

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



Thayana Calixto de Carvalho

Câncer colorretal: estudo do efeito idade-período-coorte na incidência em quatro regiões
da América Latina

Rio de Janeiro

2019

Thayana Calixto de Carvalho

Câncer colorretal: estudo do efeito idade-período-coorte na incidência em quatro regiões da América Latina

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Ambiental.

Orientadoras: Prof^a Dra. Ilce Ferreira da Silva

Dra. Anne Karin da Mota Borges

Rio de Janeiro

2019

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

C331c Carvalho, Thayana Calixto de.
 Câncer colorretal: estudo do efeito idade-período-coorte na
 incidência em quatro regiões da América Latina / Thayana Calixto de
 Carvalho. -- 2019.
 124 f. : il. color. ; graf. ; tab.

 Orientadoras: Ilce Ferreira da Silva e Anne Karin da Mota Borges.
 Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola
 Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2019.

 1. Neoplasias Colorretais - diagnóstico. 2. Neoplasias Colorretais –
 terapia. 3. Neoplasias Colorretais - epidemiologia. 4. Efeito Idade.
 5. Efeito Período. 6. Efeito de Coortes. 7. Fatores de Risco. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.994

Thayana Calixto de Carvalho

Câncer colorretal: estudo do efeito idade-período-coorte na incidência em quatro regiões da América Latina

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Ambiental.

Aprovada em: 01/02/2019

Banca Examinadora

Dr. Adalberto Luiz Miranda Filho
International Agency for Research on Cancer, IARC

Dra. Valéria Saraceni
Prefeitura do Rio de Janeiro - Secretaria Municipal de Saúde

Prof.^a Dra. Sabrina da Silva Santos
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Dra. Anne Karin da Mota Borges
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

Prof.^a Dra. Ilce Ferreira da Silva (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2019

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por me dar sabedoria, oportunidade de viver, paciência e fôlego a cada caminhar.

Agradeço aos meus irmãos, Bruno, Leandro e Phillipe, e principalmente aos meus pais, Maristela e Valdair, pelo exemplo de luta e dedicação, e que com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até essa etapa da minha vida.

Agradeço também a tia Lena, por toda amizade, amor, força e palavras de incentivo. Obrigada por apenas existir em minha vida.

Agradeço ao meu marido Max, meu companheiro de todas as horas, meu ponto de equilíbrio. Obrigada pelo permanente incentivo e preocupação com que sempre acompanhou este meu trabalho.

Agradeço à minha orientadora Ilce Ferreira da Silva pela grande sabedoria, paciência e principalmente por acreditar em mim, possibilitando concluir mais essa etapa da minha vida acadêmica.

Agradeço à Anne Karin da Mota Borges, que me recebeu com tanta boa vontade e carinho, mesmo em momentos difíceis de sua vida. Obrigada pela disponibilidade para caminhar ao meu lado até o fim dessa jornada.

Agradeço às minhas queridas amigas Ana Lúcia Miranda, Bruna Santos, Emanuelle Alvarenga e Michelle Viana, pelo carinho e por sempre torcerem por mim.

Não poderia deixar de agradecer aos queridos preceptores e grandes amigos Danúbia Saraiva e Leonardo Murad, por acreditarem em meu potencial e por terem me incentivado a iniciar essa jornada.

Agradeço a todos os colegas de mestrado que vivenciaram momentos de estudo e de tensão ao longo desses dois anos.

Agradeço aos professores da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca por todo conhecimento compartilhado. Em especial, à Sabrina da Silva Santos, Gina Torres Rego Monteiro e Rosalina Jorge Koifman pelos ensinamentos epidemiológicos e pelo incentivo nesta caminhada.

Agradeço à Fundação Oswaldo Cruz, em especial a Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, pela oportunidade de cursar o mestrado em uma instituição tão respeitada no país.

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que fosse possível a realização desta dissertação.

A persistência é o menor caminho do êxito.

Charles Chaplin

RESUMO

O objetivo desta dissertação foi avaliar os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento sobre a incidência do câncer colorretal em quatro regiões da América Latina. Foram elaborados dois artigos científicos. O primeiro foi um estudo ecológico de séries temporais cuja população foi composta por indivíduos com idade igual ou superior a 20 anos com diagnóstico de câncer colorretal em Cali, Costa Rica, Goiânia e Quito. A tendência da incidência foi analisada pela variação percentual anual estimada (EAPC), por meio do programa *Joinpoint Regression Program* (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA), versão 4.5.0.1. O segundo artigo foi um estudo do efeito idade-período-coorte (APC) sobre a evolução das taxas de incidência do câncer colorretal das mesmas regiões. Os modelos APC foram estimados por regressão de Poisson, por meio do *software* livre R, versão 3.5.1, pacote Epi 2.0. O primeiro artigo mostrou uma tendência de aumento da incidência do câncer colorretal, de cólon e de reto nas quatro regiões da América Latina, especialmente para o câncer de reto em homens (5,5%) e mulheres (4,6%) de Goiânia. No segundo artigo, os modelos APC mostraram um efeito de idade e coorte para ambos os sexos em todas as regiões, além de um efeito de período para homens e mulheres de Goiânia. Os achados dessa dissertação contribuíram para o entendimento de alguns aspectos epidemiológicos relacionados à evolução das taxas de incidência do câncer colorretal. O crescimento da incidência parece refletir questões pertinentes ao envelhecimento populacional, decorrente do processo de transição demográfica, e as mudanças no estilo de vida, relacionadas com o processo de globalização que vem ocorrendo ao longo das últimas décadas nessas regiões. Além disso, as diferentes estratégias adotadas por cada região para o diagnóstico e rastreamento do câncer colorretal parecem influenciar nas variações da curva de incidência desta neoplasia.

Palavras-chave: Neoplasias colorretais. Efeito idade. Efeito período. Efeito de coortes

ABSTRACT

The aim of this dissertation was to evaluate the effects of age, period, and birth cohort on the incidence of colorectal cancer in four regions of Latin America. This dissertation is composed by two articles. The first one was an ecological time-series study whose population consisted of individuals aged over 20 years with a diagnosis of colorectal cancer in Cali, Costa Rica, Goiania and Quito. Trends were assessed using the estimated annual percentage change (EAPC), utilizing Joinpoint Regression Program (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA), version 4.5.0.1. Second part was an age-period-cohort study of colorectal incidence in the same regions. The APC models were estimated using Poisson regression through free software R version 3.5.1, Package Epi 2.0. The first paper shows an increased in incidence of colorectal, colon and recto cancer in the four regions of Latin America, especially for rectal cancer in men (5.5%) and women (4.6%) from Goiania. In the second paper, a strong age and cohort effects was observed in all region, in both sexes, besides a period effect for men and women of Goiânia. Our study contributes to a better understanding the pattern of colorectal cancer epidemiology. The increase in incidence probably reflects the aging of the population and changes in lifestyle related to the process of globalization. In addition, the different strategies adopted by each regions for the diagnosis and screening of colorectal cancer may contribute to the observed regional variations.

Keywords: Colorectal neoplasms. Age effect. Period effect. Cohort effect.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Sequência adenoma-carcinoma	20
Artigo 1, Fig. 1	Tendências temporais das taxas de incidência do câncer colorretal, cólon e reto padronizadas por idade (população mundial) por 100.000 pessoas-ano em Cali e Costa Rica entre 1983 a 2012 e em Goiânia e Quito entre 1988 a 2012.....	78
Artigo 2, Fig. 1	Efeitos APC sobre a incidência do câncer colorretal em mulheres (cinza) e homens (preto) em Cali (Colômbia) de 1983 a 2012, Costa Rica de 1983 a 2011 e em Goiânia (Brasil) e Quito (Equador) de 1988 a 2012.....	98
Artigo 2, Fig. 2	Efeitos APC sobre a incidência do câncer de cólon em mulheres (cinza) e homens (preto) em Cali (Colômbia) de 1983 a 2012, Costa Rica de 1983 a 2011 e em Goiânia (Brasil) e Quito (Equador) de 1988 a 2012.....	99
Artigo 2, Fig. 3	Efeitos APC sobre a incidência do câncer de reto em mulheres (cinza) e homens (preto) em Cali (Colômbia) de 1983 a 2012, Costa Rica de 1983 a 2011 e em Goiânia (Brasil) e Quito (Equador) de 1988 a 2012..	100

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Estudos do efeito idade-período-coorte sobre a incidência de câncer de cólon e reto	49
Quadro 2.	Estudos do efeito idade-período-coorte sobre a mortalidade de câncer de cólon e reto	52

LISTA DE TABELAS

Artigo 1, Tabela 1-	ASRs e EAPC de câncer colorretal, cólon e reto por sexo em Cali (Colômbia) entre 1983 e 2012, Costa Rica entre 1983 a 2011 e em Goiânia (Brasil) e Quito (Equador) entre 1988 a 2012.....	79
Artigo 1, Tabela 2-	Tendência da incidência por localização anatômica e sexo em Cali (Colômbia) entre 1983 a 2012, Costa Rica entre 1983 a 2011 e em Goiânia (Brasil) e Quito (Equador) entre 1988 a 2012.....	80
Artigo 2, Tabela 1-	ASRs de câncer colorretal, cólon e reto por sexo em Cali (Colômbia) entre 1983 a 2012 , em Costa Rica entre 1983 a 2007, em Goiânia (Brasil) e Quito (Equador) entre 1988 a 2012.....	97
Artigo 2, Tabela 2-	Qualidade do ajuste dos modelos idade-período-coorte para incidência do câncer colorretal, câncer de cólon e câncer de reto por sexo em Cali (Colômbia) de 1983 a 2012, Costa Rica de 1983 a 2011 e Goiânia (Brasil) e Quito (Equador) de 1988 a 2012.....	101

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAPC	<i>Average Annual Percent Change</i>
ACS	<i>American Cancer Society</i>
APC	<i>Adenomatous Poliposis Coli</i>
APC	<i>Age-Period-Cohort</i>
ASR	<i>Age-Standardized Incidence Rates</i>
BRAF	<i>V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CI5	<i>Cancer Incidence in Five Continents</i>
CID	Classificação Internacional de Doença
CID-O3	Classificação Internacional de Doenças para a Oncologia, 3ª edição
CIMP	<i>CpG island methylator phenotype</i>
CIN	Instabilidade Cromossômica
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde
COX2	Ciclo-oxigenase 2
DCC	<i>Deleted in Colon Cancer</i>
DCO	<i>Death-certificate-only</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EAPC	<i>Estimated Annual Percent Change</i>
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUA	Estados Unidos da América
FAP	Polipose Adenomatosa Familiar
FCA	Focos de Criptas Aberrantes
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GIST	Tumores estromais gastrointestinais
HAP	Hisrocarboneto Aromático Policíclico
HCA	Amina Heterocíclica
HGF	<i>Hepatocyte Growth Factor</i>
HIC1	Hipermetilado em Câncer 1

HMLH1	<i>Gene Human Mut-L Homologue 1</i>
HMSH2	<i>Gene Human Mut-S Homologue 2</i>
HMSH6	<i>Gene Human Mut-S Homologue 6</i>
HNPCC	Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e estatística
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Fctor 1</i>
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
K-RAS	<i>Kristen Rat Sarcoma Viral Oncogene Homologue</i>
M/I	<i>Mortality-to-incidence ratio</i> (razão entre mortalidade e incidência)
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MMR	<i>Mismatch Repair Genes</i>
MS	Ministério da Saúde
MSI	Instabilidade de microsatélite
MV	<i>Microscopic verification</i>
MYC	<i>V-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PCG	Grupo Polycomb
PDGF	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
RCBP	Registro de Câncer de Base Populacional
RNA	Ácido Ribonucleico
SEER	<i>The Surveillance Epidemiology and End Results Program of the National</i>
SOCS1	Gene Supressor da Sinalização de Citocinas 1
SUS	Sistema Único de Saúde
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TNM	<i>Classification of malignant tumours</i> (classificação de tumores malignos)

UE	União Europeia
USPSTF	<i>United States Preventive Services Task Force</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WCRF/AICR	<i>World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
2.1	CARCINOGENESE E HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER DE CÓLON E RETO.....	19
2.2	RASTREAMENTO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	25
2.3	FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER COLORRETAL.....	31
2.3.1	O efeito da idade no risco de câncer colorretal.....	31
2.3.2	Consumo Alimentar.....	33
2.3.3	Consumo de bebida alcoólica.....	37
2.3.4	Tabagismo.....	38
2.3.5	Atividade física.....	39
2.3.6	Obesidade.....	40
2.3.7	Padrão de crescimento.....	42
2.4	DISTRIBUIÇÃO DA INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER COLORRETAL NO MUNDO.....	43
2.5	EFEITO IDADE-PERÍODO-COORTE SOBRE AS TAXAS DE INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER COLORRETAL	45
2.6	MÉTODOS DE ANÁLISE DE SÉRIES TEMPORAIS.....	55
3	JUSTIFICATIVA.....	59
4	OBJETIVOS.....	61
4.1	OBJETIVO GERAL.....	61
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	61
5	METODOLOGIA.....	62
6	ASPECTOS ÉTICOS.....	63
7	APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS.....	64
7.1	PRIMEIRO ARTIGO DA DISSERTAÇÃO.....	64
7.2	SEGUNDO ARTIGO DA DISSERTAÇÃO.....	81
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	102
	REFERÊNCIAS.....	104
	APÊNDICE A - TAXAS DE INCIDÊNCIA BRUTAS	

ESPECÍFICAS POR IDADE EM GOIÂNIA (BRASIL) ENTRE 1988 A 2012	121
ANEXO I - CLASSIFICAÇÃO TNM CÂNCER COLORRETAL (ADAPTADO DE AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER).....	122
ANEXO II- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SÉRGIO AROUCA (ENSP/FIOCRUZ).....	124

1. INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é considerado um problema de saúde pública mundial. É o terceiro tipo de câncer mais incidente no mundo e a neoplasia maligna mais comum do sistema digestivo, além de ser a segunda causa de morte relacionada ao câncer, em ambos os sexos, em todo o mundo. Para o ano de 2018, foram estimados 1.849.518 novos casos deste câncer, correspondendo a aproximadamente 10% de todas as neoplasias previstas e uma taxa de incidência de 19,7 por 100.000 pessoas-ano (BRAY et al., 2018).

As taxas de incidência do câncer colorretal variam entre as diferentes regiões do mundo (BRAY et al., 2012, 2018). As magnitudes dessa neoplasia sempre foram tradicionalmente mais altas em países desenvolvidos e industrializados, enquanto os países em desenvolvimento apresentavam menores taxas (BRAY et al., 2012, 2018; TSOI et al., 2017). No entanto, em muitos países que se transferiram para níveis mais elevados de desenvolvimento humano, a incidência do câncer colorretal vem aumentando notavelmente nos últimos 15 anos (BRAY et al., 2012; SIERRA; FORMAN, 2016a; TSOI et al., 2017). Por exemplo, na antiga Europa Oriental, no bloco comunista, que recentemente passou por uma grande transição econômica, as taxas de incidência desta neoplasia já alcançaram ou superaram as magnitudes dos países industrializados do antigo bloco ocidental (BRAY et al., 2012; CENTER et al., 2009a). Da mesma forma, evidências na literatura indicam um rápido aumento da incidência do câncer colorretal nos países da América Latina, atingindo magnitudes semelhantes a dos países desenvolvidos (BRAY et al., 2012; SIERRA; FORMAN, 2016a; TSOI et al., 2017). Segundo as estimativas da *International Agency for Research on Cancer* (IARC) a carga do câncer colorretal deve aumentar quase 80% na América Latina até o ano de 2030, sendo responsável por cerca de 150 mil novos casos e 90 mil mortes (FERLAY et al., 2015).

Essa tendência de aumento das taxas de incidência do câncer colorretal observada nos países em desenvolvimento parece ocorrer, em parte, devido a mudanças ambientais, motivadas pelo processo de globalização e transição econômica (BISHEHSARI et al., 2014; DE KOK et al., 2008; POPKIN, 2004; SIERRA; FORMAN, 2016a). Ao longo das últimas três décadas, a América Latina vem passando por um processo de transição econômica (FIDLER et al., 2017; LIZANO FAIT, 1999; ORTIZ, 2014; R; E, 2009), o que resultou em mudanças na prevalência dos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer colorretal, como a obesidade, inatividade física, tabagismo, consumo abusivo de álcool, dieta rica em carnes vermelhas e processadas e baixo consumo de frutas e vegetais (ABAR et al., 2017;

ABARCA-GÓMEZ et al., 2017; ALEXANDER et al., 2015; AMADOU et al., 2013; BOUVARD et al., 2015; EAGLEHOUSE et al., 2017; FIOLET et al., 2018; MONROE et al., 2003; MORRIS et al., 2018; POPKIN, 2004).

Os achados de alguns estudos corroboraram com esta hipótese (DE KOK et al., 2008; HUANG et al., 1999; LARSEN; BRAY, 2010; MITRY et al., 2002; NAKAJI et al., 2003), como o estudo desenvolvido por Kok e colaboradores (2008) em Singapura, onde foi observado um aumento da incidência do câncer colorretal em homens devido a um forte efeito de coorte de nascimento. Tal efeito também foi observado por Larsen e Bray (2010), que relataram que o rápido aumento da incidência do câncer colorretal verificado na Noruega, nas sucessivas gerações de homens e mulheres nascidos de 1900 a 1945, forneceu evidências convincentes de um efeito de coorte de nascimento. Em geral, os efeitos da coorte indicam uma crescente exposição a fatores de risco em sucessivas coortes de nascimento.

Outra hipótese que poderia explicar o incremento nas taxas de incidência das neoplasias malignas colorretais é o envelhecimento populacional decorrente do processo de transição demográfica (BRAY et al., 2012). O estudo da *Global Burden of Disease Cancer Collaboration* (2017) mostrou que o incremento nas taxas de incidência de câncer podem ser explicado, em parte, pelo envelhecimento populacional. Tais achados sugerem um vínculo potencial entre as mudanças biológicas dependentes da idade e o aumento concomitante do risco de câncer (HARTLEY; MARTIN; LU, 2017; HOEIJMAKERS, 2009).

Além disso, os programas de rastreio para o câncer colorretal podem influenciar nas variações das taxas de incidência desta neoplasia (BISHEHSARI et al., 2014; BRENNER et al., 2015; LIN et al., 2016), pois a curto prazo pode ser observado um incremento das taxas, por meio da maior detecção de casos prevalentes, e uma redução da incidência da doença a longo prazo pela remoção de lesões pré-malignas (CENTER et al., 2009a; CITARDA et al., 2001). No entanto, embora a maioria dos países da América Latina possuam diretrizes nacionais para o rastreamento do câncer, os programas de rastreio para esta neoplasia são desorganizados ou até inexistentes nestas regiões (NAVARRO et al., 2017; SCHREUDERS et al., 2015a).

Ademais, existem poucos estudos a respeito do padrão de evolução das taxas de incidência do câncer colorretal na América Latina, e não existem estudos que avaliaram o efeito da idade, do período e da coorte de nascimento na incidência de câncer colorretal nesta região do mundo. Desta forma, a disponibilidade de dados de incidência do câncer colorretal nas bases de dados da IARC, oriundos dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) organizados e com um período considerável de informações ininterruptas, para Cali

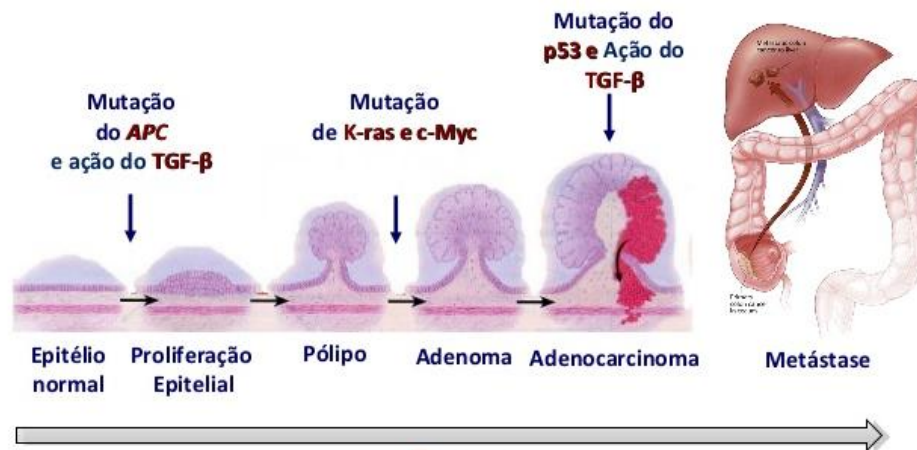
(Colômbia), Costa Rica, Goiânia (Brasil) e Quito (Equador), gerou a oportunidade de realização do presente estudo.

REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. CARCINOGENESE E HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER DE CÓLON E RETO

O câncer colorretal abrange tumores que acometem o intestino grosso e a parte final do trato gastrointestinal, ou seja, ceco, cólon ascendente, cólon transverso, cólon descendente, sigmoide e reto (NAGTEGAAL; HUGEN, 2015). Esta neoplasia se desenvolve por meio de um acúmulo sequencial de quatro ou cinco alterações genéticas e epigenéticas que levam à transformação da mucosa normal colônica para o fenótipo maligno e invasivo (FEARON, 2011; FEARON; VOGELSTEIN, 1990). Várias vias genéticas levam ao câncer colorretal, mas as principais vias descritas na literatura envolvem a instabilidade cromossômica (CIN), a instabilidade de microssatélite (MSI) e o fenótipo metilador da ilha CpG (*CpG island methylator phenotype* - CIMP) (CHURCH, 2016; DORUNDI; BANNERJEA, 2006; FEARON; VOGELSTEIN, 1990).

A via denominada como **instabilidade cromossômica** pode ser melhor caracterizada pelo modelo de sequência de adenoma-carcinoma. De acordo com este modelo, a instabilidade cromossômica é responsável por cerca de 60 a 80% das neoplasias colorretais. Normalmente se inicia como uma lesão benigna, denominada pólipó, que se desenvolve no revestimento interno do cólon ou reto e cresce lentamente, durante um período de 10 a 20 anos. O pólipó adenomatoso progride de estágios iniciais benignos até o surgimento do câncer. Esse modelo preconiza que as mutações nos genes supressores de tumor e oncogenes, que levam ao surgimento desta neoplasia, ocorrem em ordem específica: mutações no gene *adenomatous poliposis coli* (APC), hipometilação, mutação no gene *Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homologue* (K-ras), mutação do gene *deleted in colon cancer* (DCC) e, por último, mutação no gene TP53 conforme apresentado na figura-1 (CHURCH, 2016; FEARON, 2011; FEARON; VOGELSTEIN, 1990; JASS, 2007; WINAWER, 1999).



Fator de transforma o do crescimento beta (*transforming growth factor beta* - TGF- )   uma proteína que controla a prolifera o e a diferencia o celular. Atua como um fator antiproliferativo em células epiteliais normais e em estágios iniciais da onc nese. O c-myc   um proto-oncogene importante na transi o das fases $G0 \rightarrow G1 \rightarrow S$ do ciclo celular. Os efeitos induzidos por c-Myc podem ocorrer como um “oncogene primário” que   ativado por amplifica o ou transloca o; ou como efeito a jusante de outros oncogenes ativados.

Fonte: Adaptado de FEARON & VOGELSTEIN, 1990

Figura 1. Sequência adenoma-carcinoma

Conforme apresentado na sequência adenoma-carcinoma, os genes K-RAS e APC estão envolvidos em processos iniciais, como na forma o de Focos de Criptas Aberrantes (FCA) e adenomas, enquanto que o DCC e o TP53 estão envolvidos na forma o de adenocarcinomas (FEARON; VOGELSTEIN, 1990). O gene APC codifica a proteína APC de alto peso molecular que   responsável pela manuten o de níveis baixos da proteína  -catenina no núcleo, impedindo assim a transcri o de múltiplos genes pela  -catenina envolvidos na prolifera o celular. A maioria das muta o es no gene APC leva   síntese de proteínas truncadas e, portanto, inativas. Na presença de APC mutada, o complexo APC- -catenina não pode ser formado, e a  -catenina não degradada, se acumula no núcleo e promove o crescimento e invasão tumoral. A inativa o da APC foi reconhecida como uma das mais importantes altera o es genéticas na carcinogênese do câncer colorretal, e a desregula o da via de sinaliza o Wnt/ -catenina (envolvida na prolifera o e diferencia o celular) desempenha um papel essencial na tumorigênese causada por muta o es APC (AOKI; TAKETO, 2007; CHURCH, 2016; FEARON, 2011; FEARON; VOGELSTEIN, 1990).

Além da desregula o da via de sinaliza o Wnt/ -catenina, outro evento importante no desenvolvimento do câncer colorretal   a ativa o do oncogene K-ras. Eteas atuam na transdu o de sinal da membrana ao núcleo, estão envolvidas no controle da prolifera o, diferencia o e morte celular. Atuam a partir de estímulos extracelulares, como o fator de crescimento epidérmico (EGF, *Epidermal Growth Factor*), o fator de crescimento de

hepatócito (HGF, *Hepatocyte Growth Factor*), e o fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF, *Platelet-Derived Growth Factor*) (FEARON, 2011; FEARON; VOGELSTEIN, 1990). As mutações somáticas da K-ras são encontradas em aproximadamente 40% dos cânceres colorretais e induzem a fosforilação da enzima guanina difosfato levando à ativação contínua da sinalização da via *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) estimulando ainda mais a proliferação, contribuindo para evolução do adenoma inicial para um adenoma intermediário (CHURCH, 2016; FEARON; VOGELSTEIN, 1990; WOOD et al., 2007).

Após a instalação do adenoma intermediário por mutação K-RAS, a evolução para adenoma tardio se dá por perda do gene DCC no cromossomo 18q. O DCC é um gene supressor de tumor que controla o crescimento celular, portanto, a perda de função desse gene compromete seriamente a capacidade de adesão celular e vai afetar os estágios tardios da sequência adenoma-carcinoma, ou seja, crescimento, invasão e metástase (FEARON; VOGELSTEIN, 1990). Já o gene TP53, localizado no braço curto do cromossomo 17, é um gene supressor tumoral clássico. Considerado o “guardião do genoma”, ele age na regulação do desenvolvimento e crescimento celular, codificando uma proteína que tem a característica de ser expressa quando o DNA sofre algum tipo de dano. Deste modo, a proteína p53 se liga ao local danificado do DNA e interrompe as células na fase G do ciclo celular e ativa mecanismos de reparo do DNA ou mesmo de apoptose. A perda desta função em um tecido em hiperproliferação acarretará num acúmulo de mutações cromossomiais. Mutações do gene TP53 são encontradas em cerca de 75% dos carcinomas colorretais, e estão associadas a tumores avançados e invasivos (CHURCH, 2016; FEARON, 2011; FEARON; VOGELSTEIN, 1990; ZORATTO et al., 2014). Apesar desta sequência de mutações ocorrer na maior parte dos casos, o acúmulo destas é mais importante para o processo de carcinogênese do que a ordem de ocorrência (FEARON; VOGELSTEIN, 1990).

Um segundo caminho de desenvolvimento do câncer colorretal caracteriza-se pela via de **instabilidade de microssatélites**. Os microssatélites são regiões de sequência repetitiva de par de bases de DNA. A instabilidade desses microssatélites é fruto da inativação das proteínas de reparo do DNA gerando um acúmulo de erros nessa região. Seis genes relacionados com o reparo do DNA estão envolvidos no *mismatch repair genes* (MMR), tais como: hMLH1 (*Gene Human mut-L Homologue 1*), hMSH2 (*Gene Human mut-S Homologue 2*), hMSH6 (*Gene Human mut-S Homologue 6*). Cerca de 15% das neoplasias colorretais apresentam instabilidade de microssatélites (CHURCH, 2016; DORUNDI; BANNERJEA, 2006; PINHEIRO et al., 2010).

Outra alteração que pode ocorrer durante o processo de carcinogênese colorretal é o **fenótipo metilador da ilha CpG**. Clusters densos de dinucleótidos CpG, denominados ilhas de CpG, são encontrados nas regiões promotoras de aproximadamente 50% de todos os genes (CHURCH, 2016; FEARON, 2011). Genes supressores de tumores podem ser “silenciados” por hipermetilação das ilhas de CpG e, conseqüentemente, refletir um mecanismo epigenético que suprime sua expressão gênica, levando ao desenvolvimento do câncer (FEARON, 2011; LEGGETT; WHITEHALL, 2010). As lesões precursoras do câncer colorretal com fenótipo metilador da ilha CpG mostram uma histologia distinta dos adenomas clássicos, e foram associadas a uma maior incidência de pólipos serrilhados e adenomas serrilhado sésil (CHURCH, 2016; LEGGETT; WHITEHALL, 2010).

As diferentes vias moleculares de carcinogênese vão determinar diferenças na morfologia e histopatologia, e conseqüentemente diferentes fenótipos, prognóstico e opções de tratamento do câncer colorretal (NAGTEGAAL; HUGEN, 2015; WHO et al., 2000). A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica esta neoplasia em muitas variantes histológicas como, carcinomas, carcinoides, lipoma, leiomioma, tumor estromal gastrointestinal, leiomiosarcoma, angiosarcoma, sarcoma de kaposi, melanoma maligno e linfoma (WHO et al., 2000). No entanto, os tipos histológicos atualmente definidos não discriminam prognóstico de modo independente do estadiamento na maioria dos cânceres colorretais. (WORTHLEY et al., 2007).

Estima-se que mais de 90% das neoplasias colorretais são adenocarcinomas provenientes de células epiteliais da mucosa colorretal (WHO et al., 2000). Os adenocarcinomas produzem glândulas anormais que se infiltram na submucosa, camada muscular e nos tecidos circundantes (extramuros). Na submucosa, o tumor pode infiltrar vasos linfáticos e assim se espalhar para os linfonodos, ou ganhar a corrente sanguínea e desenvolver metástases à distância (FLEMING et al., 2012). A classificação histológica desse tumor é baseada no desvio do tecido glandular normal (grau diferencial), e podem ser denominados como adenocarcinomas bem diferenciado (> 95% do tumor é formador de glândulas); moderadamente diferenciados (50-95% do tumor é formador de glândulas) e pouco diferenciado (<50% tumor é formador de glândulas) (FLEMING et al., 2012; NAGTEGAAL; HUGEN, 2015; WHO et al., 2000). Nos EUA a maioria dos adenocarcinomas colorretais (cerca de 70%) é diagnosticado como moderadamente diferenciado, enquanto, bem e pouco diferenciados representam 10% e 20%, respectivamente (FLEMING et al., 2012).

Cerca de 10% das neoplasias colorretais são compostas por tumores carcinoides, linfomas colorretais, e tumores estromais gastrointestinais (GISTs) (FLEMING et al., 2012). Os tumores carcinoides começam a partir de células produtoras de hormônios específicos no intestino. Os linfomas são neoplasias de células do sistema imunológico que geralmente começam nos gânglios linfáticos, mas também podem começar no cólon, reto ou outros órgãos (ACS, 2017a). Os GISTs começam a partir de células especializadas na parede do cólon, chamadas células intersticiais de Cajal, e alguns deles não são cancerígenos (benignos). Estes tumores podem ser encontrados em qualquer parte do trato digestivo, mas não são comuns no cólon (ACS, 2017a). Os sarcomas podem começar nos vasos sanguíneos, camadas musculares ou outros tecidos conjuntivos na parede do cólon e do reto. Contudo, os sarcomas do cólon ou do reto são raros (ACS, 2017a).

Quando ainda está em fase precoce de desenvolvimento, o câncer colorretal geralmente não apresenta sintomas, e é por isso que o rastreamento é tão importante. Quando não há intervenção em nenhuma das etapas iniciais no processo de desenvolvimento do câncer colorretal, o tumor cresce e começam a surgir os sinais e sintomas desta doença. Tais sinais e sintomas dependem da localização do tumor. Entre os sinais e sintomas causados por tumores que acometem o lado direito podemos destacar a presença de massa na fossa ilíaca direita, anemia, perda ponderal, obstrução intestinal e apendicite em lesões cecais. Já as lesões do lado esquerdo podem provocar sangramento ou perda de muco pelo reto, alteração do hábito intestinal, dor na parte inferior do abdômen, obstrução intestinal, tenesmo ou dor retal em lesões retais (DORUNDI; BANNERJEA, 2006).

À medida que evolui, o câncer colorretal é classificado em estádios, definidos a partir do Tamanho (T) do tumor, presença de linfonodos (N) e presença de metástase (M) (Anexo1). Este sistema de classificação TNM foi estabelecido pela *American Joint Committee on Cancer* e se constitui em um sistema anatômico que registra a extensão regional primária e nodal do tumor e a ausência ou presença de metástases. As pontuações T, N e M são combinadas para atribuir o estadiamento do câncer. Para esta neoplasia, o sistema é aplicável apenas para o tipo histológico carcinoma, e o estadiamento varia do estágio 0 (carcinoma in situ) a IV, e alguns dos estágios têm subetapas com as letras A, B e C (Anexo-1) (NCCN, 2017).

Está bem estabelecido na literatura que o estadiamento ao diagnóstico é o fator prognóstico mais importante do câncer colorretal. Desta forma, a sobrevida global em 5 anos desta neoplasia varia de 50% nos países em desenvolvimento a 69% nos países desenvolvidos, enquanto a sobrevida global em 10 anos varia em torno de 58% nos países

desenvolvidos (ALLEMANI et al., 2018; FRIEDEL et al., 2009; GUNDERSON et al., 2010; LINHARES et al., 2015; MILLER et al., 2016). Embora, em indivíduos diagnosticados com doença in situ, a sobrevida em 5 anos gire em torno de 90%, apenas 39% dos pacientes com câncer colorretal são diagnosticados neste estadiamento. Por outro lado, em pacientes com diagnóstico de doenças regionais ou com metástase à distância a sobrevida diminui para 71% e 14%, respectivamente (DESANTIS et al., 2014; GUNDERSON et al., 2010; MILLER et al., 2016). O câncer retal é diagnosticado mais frequentemente em um estágio inicial do que o câncer de cólon (43% vs 38%), provavelmente devido ao aparecimento mais precoce dos sintomas. Este fator provavelmente afeta a sobrevida global em 5 anos, que é ligeiramente maior para o câncer retal (67%) quando comparada com o câncer de cólon (64%) (ACS, 2017b; ALLEMANI et al., 2018; DESANTIS et al., 2014; MILLER et al., 2016).

O câncer colorretal divide-se basicamente em dois grandes grupos: esporádico e familiar. No câncer colorretal familiar o risco está associado à transmissão genética dentro da família. ou seja, aqueles que têm familiares com história de câncer colorretal, câncer de ovário, endométrio ou mama e algumas síndromes hereditárias (HARDY; MELTZER; JANKOWSKI, 2000). As síndromes familiares reconhecidas representam cerca de 5% desta neoplasia e as mais comuns são Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) e Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose (HNPCC). Os pacientes com essas síndromes geralmente têm uma história familiar de câncer colorretal em idade precoce (ANDERSEN; HOLST; VOGEL, 2013; HARDY; MELTZER; JANKOWSKI, 2000). O câncer colorretal esporádico tem caráter não familiar, onde a ação de agentes cancerígenos atuando cronicamente sobre a mucosa intestinal aumenta o risco da doença, e estima-se que 85% desta neoplasia se desenvolvem desta forma (BROSENS; OFFERHAUS; GIARDIELLO, 2015). Os fatores de risco que mais influenciam o surgimento de casos esporádicos de câncer intestinal são idade acima de 50 anos, fatores dietéticos e de estilo de vida (HARDY; MELTZER; JANKOWSKI, 2000; JOHNSON et al., 2013).

Além disso, a doença inflamatória intestinal (Retocolite ulcerativa e doença de Crohn) é amplamente conhecida como um dos importantes fatores de risco que levam ao desenvolvimento do câncer colorretal (ITZKOWITZ, 2017; KIM; CHANG, 2014). Assim, a neoplasia maligna colorretal associada à doença inflamatória intestinal é uma consequência de episódios sequenciais de alteração genômica (DULAI; SANDBORN; GUPTA, 2016a; ITZKOWITZ, 2017; KIM; CHANG, 2014; MOSHER et al., 2018) e múltiplas vias inter-relacionadas, incluindo resposta imune por mediadores inflamatórios da mucosa, estresse oxidativo e microbiota intestinal, estão envolvidas em sua carcinogênese (KIM; CHANG,

2014; MOSHER et al., 2018). Pacientes com doença inflamatória intestinal apresentam um risco 2,9 vezes (IC 95%: 1,8-4,8) maior de desenvolver câncer colorretal quando comparados com a população geral (DULAI; SANDBORN; GUPTA, 2016b; JOHNSON et al., 2013; ULLMAN; ITZKOWITZ, 2011). No entanto, nem todos os indivíduos com retocolite ulcerativa e doença de Crohn evoluem necessariamente para um quadro de câncer colorretal. Assim, outros fatores atuam nesses indivíduos modulando o risco de evolução dessas lesões para o câncer, tais como longa duração da doença (especialmente > 10 anos), doença extensiva, displasia, presença de colangite esclerosante primária, história familiar de câncer colorretal e pólio adenomatoso convivente (DULAI; SANDBORN; GUPTA, 2016b, 2016b; HARDY; MELTZER; JANKOWSKI, 2000).

2.2. RASTREAMENTO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O curso lento do crescimento do pólio pré-maligno para o câncer invasivo proporciona uma oportunidade única para a prevenção e detecção precoce do câncer colorretal. O rastreamento ajuda a prevenir o câncer colorretal por meio da detecção e remoção de pólios pré-maligno, permitindo a detecção desta neoplasia na fase inicial, quando o tratamento geralmente é bem-sucedido. Como resultado, o rastreamento reduz a mortalidade por câncer colorretal tanto pela diminuição da incidência da doença, quanto pelo aumento da probabilidade de sobrevivência em função da detecção em estádios mais precoces (ACS, 2018; BRENNER et al., 2016; GIORGI ROSSI et al., 2015a; IARC, 2018a; ZHANG et al., 2017).

De acordo com as diretrizes internacionais da *American Cancer Society* (ACS) e da *European Society for Medical Oncology* (ESMO), os exames de rastreamento são indicados de acordo com o risco pessoal da doença (ACS, 2018; LABIANCA et al., 2013; SCHMOLL et al., 2012). Os indivíduos classificados como de médio risco são aqueles acima de 50 anos de idade que não apresentam sintomas, não são portadores de doença inflamatória ou não possuem história familiar de câncer colorretal, mama e/ou endométrio. No entanto, os indivíduos que fazem parte do grupo de risco aumentado e alto risco apresentam características específicas, tais como história pessoal de câncer colorretal ou pólios adenomatosos, história pessoal de doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa ou doença de Crohn), história familiar de câncer colorretal ou pólios, história familiar conhecida de síndrome de câncer colorretal hereditária, como Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) ou

síndrome de Lynch (Câncer Colorretal Hereditário sem Polipose - HNPCC) (ACS, 2018; LABIANCA et al., 2013).

Segundo a OMS, o rastreamento pode ser oferecido de três formas diferentes. A primeira é o **rastreamento organizado**, que é dispensado por meio de planejamento ativo a pessoas convidadas da população geral de faixa etária pré-definida, em uma frequência pré-estabelecida. A segunda forma é o **rastreamento seletivo**, que é oferecido para um subgrupo já identificado como de maior risco de ter a doença. A terceira forma é o **rastreamento oportunístico**, que é oferecido de modo oportuno, ao indivíduo que por outras razões procura os serviços de saúde (WHO, 2017).

Dentre os diferentes métodos que podem ser utilizados para o rastreamento do câncer colorretal encontram-se a colonoscopia, a colonografia tomográfica computadorizada, a sigmoidoscopia flexível, o enema de bário com duplo contraste, o teste imuno-histoquímico fecal, o exame de sangue oculto nas fezes e o teste de DNA em fezes. As vantagens da colonoscopia incluem alta sensibilidade para câncer e todas as classes de lesões pré-malignas, sessão única de diagnóstico e tratamento e longos intervalos entre exames (10 anos) em indivíduos com exames normais. As desvantagens da colonoscopia incluem a necessidade de preparo intestinal, maior risco de perfuração em relação aos outros exames de rastreamento, maior risco de pneumonia por aspiração (particularmente quando o procedimento é realizado com sedação profunda), um pequeno risco de lesão esplênica que requer esplenectomia e um maior risco de sangramento pós-procedimento (BRENNER; STOCK; HOFFMEISTER, 2014; GIORGI ROSSI et al., 2015a; IARC, 2018a; REX et al., 2017).

A colonografia tomográfica é uma técnica de visualização do cólon que envolve a obtenção de imagens bidimensionais de alta resolução através de aparelhos de tomografia computadorizada helicoidal multi-corte. As vantagens incluem um menor risco de perfuração em comparação com a colonoscopia e sensibilidade de 82 a 92% para adenomas ≥ 1 cm de tamanho. As desvantagens incluem a necessidade de realização de preparo intestinal (IARC, 2018a; REX et al., 2017; ZHANG et al., 2017). A sigmoidoscopia flexível é um exame usado para avaliar a parte inferior do intestino grosso. As vantagens da sigmoidoscopia flexível incluem redução de custos e riscos quando comparada com a colonoscopia, o preparo intestinal mais simples e não há necessidade de sedação. Entre as desvantagens podemos citar o menor benefício na proteção contra o câncer de cólon direito em comparação com o nível de proteção alcançado pela colonoscopia (IARC, 2018a; REX et al., 2017).

Enema de bário com duplo contraste é um exame radiológico em que o ar é injetado após a remoção do bário previamente introduzido no cólon por via baixa, o que faz que as

lesões sejam evidenciadas pelo bário (contraste) que ficou retido. Foi considerado o método de escolha para a investigação das lesões do intestino grosso, mas atualmente, por ser um exame complexo seu uso é bastante restrito (IARC, 2018a; REX et al., 2017). O teste imuno-histoquímico fecal tem como vantagem a sua natureza não invasiva, sua sensibilidade e baixo custo. Entre as desvantagens incluem a necessidade de testes repetidos e pouca ou nenhuma sensibilidade para lesões serrilhadas (GIORGI ROSSI et al., 2015a; IARC, 2018a; REX et al., 2017).

A pesquisa de sangue oculto nas fezes baseia-se na atividade pseudoperoxidase que a porção da hemoglobina exerce, causando a oxidação de um composto fenólico (ácido alfa-guaiacônico) pela ação do peróxido de hidrogênio da solução de desenvolvimento, formando uma estrutura quinona. Esta reação química torna-se visível pelo aparecimento da cor azul ou azul esverdeada, dentro de 30 segundos, se houver presença de sangue nas fezes (IARC, 2018a; SENZOLO et al., 2006). O teste de DNA em fezes analisa as seções anômalas do DNA das células do câncer ou do pólipó presentes nas fezes. Este teste inclui a maior sensibilidade de tempo único para rastreamento do câncer colorretal e a principal desvantagem é uma redução substancial na especificidade (ALTOBELLI et al., 2014; IARC, 2018a; REX et al., 2017).

Existem grandes diferenças no estado de implementação dos programas de rastreamento do câncer colorretal, e apenas uma pequena proporção da população tem acesso a esse serviço (BRENNER; STOCK; HOFFMEISTER, 2014). Tais diferenças podem ser atribuídas à variação na incidência do câncer colorretal no mundo, recursos econômicos, infraestrutura dos serviços de saúde, disponibilidade de registro de câncer, entre outros (SCHREUDERS et al., 2015a). A União Europeia (UE) aprovou em dezembro de 2003 as diretrizes Europeias para Garantia da Qualidade em Rastreio e o Diagnóstico do Câncer Colorretal, e recomenda desde então que seus estados membros adotem a prática do rastreamento populacional para esta neoplasia. Atualmente a UE recomenda a realização de pesquisa de sangue oculto nas fezes na população alvo entre 50 e 74 anos anualmente e a colonoscopia é indicada para pacientes entre 50 e 74 anos, com intervalo de 10 a 20 anos entre cada exame sem alterações, sendo também descontinuada após os 74 anos de idade (EUROPEAN COMMISSION, 2018; SANTA HELENA et al., 2017).

Desde então, vários países da UE já implementaram ou estão adotando novos programas de rastreamento do câncer colorretal. No ano de 2015, 24 dos 28 países da comunidade já haviam estabelecido ou estavam em processo de concretizar um rastreio organizado ou oportunista para o câncer colorretal, (ALTOBELLI et al., 2014; NAVARRO et

al., 2017; SCHREUDERS et al., 2015a). Por exemplo, em 2015, a Finlândia, França, Eslovênia e Reino Unido concluíram a implementação de programas de rastreamento organizado, enquanto na Bélgica, Países Baixos, Dinamarca, Irlanda, Itália, Malta, Polônia e Espanha, os programas estavam em processo de implementação. Já a Noruega, Portugal e Suécia estavam em fase piloto de implementação do programa. Em contrapartida, outros países, incluindo a Eslováquia, com a maior taxa de incidência de câncer colorretal na Europa, não possuem um programa nacional de rastreio (NAVARRO et al., 2017).

Na América do Norte, várias diretrizes canadenses e norte-americanas recomendam que a maioria dos indivíduos com idades compreendidas entre os 50 e os 74 anos realizem o rastreamento para o câncer colorretal. A Associação Canadense de Gastroenterologia recomenda que os indivíduos de risco médio com mais de 50 anos de idade realizem o exame de sangue oculto nas fezes a cada dois anos e colonoscopia a cada dez anos. Semelhante ao que é preconizado no Canadá, a *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) recomenda o rastreamento por meio de exames de sangue oculto nas fezes bienalmente, sigmoidoscopia ou colonoscopia em adultos entre 50 e 75 anos a cada dez anos (DECKER; SINGH, 2014; SCHREUDERS et al., 2015a). Nos Estados Unidos da América (EUA), os programas de rastreamento são oferecidos de forma oportunista, no entanto, a qualidade do suporte oferecido pelas Sociedades Nacionais de Gastroenterologia influencia de maneira significativa a considerável taxa de adesão ao rastreamento neste país (DECKER; SINGH, 2014; NAVARRO et al., 2017; SCHREUDERS et al., 2015a; USPSTF et al., 2016). Enquanto isso no Canadá, as 10 províncias já possuem ou estão em fase de implantação de programas de rastreamento organizado. No entanto, seus três territórios (*Yukon, Territórios do Noroeste, Nunavut*) ainda não adotaram essa estratégia. Desafios especiais enfrentados por estes territórios incluem a falta de recursos/instalações e uma baixa densidade populacional em vastas áreas (SCHREUDERS et al., 2015a; SINGH et al., 2015).

Embora numerosos países da América do Sul tenham diretrizes nacionais para o rastreamento do câncer colorretal, poucos programas nacionais de triagem foram implementados. Como resultado, os pacientes são diagnosticados em estadiamento avançado (NAVARRO et al., 2017; SCHREUDERS et al., 2015a; SIERRA; FORMAN, 2016a). Entre os países que implementaram programas de rastreamento organizado podemos citar Uruguai, Argentina e Chile. O Uruguai instituiu uma política nacional de detecção do câncer colorretal desde 1998, a qual inclui triagem anual para indivíduos assintomáticos com idade entre 50-70 anos por pesquisa de sangue oculto nas fezes com acompanhamento de casos positivos por colonoscopia (FENOCCHI et al., 2006; SIERRA; FORMAN, 2016a). A Argentina introduziu

em 2013 uma política nacional de prevenção e detecção precoce que busca incluir o gerenciamento e o acompanhamento do câncer colorretal entre as populações de alto risco e estabelecer um programa nacional de rastreamento com base no exame de pesquisa de sangue oculto nas fezes (SIERRA; FORMAN, 2016a). No Chile, o programa foi introduzido no período de 2007 a 2009 e tem como população alvo indivíduos assintomáticos com idade igual ou superior a 50 anos (NAVARRO et al., 2017).

Entre os países da América Latina que ainda não implementaram um programa nacional de rastreio podemos citar a Colômbia, Costa Rica e Equador (EL MINISTERIO, 2012; INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, 2018; MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA, 2017; MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL, 2012). Contudo, a Colômbia em seu Plano Nacional para o Controle do Câncer (2018) adotou como meta a implementação de um programa de rastreamento do câncer colorretal com início no ano de 2013; enquanto no Equador, no ano de 2014 um programa piloto de rastreamento para esta neoplasia foi desenvolvido no hospital "Pablo Arturo Suárez" em conjunto com o Ministério da Saúde Pública do país (MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA, 2017).

No Brasil, a política nacional de atenção oncológica do Ministério da Saúde (MS) preconiza o rastreamento organizado de câncer apenas para os tumores de colo uterino e mama feminina, sendo contemplados nos diversos instrumentos de gestão pactuados entre as três esferas de gestão do SUS. Embora ainda não exista uma política definida para rastreio do câncer colorretal no Brasil, o Ministério da Saúde recomenda que pessoas com mais de 50 anos devam se submeter, anualmente, à pesquisa de sangue oculto nas fezes. Caso o resultado seja positivo, é recomendada a realização de colonoscopia ou retossigmoidoscopia (INCA, 2011a).

As evidências mostram que a implantação de programas de rastreamento pode diminuir a incidência e a mortalidade do câncer colorretal, através de uma variedade de estratégias (GOPAL, 2016; HOLME et al., 2014; USPSTF et al., 2016). Uma revisão sistemática realizada por Holme (2013) analisou nove estudos de intervenção randomizados e observou efeitos benéficos do rastreamento tanto na incidência quanto na mortalidade por câncer colorretal. Quatro ensaios que avaliaram o impacto da utilização do teste de sangue oculto nas fezes como forma de rastreamento revelaram uma redução de 14% e 5% na mortalidade e incidência, respectivamente, sugerindo que a detecção precoce desta neoplasia é o principal fator responsável por tal redução (HOLME et al., 2013). Ademais, os autores avaliaram cinco ensaios que demonstraram uma redução de 28% na mortalidade e de 18% na

incidência quando a sigmoidoscopia foi utilizada como método de rastreamento (HOLME et al., 2013).

Um ensaio clínico randomizado realizado na Noruega com 100.210 indivíduos com idade entre 50 e 64 anos, verificou que o uso da sigmoidoscopia flexível como método de rastreio do câncer colorretal reduziu a incidência e a mortalidade desta neoplasia em 20% e 27%, respectivamente, durante o período de 1999 a 2011 (HOLME et al., 2014). Três outros grandes ensaios randomizados que utilizaram sigmoidoscopia flexível, com duração comparável de acompanhamento, obtiveram resultados semelhantes. No Reino Unido e Itália, participantes de 55 a 64 anos foram submetidos ao exame de rastreio, e foi observada uma redução de 23% e 18%, respectivamente, na incidência de câncer colorretal; enquanto a mortalidade apresentou uma redução de 31% no Reino Unido e 22% na Itália (ATKIN et al., 2010; SEGNET et al., 2011). Nos EUA, o estudo que incluiu participantes com idade entre 55 e 74 anos e ofereceu rastreio por meio de sigmoidoscopia flexível em 2 ocasiões, relatou uma redução de 21% na incidência de câncer colorretal e um decréscimo de 26% na mortalidade por esta neoplasia (SCHOEN et al., 2012).

Embora tenha sido observado estabilização/redução das taxas de incidência de câncer colorretal na faixa etária de 50 a 74 anos, existem evidências de aumento da incidência desta neoplasia em grupos etários mais jovens (20-49 anos de idade), onde o rastreio de rotina não é recomendado atualmente (GANDHI et al., 2017; GOPAL, 2016; SIEGEL et al., 2017a). Um estudo realizado por Siegel (2017b) nos EUA, demonstrou que em contraste com as desacelerações entre indivíduos idosos, as taxas de incidência de câncer colorretal em adultos com idade inferior a 50 anos aumentou 2% entre 2000 e 2013 (variando de 5,9 por 100.000 pessoas-ano em 2000 a 7,2 por 100.000 pessoas-ano em 2013), e esse aumento também foi relatado em outros países de alta renda, incluindo a Noruega, Austrália e Canadá (LARSEN; BRAY, 2010; YOUNG et al., 2015; ZHOU et al., 2015).

Desta forma, os programas de rastreio podem ter influência no efeito da idade (subpopulação de risco), no efeito de período (aumento da incidência devido à disseminação do rastreamento) e no efeito da coorte de nascimento sobre taxas de incidência (GANGNON et al., 2015). Contudo, a fragilidade dos serviços de saúde nos países em desenvolvimento pode afetar as taxas de incidência e mortalidade, em consequência da dificuldade de acesso para detecção precoce e tratamento adequado (DOUBENI et al., 2012; SHAH et al., 2012). Tal fragilidade pode ser responsável, em parte, pelas disparidades observadas na variação da curva de incidência do câncer colorretal entre os países com diferentes níveis de desenvolvimento humano.

O diagnóstico do câncer colorretal em fases iniciais do seu desenvolvimento ocasionou uma mudança drástica no prognóstico e na possibilidade de tratamento conservador (COPPEDÈ et al., 2014; JAPANESE SOCIETY FOR CANCER OF THE COLON AND RECTUM et al., 2015). A escolha do tratamento depende principalmente do tamanho, localização e extensão do tumor, bem como dos riscos e benefícios associados a cada tratamento (ACS, 2017a). A maioria das pessoas com câncer de cólon realizará algum tipo de cirurgia para remover o tumor. A quimioterapia adjuvante também pode ser utilizada e a radioterapia é usada com menor frequência. No câncer de reto, a cirurgia é o principal tratamento e muitas vezes é acompanhada de quimioterapia e radioterapia antes e/ou após a cirurgia para reduzir o risco de disseminação e recorrência (ACS, 2017a)

2.3.FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER COLORRETAL

O *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer* (WCRF/AICR) publicaram recentemente que dentre o vasto conjunto de fatores de risco para o câncer colorretal esporádico existente na literatura, as mais fortes evidências falam a favor da idade, do consumo de determinados alimentos (ex. fibras, laticínio e carne vermelha), hábitos de vida (ex. consumo de álcool, tabagismo, prática de atividade física) e padrão de crescimento (ex. gordura corporal e altura) (IARC, 2018b; WCRF; AICR, 2017). Além desses fatores, a IARC publicou que existem fortes evidências de que a radiação X e radiação gama estão associadas ao câncer colorretal em humanos; e que existem evidências limitadas em humanos quanto à associação entre a exposição ao amianto ou ao *Schistosoma japonicum* e o câncer colorretal (IARC, 2018b).

2.3.1 O efeito da idade no risco de câncer colorretal

A incidência de câncer associada à idade tem sido fundamental para os diversos estágios do conceito de carcinogênese (MOOLGAVKAR; LUEBECK, 1992). A inclinação (variação) da curva de incidência associada à idade é informativa do número de estágios discretos ou eventos mutacionais requeridos para a manifestação do tumor. O pico da taxa de incidência em certa idade e a tendência de queda em idades mais avançadas pode significar a existência de uma subpopulação de risco, cessação de uma exposição ou o desaparecimento de células alvo.

No que se refere ao câncer colorretal, existem evidências de que a probabilidade de desenvolver esta neoplasia cresce progressivamente a partir dos 40 anos de idade, aumentando acentuadamente após os 50 anos (ARNOLD et al., 2017; CHAUVENET et al., 2011; SIEGEL et al., 2017b). Mais de 90% dos casos de câncer colorretal ocorrem em pessoas de 50 anos ou mais, com idade média ao diagnóstico de 67 anos (BLACKS; MALES, 2007; HAGGAR; BOUSHEY, 2009). Um estudo realizado nos EUA verificou que o câncer colorretal é mais frequentemente diagnosticado em adultos entre 65 e 74 anos e a idade média de morte por esta neoplasia é de 68 anos (USPSTF et al., 2016). Esse mesmo padrão foi observado na população chinesa, onde um estudo que avaliou a tendência da incidência do câncer colorretal verificou um aumento importante das taxas de incidência desta neoplasia com o avançar da idade, especialmente após 40 ou 45 anos e atingiu o pico na faixa etária de 80-84 (LIU et al., 2015).

A razão para o crescimento acentuado nas taxas de incidência do câncer colorretal em grupos etários mais velhos pode ser parcialmente explicada pelo efeito do acúmulo de exposições ao longo da vida (CHRISTENSEN et al., 2009). Dada a ampla gama de exposições potenciais a diversos agentes carcinogênicos e a importância do tempo de exposição, não é surpreendente que as exposições ao longo da vida possam afetar o risco de desenvolvimento de câncer (BEN-SHLOMO; KUH, 2002). Fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de doenças podem se acumular gradualmente ao longo da vida, de modo que, à medida que o número e/ou a duração das exposições aumentam, aumentam consequentemente os danos acumulados nos sistemas biológicos (BEN-SHLOMO; KUH, 2002; MCCARRON et al., 1999).

Outra hipótese que poderia explicar o aumento nas taxas de incidência desta neoplasia em pessoas mais velhas é o processo de envelhecimento fisiológico. Existem evidências de que os defeitos epigenéticos relacionados à idade são comumente observados no processo de carcinogênese, sugerindo um vínculo potencial entre as mudanças biológicas dependentes da idade e o aumento concomitante do risco de câncer observado na população idosa (HARTLEY; MARTIN; LU, 2017; HOEIJMAKERS, 2009). Entre os principais defeitos podemos citar mudanças globais na cromatina, expressão gênica alterada, acúmulo de mutações e instabilidade genômica geral (AHUJA et al., 1998). Certos eventos de hipermetilação específicos em genes promotores envolvidos no envelhecimento também são observados durante a formação do tumor, e incluem padrões de hipermetilação de genes supressores de tumores, como os genes supressor da sinalização de citocinas 1 (SOCS1), hipermetilado em câncer 1 (HIC1), adenomatosis polipose coli (APC) e um conjunto de genes

do grupo Polycomb (PcG). O silenciamento epigenético desses genes geralmente precedem muitos dos eventos de transformação que dão origem ao câncer (AHUJA et al., 1998; HOEIJMAKERS, 2009). Além das mudanças epigenéticas, a senescência também destaca-se como um importante vínculo entre envelhecimento e câncer. Embora a senescência tenha sido reconhecida como um mecanismo supressor de tumor devido ao seu forte poder antiproliferativo, evidências emergentes sugerem que, como o número de células senescentes aumenta com a idade, o microambiente torna-se propício tanto para a iniciação como para a progressão do tumor (HARTLEY; MARTIN; LU, 2017; HOEIJMAKERS, 2009; LASRY; BEN-NERIAH, 2015).

Desta forma, a transição demográfica provoca mudanças importantes nas estruturas populacionais, com redução das taxas de fecundidade e aumento da expectativa de vida. (SAAD, 2011). Ao mesmo tempo que o aumento da expectativa de vida nas últimas décadas tenha sido uma conquista notável, trouxe consigo desafios para a saúde global, principalmente devido ao aumento da incidência de câncer entre os idosos (BRAY et al., 2012). A Organização das Nações Unidas (ONU) prevê que a população global atinja 8,3 bilhões de pessoas até 2030 e o efeito do aumento do envelhecimento da população será maior em países de baixa e média renda. Estas mudanças se traduzem em uma carga global prevista de 20 milhões de novos casos de câncer até 2030 (UNITED NATIONS, 2017).

2.3.2. Consumo Alimentar

A relação alimentação e câncer apresenta uma complexidade de fatores que dificultam sua compreensão, no entanto, estudos epidemiológicos corroboram a associação de fatores dietéticos com a proteção contra o câncer colorretal e também com a promoção da carcinogênese desta neoplasia (JOHNSON et al., 2013). Entre os fatores dietéticos identificados que podem diminuir o risco de desenvolvimento de câncer colorretal estão grãos integrais; alimentos contendo fibra dietética; laticínios e suplementos de cálcio; enquanto o consumo de carnes vermelhas e processadas está associado ao aumento do risco desta neoplasia (WCRF; AICR, 2017).

O efeito protetor da fibra dietética sobre o risco de câncer colorretal é bem estabelecido na literatura. A fibra dietética é a parte comestível das plantas ou carboidratos análogos que são resistentes à digestão e à absorção no intestino delgado, com fermentação completa ou parcial no intestino grosso, formando ácidos graxos de cadeia curta, como acetato, butirato e propionato (ANDERSEN; HOLST; VOGEL, 2013). Estudos experimentais

demonstraram que um dos efeitos protetores da fibra é a ação antiproliferativa do butirato. Além disso, podemos citar outros mecanismos como a redução do tempo de trânsito intestinal e aumento das fezes, diminuindo o tempo de contato de potenciais fatores carcinogênicos com a mucosa intestinal e uma redução da síntese de ácidos biliares secundários. Além de tudo, dietas com alto teor de fibra também reduzem a resistência à insulina, que é um fator de risco para o câncer colorretal (BIRT; PHILLIPS, 2014; HARDY; MELTZER; JANKOWSKI, 2000; JOHNSON et al., 2013; WCRF; AICR, 2017). A WCRF/AICR emitiu no seu último relatório, construído a partir de evidências científicas, que o consumo de 10 gramas de fibra dietética por dia reduz o risco de câncer colorretal em 10% (IARC; VAINIO, 2003; WCRF; AICR, 2017).

Os grãos integrais são fontes ricas de carboidratos fermentáveis, incluindo fibras dietéticas, e podem reduzir o risco de câncer colorretal através dos mecanismos expostos anteriormente. Ademais, também são uma fonte rica de vários compostos bioativos, incluindo vitamina E, selênio, cobre, zinco, lignanas, fitoestrógenos e compostos fenólicos (SLAVIN, 2000). Muitos desses compostos, que são encontrados em grande parte no farelo e germe do grão, têm propriedades anticarcinogênicas, sendo demonstrados em estudos experimentais que ácidos fenólicos estimulam a atividade antioxidante, protegendo a mucosa colônica da ação de agentes cancerígenos. Além disso, também auxiliam na regulação da resposta glicêmica (SLAVIN, 2000; TAYYEM et al., 2016; WCRF; AICR, 2017). A WCRF/AICR sugere ainda que o consumo de 90g de grãos integrais por dia provavelmente protege contra o câncer colorretal (WCRF; AICR, 2017).

Existem evidências consistentes mostrando que o maior consumo de produtos lácteos como, leite, queijo, iogurte na dieta diminuem o risco de câncer colorretal (AUNE et al., 2012; SCHWINGSHACKL et al., 2017). Vários mecanismos podem explicar um efeito protetor do consumo desses produtos e o risco de câncer colorretal (LARSSON; BERGKVIST; WOLK, 2005; NORAT; RIBOLI, 2003). Os produtos lácteos são uma das principais fontes dietéticas de cálcio, que tem sido apontado como responsável pela redução do risco desta neoplasia através da ligação secundária entre ácidos biliares e ácidos graxos ionizados, diminuindo assim seus efeitos proliferativos no epitélio colônico (AUNE et al., 2012). Além do que, o cálcio pode influenciar múltiplos caminhos intracelulares que promovem a diferenciação celular normal e apoptose em células mutadas e pode reduzir o número de mutações no gene K-ras em ratos (MYUNG et al., 2015; SCHWINGSHACKL et al., 2017). Além do cálcio, bactérias produtoras de ácido láctico também podem proteger contra o câncer colorretal, enquanto a caseína e a lactose podem aumentar a

biodisponibilidade do cálcio. Outros constituintes ou compostos bioativos em produtos lácteos como lactoferrina, vitamina D ou ácidos graxos de cadeia curta também podem conferir algumas funções de proteção contra o câncer colorretal (NORAT; RIBOLI, 2003; TSUDA et al., 2010).

A relação entre o consumo de carne vermelha e processada e o risco de desenvolver câncer colorretal tem sido amplamente discutida na comunidade científica. A carne vermelha refere-se a todos os tipos de carne de músculo de mamífero, como carne bovina, carne de porco, cordeiro, cavalo ou cabra; enquanto a carne processada refere-se à carne que foi transformada através de processos de salga, cura, fermentação, defumação ou outros processos para melhorar o seu sabor ou a sua conservação (BOUVARD et al., 2015). Os mecanismos bioquímicos nos quais o alto consumo de carne vermelha e processada pode aumentar o risco de câncer colorretal incluem, a formação térmica de diferentes agentes cancerígenos como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP) e aminas heterocíclicas (HCAs); produtos de oxidação; presença de componentes N-nitrosos; e carcinogênese através do estresse oxidativo e inflamação (ALEXANDER et al., 2015; BOUVARD et al., 2015; HAMMERLING et al., 2016). Em geral, é provável que uma combinação de mecanismos contribua para um maior risco de câncer colorretal em indivíduos que consomem grandes quantidades de carnes vermelha e processada (HAMMERLING et al., 2016).

Cozinhar carnes em altas temperaturas resulta na formação de aminas HCAs e HAP, ambos ligados ao desenvolvimento do câncer colorretal em estudos experimentais. As HAP podem iniciar a carcinogênese através de seus intermediários metabolicamente ativos por meio de ligação covalente ao DNA, levando à formação de aducto, e consequentemente às mutações (CHIANG; QUEK, 2017). Semelhante aos HAP, a propriedade cancerígena atribuída às HCAs se dá pela formação de aductos de DNA, mas com mecanismos subjacentes distintos. Ademais, as HCAs podem induzir efeitos genotóxicos diretos através da perturbação da rede microRNA (CHIANG; QUEK, 2017; HAMMERLING et al., 2016; VULCAN et al., 2017).

O processamento térmico da carne também é conhecido por gerar produtos de oxidação de lipídios e proteínas e tal mecanismo produz aldeídos reativos ao DNA gerando danos, o que leva progressivamente ao desenvolvimento do câncer colorretal (CHIANG; QUEK, 2017; HAMMERLING et al., 2016). As carnes vermelhas e processadas também podem contribuir para o desenvolvimento desta neoplasia através do estresse oxidativo e resposta inflamatória, que ocorre por meio da produção de marcadores inflamatórios como, a proteína C reativa, interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α) (CHIANG;

QUEK, 2017). Além disso, o ferro-heme, que está presente em níveis elevados na carne vermelha, demonstrou promover a tumorigênese colorretal, estimulando a formação endógena de N-nitroso que é um composto carcinogênico (BOUVARD et al., 2015; CHIANG; QUEK, 2017; WCRF; AICR, 2017).

Estudos demonstraram que cada porção diária de 100 gramas de carne vermelha aumenta o risco de câncer colorretal em 17%, com um efeito dose-resposta, e cada porção diária de 50 gramas de carne processada aumenta o risco de câncer colorretal em 18%, também com efeito dose-resposta (ALEXANDER et al., 2015; BOUVARD et al., 2015; CHIANG; QUEK, 2017; HAMMERLING et al., 2016; IARC, 2018b; VULCAN et al., 2017; WCRF; AICR, 2017). Em seu último relatório a WCRF/AICR estabeleceu que as carnes processadas representam fatores de risco convincentes para o desenvolvimento do câncer colorretal; enquanto o consumo de carne vermelha representa fator de risco provável para esta neoplasia (WCRF; AICR, 2017).

O processo de globalização tem profundos efeitos sobre a vida das populações e das comunidades, impactando de forma direta nos padrões de compra e consumo (POPKIN, 2007). O crescimento da renda, industrialização, mecanização da produção e urbanização resultaram num maior acesso a alimentos em geral, incluindo àqueles considerados como fatores de risco para o desenvolvimento do câncer colorretal (BURGGRAF et al., 2015; POPKIN, 2007). Desta forma, altos níveis de status socioeconômico têm sido associados com o desenvolvimento do câncer colorretal (ROHANI-RASAF et al., 2013; SHAH et al., 2014). Entretanto, o alto risco do câncer colorretal potencialmente evitável entre pessoas com baixo nível socioeconômico pode ser explicado, em parte, pela mudança no estilo de vida provocada pela globalização (DOUBENI et al., 2012).

A transição global nos padrões de nutrição aconteceu lentamente ao longo do século passado nos países desenvolvidos e nas últimas três décadas nos países em desenvolvimento (POPKIN, 2007). Essas diferenças refletem na variação das curvas de incidência dos países em diferentes níveis de desenvolvimento. Evidências na literatura apontam que as mais elevadas taxas de incidência de câncer colorretal são observadas nas regiões mais desenvolvidas, contudo, países em desenvolvimento têm apresentado um aumento acentuado das taxas de incidência desta neoplasia nas últimas décadas (BRAY et al., 2012; SIERRA; FORMAN, 2016a).

Além das diferenças provocadas nos distintos estratos sociais, a transição nutricional pode afetar de maneira heterogênea as gerações. Desde 1980, há uma tendência de aumento do consumo de dietas ricas em carne vermelha e processada e pobre em fibras (MARTINS et

al., 2013a; POPKIN, 2007). Desta forma, coortes de nascimentos mais antigas (anteriores a 1980) foram expostas mais tardiamente a esses fatores de risco, produzindo diferentes riscos de desenvolvimento do câncer colorretal nas sucessivas gerações.

Além disso, estudos de migrantes e seus descendentes corroboram com a hipótese de que mudanças nas exposições ambientais podem afetar de maneira heterogênea a inclinação da curva de incidência do câncer colorretal (GRULICH; MCCREDIE; COATES, 1995; JIN et al., 2016; LADABAUM et al., 2014; MCCRACKEN et al., 2007; MONROE et al., 2003). Um estudo realizado por Monroe e colaboradores (2003) teve o objetivo de examinar as mudanças nas práticas alimentares que poderiam explicar as variações nas taxas de incidência do câncer colorretal em três gerações de latinos de origem mexicana. Os autores observaram mudanças nos padrões alimentares, principalmente entre as primeiras e segundas gerações, além de um incremento nas taxas de incidência do câncer colorretal nas gerações subsequentes tanto em homens (ASR 1ª geração: 100,1/100.000; ASR 2ª geração: 186,1/100.000; ASR 3ª geração: 200,6/100.000), quanto em mulheres (ASR 1ª geração: 64,2/100.000; ASR 2ª geração: 125,3; ASR 3ª geração: 145,6) (MONROE et al., 2003).

2.3.3. Consumo de bebida alcoólica

Entre os hábitos de vida apontados como fator de risco para o câncer colorretal podemos citar o consumo de bebidas alcoólicas. Os mecanismos de ação para os efeitos do consumo crônico de álcool no desenvolvimento desta neoplasia são diversificados e não estão bem elucidados. Contudo, estudos demonstraram que o metabolismo do álcool baseia-se principalmente na catálise e oxidação pelas enzimas álcool desidrogenase, catalase, e pelo citocromo P450, resultando na formação de acetaldeído, que é um carcinógeno de classe 1 e é responsável por dano cromossômico (DURKO; MALECKA-PANAS, 2014; HAAS; YE; LÖHR, 2012; JOHNSON et al., 2013; WCRF; AICR, 2017).

Além disso, o maior consumo de etanol também pode induzir o estresse oxidativo através do aumento da produção de espécies reativas de oxigênio que são genotóxicas e cancerígenas (HAAS; YE; LÖHR, 2012). O álcool também pode atuar como solvente para a penetração celular de fatores cancerígenos presentes na dieta ou no meio ambiente (por exemplo, tabaco), afetando o metabolismo hormonal ou interferindo no metabolismo de retinóides e mecanismos de reparo do DNA (HAAS; YE; LÖHR, 2012; WCRF; AICR, 2017). O consumo de bebidas alcoólicas é uma causa convincente do câncer colorretal, com base em evidências da ingestão de mais de 30g de etanol por dia (cerca de duas doses de bebidas por

dia) (WCRF; AICR, 2017). O alto risco do câncer colorretal potencialmente evitável entre pessoas com baixo nível socioeconômico pode ser explicado, em parte, pela mudança no estilo de vida e maior exposição a fatores de riscos como consumo de bebidas alcoólicas nesta população (DOUBENI et al., 2012). O consumo dessas substâncias não se dá de maneira igual entre os diferentes gêneros, grupos etários, gerações e níveis socioeconômicos. Um estudo brasileiro utilizando dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), realizada em 2013, evidenciou que o consumo de álcool é duas vezes maior no sexo masculino e a frequência do consumo abusivo de bebidas alcoólicas (cinco ou mais doses/dia para homens e quatro ou mais doses/dia para mulheres) tende a diminuir com a idade a partir dos 35 anos (MALTA et al., 2015). Desta forma, isto pode afetar as curvas de incidência do câncer colorretal de diversas maneiras.

2.3.4. Tabagismo

Muitos estudos demonstraram que o uso do tabaco aumenta o risco de câncer colorretal e adenomas colônicos (CHO et al., 2015; JAYASEKARA et al., 2018; LEE et al., 2016). Com numerosos agentes cancerígenos ou genotóxico, tais como aminas aromáticas, nitrosaminas, nicotina, aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, o tabaco pode atingir o intestino grosso através do sistema circulatório. Essas substâncias sofrem metabolismo através de citocromos P450, levando à formação de DNA aberrante e a posterior mutação genética de KRAS, BRAF e MYC (CHO et al., 2015; LEE et al., 2016). As nitrosaminas têm a capacidade de se ligar aos receptores nicotínicos de acetilcolina, que resulta em um aumento das concentrações intracelulares de espécies reativas de oxigênio ativando vias inflamatórias, enquanto a nicotina ativa β -adrenoreceptores, que desencadeiam caminhos inflamatórios através da COX-2, metaloproteinase 2 e VEGF (DURKO; MALECKA-PANAS, 2014; LEE et al., 2016). Além disso, estudos mostraram que as aminas heterocíclicas encontradas no fumo do tabaco demonstraram causar câncer intestinal em ratos através da mutação do gene APC (CHO et al., 2015; LEE et al., 2016; WCRF; AICR, 2017). O relatório da WCRF/AICR demonstrou que fumar 40 cigarros (dois maços) por dia aumenta o risco de câncer colorretal em cerca de 40% e quase dobra o risco de morte pela doença (GIOVANNUCCI; MARTINEZ, 1996; LEE et al., 2016; WCRF; AICR, 2017).

As diversidades sociais, econômicas e culturais podem repercutir nos padrões de consumo do tabaco (BARROS et al., 2011; CHO et al., 2015; DOUBENI et al., 2012; JAYASEKARA et al., 2018). Barros e colaboradores (2011), realizaram um estudo

transversal, com dados oriundos da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) e seu suplemento de saúde, do ano de 2008, com o objetivo de descrever a prevalência do tabagismo de acordo com sexo, idade, renda domiciliar e características ocupacionais dos moradores de 15 anos ou mais, no Brasil e suas diferentes regiões. Os autores verificaram que a prevalência geral do fumo diário no Brasil foi de 15,1%, variando de 17,4% na região Sul a 12,8% na região Norte. A prevalência de fumo foi maior entre os homens que entre as mulheres (18,8% vs 11,6%, respectivamente). Quando analisado por grupos etários, a proporção de fumantes aumenta com a idade até os 59 anos e cai abruptamente entre os idosos (60 anos ou mais) (BARROS et al., 2011). Assim, variações na prevalência do tabagismo podem influenciar os padrões das taxas de incidência do câncer colorretal.

2.3.5. Atividade física

Entre os fatores que englobam os hábitos de vida, a prática de atividade física possui um efeito protetor no desenvolvimento desta neoplasia (ANDERSON et al., 2015; IARC, 2018b; WCRF; AICR, 2017). Uma meta-análise realizada com estudos de coorte e caso-controle, que incluiu todas as publicações em inglês até o ano de 2008, demonstrou que indivíduos fisicamente ativos têm risco 24% menor de desenvolver câncer colorretal quando comparados com aqueles que têm um estilo de vida sedentário (RR 0,76; IC 95%: 0,74 a 0,79) (WOLIN et al., 2009).

Os principais mecanismos que explicam o papel protetor da atividade física são o aumento da sensibilidade à insulina, redução dos níveis de insulina, diminuição da massa corporal e da massa adiposa, levando à redução da inflamação crônica, a qual é apontada por promover o processo de carcinogênese (ANDERSON et al., 2015; DURKO; MALECKA-PANAS, 2014). Outros mecanismos pelos quais a atividade física pode diminuir o risco desta neoplasia incluem o estímulo à digestão e redução do tempo de trânsito intestinal, diminuindo assim, o tempo de contato da mucosa colônica com agentes cancerígenos (ANDERSON et al., 2015; DURKO; MALECKA-PANAS, 2014; JOHNSON et al., 2013). Segundo a WCRF/AICR a atividade física protege convincentemente contra o câncer de cólon, no entanto, não foram observadas associações significativas para câncer de reto (WCRF; AICR, 2017).

Apesar de seu importante papel como fator de proteção contra o câncer colorretal a prática de atividade física vem sofrendo mudanças nas últimas décadas, o que pode explicar, parcialmente, mudanças nas taxas de incidência desta neoplasia (EAGLEHOUSE et al.,

2017). A globalização ocasionou mudanças no estilo de vida, e esse fenômeno foi acelerado por vários fatores, tal como o advento das tecnologias e sua adoção por pessoas de culturas diversas nos meios de comunicação, transporte e lazer (POPKIN, 2007). Sua disponibilidade generalizada levou ao aumento do comportamento sedentário, como o maior tempo despendido em ver televisão (EAGLEHOUSE et al., 2017). De acordo com um documento da OMS, no ano de 2010, 20% dos homens e 27% das mulheres do mundo tinham prática de atividade física insuficiente (ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, 2014). Além das diferenças observadas entre os gêneros, um levantamento realizado no Brasil evidenciou que a frequência de prática insuficiente de atividade física (assistir à televisão por 3 ou mais horas) tendeu a aumentar com a idade e a diminuir com a escolaridade, em ambos os sexos (MALTA et al., 2015).

2.3.6. Obesidade

No que diz respeito à obesidade, a Organização Mundial de Saúde (OMS) define como um agravo de caráter multifatorial decorrente de balanço energético positivo que favorece o acúmulo de gordura, sendo associado a riscos para a saúde devido à sua relação com complicações metabólicas, como aumento da pressão arterial, dos níveis de colesterol e triglicerídeos sanguíneos e resistência à insulina. Entre suas causas, estão relacionados fatores biológicos, históricos, ecológicos, econômicos, sociais, culturais e políticos (WHO et al., 2000). O índice de Massa Corporal (IMC) é o indicador epidemiológico para o diagnóstico do sobrepeso e da obesidade. Os pontos de corte são identificados com base na associação entre IMC e doenças crônicas ou mortalidade para adultos, de modo que o IMC 25,0 a 29,9 kg/m² corresponde a sobrepeso; o IMC 30,0 a 34,9 kg/m² equivale a obesidade Grau I; o IMC 35,0 a 39,9 kg/m² define obesidade grau II; e o IMC 40,0 kg/m² indica a obesidade grau III ou obesidade mórbida (WHO et al., 2000). No que se refere ao câncer colorretal, o IMC igual ou superior a 25,0 kg/m² é indicativo de aumento no risco da doença (LAUBY-SECRETAN et al., 2016; WCRF; AICR, 2017).

Considerada um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de câncer colorretal, a obesidade aumenta o risco de desenvolvimento desta neoplasia (KIM; GIOVANNUCCI, 2017). Um estudo realizado por Arnold e colaboradores (2015) teve como objetivo estimar a fração atribuível populacional global de incidência do câncer em 2012 atribuível ao IMC elevado em 2002, reconhecendo o tempo entre a exposição (IMC elevado) e os desfechos (incidência de câncer). Os autores observaram que 13% das neoplasias de

cólon em homens e 7,6% nas mulheres foram atribuídas ao IMC elevado, enquanto que 6,2% e 3,6% das neoplasias de reto em homens e mulheres, respectivamente, foram atribuídas ao excesso de peso (ARNOLD et al., 2015). Alguns mecanismos foram apontados como responsáveis pelo aumento do risco de desenvolvimento do câncer colorretal, tais como resistência à insulina, hiperinsulinemia, hiperglicemia sustentada, estresse oxidativo, produção de adipocitocinas e aumento da síntese de fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) devido à hiperinsulinemia (DURKO; MALECKA-PANAS, 2014). Esses mecanismos atuam favorecendo o crescimento tumoral, aumentando a migração celular e, por último, ocasionando metástases (DOLEMAN et al., 2016; DURKO; MALECKA-PANAS, 2014; MARTINEZ-USEROS; GARCIA-FONCILLAS, 2016).

Embora a globalização tenha resultado em melhorias substanciais na qualidade de vida e na segurança alimentar, bem como em reduções na pobreza, as consequências não desejadas da globalização também estão impulsionando a epidemia de obesidade (MALIK; WILLETT; HU, 2013; POPKIN, 2004, 2007). As transições nutricionais nos países de baixa e média renda são tipicamente caracterizadas por aumentos no consumo de gorduras e proteínas animais, grãos refinados e açúcares (MALIK; WILLETT; HU, 2013; POPKIN, 2004). Esta mudança é acompanhada de reduções na atividade física devido a estilos de vida mais sedentários, resultando em equilíbrio energético positivo (EAGLEHOUSE et al., 2017). Globalmente, entre 1980 e 2008, a prevalência de obesidade aumentou de 5% para 10% em homens e de 8% para 14% em mulheres (FINUCANE et al., 2011; MALIK; WILLETT; HU, 2013). Ainda que a prevalência da obesidade seja maior em adultos do que em crianças, o aumento da prevalência de obesidade entre crianças ocorreu mais rapidamente do que entre os adultos em alguns países, como EUA, Brasil e China (ABARCA-GÓMEZ et al., 2017).

Além disso, estudos sugerem que diversas doenças da vida adulta, incluindo a obesidade, podem ser consequência da programação metabólica (CUI et al., 2002; GODFREY; BARKER, 2000; MONK, 1995; SOUBRY et al., 2015; SRINIVASAN et al., 2003). A programação metabólica refere-se ao processo pelo qual um estímulo ou insulto durante o período crítico de desenvolvimento (vida intrauterina, infância, adolescência) tem efeitos permanentes sobre a estrutura, a fisiologia e o metabolismo (MONK, 1995; SRINIVASAN et al., 2003). Alterações nutricionais em períodos críticos de desenvolvimento podem modificar padrões de metilação de DNA de células que levam a níveis alterados de expressão gênica em tecidos específicos (MONK, 1995). Evidências sugerem que a programação metabólica é um fenômeno transgeracional, com uma série de estudos que mostram a transmissão de efeitos de programação para as gerações subsequentes, mesmo na

ausência de estímulos ambientais contínuos, perpetuando um ciclo de obesidade e distúrbios metabólicos (AIKEN; OZANNE, 2014; BURDGE et al., 2007; LANGLEY-EVANS, 2015; VICKERS, 2014). Em particular, alterações nutricionais maternas, incluindo desnutrição e obesidade, podem levar à transmissão transgeracional de distúrbios metabólicos (LI; SLOBODA; VICKERS, 2011; VICKERS, 2014). Desta forma, diferenças na prevalência da obesidade entre os grupos etários, de gênero e coortes de nascimento, podem afetar de maneiras distintas a variação da curva de incidência do câncer colorretal.

2.3.7. Padrão de crescimento

A WCRF/AICR classificou os fatores de desenvolvimento que levam a um maior crescimento linear (marcado pela altura atingida na fase adulta) como uma causa convincente de câncer colorretal (WCRF; AICR, 2017). Os mecanismos propostos, pelos quais há maior risco desta neoplasia incluem maior exposição a fatores de crescimento, como o hormônio do crescimento e fatores de crescimento semelhantes à insulina na infância e início da idade adulta, além do excesso de consumo de calorias no início da vida (SONG et al., 2017; THRIFT et al., 2015). Por outro lado, pessoas mais altas têm mais células e, portanto, há maior oportunidade de mutações que levam ao desenvolvimento do câncer. Ademais, adultos mais altos também têm intestinos mais longos e, conseqüentemente, pode haver maior potencial de exposição a agentes mutagênicos ou promotores de câncer (ABAR et al., 2017; SONG et al., 2017).

A estatura atingida na fase adulta reflete os fatores ambientais que influenciam o crescimento físico (principalmente clima, doenças, disponibilidade de alimentos e densidade populacional) (GRANTHAM-MCGREGOR et al., 2014; GRASGRUBER et al., 2014). O aumento atual da estatura no mundo desenvolvido está intimamente ligado ao efeito positivo da revolução industrial (BATEN; BLUM, 2012). Sabe-se que a globalização tem profundos efeitos sobre a vida das populações, e a abertura econômica ocorrida entre meados dos anos 80 e início dos anos 90 nos países da América Latina resultaram em um maior acesso a alimentos em geral (POPKIN, 2007; R; E, 2009). A maior disponibilidade de alimentos nas últimas décadas, modificou o panorama epidemiológico nutricional dos países em desenvolvimento, destacando-se o declínio cumulativo no déficit estatural de crianças menores de 5 anos (GRANTHAM-MCGREGOR et al., 2014). Melhores condições nutricionais propiciam adequado desenvolvimento, o qual é marcado pela maior altura

atingida na fase adulta, assim como das futuras gerações (BATEN; BLUM, 2012; GRASGRUBER et al., 2014).

2.4. DISTRIBUIÇÃO DA INCIDÊNCIA E MORTALIDADE POR CÂNCER COLORRETAL NO MUNDO

A distribuição do câncer colorretal diverge consideravelmente em todo mundo variando de 36,7 por 100.000 pessoas-ano na Oceania, 32,1 por 100.000 pessoas-ano no Norte da Europa, 26,2 por 100.000 pessoas-ano na América do Norte e 18,6 por 100.000 pessoas-ano na América do Sul (BRAY et al., 2018). As taxas de incidência mais altas são observadas na Oceania (41,7 e 32,1 por 100.000 em homens e mulheres, respectivamente) e as mais baixas na Ásia Central e do Sul (6,1 e 3,8 por 100.000 em homens e mulheres, respectivamente) (BRAY et al., 2018).

Aproximadamente 30,6 casos de câncer colorretal a cada 100.000 habitantes ocorrem em regiões desenvolvidas, no entanto, em países que se transferiram para níveis mais elevados de desenvolvimento humano - como os da América Central, do Sul e do Leste Europeu - a magnitude desta neoplasia aumentou notavelmente (BRAY et al., 2012, 2018; SIERRA; FORMAN, 2016a). Na América Latina, as taxas mais elevadas são observadas no Uruguai (35,0 por 100.000 pessoas-ano), em Porto Rico (27,3 por 100.000 pessoas-ano), na Argentina (25,0 por 100.000 pessoas-ano), no Chile (20,7 por 100.000 pessoas-ano), no Brasil (19,6 por 100.000 pessoas-ano) e na Costa Rica (16,7 por 100.000 pessoas-ano) e estão atingindo magnitudes semelhantes as dos países com maiores níveis de desenvolvimento humano (BRAY et al., 2018; SIERRA; FORMAN, 2016a).

Segundo dados do projeto *CANCER TODAY* da IARC (BRAY et al., 2018), para o ano de 2018 foram previstos para o Brasil 51.783 casos novos de câncer colorretal, o que significa 9% de todas as neoplasias malignas diagnosticadas e uma taxa de incidência de 19,6 por 100.000 habitantes. Entre as neoplasias malignas que acomete as mulheres e homens brasileiros, o câncer de cólon e reto representa 10% e 9% de todos os tumores malignos diagnosticados, respectivamente. A taxa de incidência do câncer colorretal estimada para 2018 foi de 18,6 por 100.000 mulheres e 21,1 por 100.000 homens (BRAY et al., 2018).

Os contrastes encontrados nas taxas de incidência de câncer colorretal dos países e regiões com diferentes níveis de desenvolvimento humano podem ser atribuídos à transição demográfica, indicadores socioeconômicos e de acesso aos serviços de saúde e mudanças no estilo de vida e na exposição aos fatores de risco (BRAY et al., 2012; TSOI et al., 2017).

As taxas de incidência e mortalidade do câncer colorretal variam até 10 vezes em todo o mundo, com magnitudes distintas de acordo com o nível de desenvolvimento humano (ARNOLD et al., 2017). Taxas globais de incidência de câncer colorretal nos países em desenvolvimento são mais baixas do que as observadas nos países desenvolvidos. No entanto, o tempo de sobrevida dos pacientes nos países em desenvolvimento é geralmente mais curto devido ao diagnóstico tardio ou acesso limitado ao tratamento (BRAY et al., 2018; TSOI et al., 2017). De forma geral, tem sido descrito na literatura um aumento crescente das taxas de incidência e mortalidade nos países em transição econômica, enquanto há uma estabilização ou redução das taxas nos países desenvolvidos (BOSETTI et al., 2005; BRAY et al., 2012; BRENNER et al., 2016; CHAUVENET et al., 2011; MALILA; HAKULINEN, 2003; MENDONÇA et al., 2012; PATEL; DE, 2016; RAFIEMANESH et al., 2016; REIS; SANTOS; BLOCH, 2009; SHIN, 2013; TOYODA et al., 2008; TSOI et al., 2017; ZHOU et al., 2015).

Um estudo realizado por Arnold e colaboradores (2017) avaliou a tendência da incidência e mortalidade do câncer colorretal em 37 países. Com base nas características temporais da incidência e mortalidade, os autores identificaram três grupos distintos: aqueles com incidência ou mortalidade crescente ou estável (grupo 1, n = 14 países), aqueles com incidência crescente e diminuição da mortalidade (grupo 2, n = 14 países) e aqueles com incidência e mortalidade decrescentes (grupo 3, n = 9 países). O grupo 1 incluiu vários países em desenvolvimento como da Europa Oriental, e também populações da América Latina (Brasil, Colômbia e Costa Rica) e Ásia. No grupo 2 encontram-se vários países da Europa e também o Canadá e Singapura. O grupo 3 estava restrito aos países com maior índice de desenvolvimento humano, como Austrália, Islândia, Nova Zelândia, Japão e Estados Unidos.

Nos Estados Unidos, as taxas de incidência do câncer colorretal aumentaram de 1975 até o meio da década de 1980 em homens e mulheres, mas desde então vem apresentando quedas ao longo do tempo (SIEGEL et al., 2017b). Esse decréscimo também pode ser observado na Alemanha, onde a taxa de incidência padronizada por idade reduziu de 66,1 para 57,0 casos por 100.000 homens e de 42,6 para 36,5 por 100.000 mulheres no período de 2003 a 2012 (BRENNER et al., 2016). Em contrapartida, alguns países em desenvolvimento apresentam crescentes taxas de incidência e mortalidade. No Brasil, um estudo realizado nas cidades de Porto Alegre e Fortaleza no período entre 1990 a 1999 verificou um aumento na taxa de incidência em homens e mulheres, onde em Porto Alegre a variação percentual anual estimada foi de 4,2% em homens e 4,6% em mulheres, enquanto em Fortaleza a magnitude da

variação percentual anual estimada foi maior em homens (9,3%) quando comparada com a das mulheres (5,3%) (REIS; SANTOS; BLOCH, 2009).

Em relação às diferenças nos grupos etários, existem evidências na literatura de uma redução significativa das taxas de incidência nas faixas-etárias de 50-64 anos e ≥ 65 anos, à medida que a faixa etária até 49 anos apresentou um aumento significativo da taxa de incidência (BRENNER et al., 2016; CHEN et al., 2018; GANDHI et al., 2017; SIEGEL et al., 2017b; SIEGEL; JEMAL; WARD, 2009). Diferenças nas tendências atuais em indivíduos com idade >50 anos provavelmente refletem, em parte, a abrangência dos programas de rastreamento internacionais (SIEGEL et al., 2017b). O incremento das taxas de incidência de câncer colorretal em pacientes jovens pode ser parcialmente atribuível ao aumento acentuado da obesidade (BOUGUERRA et al., 2014), consumo de carnes vermelhas e processadas (BOUVARD et al., 2015) e à redução da atividade física (EAGLEHOUSE et al., 2017), embora esses fatores ligados ao estilo de vida também sejam comuns em grupos mais velhos (GANDHI et al., 2017). Assim, o contraste da crescente incidência do câncer colorretal em adultos jovens e a rápida redução das taxas e indivíduos com idade acima de 50 anos, poderia refletir tanto o efeito dos programas de rastreio quanto a exposição tardia aos fatores de risco das coortes mais velhas (GANDHI et al., 2017; MCCARRON et al., 1999).

2.5. EFEITO IDADE-PERÍODO-COORTE SOBRE AS TAXAS DE INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DO CÂNCER COLORRETAL

O padrão de crescimento das taxas de incidência do câncer colorretal observado nas diversas regiões do mundo parece ocorrer, em parte, devido às mudanças no estilo de vida relacionadas ao processo de globalização (BRAY et al., 2012; POPKIN, 2004). Ao longo do século passado os países desenvolvidos passaram por importantes mudanças sociais, econômicas e demográficas, enquanto que nos países em desenvolvimento essas mudanças vêm ocorrendo no decorrer das últimas três décadas (POPKIN, 2004). Embora a globalização tenha ocasionado melhorias substanciais na qualidade de vida e na segurança alimentar, tais mudanças refletiram no perfil nutricional das populações, resultando no fenômeno denominado transição nutricional (BÉJAR; GILI; INFANTES, 2011; BLEIL, 1998; MONTEIRO et al., 2011a; POPKIN, 2004, 2007). Como consequência desses fatos, observou-se aumento do consumo de alimentos ultraprocessados, aumento da prevalência de inatividade física, de sobrepeso e da obesidade (CANELLA et al., 2014; FIOLET et al., 2018; JULIA et al., 2018; MARRÓN-PONCE et al., 2018; MENDONÇA et al., 2016; POPKIN,

2007), acarretando em mudanças no padrão da distribuição das doenças crônicas não transmissível, principalmente o câncer (SARTORELLI; FRANCO, 2003). Essas mudanças no estilo de vida da população podem influenciar de maneiras distintas os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento, os quais são importantes fatores que atuam na evolução das taxas das doenças crônicas. Os estudos que avaliaram os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento sobre as taxas de incidência e mortalidade do câncer colorretal, foram realizados em países da América do Norte, Europa, Ásia e alguns países da América Latina (Quadros 1 e 2).

Corroborando com esta hipótese, Kok e colaboradores (2008) publicaram um estudo, onde avaliaram os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento sobre a tendência da incidência do câncer colorretal. Os dados foram extraídos do Registro Nacional de Câncer de Singapura no período de 1968 a 2002. Durante esse período, 11.859 homens e 10.750 mulheres foram diagnosticados com câncer colorretal, e verificou-se que a taxa de incidência padronizada por idade em homens dobrou, passando de 19,6/100.000 homens em 1968-1972 para 40,1/100.000 homens em 1998-2002. No que se refere as mulheres, a taxa de incidência padronizada por idade aumentou de 15,6/100.000 mulheres em 1968-1972 para 28,7/100.000 mulheres em 1988-1992, mantendo-se estável após esse período. Para ambos os sexos, a taxa de incidência de câncer colorretal aumentou com a idade, e as maiores taxas de câncer colorretal foram observadas em grupos etários mais velhos. Além disso, os homens apresentaram maior risco de câncer colorretal nas coortes de nascimentos sucessivas. Homens de 75 a 79 anos, que nasceram entre 1891 e 1895 tiveram uma taxa de incidência de câncer colorretal de 163,4 por 100.000, enquanto os que nasceram entre 1921 e 1925 tiveram uma taxa de incidência de 416,2 por 100.000. Segundo os autores, o aumento da incidência em homens com mais de 65 anos ocorreu em virtude de um forte efeito de coorte de nascimento, podendo ser explicado pelas mudanças no estilo de vida da população de Singapura, como o aumento do consumo de carnes vermelhas e redução da ingestão de frutas e legumes, e maior exposição a fatores de risco do câncer colorretal, provocadas pelo rápido crescimento econômico e industrialização desde a sua independência em 1965.

Um estudo realizado na Noruega, no período de 1962 a 2006, observou um rápido aumento das taxas de incidência do câncer colorretal em ambos os sexos. Ademais, os autores relataram que o rápido aumento da incidência do câncer retal verificado nas sucessivas gerações de homens e mulheres nascidos de 1910 a 1960, fornece evidências convincentes de um efeito de coorte de nascimento. Em geral, os efeitos de coorte indicam

uma crescente exposição a fatores de risco em sucessivas coortes de nascimento (LARSEN; BRAY, 2010).

Nos EUA, Siegel e colaboradores (2017b) avaliaram os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento sobre a tendência da incidência do câncer colorretal no período de 1974 a 2013. Os nove registros de câncer mais antigos do *The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute* (Atlanta, Connecticut, Detroit, Havaí, Iowa, Novo México, Seattle-Puget Sound, San Francisco-Oakland e Utah) foram utilizados para a elaboração do estudo. Durante o final da década de 1970 e início da década de 1980, as taxas de incidência de câncer de cólon estavam em declínio nos grupos etários menores de 50 anos e aumentando naqueles com 50 anos de idade ou mais. No entanto, a partir de meados da década de 1980 até 2013, houve um decréscimo das taxas de incidência no grupo etário de 55 anos ou mais, enquanto aumentaram 2,4% ao ano em adultos de 20 a 29 anos e 1,0% ao ano em adultos com idade entre 30 e 39 anos. Em meados da década de 1990, as taxas de incidência também começaram a aumentar em adultos com idade entre 40 a 49 anos (1,3% ao ano) e 50 a 54 anos (0,5% por ano). A modelagem idade-período-coorte apresentou fortes efeitos de coorte de nascimento sobre as taxas de incidência do câncer colorretal. Os riscos relativos diminuíram para as coortes consecutivas nascidas no final da década de 1880 até a década de 1940, com posterior aumento para as coortes subsequentes. Os autores atribuíram tal efeito às mudanças recentes nas exposições aos fatores de risco desta neoplasia.

Embora existam poucos estudos sobre o efeito idade-período-coorte na incidência do câncer colorretal nos países em transição econômica, os estudos com esta bordagem revelaram que as taxas de mortalidade por essa neoplasia têm apresentado um aumento nesses países, enquanto há uma estabilização ou redução das taxas nos países desenvolvidos (ARNOLD et al., 2017; GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION et al., 2017; ILIC; ILIC, 2016; NAKAJI et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2016; POU et al., 2009). Um estudo realizado na região Centro-Oeste do Brasil avaliou a tendência da mortalidade do câncer colorretal e o efeito da idade, do período e da coorte de nascimento. Os dados sobre óbitos por câncer de cólon e reto foram obtidos através do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM/DATASUS) do Ministério da Saúde e as taxas foram calculadas para as cidades de Goiânia, Brasília, Cuiabá e Campo Grande para o período 1996-2008. As maiores taxas de mortalidade por câncer colorretal em homens foram observadas em Campo Grande (14,5/100.000 homens), e para mulheres em Goiânia (10,3/100.000 mulheres). A mortalidade retal, no entanto, foi maior em Cuiabá em ambos os sexos (7,9/100.000 homens e 4,9/100.000

mulheres). A análise da tendência da mortalidade por câncer colorretal pela abordagem idade-período-coorte revelou um importante efeito de coorte sobre as taxas de mortalidade da população masculina de Brasília e da população feminina de Campo Grande. Segundo os autores, este resultado demonstra que o aumento das taxas de mortalidade está relacionado com as mudanças no estilo de vida da população (OLIVEIRA et al., 2016).

Na Sérvia, Ilic e Ilic (2016) avaliaram os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento sobre a tendência da mortalidade por câncer colorretal no período de 1991 a 2010. Durante o período, houve um aumento nas taxas de mortalidade desta neoplasia em homens (AAPC=2,0%, IC95%: 1,7%-2,2%) e mulheres (AAPC=1,0%, IC95% 0,6%-1,4%), no entanto, o incremento nas taxas de mortalidade em mulheres não foi estatisticamente significativo. Além disso, os autores observaram que a tendência temporal da mortalidade por câncer colorretal foi significativamente influenciado pela coorte de nascimento ($p<0,05$). A mortalidade por câncer colorretal aumentou acentuadamente com a idade nas coortes de nascimento entre 1956 e 1960 e pode refletir, parcialmente, o aumento da exposição aos fatores de risco associados à "ocidentalização". Além disso, os autores atribuem esse aumento das taxas de mortalidade a escassez de programas de controle do câncer colorretal no país.

Quadro 1. Estudos do efeito idade-período-coorte sobre incidência de câncer de cólon e reto

Autor, ano	Local	Período	Medida	Principais resultados	
				Homens	Mulheres
Siegel et al., 2017	Estados Unidos	1974 a 2013	Incidência	• APC 2,4% (20-29 anos); • Efeito da idade: redução das taxas para adultos com ≥ 50 anos de idade; • Efeito de coorte: curva crescente após coorte de nascimento de 1940.	
Zhu et al., 2013	Estados Unidos	1973 a 2008	Incidência	• Taxa de incidência: 2,1/100.000; • Brancos: 5,6 para 6,7 casos/100.000; • Negros: 5,2 para 9,5 casos/100.000; • Efeito de coorte: -Brancos: aumento da inclinação a partir da coorte de 1943; -Negros: aumento da inclinação a partir da coorte de 1938;	• Taxa de incidência: 1,7/100.000; • Brancas: 5,2 para 6,1 casos/100.000; • Negras: 3,7 para 8,3 casos/100.000; • Efeito de coorte: -Brancas: aumento da inclinação a partir da coorte de 1958; -Negras: aumento da inclinação a partir da coorte de 1953;
Larsen E Bray, 2010	Noruega	1962 a 2006	Incidência	• Taxa de incidência padronizada: aumento tanto para câncer de cólon quanto reto a partir de 1962 e tende a desacelerar em 1985; • EAPC: - Câncer cólon proximal: +2,4% (IC95% 2,2; 2,6) -Câncer cólon distal: +1,7% (IC95% 1,5; 1,9) -Câncer retal: +1,8% (IC95% 1,6; 1,9) • Aumento da RR no período de 1962 a 1940; • Aumento da RR câncer de reto para as coortes sucessivas nascidas de 1910 a 1960.	• Taxa de incidência padronizada: aumento tanto para câncer de cólon quanto reto a partir de 1962 e tende a desacelerar em 1980; • EAPC: - Câncer cólon proximal: +2,3% (IC95% 2,1; 2,5) -Câncer cólon distal: +1,3% (IC95% 1,1; 1,5) -Câncer retal: +1,7% (IC95% 1,6; 1,9) • Aumento da RR no período de 1962 a 1940; • Aumento da RR câncer de reto para as coortes sucessivas nascidas de 1910 a 1960.
Wessler, Pashayan, Greenberg, Duffy, 2010	Inglaterra	1971 a 2005	Incidência	• Incidência do câncer colorretal aumentou no período • Efeito de coorte nas taxas de câncer de cólon distal e de reto em homens • Efeito de período em todos os sítios em ambos os sexos.	• Incidência do câncer colorretal aumentou no período • Efeito de coorte nas taxas de câncer de cólon proximal em mulheres • Efeito de período em todos os sítios em ambos os sexos.
López-Abente et al., 2010	Espanha	1975 a 2004	Incidência	• Incidência do câncer colorretal aumentou no período em ambos os sexos	• Incidência do câncer colorretal aumentou no período em ambos os sexos

(Continuação)

				Efeitos de coorte com aumento nas taxas de incidência em sucessivas coortes de nascimento até 1960 seguida por diminuição	Efeitos de coorte com aumento nas taxas de incidência em sucessivas coortes de nascimento até 1960 seguida por diminuição
van Steenberg et al., 2009	Sul da Holanda	1975 a 2004	Incidência	- Incidência de câncer de cólon aumentou e a de câncer de reto manteve-se relativamente estável no período em ambos os sexos; - Efeito de coorte com aumento da incidência do câncer colorretal em coortes de nascimento mais jovens em ambos os sexos.	- Incidência de câncer de cólon aumentou e a de câncer de reto manteve-se relativamente estável no período em ambos os sexos; - Efeito de coorte com aumento da incidência do câncer colorretal em coortes de nascimento mais jovens em ambos os sexos.
Kok et al., 2008	Singapura	1968 a 2002	Incidência	- Aumento da taxa de incidência de 19,6 para 40,1/100.000 em 2002; - Efeito da idade: aumento da taxa de incidência com o aumento da idade. - Efeito de coorte: aumento constante da RR nas sucessivas coortes de nascimento.	- Aumento da taxa de incidência de 15,6 para 28,7/100.000 em 1992 com posterior estabilização; - Efeito da idade: aumento da taxa de incidência com o aumento da idade. - Efeito de período: aumento da RR a partir do período 1973-77 com estabilização a partir de 1983.
Minami et al., 2006	Japão	1959 a 1997	Incidência	- Taxa de incidência padronizada: aumento em 9,4x; - Efeito de período: aumento constante da RR; - Efeito de coorte: aumento constante da RR;	- Taxa de incidência padronizada: aumento em 4,7x; - Efeito de período: aumento constante da RR; - Efeito de coorte: aumento constante da RR com estabilização a partir da coorte de nascimento de 1943.
Svensson et al., 2005	Países Nórdicos e Estônia	1958 a 1997	Incidência	- Aumento das taxas de incidência; - Efeito de coorte: -Noruega: redução da RR nas coortes de nascimento de 1941 a 1946, com posterior aumento. -Suécia: redução da RR a partir da coorte de nascimento de 1941. -Dinamarca: redução da RR nas coortes de nascimento de 1941 a 1946, com posterior aumento. -Finlândia: redução da RR a partir da coorte de nascimento de 1946.	- Aumento das taxas de incidência; - Efeito de coorte: -Noruega :redução da RR nas coortes de nascimento de 1941 a 1946, com posterior aumento. -Suécia: redução da RR a partir da coorte de nascimento de 1941. -Dinamarca: redução da RR a partir da coorte de nascimento de 1941. -Finlândia: redução da RR a partir da coorte de nascimento de 1946. -Islândia: aumento da RR a partir da coorte de

(Continuação)

				-Islândia: aumento da RR a partir da coorte de nascimento de 1941, com redução após coorte de 1946. -Estônia: aumento da RR a partir da coorte de nascimento de 1941	nascimento de 1941. -Estônia: redução da RR nas coortes de nascimento de 1941 a 1946, com posterior aumento.
Lopez-Abente et al., 1997	Espanha	1963 a 1990	Incidência	• Aumento acentuado nas taxas de incidência com aumento da inclinação nos últimos 10 anos; • Efeito da idade: aumento das taxas de incidência em todas as faixas etárias;	• Aumento acentuado nas taxas de incidência com aumento da inclinação nos últimos 10 anos; • Efeito da idade: aumento das taxas de incidência em todas as faixas etárias;

Quadro 2. Estudos do efeito idade-período-coorte sobre mortalidade de câncer de cólon.

Autor, ano	Local	Período	Medida	Principais resultados	
				Homens	Mulheres
Oliveira et al., 2016	Centro-Oeste- Brasil (Brasília, Campo Grande, Cuiabá e Goiânia)	1996 a 2008	Mortalidade	- Taxa de mortalidade mais elevada: 14,5/100,000 (Campo Grande); Ca Cólon: - APC: 8,1% (IC95% 3,4; 8,3) – Cuiabá -APC <50 anos: 13,2% (IC95% 3,4;24)- Campo Grande -APC >50 anos: 8,2% (IC95% 2,4;14,3) - Cuiabá Ca Reto: -APC: 7,3% (IC95% 3,3; 11,4) – Goiânia -APC <50 anos: 6,4% (IC95% -0,4;3,7) – Brasília -APC >50 anos: 7,4% (IC95% 3,1;11,8) - Goiânia - Efeito da idade: aumento das taxas; - Efeito de coorte: aumento da RR em 3x em indivíduos que nasceram antes de 1966.	- Taxa de mortalidade mais elevada: 10,3/100,000 (Goiânia); Ca Cólon: -APC: 6,1% (IC95% 3,8; 8,4) – Goiânia -APC <50 anos: 13,2% (IC95% -0,7;29) - Campo Grande -APC >50 anos: 6,6% (IC95% 3,4;10,0) - Goiânia Ca Reto: -APC: 7,5% (IC95% -2,0; 17,9) – Cuiabá -APC <50 anos: 8,7% (IC95% 1,3;6,7) – Brasília -APC >50 anos: 10% (IC95% 1,1;19,6) - Cuiabá - Efeito da idade: aumento das taxas; - Efeito de coorte: aumento da RR em 3x em indivíduos que nasceram antes de 1966.
Ilic e Ilic, 2016	Sérvia	1991 a 2010	Mortalidade	- Taxa de mortalidade: 18,3/100.000; - APC: 2,0% (IC95% 1,7; 2,2); - AAPC: 2,6% (IC95% 2,2; 3,0); - Efeito da idade: aumento do risco em indivíduos com idade entre 30-79 anos; - Efeito de período: aumento da RR no período mais recente. - Efeito de coorte: redução da taxa de mortalidade após coorte de 1960.	- Taxa de mortalidade: 11,0/100.000; - APC: 1,06% (IC95% 0,6; 1,4); - AAPC: 1,7% (IC95% 1,1; 2,3); - Efeito da idade: aumento do risco em indivíduos com idade entre 30-79 anos; - Efeito de período: aumento da RR no período mais recente. - Efeito de coorte: redução da taxa de mortalidade após coorte de 1960
Su et al., 2012	Taiwan, China	1971 a 2010	Mortalidade	- Mortalidade por câncer colorretal aumentou no período - Forte efeito de coorte com aumento da RR em sucessivas coortes de nascimento em ambos os sexos	- Mortalidade por câncer colorretal aumentou no período - Forte de efeito coorte com aumento da RR em sucessivas coortes de nascimento em ambos os sexos

(Continuação)

				• Fraco efeito de período em ambos os sexos	• Fraco efeito de período em ambos os sexos
Su et al., 2012	Taiwan	1971 a 2010	Mortalidade	• 30-50 anos: +38,5% (3,16/100.000 em 1971-75 para 4,4 óbitos/100.000 homens em 2006-10); • 50-70 anos: +88,59% (16,8/100.000 em 1971-75 para 31,6 óbitos/100.000 homens em 2006-10); • 70-84 anos: +152,7% (52,8/100.000 em 1971-75 para 133,3 óbitos/100.000 homens em 2006-10); • Efeito da idade: aumento constante; • Efeito de período: RRs ligeiramente aumentados nos períodos 1976-1980 e 1996-2000; • Efeito de coorte: RR de 0,3 (IC95% 0,2;0,5) em 1891 para 2,1 (IC95% 1,7; 2,7) em 1976.	• 30-50 anos: +19,7% (3,2/100.000 em 1971-75 para 3,8 óbitos/100.000 mulheres em 2006-10); • 50-70 anos: +24,4% (16,2/100.000 em 1971-75 para 20,1 óbitos/100.000 mulheres em 2006-10); • 70-84 anos: +86,2% (46,6/100.000 em 1971-75 para 86,9 óbitos/100.000 mulheres em 2006-10); • Efeito da idade: aumento constante; • Efeito de período: RRs ligeiramente aumentados nos períodos 1976-1980 e 1996-2000; • Efeito de coorte: RR de 0,4 (IC95% 0,4;0,6) em 1891 para 1,3 (IC95% 1,0; 1,6) em 1976.
López-Abente et al., 2010	Espanha	1975 a 2004	Mortalidade	• Mortalidade por câncer colorretal aumentou até 1998 e depois diminuiu • Efeito de coorte com aumento nas taxas de mortalidade em sucessivas coortes de nascimento até 1960 seguida por diminuição	• Mortalidade por câncer colorretal aumentou até 1997 e depois diminuiu • Efeito de coorte com aumento nas taxas de mortalidade em sucessivas coortes de nascimento até 1960 seguida por diminuição.
Pou et al., 2009	Córdoba/ Argentina	1986 a 2006	Mortalidade	• EAPC: 0,3% (IC95% -0,3; -0,9) • Efeito da idade: aumento das taxas; • Efeito de coorte: curva crescente (>75 anos); • Efeito de período: aumento do RR nos últimos anos.	• EAPC: -0,9% (IC95% -1,7; -0,2) • Efeito da idade: aumento das taxas; • Efeito de coorte: curva decrescente (>75 anos); • Efeito de período: redução do RR nos últimos anos.
van Steenberg et al., 2009	Sul da Holanda	1970 a 2006	Mortalidade	• Mortalidade por câncer de cólon e de reto diminuiu no período em ambos os sexos • Efeito de coorte com diminuição da mortalidade por câncer de cólon e de reto em nascidos entre 1905 e 1925, estabilizou-se até a coorte de 1950 com posterior diminuição	• Mortalidade por câncer de cólon e de reto diminuiu no período em ambos os sexos • Efeito de coorte com diminuição da mortalidade por câncer de cólon e de reto em nascidos entre 1905 e 1925, estabilizou-se até a coorte de 1950 com posterior diminuição

(Continuação)

Ribes et al., 2009	Espanha	1985 a 2004	Mortalidade	• Aumento da taxa de mortalidade na faixa etária 45-79 anos; • Redução da taxa de mortalidade na faixa etária <45 anos; • EAPC Ca Colorretal: 2,4% (IC95% 2,0; 2,7); • EAPC Ca Cólon: 2,8% (IC95% 2,7; 3,0); • EAPC Ca Reto: 1,2% (IC95% 0,9; 1,5); • Efeito da idade: aumento linear das taxas de mortalidade; • Efeito de coorte: aumento após coorte de nascimento dos anos 50; • Efeito de período: aumento das taxas de mortalidade durante todo o período.	• Aumento da taxa de mortalidade na faixa etária 45-79 anos; • Redução da taxa de mortalidade na faixa etária <45 anos; • EAPC Ca Colorretal: 0,4% (IC95% 0,3; 0,6); • EAPC Ca Cólon: 0,9% (IC95% 0,8; 1,1); • EAPC Ca Reto: -1,1% (IC95% -1,1; -0,8); • Efeito da idade: aumento linear das taxas de mortalidade; • Efeito de coorte: aumento após coorte de nascimento dos anos 50; • Efeito de período: estabilidade da mortalidade por câncer de cólon.
Lopez-Abente et al., 1997	Espanha	1953 a 1992	Mortalidade	• Aumento acentuado nas taxas de mortalidade com aumento da inclinação nos últimos 10 anos; • Efeito da idade: aumento das taxas com exceção do grupo etário mais jovem (25-34 anos).	• Aumento acentuado nas taxas de mortalidade com aumento da inclinação nos últimos 10 anos; • Efeito da idade: Aumento das taxas nas gerações nascidas após 1948.
Chu et al., 1994	EUA	1970-1989	Mortalidade	• Efeito de período e de coorte	• Efeito de período e de coorte
Kee, Patterson, Collins, 1990	Irlanda	1950 a 1984	Mortalidade	• Mortalidade por câncer de reto diminuiu no período em ambos os sexos • Mortalidade por câncer de cólon diminuiu na década de 50, porém aumentou após a década de 60 em homens • Efeito de período observado nas taxas de câncer colorretal em homens	• Mortalidade por câncer de reto diminuiu no período em ambos os sexos • Mortalidade por câncer de cólon em mulheres manteve-se estável até a década de 80 e diminuiu após.

2.6 MÉTODOS DE ANÁLISE DE SÉRIES TEMPORAIS

Uma série temporal, também denominada série histórica, caracteriza-se por uma sequência de dados obtidos em intervalos regulares de tempo durante um período específico. Tais dados podem ser obtidos através de observações periódicas do evento de interesse na população ou através de processos de contagem. Em estudos epidemiológicos frequentemente são utilizados dados secundários de base populacional de registros de doenças (especialmente câncer). Na análise de série temporal, inicialmente deseja-se modelar o fenômeno estudado para, a partir daí, descrever o comportamento da série, fazer estimativas e, por último, avaliar quais os fatores que influenciaram o comportamento da série, buscando definir relações de causa e efeito entre duas ou mais séries (LATORRE; CARDOSO, 2001; MORETTIN; TOLOI, 2006).

Ao estudar os dados das tendências, como dados sobre mortalidade e incidência de câncer, é interessante detectar os pontos de mudanças nas tendências. O modelo de regressão *joinpoint* é uma técnica que explora a relação entre duas variáveis por meio de regressão linear segmentada, onde o início e o fim do segmento são calculados levando em consideração o melhor ajuste que é conectado através de pontos de inflexão (*joinpoints*). Esta técnica apresenta o modelo mais simples (menor número de segmentos) que melhor se ajusta aos dados de tendência selecionados, testando se a inclusão de mais pontos de inflexão (*joinpoints*) é estatisticamente significativa. A seleção do melhor modelo é baseada em testes de permutação, o qual estima N permutações possíveis para cada *joinpoint*, e os valores para a série de testes são gerados através da distribuição de Monte Carlo. Por esta metodologia é possível quantificar a tendência pela variação percentual anual estimada (EAPC) (KIM et al., 2000).

A Variação Percentual Anual Estimada (EAPC ou *Estimated Annual Percent Change*) é calculada pelo ajuste da regressão linear do logaritmo natural das taxas, utilizando-se o ano calendário como variável independente, ou seja, $y = mx + b$ onde $y = \ln(\text{taxa})$ e $x = \text{ano calendário}$. O $EAPC = 100 ((e^m) - 1)$ testa a hipótese de que a Variação Percentual Anual é igual a zero, o que é equivalente a testar a hipótese de que a inclinação da linha na equação acima é igual a zero. Tal hipótese é testada, usando-se a distribuição t de Student ($t = b/SEb$), onde **b** é o coeficiente angular da regressão linear simples do logaritmo natural das taxas usando o tempo como variável explicativa e SEb é o erro padrão do coeficiente angular, com o número de graus de liberdade igual ao

número de anos calendário menos dois. O erro padrão de **b**, isto é SE_b, é obtido através do ajuste da regressão. Este cálculo supõe que a taxa cresce ou decresce linearmente de ano a ano, durante a totalidade do intervalo de tempo em consideração (KLEINBAUM; KLEINBAUM, 2007; RIES; EISNER; KOSARY, 2002).

A análise da tendência das doenças nas populações geralmente é feita por meio de taxas ajustadas por idade e período de diagnóstico ou óbito para permitir a comparabilidade entre as diversas populações. Embora esta abordagem tenha como vantagem a simplicidade, sofre limitações significativas. Detalhes importantes das tendências são perdidos no processo de geração de uma taxa resumo. Em muitos casos, esses detalhes contribuiriam significativamente para a compreensão das tendências temporais da doença, como aqueles referentes ao efeito da idade da população de estudo, do período (tempo calendário em que ocorreu o evento de interesse) e da coorte de nascimento (ano de nascimento que confere ao grupo as mesmas características intrínsecas). Desta maneira, o método de idade-período-coorte (APC ou *age-period-cohort*) se torna uma importante ferramenta para o entendimento do padrão da tendência de muitas doenças (CLAYTON; SCHIFFLERS, 1987a; HOLFORD, 1991).

Os modelos APC podem ser utilizados em qualquer situação na qual o objetivo é avaliar o efeito temporal da ocorrência de um evento. O principal motivo para utilização desses modelos é estimar o efeito de cada um desses fatores (idade, período e coorte de nascimento) separadamente na evolução das taxas de incidência ou de mortalidade da doença por meio de apresentações gráficas, tabulares ou de técnicas de modelagem formais (HOLFORD, 1991).

O efeito da idade representa as mudanças das taxas associadas à idade e podem refletir o acúmulo de exposições, com isso a incidência e a mortalidade de doenças crônicas aumentam com o avançar da idade (CLAYTON; SCHIFFLERS, 1987a; HOLFORD, 1991). No que se refere ao câncer colorretal o efeito da idade pode ser influenciado por mutações genéticas (síndromes genéticas FAP e HPPC); processo de envelhecimento fisiológico e suas implicações no organismo; acúmulo de exposições a agentes carcinogênicos (fatores dietéticos, hábitos dietéticos, padrão de crescimento); além de implementação de diretrizes para detecção precoce que atuem em determinados grupos etários.

O efeito do período refere-se a mudanças nas taxas de incidência e mortalidade devido a eventos que ocorreram em determinados períodos (transversal), e que influenciam simultaneamente todas as faixas etárias (CLAYTON; SCHIFFLERS,

1987a; HOLFORD, 1991). No que tange o câncer colorretal o efeito do período pode sofrer influências de programas de rastreio organizado, restrição de acesso aos serviços de saúde (ex. guerras) e mudanças no padrão alimentar (ex. aumento do consumo de alimentos industrializados).

O efeito de coorte é representado por fatores que afetam uma geração e provocam mudanças nas taxas de magnitude diferente em sucessivos grupos de idade e sucessivos períodos (CLAYTON; SCHIFFLERS, 1987a; HOLFORD, 1991). No câncer colorretal o efeito de coorte pode ser afetado por políticas (abertura econômica); maior acesso a determinados alimentos; novas tecnologias que influenciem tanto o modo de viver, quanto o rastreamento, diagnóstico e tratamento desta neoplasia; mudanças na classificação da doença; e também crises econômicas.

Os efeitos da idade, período e coorte de nascimento (APC), com seus riscos relativos e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%), são calculados por meio do modelo de regressão de Poisson, que assume que o número de casos incidentes segue uma distribuição de Poisson. Nesse modelo os efeitos atuam de maneira multiplicativa sobre a taxa, sendo que dessa maneira o logaritmo do valor esperado da taxa é uma função linear do efeito da idade, do período e da coorte (CLAYTON; SCHIFFLERS, 1987a, 1987b, HOLFORD, 1983, 1991):

$$\ln(E[r_{ij}]) = \ln\left(\frac{\theta_{ij}}{N_{ij}}\right) = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k$$

Onde, $E[r_{ij}]$ é a taxa de incidência esperada na idade i e período j ; θ_{ij} o número de casos incidentes na idade i e período j , e N_{ij} a população sob risco na idade i e período j ; μ representa a média do efeito (intercepto), α_i representa o efeito do grupo idade i , β_j representa o efeito do período j e γ_k o efeito da coorte k .

O principal problema ao estimar o efeito APC é a exata dependência linear entre os fatores de idade, período e coorte, a qual impede a estimativa dos três efeitos usando um modelo completo, que é chamado *nonidentifiability*. Várias soluções foram propostas para superar esse problema. No presente estudo, optou-se por utilizar o método de parametrização desenvolvido por Holford (1991), que estima o efeito APC dos parâmetros usando as seguintes funções estimáveis: desvios, curvaturas e *drift*. As funções estimáveis limitam a análise dos efeitos a suas combinações lineares e curvaturas. As curvaturas são as funções estimáveis dos parâmetros e permanecem constantes. A tendência linear dos efeitos é dividida em dois componentes: o primeiro é o efeito linear da idade e o outro é chamado *drift*, o efeito linear do período e da coorte.

A tendência longitudinal da idade é igual à soma da idade e da inclinação do período ($\alpha L + \beta L$, em que αL e βL são a tendência linear da idade e do período, respectivamente). O termo *drift* representa a tendência linear do logaritmo das taxas específicas de idade. É igual a soma das inclinações do período e da coorte ($\beta L + \gamma L$, em que βL e γL são a tendência linear para o período e a coorte, respectivamente). Dois *drifts* e uma inclinação são fixados entre idade, período e coorte para tratar o problema da *nonidentifiability* e melhorar a interpretação das estimativas (CLAYTON; SCHIFFLERS, 1987b, 1987a, HOLFORD, 1983, 1991).

3. JUSTIFICATIVA

A distribuição do câncer colorretal varia amplamente em todo o mundo, de modo que as taxas de incidência mais elevadas são observadas em regiões com maior índice de desenvolvimento humano. Contudo, as evidências da literatura mostram que nos países desenvolvidos como Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia e a maioria dos países europeus, a incidência e a mortalidade desta neoplasia maligna têm estabilizado ou reduzido nos últimos anos. Esse fenômeno poderia ser explicado pela melhoria nas ações de prevenção e detecção precoce, e no tratamento desse tipo de tumor. Em contrapartida, há crescente aumento das taxas de incidência e mortalidade nos países em transição econômica, como os países da América Latina, atingindo níveis semelhantes aos observados em países desenvolvidos.

O conhecimento produzido sobre a evolução das taxas incidência do câncer colorretal advém principalmente de estudos realizados nos países desenvolvidos, e sugerem que existe uma tendência de estabilização ou queda, além de uma marcante influência dos efeitos de coorte de nascimento. Já os estudos de séries temporais das taxas de incidência desta neoplasia nos países em desenvolvimento, sugerem uma tendência crescente dessas taxas, que vem sendo atribuída às mudanças de estilo de vida, padrão alimentar e envelhecimento populacional. As mudanças no estilo de vida observadas na população da América Latina nas últimas 3 décadas, tem sido especialmente marcada pela abertura econômica do mercado para importações, aumentando o acesso da população a diversos produtos, dentre eles os alimentos processados e ultraprocessados. Além disso, a organização dos programas de rastreamento do câncer colorretal nesses países tem ocorrido de forma heterogênea e na maioria deles são inexistentes, embora existam recomendações específicas para a faixa etária acima de 50 anos em grande parte desses países.

Apesar disso, existem poucos estudos conduzidos nos países da América Latina que avaliaram o efeito da idade-período-coorte sobre as taxas de incidência do câncer colorretal, de modo que permita conhecer o padrão de incidência nesta região. Parte das razões pelas quais esses estudos são raros nestes países, reside no fato de que é necessário que tais países tenham Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) organizados, com um período considerável de informações ininterruptas para garantir a possibilidade de ocorrência de números de eventos mínimos que permitam uma análise consistente, especialmente para o estudo de eventos raros como o câncer colorretal.

Dentre os RCBPs existentes e atuantes na América Latina, apenas aqueles localizados em Goiânia (Brasil), Quito (Equador), Cali (Colômbia) e Costa Rica atendem a esta condição e satisfazem os rigorosos critérios de qualidade do processo editorial da IARC. Sendo assim, tornou-se oportuno avaliar o efeito da idade, do período e da coorte de nascimento sobre a incidência do câncer colorretal nessas regiões, pois esta abordagem permitirá conhecer os efeitos de maior relevância sobre essas taxas, além de sugerir hipóteses que possam explicar a tendência observada e analisar se os resultados encontrados guardam semelhanças com o padrão descrito na literatura.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o padrão de evolução das taxas de incidência do câncer colorretal segundo os efeitos da idade, do período e da coorte de nascimento em quatro regiões da América Latina.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a tendência temporal das taxas de incidência do câncer de cólon e reto no período entre 1983-2012 em Cali e na Costa Rica e entre 1988-2012 em Goiânia e Quito;
- Estimar o efeito da idade, do período e da coorte de nascimento (APC) sobre a evolução das taxas de incidência do câncer de cólon e reto no período entre 1983-2012 em Cali e na Costa Rica e entre 1988-2012 em Goiânia e Quito;

5 METODOLOGIA

Para o alcance dos objetivos estabelecidos, foram elaborados dois artigos científicos:

Primeiro artigo: Tendência temporal da incidência do câncer de cólon e reto em quatro regiões da América Latina: 1983-2012;

Segundo artigo: Incidência do câncer de cólon e reto em países selecionados da América Latina: análise do efeito idade-período-coorte.

Os aspectos referentes as metodologias encontram-se integralmente descritos nos artigos apresentados na seção 7 desta dissertação.

6 ASPECTOS ÉTICOS

Embora o presente estudo seja fundamentado em bases de dados secundários de domínio público, sendo isento da necessidade de submissão à um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), esta pesquisa foi submetida e aprovada pelo CEP/ENSP (parecer favorável N°10/2018 – Anexo II), afim de atender ao regulamento interno do Programa de pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da ENSP.

7 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

7.1.PRIMEIRO ARTIGO DA DISSERTAÇÃO

Tendência temporal da incidência do câncer de cólon e reto em quatro regiões da América Latina: 1983-2012

Thayana Calixto de Carvalho¹, Anne Karin da Mota Borges², Ilce Ferreira da Silva³

¹ Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.

² Divisão de Vigilância e Análise de Situação, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.

³ Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz e Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz.

Resumo

Objetivo: Avaliar a tendência temporal das taxas de incidência do câncer de cólon e reto em Cali, Goiânia, Quito e na Costa Rica.

Metodologia: Trata-se de um estudo ecológico de séries temporais cuja população foi composta por indivíduos com idade igual ou superior a 20 anos com diagnóstico de câncer colorretal. As taxas foram calculadas a partir dos dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Cali, Costa Rica, Goiânia e Quito e as tendências temporais foram estimadas pelo *Joinpoint Regression Program*.

Resultados: Para o câncer colorretal um aumento na incidência foi observado tanto em homens quanto em mulheres em Cali (2,8% e 3,2%; respectivamente), Costa Rica (3,1% e 2,1%; respectivamente) e Quito (2,6% e 1,2%; respectivamente). Em Goiânia, apenas as mulheres apresentaram incremento nas taxas do câncer colorretal (3,3%). No que diz respeito à tendência do câncer de cólon, observou-se um aumento constante das taxas de incidência em homens e mulheres de Cali (3,1% e 2,9%; respectivamente), Costa Rica (3,9% e 2,8%; respectivamente) e Quito (2,9% e 1,8%). Quanto ao câncer retal um incremento na tendência da incidência foi observado para homens e mulheres de Cali (2,5% e 2,6%; respectivamente), Costa Rica (2,2% e 1,0%; respectivamente) e Goiânia (5,5% e 4,6%; respectivamente), à medida que em Quito, apenas os homens apresentaram tendência crescente (2,8%).

Conclusão: A cidade de Goiânia apresentou as maiores magnitudes de taxas para o câncer colorretal, câncer de cólon e câncer de reto, enquanto as menores magnitudes foram observadas em Quito. Foram observados incrementos na incidência do câncer colorretal, câncer de cólon e câncer de reto, nas quatro regiões da América Latina, com destaque para o câncer de reto em Goiânia em ambos os sexos.

Palavras-chave: Câncer colorretal, Incidência, Séries Temporais, América Latina.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal é considerado um problema de saúde pública na América Latina e no mundo¹, sendo o terceiro tipo de câncer mais incidente (excluindo-se os tumores de pele não melanoma) e a neoplasia mais comum do sistema digestivo em 2018¹. Sua distribuição varia consideravelmente nas diferentes regiões do mundo segundo o nível de desenvolvimento, de modo que as taxas de incidência mais elevadas são observadas em regiões com maior índice de desenvolvimento humano, variando de 32,1 por 100.000 pessoas-ano no Norte da Europa a 18,6 por 100.000 pessoas-ano na América do Sul e 11,0 por 100.000 pessoas-ano na América Central em 2018¹⁻⁴. No entanto, tem sido descrito na literatura um aumento crescente das taxas de incidência nos países em transição econômica⁵⁻⁷, e uma estabilização ou redução das taxas nos países desenvolvidos nos últimos 15 anos^{5,7,8}.

Apesar de existirem vários estudos sobre o padrão das taxas de incidência do câncer colorretal no mundo, poucos estudos foram realizados na América Latina^{5,6,9-12}, assim, o comportamento desta neoplasia em regiões em desenvolvimento não está bem definido. Dentre os estudos realizados, alguns avaliaram a tendência da taxa de incidência por um curto período de tempo^{6,11}, ou um período antigo⁶, além de não avaliarem separadamente os padrões das taxas das neoplasias de cólon e reto^{6,9-12}. O estudo realizado por Arnold e colaboradores⁵ foi o mais completo até o momento e utilizou dados da IARC no período entre 1980 a 2007, e observou três padrões de distribuição do câncer colorretal: elevação das taxas de incidência e mortalidade nas mais recentes décadas em países em rápida transição econômica, dentre eles o Brasil, Costa Rica e Colômbia; aumento da incidência e diminuição da mortalidade em países com alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), incluindo Canadá e Reino Unido; e diminuição de ambas as taxas nos países com muito alto IDH como Estados Unidos, Japão e França. No entanto, este estudo não analisou as taxas por sítio anatômico, além de não incluir o Equador entre os países avaliados. Além disso, a abordagem do estudo

de Arnold esteve focada nas diferenças socioeconômicas entre os países desenvolvidos e aqueles em desenvolvimento, não levando em consideração as transformações político-social e econômicas que ocorreram dentro desses países ao longo do período estudado. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar a tendência temporal das taxas de incidência do câncer colorretal em Cali, Goiânia, Quito e na Costa Rica, no período de 1983 a 2012, segundo sexo e sítio anatômico.

METODOLOGIA

Delineamento e população do estudo

Trata-se de um estudo ecológico de séries temporais cuja população foi composta por indivíduos com idade entre 20 e 79 anos com diagnóstico de câncer colorretal informados pelos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) no período de 1983 a 2012 em Cali na Colômbia (n=5.528) e na Costa Rica (n=8.595), e de 1988 a 2012 em Goiânia no Brasil (n=3.856) e em Quito no Equador (n=2.463).

Fonte de dados

Os dados sobre o número de casos de câncer colorretal em cada região, o respectivo ano e idade do diagnóstico, e o tamanho das populações a risco foram obtidos da série *Cancer Incidence in Five Continents* (CI5), volumes VI a XI, publicados pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC)¹³. Contudo, em Goiânia no período entre 2003 e 2007 foram encontradas divergências entre as informações sobre o tamanho da população a risco da série CI5 e as estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), desta forma, neste trabalho optou-se por trabalhar com os dados do IBGE para este período.

Os dados do CI5 são obtidos a partir das informações dos RCBP de cada país ou região, os quais passam por um rigoroso processo de avaliação da qualidade. Os quatro RCBPs foram escolhidos porque atenderam aos critérios do processo editorial da IARC, alcançando um nível de qualidade alto. Além disso, eles são os únicos Registros na América Latina com pelo menos 20 anos de informações ininterruptas.

Todos os dados fornecidos pelo CI5 são codificados de acordo com a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, 3ª edição (CID-O-3), e então convertidos para a classificação internacional de doença décima revisão (CID-10). Esse

processo garante que as mesmas verificações de validade sejam aplicadas a todos os dados das diferentes regiões¹³.

Análise dos dados

Para cada região, as taxas brutas de incidência foram calculadas para o câncer colorretal (C18-21), câncer de cólon (C18) e para o câncer de reto (C19-21) por ano e expressas por 100.000 pessoas-ano a risco, estratificadas por sexo. Após esse procedimento, as taxas de incidência foram padronizadas por idade (ASRs) pelo método truncado, utilizando-se como padrão a população mundial proposta por Segi¹⁴ e modificada por Doll et al¹⁵. Os dados sobre a incidência de câncer colorretal incluem uma proporção de casos com faixa etária desconhecida, portanto, um fator de correção foi obtido por meio do produto da soma do número de casos informados em determinado ano incluindo os que têm faixa etária desconhecida e da mesma soma excluindo aqueles que têm faixa etária desconhecida. Desta forma, as taxas de incidência padronizadas do câncer colorretal, de cólon e de reto foram corrigidas por este fator de correção.

O software *Joinpoint Regression Program* (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA), versão 4.5.0.1 foi utilizado para calcular a variação percentual anual estimada (*Estimated Annual Percentage Change* – EAPC) de todo o período e a variação percentual anual (*Annual Percentage Change* - APC) de cada seguimento, e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, utilizando-se um teste t para determinar se as EAPCs e as APCs eram estatisticamente diferentes de zero. Foram selecionados os modelos de regressão log-linear mais adequados para identificar a ocorrência de possíveis pontos de inflexão onde mudanças significativas nas tendências tenham ocorrido, ou seja, quando as APCs mudaram significativamente, permitindo um número mínimo de *joinpoints* necessários para ajustar os dados. A seleção do melhor modelo foi baseada no resultado do teste de permutação de Monte Carlo¹⁶. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos a um $p < 0,05$.

RESULTADOS

No presente estudo, foram analisados 24.442 casos de câncer colorretal em quatro regiões da América Latina no período de estudo, sendo 5.528 em Cali na

Colômbia, 8.595 na Costa Rica, 3.856 em Goiânia no Brasil e 2.463 em Quito no Equador.

A figura 1 mostra as tendências temporais do câncer colorretal, de cólon e reto de acordo com o sexo nas quatro regiões. Entre todas as regiões, Goiânia apresentou as maiores magnitudes de taxas para o câncer colorretal (32,2/100.000 homens e 28,6/100.000 mulheres), câncer de cólon (19,3/100.000 homens e 17,5/100.000 mulheres) e para o câncer retal (13,0/100.000 homens e 12,7/100.000 mulheres), enquanto as menores magnitudes foram observadas em Quito para o câncer colorretal (13,9/100.000 homens e 14,6/100.000 mulheres), câncer de cólon (8,6/100.000 homens e 8,9/100.000 mulheres) e câncer de reto (5,4/100.000 homens e 5,7/100.000 mulheres) (Tabela 1).

A tabela 2 mostra as tendências da incidência do câncer colorretal, câncer de cólon e câncer retal de acordo com o sexo nas quatro regiões. Em relação ao câncer colorretal um aumento na ASR foi observado tanto em homens quanto em mulheres em Costa Rica (EAPC 3,1%; IC95% 2,7 a 3,6 e EAPC 2,1%; IC95% 1,5 a 2,8; respectivamente) e Quito (EAPC 2,6%; IC95% 1,4 a 3,9 e EAPC 1,2%; IC95% 0,2 a 2,3; respectivamente). Em Cali, os homens apresentaram um aumento constante em todo o período (EAPC 2,8%; IC95% 2,0 a 3,6), enquanto as mulheres apresentaram um aumento importante (APC 7,2%; IC95% 3,3 a 11,3) no primeiro período (1983-1992), com aumento de menor magnitude (APC 1,4%; IC95% 0,3 a 2,6) no período seguinte (1992-2012). Em Goiânia, os homens apresentaram no primeiro período (1988-1991) uma redução importante (APC -17,6%; IC95% -34,9 a 4,2), contudo sem significância estatística, com posterior aumento (APC 8,9%; IC95% 6,3 a 11,6) no período de 1991 a 2005 e novamente uma queda (APC -1,7%; IC95% -7,7 a 4,7), embora não significativa no período de 2005 a 2012. À medida que, as mulheres apresentaram um incremento das taxas durante todo o período (EAPC 3,3%; IC95% 2,1 a 4,5).

No que diz respeito à tendência do câncer de cólon, observou-se um aumento constante na ASR de homens e mulheres em Cali (EAPC 3,1%; IC95% 2,2 a 4,0 e EAPC 2,9%; IC95% 2,1 a 3,8; respectivamente), Costa Rica (EAPC 3,9%; IC95% 3,1 a 4,7 e EAPC 2,8%; IC95% 2,2 a 3,5; respectivamente) e Quito (EAPC 2,9%; IC95% 1,2 a 4,6 e EAPC 1,8%; IC95% 0,6 a 3,0; respectivamente). Em Goiânia apenas as mulheres apresentaram aumento constante da tendência (EAPC 2,4%; IC95% -0,4 a 5,3), entretanto sem significância estatística; enquanto nos homens um aumento significativo (APC 9,5%; IC95% 6,5 a 12,7) foi observado no período entre 1991 e

2005, e posterior redução (APC -2,8%; IC95% -9,7 a 4,6), contudo não significativa entre 2005 e 2012 (Tabela 2).

Quanto ao câncer retal um incremento na tendência da incidência foi observado para homens de Cali (EAPC 2,5%; IC95% 1,4 a 3,6), Costa Rica (EAPC 2,2%; IC95% 1,4 a 3,0), Goiânia (EAPC 5,5%; IC95% 3,8 a 7,3) e Quito (EAPC 2,8%; IC95% 0,7 a 5,0). Ao passo que para as mulheres, um aumento significativo foi observado em Cali (EAPC 2,6%; IC95% 1,7 a 3,5), Costa Rica (EAPC 1,0%; IC95% 0,0 a 2,1) e Goiânia (EAPC 4,6%; IC95% 2,7 a 6,6). Em Quito as mulheres apresentaram um discreto incremento nas taxas (EAPC 0,8%; IC95% -1,0 a 2,6), contudo sem significância estatística (Tabela 2).

DISCUSSÃO

O presente estudo verificou uma tendência crescente da incidência do câncer colorretal, câncer de cólon e câncer de reto para ambos os sexos em Cali, Costa Rica, Goiânia e Quito, no período avaliado. Estes resultados parecem consistentes com o aumento da incidência do câncer colorretal descrito em outros países em transição econômica, tais como Argentina, Chile, Croácia, China e Rússia^{6,7,9-12,17,18}. Apesar do aumento da incidência ocorrer nas quatro regiões da América Latina, esse incremento ocorreu de maneira distinta entre elas, de modo que Goiânia apresentou as maiores magnitudes, tanto em homens quanto em mulheres (32,2/100.000 homens e 28,6/100.000 mulheres), atingindo taxas de incidência semelhantes aos dos países com elevados níveis de desenvolvimento humano, como os Estados Unidos (46,9/100.000 homens e 35,6/100.000 mulheres)¹⁹; enquanto Quito apresentou as menores taxas (13,9/100.000 homens e 14,6/100.000 mulheres). Ademais, as diferenças nas magnitudes das taxas também são observadas entre os sexos. À medida que as mulheres de Cali e Quito apresentaram as maiores taxas de incidência do câncer colorretal, câncer de cólon e câncer de reto, em Goiânia e Costa Rica, as maiores taxas foram observadas entre os homens. Esses achados corroboram com um estudo realizado por Sierra e Forman¹¹ com 13 países das Américas Central e do Sul no período entre 1985 e 2007, que observaram taxas de incidência mais elevadas nos homens quando comparadas com as mulheres (razão masculino/feminino entre 1 e 1,5:1).

O incremento das taxas observado parece refletir questões pertinentes ao envelhecimento populacional, decorrente do processo de transição demográfica que vem

ocorrendo nos países da América Latina ao longo dos anos, além das mudanças no estilo de vida, relacionadas com o processo de abertura econômica e estabilização monetária que ocorreu nas últimas décadas. Este processo levou à ampliação do mercado consumidor e, conseqüentemente, mudanças na exposição aos fatores de risco para esta neoplasia^{2,20-24}. A literatura mostra que o câncer colorretal tem como principais fatores de risco as questões relacionadas ao estilo de vida, principalmente alimentação inadequada (dietas ricas em carne vermelha e processada^{25,26} e baixo consumo de frutas e vegetais²⁷), inatividade física²⁸, obesidade^{29,30}, tabagismo³¹ e consumo de álcool³¹. Deste modo, as diferenças na prevalência desses fatores de risco podem ter impactado nas variações observadas na inclinação da curva de incidência desta neoplasia nas diferentes regiões e sexos.

No Brasil, Mielke e colaboradores³² avaliaram a tendência temporal da prática de atividade física entre 2006 a 2012 nas 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal. Os autores utilizaram dados sobre atividade física em múltiplos domínios (lazer, transporte, ocupação e domicílio) obtidos do Sistema de Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (Vigitel) e observaram que o tempo de atividade física no transporte reduziu de 12,9% em 2006-2008 para 5,8% entre 2009-2012 ($p < 0,001$), com declínios maiores nos indivíduos de 25-34 anos (-16,8%) que nos indivíduos de 55-64 anos (-1,7%)³². Ademais, um estudo realizado por Monteiro e colaboradores³³ verificou a tendência temporal da contribuição relativa dos alimentos ultraprocessados nas áreas metropolitanas do Brasil nos períodos de 1986-87, 1995-96 e 2002-03. Os autores observaram que nas últimas três décadas, o consumo de alimentos não processados, minimamente processados e ingredientes culinários processados tem sido constantemente substituído pelo consumo de alimentos ultraprocessados, tanto nos grupos de alta renda quanto nos grupos de baixa renda³³. Além disso, um relatório da Organização das Nações Unidas (ONU) verificou um aumento da prevalência do excesso de peso e obesidade na América Latina, passando de 33,3% e 7,8%, respectivamente, em 1975 para 57,7% e 23,6% em 2015³⁴.

Por outro lado, as políticas públicas adotadas por cada país têm grande importância no enfrentamento do aumento da incidência do câncer colorretal³⁵⁻³⁸. As ações que vêm sendo apontadas como efetivas para a redução da prevalência dos fatores de risco para esta neoplasia são intersetoriais e abarcam, principalmente, a prevenção primária, como o fortalecimento de sistemas alimentares que promovam ao mesmo tempo prosperidade, equidade, sustentabilidade ambiental e saúde^{38,39}. A América

Latina tem vivenciado experiências, como a da taxaço de refrigerantes no México⁴⁰, da nova rotulagem com semáforo nutricional no Equador⁴¹ e da publicação, no Brasil⁴² e no Uruguai⁴³, de guias alimentares baseados em refeições e que adotam classificação de alimentos baseada em seu grau de processamento. Contudo, os compromissos assumidos pelos governos não têm, em sua grande maioria, sido traduzidos em medidas concretas^{35,39}. Este fato torna-se evidente quando se observa que o padrão alimentar brasileiro atual ainda é caracterizado pelo alto consumo de carnes vermelhas e processadas, óleos e gorduras e alimentos ultraprocessados^{33,44}.

Além disso, as diferenças regionais nos padrões de crescimento das taxas de incidência do câncer colorretal também podem sofrer influência da prevenção secundária para esta neoplasia⁴⁵. Os programas de rastreamento para o câncer colorretal são importantes fatores que devem ser levados em consideração ao avaliar a carga desta neoplasia em todo o mundo⁴⁵, pois a presença do rastreio pode levar ao incremento das taxas de incidência do câncer colorretal a curto prazo, por meio da maior detecção de casos prevalentes, e reduzir a incidência da doença a longo prazo pela remoção de lesões pré-malignas^{45,46}. Assim, as diferenças no estado de implementação dos programas de rastreamento desta neoplasia podem ser outra possível explicação para a variação na incidência do câncer colorretal observada nessas regiões⁴⁷. Por exemplo, na Costa Rica não há nenhuma diretriz nacional que recomende o rastreio do câncer colorretal⁴⁷, ao passo que no Brasil o Ministério da Saúde (MS) recomenda desde 2002 que pessoas com mais de 50 anos devam se submeter, anualmente, à pesquisa de sangue oculto nas fezes. Caso o resultado seja positivo, é recomendada a realização de colonoscopia ou retossigmoidoscopia⁴⁸.

Na análise segundo as localizações anatômicas, foi observado um EAPC expressivo do câncer de reto e ânus em Goiânia (5,5% para homens e 4,6% para mulheres), enquanto nas demais regiões o aumento gira em torno de 2,5%. Isto sugere que o aumento da incidência do câncer colorretal em Goiânia parece estar sofrendo o efeito do aumento neste sítio, já que para o câncer de cólon existe um aumento importante em homens no período de 1991 a 2005 (6,4% a 12,7%), seguida por uma queda (-2,8%), embora não significativa no período de 2005 a 2012, e um aumento constante (2,4%), porém de menor magnitude, nas mulheres. As neoplasias malignas de cólon e reto/ânus possuem etiologias distintas^{49,50} e as diferenças tanto na prevalência de fatores de risco quanto nas estratégias de rastreio e diagnóstico poderiam influenciar a inclinação da curva de incidência nas diferentes localizações anatômicas⁵¹.

Um importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer reto e canal anal é a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) ⁵²⁻⁵⁴. No Brasil, o MS em parceria com o Hospital Moinho dos Ventos avaliou por meio de um estudo transversal, denominado POP-Brasil, a prevalência do HPV dos tipos 6, 11, 16 e 18 em 26 capitais e Distrito Federal no ano de 2016. O estudo incluiu 5.812 mulheres e 1.774 homens, com vida sexual ativa, na faixa etária de 16 a 25 anos e estimou a prevalência de HPV por meio de amostras genitais e orais, através da extração de DNA, seguida da avaliação genotípica, baseada em amplificação por PCR e hibridização. No geral, a prevalência estimada de HPV no Brasil foi de 54,6%, sendo os HPV 16 e 18, de alto risco para o desenvolvimento de câncer epitelial, presente em 38,4% da população ⁵⁵. Em Goiânia, a prevalência de HPV estimada foi de 54,1%, sendo que 35,1% apresentaram HPV de alto risco ⁵⁵. As evidências na literatura sugerem que países com alta prevalência de HPV têm maior incidência das neoplasias relacionadas a essa infecção ⁵⁶⁻⁵⁹. Desta forma, parece plausível a hipótese de que as diferenças regionais na prevalência da infecção por HPV possam ter influenciado nos resultados observados para câncer de reto/ânus. Ademais, uma possível explicação para as diferenças observadas entre os sexos é de que a implementação do programa de rastreamento do câncer cervical no Brasil ⁶⁰ a partir de 1998 possa ter contribuído para o aumento do diagnóstico do câncer de reto em mulheres, uma vez que a região perineal passou a ser mais clinicamente examinada pelos profissionais de saúde ^{60,61}.

Além disso, as diferentes estratégias de rastreamento e diagnóstico adotados em cada região podem explicar, em parte, as variações observadas por localização anatômica. As neoplasias do cólon e do reto possuem características distintas, e portanto, necessitam de diferentes métodos para rastreamento e diagnóstico das lesões ⁴⁹. Um exemplo disso é que a sigmoidoscopia flexível limita-se ao diagnóstico do câncer retal ou cólon distal, por não permitir durante a realização do exame a visualização da maior parte do cólon ^{62,63}. Assim, os métodos de pesquisa de sangue oculto nas fezes, exame digital do reto e sigmoidoscopia flexível são voltados para o diagnóstico do câncer de reto; enquanto, para o câncer de cólon são indicados a realização de enema de bário com duplo contraste e colonoscopia.

O presente estudo apresenta limitações que precisam ser pontuadas. A primeira delas foi a utilização de dados provenientes de RCBPs, os quais trazem consigo os problemas inerentes aos dados secundários. Apesar disso, o uso de dados de RCBPs que são considerados de alta qualidade pela IARC, permitiu gerar informações que agregam

conhecimento na área possibilitando levantar hipóteses a respeito dos possíveis fatores que poderiam levar ao aumento da incidência de câncer colorretal nos países da América latina. Ainda, vale ressaltar que apenas as regiões de Cali, Costa Rica, Goiânia e Quito foram incluídas, logo os achados deste trabalho não são necessariamente representativos da América Latina como um todo. Além disso, apesar de terem sido observadas divergências no denominador para a população de Goiânia, foram realizadas correções para este denominador, utilizando como referência os dados do IBGE. Por outro lado, o presente estudo apresentou vantagens que precisam ser destacadas. Até onde temos conhecimento, o atual estudo foi o primeiro que avaliou a tendência temporal do câncer colorretal, segundo sexo e localizações anatômicas, para diferentes regiões da América Latina. Ademais, o nosso estudo avaliou a evolução das taxas de incidência do câncer colorretal até o ano de 2012, período mais recente publicado pela IARC, levando em consideração as transformações político-social e econômicas que ocorreram dentro desses países ao longo do período estudado.

CONCLUSÃO

Foram observados incrementos na incidência do câncer colorretal, câncer de cólon e câncer de reto, nas quatro regiões da América Latina, com destaque para o câncer de reto em Goiânia. Tais achados parecem refletir as mudanças no estilo de vida e hábitos alimentares ocorridas após o processo abertura econômica e globalização entre meados dos anos 80 na Costa Rica e o início dos anos 90 no Brasil, Colômbia e Equador, além de variações na prevalência dos fatores de risco para o desenvolvimento dessas neoplasias entre os sexos e regiões estudadas. Por fim, as diferentes estratégias adotadas por cada região para o diagnóstico e rastreamento do câncer colorretal parecem influenciar nas variações observadas nas localizações anatômicas.

Os dados discutidos acima salientam que sem ações específicas as taxas do câncer colorretal irão aumentar nas próximas décadas. Desta forma, sob o ponto de vista da saúde pública, são necessárias mudanças das políticas públicas em relação ao câncer colorretal, principalmente no que concerne às medidas preventivas e estratégias de rastreamento desta neoplasia.

REFERÊNCIAS

1. Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* **0**, (2018).
2. Bray, F., Jemal, A., Grey, N., Ferlay, J. & Forman, D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* **13**, 790–801 (2012).
3. Ervik, M. *et al.* Cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. *Cancer Today* (2016). Available at: <http://gco.iarc.fr/today/home>. (Accessed: 18th April 2018)
4. Sierra, M. S. & Forman, D. Burden of colorectal cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* **44**, S74–S81 (2016).
5. Arnold, M. *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* **66**, 683–691 (2017).
6. Reis, R. de S., Santos, M. de O. & Bloch, K. V. Colorectal cancer in Porto Alegre and Fortaleza, Brazil: incidence trends and distribution pattern from 1990 to 1999 Câncer de cólon e reto em Porto Alegre e Fortaleza, Brasil: tendência das taxas de. *Cad Saúde Pública* **25**, 1046–1053 (2009).
7. Tsoi, K. K. F., Hirai, H. W., Chan, F. C. H., Griffiths, S. & Sung, J. J. Y. Predicted Increases in Incidence of Colorectal Cancer in Developed and Developing Regions, in Association With Ageing Populations. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **15**, 892-900.e4 (2017).
8. Siegel, R. L. *et al.* Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974–2013. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **109**, (2017).
9. Bravo, L. E., Collazos, T., Collazos, P., García, L. S. & Correa, P. Trends of cancer incidence and mortality in Cali, Colombia. 50 years experience. *Colomb. Médica* **43**, 246–255 (2012).
10. Bray, F. & Piñeros, M. Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. *Salud Pública México* **58**, 104–117 (2016).
11. Sierra, M. S. & Forman, D. Burden of colorectal cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* **44**, S74–S81 (2016).
12. Torre, L. A., Siegel, R. L., Ward, E. M. & Jemal, A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.* (2015). doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0578
13. Forman, D. *et al.* *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X.* (IARC Scientific Publication, 2014).
14. Segi, M., Fujisaku, S., Kurihara, M., Narai, Y. & Sasajima, K. The age-adjusted death rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954-1955 and their geographical correlation. *Tohoku J. Exp. Med.* **72**, 91–103 (1960).
15. Doll, R., Payne, P. & Waterhouse, J. Cancer Incidence in Five Continents - A Technical Report | Richard Doll | Springer. (1966).
16. Kim, H. J., Fay, M. P., Feuer, E. J. & Midthune, D. N. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat. Med.* **19**, 335–351 (2000).

17. Center, M. M., Jemal, A., Smith, R. A. & Ward, E. Worldwide Variations in Colorectal Cancer. *CA. Cancer J. Clin.* **59**, 366–378 (2009).
18. Mendonça, R., Valadão, M., Couto, A. C., Koifman, S. & others. Tendência de mortalidade por câncer colorretal em cinco capitais brasileiras de 1980 a 2009. *Cad Saúde ColetRio J* **20**, (2012).
19. Siegel, R. L. *et al.* Colorectal cancer statistics, 2017. *CA. Cancer J. Clin.* **67**, 177–193 (2017).
20. Bejarano-Roncancio, J., Gamboa-Delgado, E. M., Aya-Baquero, D. H. & Parra, D. C. Los alimentos y bebidas ultra-procesados que ingresan a Colombia por el tratado de libre comercio: ¿influirán en el peso de los colombianos? *Rev. Chil. Nutr.* **42**, 409–413 (2015).
21. Ortiz, C. H. POLÍTICA Y CRECIMIENTO ECONÓMICO EN COLOMBIA, 1906-2009. *Rev. Econ. Inst.* **16**, 28 (2014).
22. R, B. & E, R. COMMERCIAL REFORMS (OPENING) IN LATIN AMERICA: REVIEWING ITS IMPACTS ON GROWTH AND DEVELOPMENT. *Rev. Fac. Cienc. Económicas Investig. Reflexión* **17**, 119–131 (2009).
23. *Empleo, crecimiento y equidad: los retos de las reformas económicas de finales del siglo XX en Costa Rica.* (Ed. de la Univ. de Costa Rica, 2000).
24. Popkin, B. M. The nutrition transition: an overview of world patterns of change. *Nutr. Rev.* **62**, S140–S143 (2004).
25. Alexander, D. D., Weed, D. L., Miller, P. E. & Mohamed, M. A. Red Meat and Colorectal Cancer: A Quantitative Update on the State of the Epidemiologic Science. *J. Am. Coll. Nutr.* **34**, 521–543 (2015).
26. Alexander, D. D., Cushing, C. A., Lowe, K. A., Scurman, B. & Roberts, M. A. Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* **89**, 1402–1409 (2009).
27. Zhu, B., Sun, Y., Qi, L., Zhong, R. & Miao, X. Dietary legume consumption reduces risk of colorectal cancer: evidence from a meta-analysis of cohort studies. *Sci. Rep.* **5**, (2015).
28. Eaglehouse, Y. L. *et al.* Physical activity, sedentary time, and risk of colorectal cancer: the Singapore Chinese Health Study. *Eur. J. Cancer Prev.* **26**, 469–475 (2017).
29. Abar, L. *et al.* Height and body fatness and colorectal cancer risk: an update of the WCRF–AICR systematic review of published prospective studies. *Eur. J. Nutr.* (2017). doi:10.1007/s00394-017-1557-1
30. Doleman, B., Mills, K. T., Lim, S., Zelhart, M. D. & Gagliardi, G. Body mass index and colorectal cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Tech. Coloproctology* **20**, 517–535 (2016).
31. IARC, I. A. for R. on C. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2018). Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>. (Accessed: 22nd November 2017)
32. Mielke, G. I., Hallal, P. C., Malta, D. C. & Lee, I.-M. Time trends of physical activity and television viewing time in Brazil: 2006-2012. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* **11**, (2014).

33. Monteiro, C. A., Levy, R. B., Claro, R. M., de Castro, I. R. R. & Cannon, G. Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: evidence from Brazil. *Public Health Nutr.* **14**, 5–13 (2011).
34. FAO, OPS, WFP & UNICEF. Panorama de la seguridad alimentaria y nutricional en América Latina y el Caribe 2018. (2018).
35. Duncan, B. B. *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. *Rev. Saúde Pública* **46**, 126–134 (2012).
36. Oliveira, M. M. de, Latorre, M. do R. D. de O., Tanaka, L. F., Rossi, B. M. & Curado, M. P. Disparidades na mortalidade de câncer colorretal nos estados brasileiros. *Rev. Bras. Epidemiol.* **21**, e180012 (2018).
37. Rubin, G. *et al.* The expanding role of primary care in cancer control. *Lancet Oncol.* **16**, 1231–1272 (2015).
38. Colace, L., Boccia, S., De Maria, R. & Zeuner, A. Colorectal cancer: towards new challenges and concepts of preventive healthcare. *ecancermedicalscience* **11**, (2017).
39. Espina, C., Soerjomataram, I., Forman, D. & Martín-Moreno, J. M. Cancer prevention policy in the EU: Best practices are now well recognised; no reason for countries to lag behind. *J. Cancer Policy* **18**, 40–51 (2018).
40. Ng, S. W., Rivera, J. A., Popkin, B. M. & Colchero, M. A. Did high sugar-sweetened beverage purchasers respond differently to the excise tax on sugar-sweetened beverages in Mexico? *Public Health Nutr.* 1–7 (2018). doi:10.1017/S136898001800321X
41. Díaz, A. A. *et al.* Etiquetado de alimentos en Ecuador: implementación, resultados y acciones pendientes. *Rev. Panam. Salud Pública* **41**, e54 (2017).
42. Guia alimentar para a população brasileira. 158
43. Inicio | Ministerio de Salud Pública. Available at: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/>. (Accessed: 9th March 2019)
44. Fadda, S. & Vignolo, G. *Central and South American Products*, in: F. Toldrá (Ed.), *Handbook of Fermented Meat and Poultry*. (2007).
45. Center, M. M., Jemal, A., Smith, R. A. & Ward, E. Worldwide Variations in Colorectal Cancer. *CA. Cancer J. Clin.* **59**, 366–378 (2009).
46. Citarda, F. *et al.* Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* **48**, 812–815 (2001).
47. Schreuders, E. H. *et al.* Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* **64**, 1637–1649 (2015).
48. *ABC do Câncer - Abordagens Básicas para Controle do Câncer*. (2011).
49. Li, M., Li, J. Y., Zhao, A. L. & Gu, J. Colorectal Cancer or Colon and Rectal Cancer? *Oncology* **73**, 52–57 (2007).
50. Wei, E. K. *et al.* Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int. J. Cancer* **108**, 433–442 (2004).

51. Seydaoglu, G., Ozer, B., Arpacı, N., Parsa, C. K. & Eray, I. C. Trends in colorectal cancer by subsite, age, and gender over a 15-year period in Adana, Turkey: 1993-2008. *Turk. J. Gastroenterol.* **24**, 521–531 (2013).
52. Bernabe-Dones, R. D. *et al.* High Prevalence of Human Papillomavirus in Colorectal Cancer in Hispanics: A Case-Control Study. *Gastroenterol. Res. Pract.* **2016**, 1–8 (2016).
53. Damin, D. C., Ziegelmann, P. K. & Damin, A. P. Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* **15**, e420–e428 (2013).
54. Lajous, M. Determinants of Prevalence, Acquisition, and Persistence of Human Papillomavirus in Healthy Mexican Military Men. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**, 1710–1716 (2005).
55. Associação Hospitalar Moinhos de Vento. ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE A PREVALÊNCIA NACIONAL DE INFECÇÃO PELO HPV - POP-BRASIL. (2017).
56. Doorbar, J., Egawa, N., Griffin, H., Kranjec, C. & Murakami, I. Human papillomavirus molecular biology and disease association: Human papillomavirus. *Rev. Med. Virol.* **25**, 2–23 (2015).
57. Plummer, M. *et al.* Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob. Health* **4**, e609–e616 (2016).
58. Rautava, J. & Syrjänen, S. Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis. *Head Neck Pathol.* **6**, 3–15 (2012).
59. Scheurer, M. E., Tortolero-Luna, G. & Adler-Storthz, K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int. J. Gynecol. Cancer* **15**, 727–746 (2005).
60. INCA. *Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero.* (2016).
61. Smith, R. A. *et al.* Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA. Cancer J. Clin.* **67**, 100–121 (2017).
62. Navarro, M., Nicolas, A., Ferrandez, A. & Lanas, A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J. Gastroenterol.* **23**, 3632–3642 (2017).
63. USPSTF *et al.* Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* **315**, 2564 (2016).

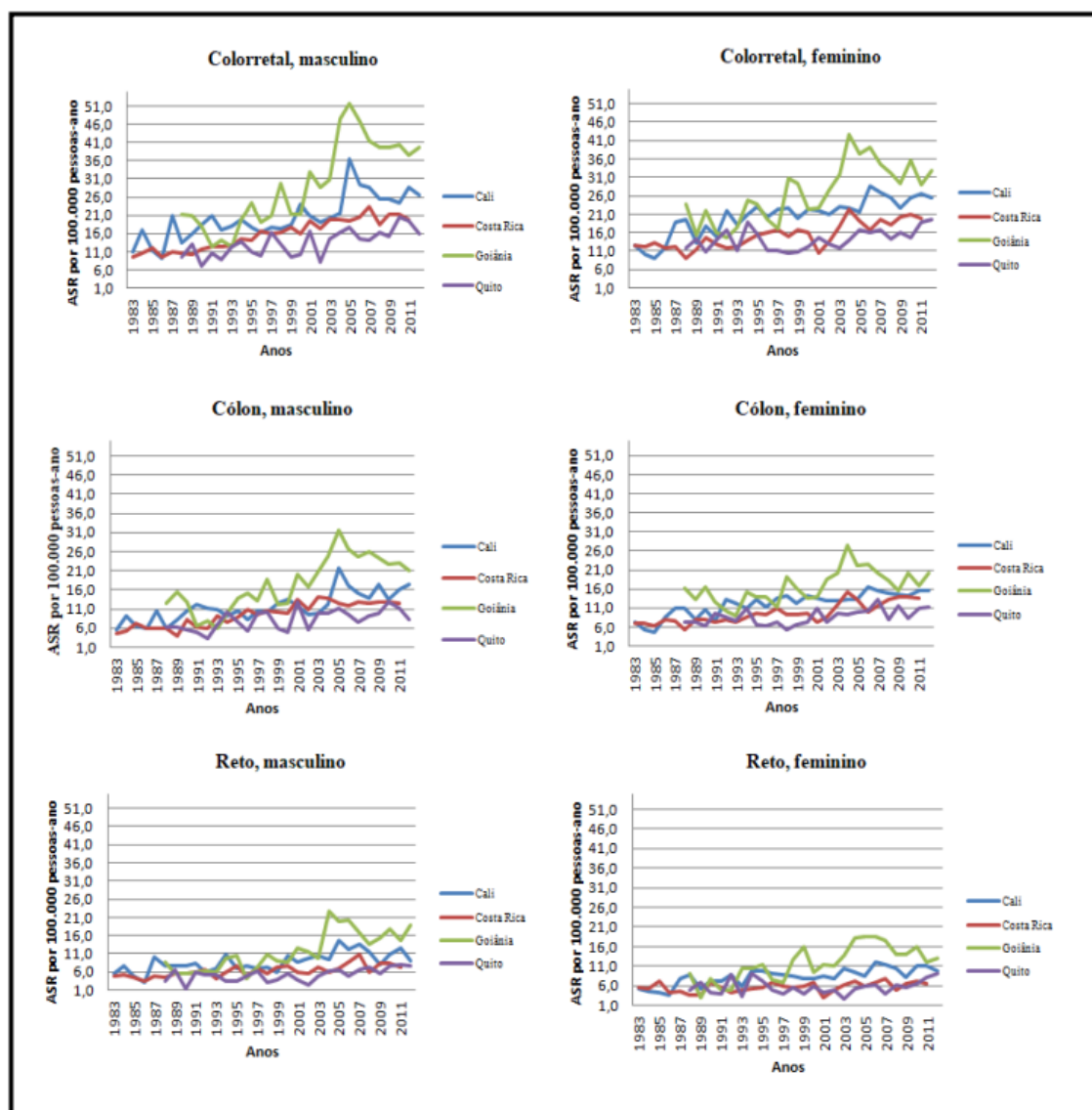


Figura 1. Tendências temporais das taxas de incidência do câncer colorretal, cólon e reto padronizadas por idade (população mundial) por 100.000 pessoas-ano em Cali e Costa Rica entre 1983 a 2012 e em Goiânia e Quito entre 1988 a 2012

Tabela 1. ASRs e EAPC de câncer colorretal, cólon e reto por sexo em Cali (Colômbia) entre 1983 e 2012, Costa Rica entre 1983 a 2011 e em Goiânia (Brasil) e Quito (Equador) entre 1988 a 2012

RCBP e Período	Câncer colorretal						Câncer de cólon						Câncer de reto					
	Homens			Mulheres			Homens			Mulheres			Homens			Mulheres		
	Casos	ASR*	EAPC (IC95%)	Casos	ASR*	EAPC (IC95%)	Casos	ASR*	EAPC (IC95%)	Casos	ASR*	EAPC (IC95%)	Casos	ASR*	EAPC (IC95%)	Casos	ASR*	EAPC (IC95%)
Cali (1983-2012)	2448	20,03	2,8↓ (2,0 a 3,6)	3080	21,7	3,2↓ (1,8 a 4,6)	1415	11,7	3,1↓ (2,2 a 4,0)	1829	12,9	2,9↓ (2,1 a 3,8)	1033	8,6	2,5↓ (1,4 a 3,6)	1251	8,8	2,6↓ (1,7 a 3,5)
Costa Rica (1983-2011)	4249	16,9	3,1↓ (2,7 a 3,6)	4346	14,9	2,1↓ (1,5 a 2,8)	2588	10,2	3,9↓ (3,1 a 4,7)	2797	9,5	2,8↓ (2,2 a 3,5)	1659	6,6	2,2↓ (1,4 a 3,0)	1549	5,3	1,0↓ (0,0 a 2,1)
Goiânia (1988-2012)	1775	32,2	2,1 (-1,4 a 5,7)	2081	28,6	3,3↓ (2,1 a 4,5)	1061	19,3	1,3 (-2,7 a 5,6)	1201	17,5	2,4 (-0,4 a 5,3)	713	13,0	5,5↓ (3,8 a 7,3)	880	12,7	4,6↓ (2,7 a 6,6)
Quito (1988-2012)	1088	13,9	2,6↓ (1,4 -3,9)	1375	14,6	1,2↓ (0,2 a 2,3)	671	8,6	2,9↓ (1,2 a 4,6)	847	8,9	1,8↓ (0,6 a 3,0)	417	5,4	2,8↓ (0,7 a 5,0)	528	5,7	0,8 (-1,0a 2,6)

Abreviações: ASR: taxa padronizada por idade; EAPC: Variação Percentual Anual Estimada; RCBP: Registro de cancer de Base Populacional.

*Expressa por 100.000 pessoas-ano e padronizada pela população mundial.

↓EAPC estatisticamente significativo ($p < 0,05$)

Tabela 2. Tendência da incidência por localização anatômica e sexo em Cali (Colômbia) entre 1983 a 2012, Costa Rica entre 1983 a 2011 e em Goiânia (Brasil) e Quito (Equador) entre 1988 a 2012

Localização Anatômica	RCBP	Sexo	Tendência 1**			Tendência 2**			Tendência 3**			Todo período**	
			Período	APC	(IC95%)	Período	APC	(IC95%)	Período	APC	(IC95%)	EAPC	(IC95%)
Colorretal (C18-21)	Cali	Homens	1983-2012	2,8†	(2,0 a 3,6)	1992-2012	1,4†	(0,3 a 2,6)				2,8†	(2,0 a 3,6)
		Mulheres	1983-1992	7,2†	(3,3 a 11,3)							3,2†	(1,8 a 4,6)
	Costa Rica	Homens	1983-2011	3,1†	(2,7 a 3,6)							3,1†	(2,7 a 3,6)
		Mulheres	1983-2011	2,1†	(1,5 a 2,8)							2,1†	(1,5 a 2,8)
	Goiânia	Homens	1988-1991	-17,6	(-34,9 a 4,2)	1991-2005	8,9†	(6,3 a 11,6)	2005-2012	-1,7	(-7,7 a 4,7)	2,1	(-1,4 a 5,7)
		Mulheres	1988-2012	3,3†	(2,1 a 4,5)							3,3†	(2,1 a 4,5)
	Quito	Homens	1988-2012	2,6†	(1,4 a 3,9)							2,6†	(1,4 a 3,9)
		Mulheres	1988-2012	1,2†	(0,2 a 2,3)							1,2†	(0,2 a 2,3)
Cólon (C18)	Cali	Homens	1983-2012	3,1†	(2,2 a 4,0)							3,1†	(2,2 a 4,0)
		Mulheres	1983-2012	2,9†	(2,1 a 3,8)							2,9†	(2,1 a 3,8)
	Costa Rica	Homens	1983-2011	3,9†	(3,1 a 4,7)							3,9†	(3,1 a 4,7)
		Mulheres	1983-2011	2,8†	(2,2 a 3,5)							2,8†	(2,2 a 3,5)
	Goiânia	Homens	1988-1991	-22,2	(-41,06 a 2,6)	1991-2005	9,5†	(6,4 a 12,7)	2005-2012	-2,8	(-9,7 a 4,6)	1,3	(-2,7 a 5,6)
		Mulheres	1988-2012	2,4	(-0,4 a 5,3)							2,4	(-0,4 a 5,3)
	Quito	Homens	1988-2012	2,9†	(1,2 a 4,6)							2,9†	(1,2 a 4,6)
		Mulheres	1988-2012	1,8†	(0,6 a 3,0)							1,8†	(0,6 a 3,0)
Reto e ânus (C19-21)	Cali	Homens	1983-2012	2,5†	(1,4 a 3,6)							2,5†	(1,4 a 3,6)
		Mulheres	1983-2012	2,6†	(1,7 a 3,5)							2,6†	(1,7 a 3,5)
	Costa Rica	Homens	1983-2011	2,2†	(1,4 a 3,0)							2,2†	(1,4 a 3,0)
		Mulheres	1983-2011	1,0†	(0,0 a 2,1)							1,0†	(0,0 a 2,1)
	Goiânia	Homens	1988-2012	5,5†	(3,8 a 7,3)							5,5†	(3,8 a 7,3)
		Mulheres	1988-2012	4,6†	(2,7 a 6,6)							4,6†	(2,7 a 6,6)
	Quito	Homens	1988-2012	2,8†	(0,7 a 5,0)							2,8†	(0,7 a 5,0)
		Mulheres	1988-2012	0,8	(-1,0 a 2,6)							0,8	(-1,0 a 2,6)

Abreviações: APC: Variação Percentual Anual; EAPC: Variação Percentual Anual Estimada; RCBP: Registro de Câncer de base Populacional.

† EAPC estatisticamente significativo ($p < 0,05$). **Joinpoint Regression Program (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA), Versão 4.5.0.1

7.2. SEGUNDO ARTIGO DA DISSERTAÇÃO

Incidência do câncer de cólon e reto em países selecionados da América Latina: análise do efeito idade-período-coorte

Thayana Calixto de Carvalho¹, Anne Karin da Mota Borges², Ilce Ferreira da Silva³

¹ Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz.

² Divisão de Vigilância e Análise de Situação, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.

³ Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz e Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz.

Resumo

Objetivo: Estimar os efeitos idade-período-coorte (APC) sobre a incidência do câncer colorretal em quatro regiões cobertas por registros de câncer de base populacional (RCBPs) no período de 1983 a 2012 em Cali na Colômbia, 1983 a 2007 na Costa Rica e de 1988 a 2012 em Goiânia no Brasil e Quito no Equador.

Metodologia: Os dados sobre o número de casos de câncer colorretal em cada região, foram obtidos da série *Cancer Incidence in Five Continents* (CI5) publicados pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC). Os efeitos APC foram estimados por meio do modelo de regressão de Poisson para indivíduos entre 20 e 79 anos.

Resultados: Durante o período do estudo, as maiores magnitudes das taxas de incidência padronizadas por idade (ASR) para todas as localizações anatômicas foram observadas em Goiânia (39,4/100.000 homens e 31,6/100.000 mulheres), enquanto Quito apresentou as menores taxas (19,2/100.000 homens e 19,0/100.000 mulheres). O efeito da idade foi estatisticamente significativo, em ambos os sexos, em todas as regiões e a inclinação da curva atinge picos nos grupos etários mais velhos (70-74 anos e 75-79 anos). Verificou-se um efeito de coorte sobre as taxas de incidência do câncer colorretal, câncer de cólon e câncer de reto em todas as regiões, com exceção das mulheres em Quito. Quanto ao efeito de período, um aumento da RR foi observado no período entre 2003 a 2007 em homens (RR 1,26; IC95% 1,17 a 1,35) e mulheres de Goiânia (RR 1,23; IC95% 1,15 a 1,32).

Conclusão: O estudo evidenciou uma tendência crescente da incidência do câncer colorretal, cólon e reto nas quatro regiões, com marcada influência do efeito da idade, além de um efeito de coorte de nascimento, aumentando a RR nas coortes mais recentes.

Ademais, a cidade de Goiânia apresentou um efeito de período com aumento do RR no período entre 2003 e 2007.

Palavras-chave: Neoplasias Colorretais; Efeito Idade; Efeito Período; Efeito de Coortes.

INTRODUÇÃO

A distribuição do câncer colorretal varia consideravelmente em todo mundo com grandes diferenças por regiões e grupos etários. Desta forma, as maiores taxas de incidência são observadas em países desenvolvidos, enquanto os países que avançaram para níveis mais elevados de desenvolvimento humano - como os da América Latina- a sua magnitude vêm aumentando notavelmente nos últimos anos ¹⁻⁴. Várias hipóteses foram levantadas para explicar este aumento, como o avanço no processo de transição demográfica, o maior acesso aos serviços de saúde e programas de rastreamento, melhoras nos indicadores socioeconômicos, mudanças no estilo de vida, bem como maior exposição aos fatores de risco ^{1,5}.

A literatura tem mostrado que a probabilidade de desenvolver câncer colorretal aumenta progressivamente a partir dos 40 anos de idade, crescendo acentuadamente após os 50 anos ⁶⁻⁸. Todavia, tem sido descrito na literatura uma redução das taxas de incidência nos países desenvolvidos nas faixas-etárias de 50-64 anos (EAPC 2004-2012 -1,4%) e ≥ 65 anos (EAPC 2004-2013 -4,0%) e, aumento na faixa etária até 49 anos (EAPC 2004-2013 1,6%) ⁸⁻¹², que parecem refletir a abrangência dos programas de rastreamento destes países⁸.

Além do efeito da idade, as taxas de incidência de qualquer doença, assim como a sua variação, podem sofrer impactos de diversos outros fatores¹³. Eventos ocorridos em determinados períodos podem influenciar simultaneamente todas as faixas etárias (efeito período), bem como, certos fatores podem afetar uma geração e promover mudanças distintas em sucessivos grupos de idade e sucessivos períodos (efeito coorte)^{13,14}. Dessa forma, os modelos chamados de APC (*age-period-cohort*) são relevantes, pois permitem estimar os efeitos da idade, período e coorte de nascimento, identificando qual deles teve maior influência sobre a evolução das taxas de incidência e mortalidade das doenças ou agravos à saúde^{13,14}.

Estudos que avaliaram os efeitos APC sobre a incidência do câncer colorretal nas últimas cinco décadas em diversas regiões do mundo observaram que o aumento da

incidência desta neoplasia se daria por um efeito de coorte¹⁵⁻¹⁹, indicando uma crescente exposição a fatores de risco em sucessivas coortes de nascimento¹⁵. Contudo, o conhecimento produzido até o momento advém principalmente de estudos realizados nos países desenvolvidos e refletem uma realidade diferente comparados aos países em desenvolvimento, já que a prevalência dos fatores de risco e proteção para o câncer colorretal, assim como, o acesso aos serviços de saúde diferem entre essas regiões^{1,6}. Além disso, parte das razões pelas quais esses estudos são raros nos países em desenvolvimento, reside no fato de que é necessário que tais países tenham Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) organizados, com um período considerável de informações ininterruptas. Dentre os RCBPs existentes e atuantes na América Latina, apenas aqueles localizados em Goiânia (Brasil), Quito (Equador), Cali (Colômbia) e Costa Rica atenderiam a esta condição²⁰.

Desta forma, tendo em vista a escassez de estudos sobre os efeitos APC na incidência do câncer colorretal na América Latina, o presente estudo tem como objetivo estimar os efeitos APC sobre a incidência do câncer colorretal em quatro regiões cobertas por registros de câncer de base populacional (RCBPs) no período de 1983 a 2012 em Cali na Colômbia, 1983 a 2007 na Costa Rica e de 1988 a 2012 em Goiânia no Brasil e Quito no Equador.

METODOLOGIA

Delineamento e população do estudo

Trata-se de um estudo ecológico de séries temporais cuja população foi composta por indivíduos com idade entre 20 e 79 anos com diagnóstico de câncer colorretal informados pelos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) no período de 1983 a 2012 em Cali na Colômbia (n= 5538), 1983 a 2007 na Costa Rica (n= 4373), e de 1988 a 2012 em Goiânia no Brasil (n= 3852) e em Quito no Equador (n= 2463).

Fonte de dados

Os dados sobre o número de casos de câncer colorretal em cada região, o respectivo ano e idade do diagnóstico, e o tamanho das populações a risco foram obtidos da série *Cancer Incidence in Five Continents* (CI5), volumes VI a XI, publicados pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC)²⁰. Contudo, em

Goiânia no período entre 2003 e 2007 foram encontradas divergências entre as informações sobre o tamanho da população a risco da série CI5 e as estimativas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), desta forma, neste trabalho optou-se por trabalhar com os dados do IBGE para este período.

Os dados do CI5 são obtidos a partir das informações dos RCBP de cada país ou região, os quais passam por um rigoroso processo de avaliação da qualidade²¹. Os quatro RCBPs foram escolhidos porque atenderam aos critérios do processo editorial da IARC, alcançando um nível de qualidade alto. Além disso, eles são os únicos Registros na América Latina com pelo menos 20 anos de informações ininterruptas no CI5.

Todos os dados fornecidos pelo CI5 são codificados de acordo com a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia, 3ª edição (CID-O-3), e então convertidos para a classificação internacional de doença décima revisão (CID-10), com os seguintes códigos topográficos: câncer colorretal (C18-21), câncer de cólon (C18) e câncer de reto (C19-21). Esse processo garante que as mesmas verificações de validade sejam aplicadas a todos os dados das diferentes regiões ²⁰.

Análise dos dados

Para cada região, foram calculadas taxas de incidência bruta e específicas por faixa etária e sexo para cada período de 5 anos. Em seguida, realizou-se a padronização por idade pelo método truncado utilizando como padrão a população mundial proposta por Segi²² e modificada por Doll et al.²³

Para estimar os efeitos da idade, período e coorte de nascimento (APC) sobre as taxas brutas de incidência de câncer colorretal, câncer de cólon e câncer de reto, a idade foi agrupada em intervalos de 5 anos (de 20-24 anos a 75-79 anos). O período de estudo também foi agrupado em intervalos de 5 anos, da seguinte forma: cinco períodos para Goiânia, Quito (1988 - 1992, a 2008-2012) e Costa Rica (1983-1987 a 2003-2007) e seis períodos para Cali (1983-1987 a 2008-2012). As coortes de nascimento foram calculadas subtraindo o ponto médio do grupo etário de 5 anos do período correspondente de 5 anos.

Os efeitos da APC foram calculados por meio do modelo de regressão de Poisson, que assume que o número de casos incidentes segue uma distribuição de Poisson. Nesse modelo os efeitos atuam de maneira multiplicativa sobre a taxa bruta, sendo que dessa maneira, o logaritmo do valor esperado da taxa é uma função linear do efeito da idade, do período e da coorte²⁴:

$$\ln(E[rij]) = \ln\left(\frac{\theta_{ij}}{N_{ij}}\right) = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k$$

Onde, $E[rij]$ é a taxa bruta de incidência esperada na idade i e período j ; θ_{ij} o número de casos incidentes na idade i e período j , e N_{ij} a população a risco na idade i e período j ; μ representa a média do efeito (intercepto), α_i representa o efeito do grupo idade i , β_j representa o efeito do período j e γ_k o efeito da coorte k .

O principal problema ao estimar o efeito APC dos parâmetros é a exata dependência linear entre os fatores idade, período e coorte, a qual impede estimar os três efeitos usando um modelo completo, que é chamado de problema de não identificação (*nonidentifiability*). Várias soluções foram propostas para superar esse problema. No presente estudo, optou-se por utilizar o método de parametrização desenvolvido por Holford (1991), que estima efeito APC dos parâmetros usando as seguintes funções estimáveis: desvios, curvaturas e *drift*. Este método foi aplicado para nos permitir interpretar o efeito de coorte como uma razão de taxas (RR) em relação à coorte de referência (1938 para Cali e Costa Rica e 1943 para Goiânia e Quito). A inclusão de um *drift* com o efeito de coorte torna o efeito da idade interpretável como as taxas específicas por idade na coorte de referência ajustado pelo efeito de período. A função de efeito de período foi fixada com média zero e zero de inclinação, o que é interpretável como uma RR relacionada ao período, após o ajuste para idade e coorte.

O ajuste do modelo foi avaliado pela estatística *deviance*, definida como duas vezes o logaritmo da função de verossimilhança do modelo completo em relação ao logaritmo da função de verossimilhança do modelo estimado. A contribuição dos efeitos foi avaliada pela comparação da *deviance* do modelo com o efeito específico em relação ao modelo completo (idade-período-coorte). Os resultados foram considerados estatisticamente significativos a um p-valor < 0,05. As análises de APC foram realizadas usando o software estatístico R versão 3.5.1, pacote Epi 2.0.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, as maiores magnitudes das taxas de incidência padronizadas por idade (ASR) para todas as localizações anatômicas foram observadas em Goiânia, enquanto Quito apresentou as menores taxas (tabela 1). Em Cali foram registrados 5.528 pacientes com câncer **colorretal** entre 1983 e 2012, dos quais 2.448 (44%) eram homens e 3.080 (56%) eram mulheres. Na Costa Rica, entre 1983 e 2007,

8.595 pacientes foram diagnosticados com câncer **colorretal**, destes 4.249 (49%) eram homens e 4.346 (51%) mulheres. Entre 1988 e 2012, Goiânia registrou 3.856 casos de câncer **colorretal**, dos quais 1.775 (46%) eram homens e 2.081 (54%) eram mulheres. Neste mesmo período (1988-2012), foram registrados 2.463 pacientes com câncer **colorretal** em Quito, dos quais 1.088 (44%) eram homens e 1.375 (56%) eram mulheres.

As mudanças anuais estimadas (*net drift*) para o câncer **colorretal** com base nos efeitos de período e coorte para homens e mulheres foram 1,03% (IC 95%, 1,02% a 1,04%) e 1,03% (IC 95%, 1,02% a 1,04%) em Cali, 1,03% (IC 95%, 1,02% a 1,04%) e 1,02% (IC 95%, 1,01% a 1,3%) em Costa Rica, 1,04% (IC 95%, 1,03% a 1,05%) e 1,03% (IC 95%, 1,02% a 1,04%) em Goiânia e 1,03% (IC 95%, 1,02% a 1,04%) e 1,01% (IC 95%, 1,00% a 1,02%) em Quito, respectivamente.

A figura 1 mostra os efeitos da idade, período e coorte de nascimento sobre as taxas de incidência do câncer **colorretal**. O efeito da idade foi estatisticamente significativo, em ambos os sexos, em todas as regiões e a inclinação da curva atinge picos nos grupos etários mais velhos. Na Costa Rica e Quito o pico foi atingido no grupo etário 70-74 anos, enquanto em Cali e Goiânia as maiores taxas foram observadas nos indivíduos com idade entre 75 e 79 anos. Verificou-se um efeito de coorte sobre as taxas de incidência do câncer **colorretal** em todas as regiões, com exceção das mulheres em Quito. As RR aumentaram para as coortes consecutivas nascidas a partir de 1938 em Cali e Costa Rica, ao passo que para os homens de Goiânia e Quito, e para as mulheres de Goiânia, a RR aumentou para as coortes subsequentes nascidas a partir de 1943. Quanto ao efeito do período, um aumento da RR foi observado no período entre 2003 a 2007 em homens e mulheres de Goiânia com posterior redução, enquanto uma redução da RR foi verificada entre as mulheres de Quito no período entre 1998 a 2002.

No que diz respeito ao câncer de **cólon**, também foi observado um efeito da idade em todas as regiões para homens e mulheres (figura 2). Em Cali e Costa Rica o efeito de coorte aumentou a RR para homens e mulheres nascidos a partir de 1938. Em Goiânia, homens de coortes de nascimentos subsequentes tiveram maior RR em comparação com a coorte de referência (1943), enquanto nas mulheres, houve um aumento da RR para as coortes de nascimento de 1943 a 1973 com posterior estabilização. Os homens de Quito apresentaram um aumento da RR a partir da coorte de nascimento de 1953 e após a coorte de 1983 a RR manteve-se estável, à medida que nas mulheres, o efeito coorte suscitou num aumento da RR na coorte de 1948, redução

na coorte de 1953 e posterior aumento da RR nas coortes consecutivas. Em relação ao efeito de período, o câncer de cólon apresentou o mesmo padrão observado no câncer colorretal.

Os efeitos da idade, período e coorte de nascimento para o câncer de **reto** são apresentados na figura 3. Assim como para as outras localizações anatômicas, o câncer retal apresentou efeito da idade, para ambos os sexos, nas quatro regiões. O efeito da coorte representou um aumento na RR para as coortes subsequentes às coortes de referência, para homens e mulheres, de Cali e Costa Rica; para as mulheres em Goiânia, e para os homens em Quito. Em Goiânia os homens das coortes nascidas a partir de 1943 apresentaram um aumento da RR, com estabilização após 1973. Um efeito de período foi verificado para homens e mulheres em Goiânia e Quito.

A tabela 2 apresenta o ajuste dos modelos APC para homens e mulheres de cada região. No câncer **colorretal** o modelo completo (APC) resultou em um melhor ajuste do que os modelos com dois fatores (modelos *age-period* e *age-cohort*) para mulheres e homens em Goiânia; e para as mulheres em Cali e Quito. No entanto, o modelo *age-drift* mostrou melhor ajuste para homens em Cali, Costa Rica e Quito, e para as mulheres na Costa Rica. Quanto ao câncer de **cólon**, o modelo APC apresentou melhor ajuste apenas para homens e mulheres em Goiânia, enquanto o modelo *age-drift* mostrou melhor ajuste para todas as outras regiões, com exceção dos homens da Costa Rica. No que diz respeito ao câncer de **reto**, em Goiânia e Quito houve melhor ajuste com o modelo APC entre homens e mulheres; enquanto em Cali e Costa Rica o melhor ajuste foi observado com o modelo *age-drift* para ambos os sexos.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram um aumento na incidência do câncer colorretal para ambos os sexos em Cali, Costa Rica, Goiânia e Quito, corroborando com outros estudos que já ressaltavam a elevação das taxas de incidência desta neoplasia em países em desenvolvimento^{1,15,25-27}. Além disso, o modelo APC sobre a incidência do câncer colorretal, câncer de cólon e câncer de reto permitiu observar um efeito da idade em ambos os sexos em todas as regiões, com a inclinação da curva atingindo picos nos grupos etários mais velhos. A literatura mostra que a razão para as maiores taxas de incidência do câncer colorretal serem observadas nos grupos etários mais velhos pode ser parcialmente explicada pelo efeito do acúmulo de exposições ao longo da vida.

Desta forma, os fatores de risco para o desenvolvimento desta neoplasia maligna podem se acumular gradualmente ao longo dos anos, de modo que, à medida que o número e/ou a duração das exposições aumentam, aumentam consequentemente os danos acumulados nas células e tecidos^{28,29}.

Apesar das taxas de incidência de todas as regiões sofrerem influência do efeito idade, algumas diferenças foram observadas. Enquanto Cali e Costa Rica atingiram o pico da taxa de incidência no grupo etário 70-74 anos, nas regiões de Goiânia e Quito as maiores taxas foram observadas no grupo etário de 75-79 anos. Dessa forma, as diferenças na inclinação da curva podem ser atribuídas ao diagnóstico tardio do câncer colorretal como resultado das dificuldades de acesso aos serviços de saúde, além da ausência de programas de rastreio organizados, nessas regiões³⁰⁻³². Um estudo realizado no Brasil por Souza e colaboradores³³, com o objetivo de analisar a trajetória dos usuários do Sistema Único de Saúde com câncer colorretal, a partir dos primeiros sintomas até o início do tratamento, observou que 55,5% dos pacientes tiveram a doença diagnosticada tardiamente, dos quais 83,2% relataram dificuldades de acesso ao serviço de saúde³³.

Em geral, os efeitos de coorte implicam no aumento da exposição a fatores de risco em sucessivas coortes de nascimento. No presente estudo, o efeito de coorte aponta para o papel do processo de globalização e mudanças na exposição das coortes de nascimento mais recentes aos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer colorretal. Achados semelhantes foram relatados por de Kok e colaboradores (2008) sobre a incidência do câncer colorretal em Singapura. O risco de desenvolvimento desta neoplasia está intimamente relacionado aos hábitos alimentares e aos fatores de estilo de vida³⁴⁻³⁶. Estudos epidemiológicos sugerem que há uma associação positiva entre o consumo de carnes vermelhas e processadas, bebidas alcoólicas, tabagismo, obesidade e o desenvolvimento desta neoplasia, além de uma associação negativa entre o consumo de frutas, legumes e verduras e a prática de atividade física³⁷⁻⁴¹.

Nas últimas décadas, a América Latina vem passando por um processo de urbanização e globalização⁴². Entre meados dos anos 80 e início dos anos 90 os países latino-americanos implementaram programas de abertura comercial em sua economia, os quais resultaram num progressivo crescimento econômico e industrialização⁴³. Em 1983, a Costa Rica iniciou a transição do modelo de substituição de importações para uma inserção maior nos mercados internacionais. No início da década de 1990 vários

países aderiram a essas práticas de abertura econômica, dentre os quais Argentina, Brasil, Colômbia, Peru, Equador e Venezuela⁴⁴⁻⁴⁸.

A abertura econômica foi acompanhada por mudanças nos hábitos alimentares e de vida⁴², refletidos na substituição dos padrões de alimentação baseados em comidas e pratos preparados a partir de alimentos não processados ou minimamente processados por padrões que se baseiam cada vez mais em produtos ultraprocessados⁴⁹⁻⁵⁵. Um trabalho realizado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)⁵⁵ analisou a venda de produtos ultraprocessados em estabelecimentos de comércio varejista e pontos de venda de *fast-food* baseados em informações obtidas do banco de dados do mercado de consumo mundial *Passport*⁵⁶. O estudo observou que, em nível mundial, a venda de produtos ultraprocessados aumentou 43,7% no período (de 328.055 quilotoneladas em 2000 a 471.476 quilotoneladas em 2013). Houve variações importantes entre 2000 e 2013, de maneira que na América do Norte e na Europa Ocidental o crescimento total do volume de vendas não foi muito acentuado e começou a apresentar queda em 2012, enquanto no mesmo período, as vendas na América Latina aumentaram quase 50% (de 53.458 quilotoneladas em 2000 a 79.108 quilotoneladas em 2013) e mantiveram uma participação estável de mais de 16% do mercado total no mundo⁵⁵.

Além de mudanças nos hábitos alimentares, a globalização proporcionou as facilidades de transporte, lazer e do trabalho mecanizado, o que levou ao aumento do comportamento sedentário³⁴. Um estudo de coorte prospectivo com o objetivo de avaliar o comportamento sedentário e o risco de câncer colorretal foi realizado no Reino Unido no período entre 2006 e 2010. Os autores observaram que o comportamento sedentário, definido como o tempo gasto assistindo televisão e usando computadores, foi associado ao risco elevado de câncer de cólon (HR 1,32; IC95% 1,04-1,68)⁵⁷. Hallal e colaboradores⁵⁸ realizaram levantamentos transversais nos anos de 2002, 2007 e 2012 para estimar a prevalência de inatividade física em Pelotas, Brasil. A versão curta do *International Physical Activity Questionnaire* foi utilizada para avaliar a prevalência de inatividade física, que foi definida como a prática inferior a 150 minutos por semana. Os autores verificaram que a prevalência de inatividade física subiu de 41,1% (IC95%: 37,4 a 44,9) em 2002 e 52,0% (IC95%: 49,1 a 53,8) em 2007 para 54,4% (IC95%: 51,8–56,9) em 2012 ($p < 0,001$). Desta forma, o impacto desses fatores de risco acumulados podem ter se traduzido no efeito de coorte observado nas quatro regiões.

Embora as quatro regiões estudadas tenham apresentado efeito de coorte, tal efeito se deu de maneira distinta entre as neoplasias de cólon e reto. Muitos fatores etiológicos foram estabelecidos como fatores de risco para o câncer colorretal^{34,57,59}, contudo, alguns autores sugerem distinções etiológicas por localização anatômica^{60,61}. Wei e colaboradores⁶¹ utilizaram dados de dois estudos de coorte prospectivos (*Nurses' Health Study – NHS* e *Health Professionals Follow Up Study - HPFS*) para avaliar a associação entre os fatores de risco e o desenvolvimento do câncer de cólon e do câncer retal. Os autores observaram que idade, sexo, história familiar, altura atingida na fase adulta, IMC, atividade física, carne vermelha e processada e álcool tinham associação com o câncer de cólon, enquanto apenas a idade e o sexo apresentaram associação com o câncer de reto⁶¹. Tais achados sugerem que os fatores de risco para o câncer colorretal não parecem contribuir igualmente para o desenvolvimento do câncer de cólon e para o câncer de reto^{34,60,61}. Dessa maneira, existem evidências na literatura que sustentariam a hipótese de que as diferenças na prevalência dos fatores de risco poderiam ter influenciado os efeitos de coorte observados entre as regiões estudadas.

No presente estudo foi observado um efeito de período para homens e mulheres de Goiânia em ambas as localizações anatômicas avaliadas, de modo que a RR aumentou no período entre 2003 a 2007, com posterior redução. Este efeito de período parece refletir o aumento da vigilância médica e maior detecção de casos prevalentes de câncer colorretal após a publicação das Normas e Recomendações do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para prevenção do câncer de intestino em 2002. Achado similar foi observado num estudo realizado por Giorgi Rossi e colaboradores⁶². Este trabalho teve como objetivo avaliar o impacto do programa de rastreamento sobre a incidência do câncer colorretal na Itália, e verificou que de abril de 1997 até o início do programa de rastreio em abril de 2005, a incidência do câncer colorretal permaneceu estável em todos os grupos etários. Após dois anos do início do programa de rastreamento, o grupo com idade inferior a 50 anos manteve a taxa de incidência estável, e o grupo com idade entre 50 a 69 anos, grupo etário alvo do programa, apresentou um pico da taxa de incidência em 2005-2007, com posterior redução após três anos do início do programa. Os autores sugeriram que a detecção de lesões prevalentes levou ao aumento inicial das taxas de incidência do câncer colorretal observado na população alvo do programa⁶².

Os achados do estudo realizado por Miller e Kramer⁶³ também corroboram com esta hipótese. O estudo ecológico teve o objetivo de avaliar as razões para o aumento na incidência de câncer de próstata entre 1986 a 1991 em quatro regiões dos EUA

(Connecticut, Atlanta, Detroit e Seattle). Observou-se que a taxa de incidência do câncer de próstata entre homens com 65 anos ou mais aumentou linearmente entre 1973 e 1991, e foi verificado um aumento expressivo nos últimos cinco anos do estudo, passando de 738/100.000 pessoas-ano em 1987 para 1342/100.000 pessoas-ano em 1991. Os dois maiores aumentos anuais nas taxas de incidência foram observados em 1990 (20%) e 1991 (19%). Os autores levantaram a hipótese de que uma campanha publicitária patrocinada pela indústria, no início dos anos 90 dirigida a homens com mais de 50 anos, possa ter levado à maior conscientização pública sobre esta neoplasia, ocasionando mudanças na intensidade da vigilância médica e aumento das taxas de incidência do câncer de próstata⁶³.

Além de recomendações específicas para o câncer colorretal, diretrizes e recomendações de rastreamento para outras neoplasias também podem interferir no comportamento das taxas de incidência do câncer de cólon e reto. No Brasil, no final dos anos 90 e início dos anos 2000, o INCA em colaboração com o Ministério da Saúde (MS) publicou diretrizes e recomendações para o rastreamento e detecção precoce das neoplasias de próstata, mama e colo uterino^{64,65}. No presente estudo, observou-se um aumento das taxas brutas de incidência do câncer colorretal, cólon e reto em todas as faixas etárias, contudo um incremento mais acentuado foi verificado a partir do período 2003-2007 nos grupos etários ≥ 50 anos (Apêndice A). Esse incremento das taxas brutas de incidência corresponde ao período após a publicação das diretrizes e recomendações para rastreamento e detecção precoce do câncer de próstata (2002), mama (2002) e colo uterino (2002), e compreende as faixas etárias alvo dessas publicações. Assim parece plausível a hipótese de que a publicação dessas diretrizes, possa ter aumentado a vigilância médica de outros tumores malignos, como o câncer colorretal, culminando no rastreamento oportunístico desta neoplasia e no efeito de período observado em Goiânia^{63,66}.

Embora os RCBPs selecionados tenham alcançado altos padrões de qualidade e nossos resultados sejam consistentes com outros estudos de base populacional, é necessário destacar que limitações de dados provenientes de RCBPs podem ter afetado os achados do estudo. Além disso, vale ressaltar que os achados deste trabalho não são representativos da América Latina como um todo, uma vez que apenas as regiões de Cali, Costa Rica, Goiânia e Quito foram incluídas. Ademais, o único RCBP que tem abrangência nacional é o da Costa Rica. O RCBP de Cali abrange a área urbana da cidade; o de Quito abrange a capital do Equador; e o de Goiânia cobre a capital do

Estado de Goiás no Brasil. No entanto, até onde temos conhecimento, o atual estudo foi o primeiro a utilizar a metodologia APC até 2012, para avaliar incidência do câncer colorretal, cólon e reto separadamente usando dados de diferentes regiões da América Latina.

CONCLUSÃO

Os dados dos RCBPs mostraram uma tendência crescente da incidência do câncer colorretal para ambos os sexos nos últimos 30 anos em Cali e nos últimos 25 anos em Costa Rica, Goiânia e Quito. Este aumento parece ser em grande parte um resultado do efeito de coorte, sugerindo que o processo de globalização e mudanças na exposição a fatores de risco, como os relacionados aos hábitos alimentares e de estilo de vida, podem ser uma possível explicação para essa tendência. Além disso, o efeito de período observado em Goiânia parece refletir o efeito da implementação dos programas e diretrizes de rastreamento, mesmo que de outras neoplasias, podem influenciar em parte na incidência do câncer colorretal.

REFERÊNCIAS

1. Bray, F., Jemal, A., Grey, N., Ferlay, J. & Forman, D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* **13**, 790–801 (2012).
2. Bray, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* **0**, (2018).
3. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* **136**, E359–E386 (2015).
4. Sierra, M. S. & Forman, D. Burden of colorectal cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* **44**, S74–S81 (2016).
5. Tsoi, K. K. F., Hirai, H. W., Chan, F. C. H., Griffiths, S. & Sung, J. J. Y. Predicted Increases in Incidence of Colorectal Cancer in Developed and Developing Regions, in Association With Ageing Populations. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **15**, 892-900.e4 (2017).
6. Arnold, M. *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* **66**, 683–691 (2017).
7. Chauvenet, M. *et al.* Trends in colorectal cancer incidence: a period and birth-cohort analysis in a well-defined French population. *BMC Cancer* **11**, 282 (2011).
8. Siegel, R. L. *et al.* Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974–2013. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **109**, (2017).

9. Brenner, H., Schrotz-King, P., Holleccek, B., Katalinic, A. & Hoffmeister, M. Declining Bowel Cancer Incidence and Mortality in Germany. *Dtsch. Ärztebl. Int.* **113**, 101–106 (2016).
10. Chen, C., Stock, C., Hoffmeister, M. & Brenner, H. Public health impact of colonoscopy use on colorectal cancer mortality in Germany and the United States. *Gastrointest. Endosc.* **87**, 213-221.e2 (2018).
11. Gandhi, J. *et al.* Population-based study demonstrating an increase in colorectal cancer in young patients. *Br. J. Surg.* **104**, 1063–1068 (2017).
12. Siegel, R. L., Jemal, A. & Ward, E. M. Increase in Incidence of Colorectal Cancer Among Young Men and Women in the United States. *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.* **18**, 1695–1698 (2009).
13. Holford, T. R. Understanding the Effects of Age, Period, and Cohort on Incidence and Mortality Rates. *Annu. Rev. Public Health* **12**, 425–457 (1991).
14. Meira, K. C. & Guimarães, R. M. Análise de efeito idade-período-coorte na mortalidade por câncer de mama no Brasil e regiões. *Rev Panam Salud Publica* **7** (2015).
15. de Kok, I. M. C. M. *et al.* Gender differences in the trend of colorectal cancer incidence in Singapore, 1968–2002. *Int. J. Colorectal Dis.* **23**, 461–467 (2008).
16. Huang, J., Seow, A., Shi, C. Y. & Lee, H. P. Colorectal carcinoma among ethnic Chinese in Singapore. *Cancer* **85**, 2519–2525 (1999).
17. Larsen, I. K. & Bray, F. Trends in colorectal cancer incidence in Norway 1962–2006: an interpretation of the temporal patterns by anatomic subsite. *Int. J. Cancer* **126**, 721–732 (2010).
18. Mitry, E. *et al.* Effect of age, period of diagnosis and birth cohort on large bowel cancer incidence in a well-defined French population, 1976–1995. *Eur. J. Cancer Prev.* **11**, 529–534 (2002).
19. Nakaji, S. *et al.* Environmental factors affect colon carcinoma and rectal carcinoma in men and women differently. *Int. J. Colorectal Dis.* **18**, 481–486 (2003).
20. Forman, D. *et al.* *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X.* (IARC Scientific Publication, 2014).
21. Parkin, D. M. & Bray, F. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods Part II. Completeness. *Eur. J. Cancer* **45**, 756–764 (2009).
22. Segi, M., Fujisaku, S., Kurihara, M., Narai, Y. & Sasajima, K. The age-adjusted death rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954-1955 and their geographical correlation. *Tohoku J. Exp. Med.* **72**, 91–103 (1960).
23. Doll, R., Payne, P. & Waterhouse, J. *Cancer Incidence in Five Continents - A Technical Report* | Richard Doll | Springer. (1966).
24. Holford, T. R. The Estimation of Age, Period and Cohort Effects for Vital Rates. *Biometrics* **39**, 311 (1983).
25. Global Burden of Disease Cancer Collaboration *et al.* Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-

Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* **3**, 524 (2017).

26. Liu, S. *et al.* Incidence and mortality of colorectal cancer in China, 2011. *Chin. J. Cancer Res.* **27**, 22–28 (2015).
27. Oliveira, A. G. de *et al.* Incidence and mortality from colon and rectal cancer in Midwestern Brazil. *Rev. Bras. Epidemiol.* **19**, 779–790 (2016).
28. Ben-Shlomo, Y. & Kuh, D. *A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives.* (Oxford University Press, 2002).
29. McCarron, P., Smith, G. D., Okasha, M. & McEwen, J. Life course exposure and later disease: a follow-up study based on medical examinations carried out in Glasgow University (1948–68). *Public Health* **113**, 265–271 (1999).
30. Llanos, A. A. *et al.* Factores Relacionados con la Utilización de Servicios de Salud en Costa Rica. *Rev. Salud Pública* **11**, 323–335 (2009).
31. Marchena Rojas, G. Proceso diagnóstico para la detección de Cáncer de Colon y Recto. *Enferm. Actual Costa Rica* **0**, (2012).
32. Oliveira, M. M. de, Latorre, M. do R. D. de O., Tanaka, L. F., Rossi, B. M. & Curado, M. P. Disparidades na mortalidade de câncer colorretal nos estados brasileiros. *Rev. Bras. Epidemiol.* **21**, (2018).
33. Souza, R. H. S., Maluf, E. M. C. P., Sartor, M. C. & Carvalho, D. S. de. COLORECTAL CANCER: factors related to late diagnosis in users of the public health system treated at an University Hospital in Curitiba, Paraná State, Brazil. *Arq. Gastroenterol.* **53**, 68–75 (2016).
34. Eaglehouse, Y. L. *et al.* Physical activity, sedentary time, and risk of colorectal cancer: the Singapore Chinese Health Study. *Eur. J. Cancer Prev.* **26**, 469–475 (2017).
35. Popkin, B. M. The nutrition transition: an overview of world patterns of change. *Nutr. Rev.* **62**, S140–S143 (2004).
36. Potter, J. D., Slattery, M. L., Bostick, R. M. & Gapstur, S. M. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol. Rev.* **15**, 499–545 (1993).
37. Aune, D. *et al.* Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann. Oncol.* **23**, 37–45 (2012).
38. Bouvard, V. *et al.* Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* **16**, 1599 (2015).
39. Cho, S. *et al.* Alcohol Drinking, Cigarette Smoking and Risk of Colorectal Cancer in the Korean Multi-center Cancer Cohort. *J. Cancer Prev.* **20**, 147–152 (2015).
40. Durko, L. & Malecka-Panas, E. Lifestyle Modifications and Colorectal Cancer. *Curr. Colorectal Cancer Rep.* **10**, 45–54 (2014).
41. Johnson, C. M. *et al.* Meta-analyses of Colorectal Cancer Risk Factors. *Cancer Causes Control CCC* **24**, 1207–1222 (2013).

42. Béjar, L. M., Gili, M., Infantes, B. & Marcott, P. F. Efectos de cambios en los patrones dietéticos sobre la incidencia de cáncer colorrectal en veinte países de cuatro continentes durante 1971-2002. *Rev. Esp. Enfermedades Dig.* **103**, 519–529 (2011).
43. R, B. & E, R. COMMERCIAL REFORMS (OPENING) IN LATIN AMERICA: REVIEWING ITS IMPACTS ON GROWTH AND DEVELOPMENT. *Rev. Fac. Cienc. Económicas Investig. Reflexión* **17**, 119–131 (2009).
44. JÚNIOR, J. L. R. & FERREIRA, P. C. Evolução da produtividade industrial brasileira e abertura comercial. **29**, 35 (1999).
45. Oleas Montalvo, J. Ecuador 1980-1990: crisis, ajuste y cambio de régimen de desarrollo. *América Lat. En Hist. Económica* **24**, 210 (2017).
46. Ortiz, C. H. POLÍTICA Y CRECIMIENTO ECONÓMICO EN COLOMBIA, 1906-2009. *Rev. Econ. Inst.* **16**, 28 (2014).
47. Pineda, L. F. L. TRANSFORMACIÓN PRODUCTIVA DE LA INDUSTRIA EN COLOMBIA Y SUS REGIONES DESPUÉS DE LA APERTURA ECONÓMICA. *Cuad. Econ.* **48** (2010).
48. *Empleo, crecimiento y equidad: los retos de las reformas económicas de finales del siglo XX en Costa Rica*. (Ed. de la Univ. de Costa Rica, 2000).
49. Bejarano-Roncancio, J., Gamboa-Delgado, E. M., Aya-Baquero, D. H. & Parra, D. C. Los alimentos y bebidas ultra-procesados que ingresan a Colombia por el tratado de libre comercio: ¿influirán en el peso de los colombianos? *Rev. Chil. Nutr.* **42**, 409–413 (2015).
50. Ismael Sarmiento Ramírez, E. E. A. H. Alimentación y hábitos alimentarios de la población en la Zona 1 del Ecuador: aportaciones a la. *Rev. Esp. Nutr. Comunitaria* 30–35 (2015). doi:10.14642/RENC.2015.21.4.5120
51. Levy, R. B., Claro, R. M., Mondini, L., Sichieri, R. & Monteiro, C. A. Distribuição regional e socioeconômica da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil em 2008-2009. *Rev. Saúde Pública* **46**, 06–15 (2011).
52. Levy-Costa, R. B., Sichieri, R., Pontes, N. dos S. & Monteiro, C. A. Disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil: distribuição e evolução (1974-2003). *Rev. Saúde Pública* **39**, 530–540 (2005).
53. Martins, A. P. B. *et al.* Increased contribution of ultra-processed food products in the Brazilian diet (1987-2009). *Rev. Saúde Pública* **47**, 656–665 (2013).
54. Monteiro, C. A., Levy, R. B., Claro, R. M., de Castro, I. R. R. & Cannon, G. Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: evidence from Brazil. *Public Health Nutr.* **14**, 5–13 (2011).
55. OPAS. Alimentos e bebidas ultraprocessados na América Latina: tendências, efeito na obesidade e implicações para políticas públicas. (2018).
56. Euromonitor. Analytics | Research Capabilities | Euromonitor. *euromonitor.com* (2018). Available at: <https://www.euromonitor.com/analytics>. (Accessed: 13th November 2018)
57. Morris, J. S., Bradbury, K. E., Cross, A. J., Gunter, M. J. & Murphy, N. Physical activity, sedentary behaviour and colorectal cancer risk in the UK Biobank. *Br. J. Cancer* **118**, 920–929 (2018).

58. Hallal, P. C., Cordeira, K., Knuth, A. G., Mielke, G. I. & Victora, C. G. Ten-Year Trends in Total Physical Activity Practice in Brazilian Adults: 2002-2012. *J. Phys. Act. Health* **11**, 1525–1530 (2014).
59. McCormack, V. A. & Boffetta, P. Today's lifestyles, tomorrow's cancers: trends in lifestyle risk factors for cancer in low- and middle-income countries. *Ann. Oncol.* **22**, 2349–2357 (2011).
60. Li, M., Li, J. Y., Zhao, A. L. & Gu, J. Colorectal Cancer or Colon and Rectal Cancer? *Oncology* **73**, 52–57 (2007).
61. Wei, E. K. *et al.* Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int. J. Cancer* **108**, 433–442 (2004).
62. Giorgi Rossi, P. *et al.* Impact of Screening Program on Incidence of Colorectal Cancer: A Cohort Study in Italy. *Am. J. Gastroenterol.* **110**, 1359–1366 (2015).
63. Miller, A. & Kramer, B. S. The Role of Increasing Detection in the Rising Incidence of Prostate Cancer. *5* (1995).
64. INCA. *Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero.* (2011).
65. Porto, M. A. T. & Teixeira, L. A. Historical Aspects of Breast Cancer Control in Brazil. *9* (2013).
66. Levin, B. *et al.* Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology*†. *CA. Cancer J. Clin.* **58**, 130–160 (2008).

Tabela 1. ASRs de câncer colorretal, cólon e reto por sexo em Cali (Colômbia) entre 1983 a 2012 , em Costa Rica entre 1983 a 2007, em Goiânia (Brasil) e Quito (Equador) entre 1988 a 2012

RCBP e período	Câncer colorretal				Câncer de cólon				Câncer de reto			
	Homens		Mulheres		Homens		Mulheres		Homens		Mulheres	
	Nº de casos	ASR*	Nº de casos	ASR*	Nº de casos	ASR*	Nº de casos	ASR*	Nº de casos	ASR*	Nº de casos	ASR*
Cali												
1983-1987	158	13,8	169	12,3	85	7,5	99	7,2	73	6,2	70	5,0
1988-1992	232	16,5	286	16,8	133	9,5	166	9,8	99	7,0	120	7,0
1993-1997	301	17,5	402	19,8	171	9,8	234	11,6	130	7,6	168	8,2
1998-2002	384	19,2	524	20,5	224	11,3	331	13,0	160	7,9	193	7,5
2003-2007	609	21,9	762	23,9	342	12,3	443	13,9	267	9,7	319	10,0
2008-2012	764	15,7	937	24,2	460	15,7	556	14,4	304	10,4	381	9,8
Costa Rica												
1983-1987	291	10,5	352	12,4	162	5,8	204	7,1	129	4,7	148	5,3
1988-1992	369	11,5	403	12,0	193	5,9	240	7,3	176	5,6	163	4,7
1993-1997	557	14,8	589	15,0	342	9,0	370	9,2	215	5,8	219	5,8
1998-2002	803	17,3	772	12,1	504	10,9	489	7,7	299	6,4	283	4,4
2003-2007	1141	20,6	1129	19,1	700	12,6	738	12,3	441	8,0	391	6,7
Goiânia												
1988-1992	129	17,2	173	19,6	80	10,9	119	13,7	49	6,3	54	5,9
1993-1997	197	24,0	221	21,6	135	16,6	128	12,5	62	7,4	93	9,1
1998-2002	275	26,7	366	28,3	164	16,1	207	16,3	111	10,6	159	12,1
2003-2007	585	43,7	664	39,8	348	25,7	373	22,3	237	18,0	291	17,5
2008-2012	624	39,4	652	31,6	370	23,4	369	17,9	254	16,0	283	13,7
Quito												
1988-1992	100	9,7	172	13,4	55	5,2	98	7,8	45	4,6	74	5,7
1993-1997	147	12,6	194	12,8	92	7,8	114	7,4	55	4,8	80	5,4
1998-2002	191	11,5	242	12,4	126	7,9	152	7,5	65	3,7	90	4,9
2003-2007	274	15,3	325	15,2	177	9,5	220	10,5	97	5,8	105	4,7
2008-2012	367	19,2	432	19,0	213	11,2	258	11,3	154	8,0	174	7,7

Abreviações: ASR: taxa de incidência padronizada por idade; RCBP: Registro de Câncer de base Populacional.

* Expressa por 100.000 pessoas-ano e padronizada pela população padrão mundial.

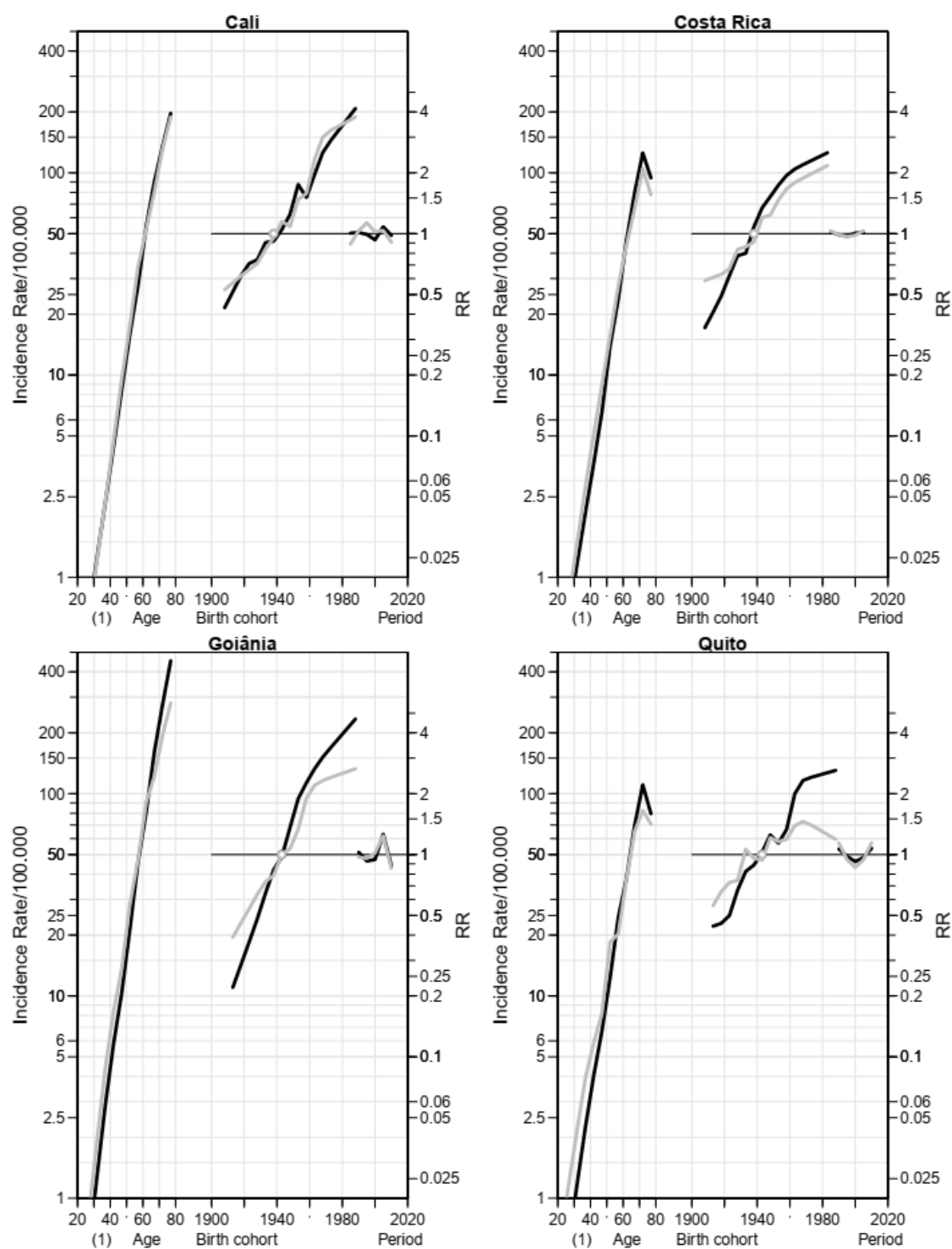


Figura 1. Efeitos APC sobre a incidência do câncer colorretal em mulheres (cinza) e homens (preto) em Cali (Colômbia) de 2983 a 2012, Costa Rica de 1983 a 2011 e em Goiânia (Brasil) e Quito (Equador) de 1988 a 2012. RR, razão de taxa.

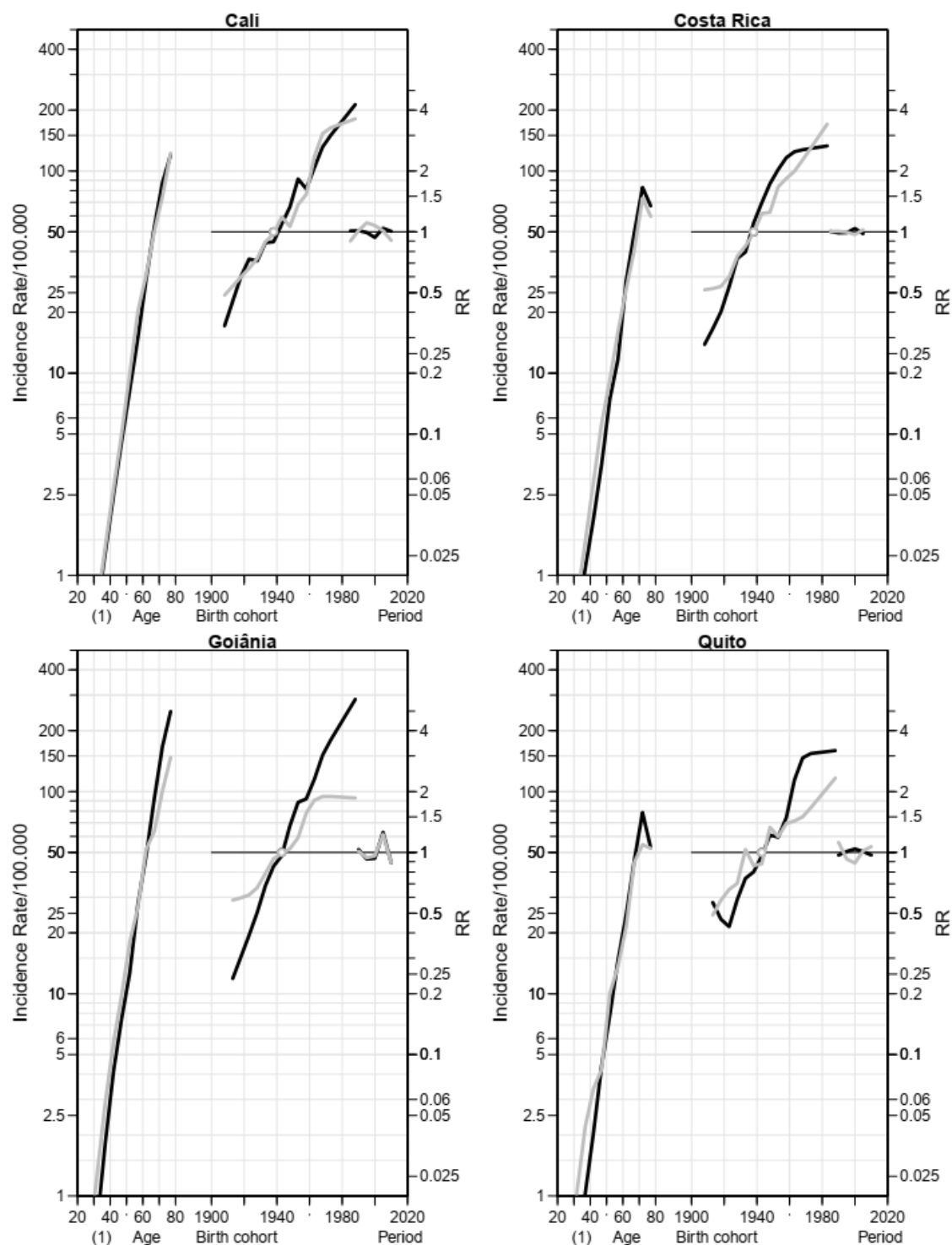


Figura 2. Efeitos APC sobre a incidência do câncer de cólon em mulheres (cinza) e homens (preto) em Cali (Colômbia) de 2983 a 2012, Costa Rica de 1983 a 2011 e em Goiânia (Brasil) e Quito (Equador) de 1988 a 2012. RR, razão de taxa.

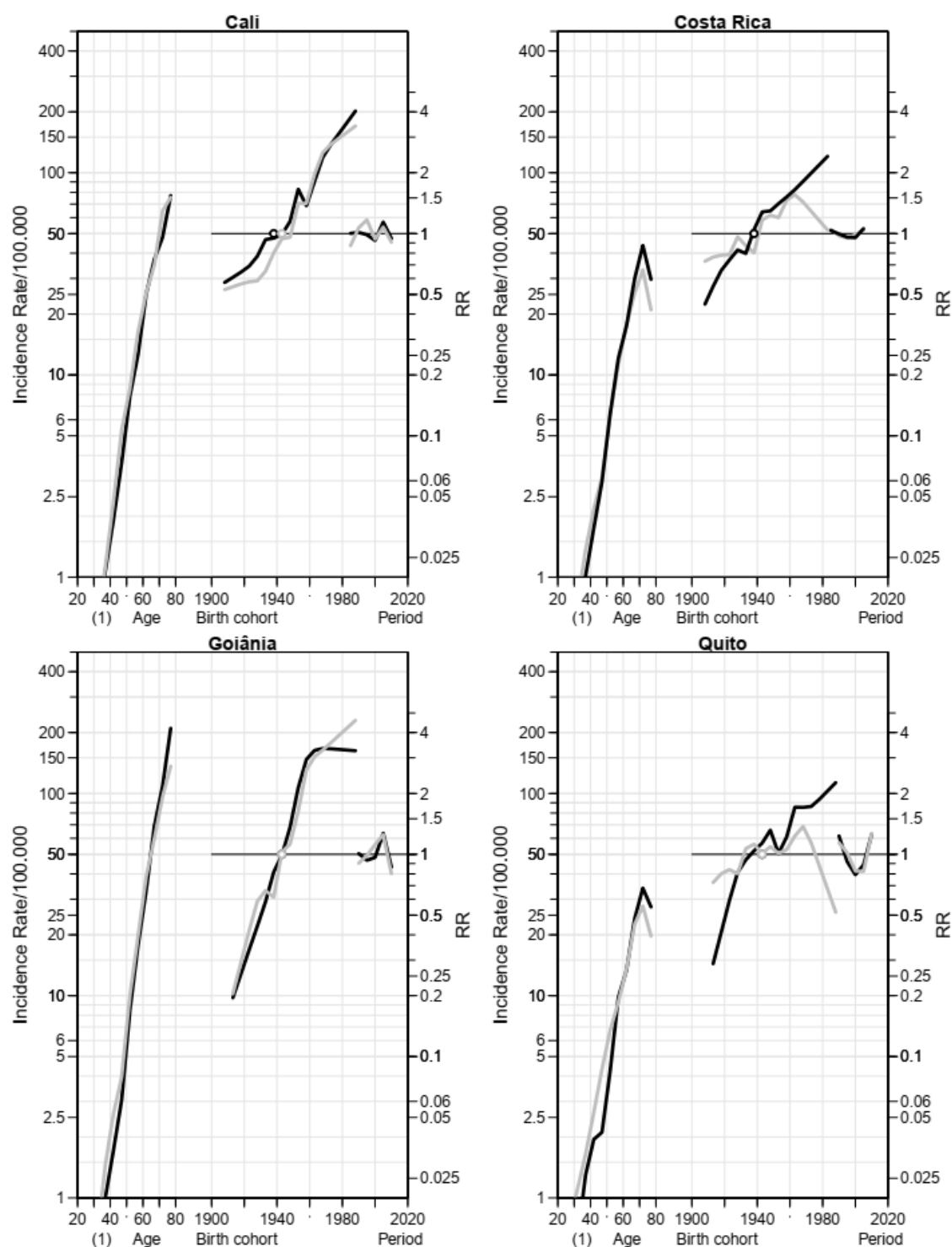


Figura 3. . Efeitos APC sobre a incidência do câncer de reto em mulheres (cinza) e homens (preto) em Cali (Colômbia) de 1983 a 2012, Costa Rica de 1983 a 2011 e em Goiânia (Brasil) e Quito (Equador) de 1988 a 2012. RR, razão de taxa

Tabela 2. Qualidade do ajuste dos modelos idade-período-coorte para incidência do câncer colorretal, câncer de cólon e câncer de reto por sexo em Cali (Colômbia) de 1983 a 2012, Costa Rica de 1983 a 2011 e Goiânia (Brasil) e Quito (Equador) de 1988 a 2012.

RCBP e Modelo	Câncer colorretal								Câncer de cólon								Câncer de reto							
	Homens				Mulheres				Homens				Mulheres				Homens				Mulheres			
	Resid df	Resid dev	Dev.	P*	Resid df	Resid dev	Dev.	P*	Resid df	Resid dev	Dev.	P*	Resid df	Resid dev	Dev.	P*	Resid df	Resid dev	Dev.	P*	Resid df	Resid dev	Dev.	P*
Cali																								
Age	63	179.099			63	196.062			64	140.709			64	127.012			63	111.674			63	120.381		
Age-drift	62	70.507	108.592	<0.0000	62	98.922	97.140	<0.0000	63	65.209	75.500	<0.0000	63	69.040	57.972	0.0000	62	77.026	34.648	0.0000	62	81.255	39.126	0.0000
Age-Cohort	53	57.165	13.342	0.1477	53	81.044	17.878	0.0366	54	56.315	8.894	0.4471	54	54.402	14.638	0.1014	53	69.255	7.771	0.5574	53	71.652	9.603	0.3836
Age-period-cohort	50	51.289	5.876	0.1178	50	66.894	14.150	0.0027	51	54.849	1.466	0.6901	51	46.860	7.542	0.0565	50	62.966	6.290	0.0983	50	61.453	10.199	0.0169
Age-period	59	65.164	-13.874	0.1269	59	87.612	-20.718	0.1396	60	64.048	-9.199	0.4191	60	61.677	-14.817	0.0961	59	70.687	-7.721	0.5624	59	73.495	-12.042	0.2109
Age-drift	62	70.507	-5.343	0.1483	62	98.922	-11.310	0.0101	63	65.209	-1.161	0.7624	63	69.040	-7.363	0.0612	62	77.026	-6.339	0.0962	62	81.255	-7.760	0.0512
Costa Rica																								
Age	51	212.087			51	141.946			51	200.099			51	132.942			51	74.024			51	73.981		
Age-drift	50	45.969	166.118	<0.0000	50	64.375	77.571	<0.0000	50	60.597	139.502	0.0000	50	57.157	75.785	<0.0000	50	38.868	35.156	0.0000	50	64.088	9.892	0.0017
Age-Cohort	42	30.889	15.080	0.0576	41	53.228	11.147	0.2658	42	44.802	15.795	0.0454	41	50.823	6.333	0.7062	41	34.248	4.620	0.8661	41	51.707	12.381	0.1927
Age-period-cohort	40	30.221	0.667	0.7162	39	51.244	1.984	0.3708	40	43.698	1.104	0.5757	39	50.066	0.757	0.6848	39	32.117	2.131	0.3445	39	50.319	1.389	0.4994
Age-period	48	45.547	-15.325	0.0531	48	60.575	-9.331	0.4073	48	59.011	-15.313	0.0533	48	55.464	-5.398	0.7983	48	37.154	-5.037	0.8311	48	62.116	-11.797	0.2250
Age-drift	50	45.969	0.422	0.8097	50	64.375	-3.800	0.1496	50	60.597	-1.586	0.4525	50	57.157	-1.692	0.4290	50	38.868	-1.714	0.4245	50	64.088	-1.973	0.3729
Goiânia																								
Age	51	245.744			51	166.188			51	154.302			51	91.410			51	125.515			51	138.893		
Age-drift	50	96.402	149.342	<0.0000	50	100.812	65.376	0.0000	50	72.341	81.961	0.0000	50	68.401	23.009	0.0000	50	57.709	67.806	0.0000	50	92.088	46.806	0.0000
Age-Cohort	42	86.870	9.531	0.2995	42	88.702	12.110	0.1464	42	67.707	4.634	0.7959	42	63.989	4.412	0.8181	42	47.394	10.314	0.2436	42	73.583	18.504	0.0177
Age-period-cohort	40	47.024	39.847	<0.0000	40	46.094	42.608	0.0000	40	44.625	23.082	0.0000	40	43.454	20.534	0.0000	40	29.822	17.572	0.0001	40	47.369	26.214	0.0000
Age-period	48	54.675	-7.651	0.4683	48	56.634	-10.540	0.2291	48	48.249	-3.624	0.8894	48	48.153	-4.699	0.7892	48	39.949	10.126	0.2563	48	62.986	-15.617	0.0482
Age-drift	50	96.402	-41.727	<0.0000	50	100.812	-44.178	0.0000	50	72.341	-24.092	0.0000	50	68.401	-20.248	0.0000	50	57.709	17.760	0.0001	50	92.088	-20.101	0.0000
Quito																								
Age	51	121.667			51	114.821			51	94.645			51	117.151			51	94.175			52	79.734		
Age-drift	50	72.429	49.238	0.0000	50	92.505	22.315	0.0000	50	66.652	27.992	0.0000	50	96.846	20.306	0.0000	50	72.805	21.370	0.0000	51	76.108	3.627	0.0568
Age-Cohort	40	64.499	7.930	0.6357	40	81.613	10.892	0.2831	40	59.577	7.075	0.7183	41	86.331	10.514	0.3105	42	68.936	3.869	0.8687	41	68.726	7.382	0.6889
Age-period-cohort	38	61.387	3.112	0.2110	39	66.979	14.634	0.0006	38	59.200	0.377	0.8383	39	81.769	5.563	0.1021	40	56.722	12.214	0.0022	39	53.188	15.537	0.0004
Age-period	48	69.549	-8.161	0.6131	48	79.342	-12.363	0.1936	48	66.553	-7.352	0.6918	48	92.852	-11.083	0.2700	48	64.048	-7.326	0.5018	49	60.387	-7.198	0.7066
Age-drift	50	72.429	-2.881	0.2369	50	92.505	-13.163	0.0013	50	66.652	-99	0.9515	50	96.846	-3.994	0.1357	50	72.805	-8.757	0.0125	51	76.108	-15.721	0.0004

Abreviações: RCBP- Registro de Câncer de Base Populacional; Resid Dev, desvio residual para o modelo de Poisson; Resid df, graus de liberdade; Dev. Deviance

* P-valor baseado no teste x2 comparando o modelo de dois fatores (age-period ou age-cohort) e o modelo completo (age-period-cohort)

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta dissertação foi desenvolvida com o intuito de compreender os aspectos epidemiológicos relevantes sobre a evolução das taxas de incidência do câncer colorretal, câncer de cólon e câncer de reto, explorando informações de bases de dados a nível populacional.

No primeiro estudo, foi verificada uma tendência crescente do câncer colorretal, e demais localizações anatômicas nas quatro regiões da América Latina, com destaque para a evolução das taxas de incidência do câncer de reto em Goiânia, em ambos os sexos, as quais atingiram magnitudes superiores àquelas observadas nas demais regiões. Além disso, diferenças entre sexo e regiões também foram observadas, com ênfase para o câncer colorretal nas mulheres de Cali e para o câncer colorretal e câncer de cólon nos homens de Goiânia. Tais achados parecem refletir mudanças na prevalência dos fatores de risco do câncer colorretal ocorridas após o processo de globalização e transição econômica na América Latina.

Para o segundo estudo, foi avaliado o efeito idade-período-coorte sobre a evolução das taxas de incidência do câncer colorretal em Cali, Costa Rica, Goiânia e Cali. Os resultados mostraram um aumento da incidência do câncer colorretal para ambos os sexos, com forte efeito de idade e coorte nas quatro regiões, guardando semelhanças com a literatura atual baseada em dados de países de elevado nível socioeconômico. Estes achados sugerem que o processo de transição demográfica, globalização e mudanças na exposição a fatores de risco, como os relacionados aos hábitos alimentares e de estilo de vida, que ocorreram nas últimas três décadas na América Latina, podem ser uma possível explicação para esses resultados. Além disso, foi observado um efeito de período em Goiânia, o qual parece refletir a influência dos programas e diretrizes de rastreamento sobre a inclinação da curva de incidência do câncer colorretal.

Ademais, é importante ressaltar, que esta parece ser a primeira investigação na literatura que avaliou a tendência temporal do câncer colorretal analisando as localizações anatômicas separadamente, além de usar dados de diferentes regiões da América Latina até o ano de 2012, período mais recente publicado pela base de dados CI5 da IARC. Além disso, o presente estudo foi o primeiro que levou em consideração as transformações político-social e econômicas que ocorreram dentro desses países ao

longo do período estudado, e sua influência sobre as variações das taxas de incidência do câncer colorretal, de cólon e de reto nas quatro regiões da América Latina.

Por fim, os achados observados nesta dissertação permitiram que algumas hipóteses fossem levantadas a respeito dos possíveis fatores associados aos padrões das taxas de incidência de câncer colorretal na América Latina. Dentre elas, que a abertura econômica e a globalização resultaram em mudanças nos hábitos alimentares e estilo de vida da população, impactando na inclinação da curva de incidência do câncer colorretal no período de 1983-2012 em Cali, 1983-2011 em Costa Rica e de 1988-2012 em Goiânia e Quito. Além disso, as diferenças na prevalência de fatores de risco entre os sexos e regiões também podem ter influenciado nos achados. Ademais, as diferentes estratégias adotadas por cada região da América Latina para o diagnóstico e rastreamento do câncer colorretal parecem ter influenciado as variações observadas nas taxas de incidência em cada sítio anatômico. Apesar dos nossos achados serem consistentes com a literatura internacional, a presente dissertação apresentou estudos do tipo ecológico, que embora sejam úteis para levantar hipóteses, não permitem que tais hipóteses sejam testadas. Portanto, são necessários novos estudos descritivos, além de outros com delineamento analítico, visando tanto estimar as prevalências dos fatores de risco do câncer colorretal, quanto testar sua relação com a incidência desta neoplasia nos países da América Latina.

REFERÊNCIAS

ABAR, L. et al. Height and body fatness and colorectal cancer risk: an update of the WCRF–AICR systematic review of published prospective studies. **European Journal of Nutrition**, 28 out. 2017.

ABARCA-GÓMEZ, L. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. **The Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2627–2642, 2017.

ACS. **American Cancer Society | Information and Resources about for Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/>>. Acesso em: 20 out. 2017a.

ACS. **Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019**. Atlanta: [s.n.].

ACS. **American Cancer Society Recommendations for Colorectal Cancer Early Detection**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html>>. Acesso em: 26 out. 2017.

AHUJA, N. et al. Aging and DNA methylation in colorectal mucosa and cancer. **Cancer research**, v. 58, n. 23, p. 5489–5494, 1998.

AIKEN, C. E.; OZANNE, S. E. Transgenerational developmental programming. **Human Reproduction Update**, v. 20, n. 1, p. 63–75, 1 jan. 2014.

ALEXANDER, D. D. et al. Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, n. 5, p. 1402–1409, 1 maio 2009.

ALEXANDER, D. D. et al. Red Meat and Colorectal Cancer: A Quantitative Update on the State of the Epidemiologic Science. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 34, n. 6, p. 521–543, 2 nov. 2015.

ALLEMANI, C. et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **The Lancet**, v. 391, n. 10125, p. 1023–1075, mar. 2018.

ALTOBELLI, E. et al. Colorectal cancer prevention in Europe: Burden of disease and status of screening programs. **Preventive Medicine**, v. 62, p. 132–141, maio 2014.

AMADOU, A. et al. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. **Obes Rev**, v. 14, n. 8, p. 665–78, jul. 2013.

ANDERSEN, V.; HOLST, R.; VOGEL, U. Systematic review: diet–gene interactions and the risk of colorectal cancer. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 37, n. 4, p. 383–391, fev. 2013.

ANDERSON, A. S. et al. Awareness of Lifestyle and Colorectal Cancer Risk: Findings from the BeWEL Study. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–5, 2015.

- AOKI, K.; TAKETO, M. M. Adenomatous polyposis coli (APC): a multi-functional tumor suppressor gene. **Journal of Cell Science**, v. 120, n. 19, p. 3327–3335, 1 out. 2007.
- ARNOLD, M. et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. **The Lancet Oncology**, v. 16, n. 1, p. 36–46, 2015.
- ARNOLD, M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **Gut**, v. 66, n. 4, p. 683–691, abr. 2017.
- ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHOS DE VENTO. **ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE A PREVALÊNCIA NACIONAL DE INFECÇÃO PELO HPV - POP-BRASIL**, 2017.
- ATKIN, W. S. et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. **The Lancet**, v. 375, n. 9726, p. 1624–1633, 2010.
- AUNE, D. et al. 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, jan. 2012.
- BARDACH, A. et al. Niveles de ingreso y prevalencia de tabaquismo en América Latina: revisión sistemática y metaanálisis. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 40, p. 263–271, out. 2016.
- BARROS, A. J. D. et al. Tabagismo no Brasil: desigualdades regionais e prevalência segundo características ocupacionais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 9, p. 3707–3716, set. 2011.
- BATEN, J.; BLUM, M. Growing Tall but Unequal: New Findings and New Background Evidence on Anthropometric Welfare in 156 Countries, 1810–1989. **Economic History of Developing Regions**, v. 27, n. sup1, p. S66–S85, jun. 2012.
- BÉJAR, L. M. et al. Efectos de cambios en los patrones dietéticos sobre la incidencia de cáncer colorrectal en veinte países de cuatro continentes durante 1971-2002. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, v. 103, n. 10, p. 519–529, out. 2011.
- BÉJAR, L. M.; GILI, M.; INFANTES, B. Efectos de cambios en los patrones dietéticos sobre la incidencia de cáncer colorrectal en veinte países de cuatro continentes durante 1971-2002. **REV ESP ENFERM DIG**, v. 103, p. 11, 2011.
- BEJARANO-RONCANCIO, J. et al. Los alimentos y bebidas ultra-procesados que ingresan a Colombia por el tratado de libre comercio: ¿influirán en el peso de los colombianos? **Revista chilena de nutrición**, v. 42, n. 4, p. 409–413, dez. 2015.
- BEN-SHLOMO, Y.; KUH, D. **A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives**. [s.l.] Oxford University Press, 2002.
- BERNABE-DONES, R. D. et al. High Prevalence of Human Papillomavirus in Colorectal Cancer in Hispanics: A Case-Control Study. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2016, p. 1–8, 2016.
- BIANCO, E.; CHAMPAGNE, B.; BARNOYA, J. The tobacco epidemic in Latin America and the Caribbean: A snapshot. **Prevention and Control**, v. 1, n. 4, p. 311–317, dez. 2005.

BIRT, D. F.; PHILLIPS, G. J. Diet, Genes, and Microbes: Complexities of Colon Cancer Prevention. **Toxicologic Pathology**, v. 42, n. 1, p. 182–188, jan. 2014.

BISHEHSARI, F. et al. Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: Environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. **World Journal of Gastroenterology : WJG**, v. 20, n. 20, p. 6055–6072, 28 maio 2014.

BLACKS, A. R. W.; MALES, S. T. M. F. T. Median Age of Cancer Patients at Diagnosis, 2003–2007 By Primary Cancer Site, Race and Sex. 2007.

BLEIL, S. I. O Padrão Alimentar Ocidental: p. 25, 1998.

BOSETTI, C. et al. Trends in colorectal cancer mortality in Japan, 1970–2000. **International Journal of Cancer**, v. 113, n. 2, p. 339–341, 10 jan. 2005.

BOUGUERRA, H. et al. Breast cancer in Tunisia: association of body mass index with histopathological aspects of tumors. **Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP**, v. 15, n. 16, p. 6805–6810, 2014.

BOUVARD, V. et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. **Lancet Oncology**, v. 16, n. 16, p. 1599, 2015.

BRAVO, L. E. et al. Trends of cancer incidence and mortality in Cali, Colombia. 50 years experience. **Colombia Médica**, v. 43, n. 4, p. 246–255, dez. 2012.

BRAY, F. et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. **The lancet oncology**, v. 13, n. 8, p. 790–801, 2012.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 0, n. 0, 2018.

BRAY, F.; PIÑEROS, M. Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. **Salud Pública de México**, v. 58, n. 2, p. 104–117, mar. 2016.

BRENNER, H. et al. Expected long-term impact of the German screening colonoscopy programme on colorectal cancer prevention: Analyses based on 4,407,971 screening colonoscopies. **European Journal of Cancer**, v. 51, n. 10, p. 1346–1353, jul. 2015.

BRENNER, H. et al. Declining Bowel Cancer Incidence and Mortality in Germany. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 113, n. 7, p. 101–106, fev. 2016.

BRENNER, H.; STOCK, C.; HOFFMEISTER, M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. **BMJ**, v. 348, n. apr09 1, p. g2467–g2467, 9 abr. 2014.

BROSENS, L. A. A.; OFFERHAUS, G. J. A.; GIARDIELLO, F. M. Hereditary Colorectal Cancer. **Surgical Clinics of North America**, v. 95, n. 5, p. 1067–1080, out. 2015.

BURDGE, G. C. et al. Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? **British Journal of Nutrition**, v. 97, n. 06, p. 1036, jun. 2007.

- BURGGRAF, C. et al. Economic growth and the demand for dietary quality: Evidence from Russia during transition. **Economics & Human Biology**, v. 19, p. 184–203, 1 dez. 2015.
- CANELLA, D. S. et al. Ultra-Processed Food Products and Obesity in Brazilian Households (2008–2009). **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. e92752, 25 mar. 2014.
- CENTER, M. M. et al. Worldwide Variations in Colorectal Cancer. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 59, n. 6, p. 366–378, 1 nov. 2009a.
- CENTER, M. M. et al. Worldwide Variations in Colorectal Cancer. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 59, n. 6, p. 366–378, 1 nov. 2009b.
- CHAUVENET, M. et al. Trends in colorectal cancer incidence: a period and birth-cohort analysis in a well-defined French population. **BMC cancer**, v. 11, n. 1, p. 282, 2011.
- CHEN, C. et al. Public health impact of colonoscopy use on colorectal cancer mortality in Germany and the United States. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 87, n. 1, p. 213–221.e2, jan. 2018.
- CHEN, Z. et al. Dietary patterns and colorectal cancer: results from a Canadian population-based study. **Nutrition Journal**, v. 14, n. 1, dez. 2015.
- CHIANG, V. S.-C.; QUEK, S.-Y. The relationship of red meat with cancer: Effects of thermal processing and related physiological mechanisms. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 6, p. 1153–1173, 13 abr. 2017.
- CHO, S. et al. Alcohol Drinking, Cigarette Smoking and Risk of Colorectal Cancer in the Korean Multi-center Cancer Cohort. **Journal of Cancer Prevention**, v. 20, n. 2, p. 147–152, jun. 2015.
- CHRISTENSEN, B. C. et al. Aging and Environmental Exposures Alter Tissue-Specific DNA Methylation Dependent upon CpG Island Context. **PLoS Genetics**, v. 5, n. 8, p. e1000602, 14 ago. 2009.
- CHURCH, J. Molecular genetics of colorectal cancer. **Seminars in Colon and Rectal Surgery**, v. 27, n. 4, p. 172–175, dez. 2016.
- CITARDA, F. et al. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. **Gut**, v. 48, n. 6, p. 812–815, jun. 2001.
- COPPEDÈ, F. et al. Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. **World Journal of Gastroenterology : WJG**, v. 20, n. 4, p. 943–956, 28 jan. 2014.
- CUI, H. et al. Loss of imprinting in colorectal cancer linked to hypomethylation of H19 and IGF2. **Cancer research**, v. 62, n. 22, p. 6442–6446, 2002.
- DAMIN, D. C.; ZIEGELMANN, P. K.; DAMIN, A. P. Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. **Colorectal Disease**, v. 15, n. 8, p. e420–e428, ago. 2013.
- DE KOK, I. M. C. M. et al. Gender differences in the trend of colorectal cancer incidence in Singapore, 1968–2002. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 23, n. 5, p. 461–467, maio 2008.

DECKER, K. M.; SINGH, H. Reducing inequities in colorectal cancer screening in North America. **Journal of Carcinogenesis**, v. 13, 14 nov. 2014.

DESANTIS, C. E. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 64, n. 4, p. 252–271, 1 jul. 2014.

DOLEMAN, B. et al. Body mass index and colorectal cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. **Techniques in Coloproctology**, v. 20, n. 8, p. 517–535, ago. 2016.

DOLL, R.; PAYNE, P.; WATERHOUSE, J. Cancer Incidence in Five Continents - A Technical Report | Richard Doll | Springer. 1966.

DOORBAR, J. et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association: Human papillomavirus. **Reviews in Medical Virology**, v. 25, p. 2–23, mar. 2015.

DORUNDI, S.; BANNERJEA, A. Colorectal cancer: early diagnosis and predisposing causes. **Surgery (Oxford)**, v. 24, n. 4, p. 131–136, 2006.

DOUBENI, C. A. et al. 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, 19 set. 2012.

DULAI, P. S.; SANDBORN, W. J.; GUPTA, S. Colorectal Cancer and Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: A Review of Disease Epidemiology, Pathophysiology, and Management. **Cancer Prevention Research**, v. 9, n. 12, p. 887–894, 1 dez. 2016a.

DULAI, P. S.; SANDBORN, W. J.; GUPTA, S. Colorectal Cancer and Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease: A Review of Disease Epidemiology, Pathophysiology, and Management. **Cancer Prevention Research**, v. 9, n. 12, p. 887–894, 1 dez. 2016b.

DURKO, L.; MALECKA-PANAS, E. Lifestyle Modifications and Colorectal Cancer. **Current Colorectal Cancer Reports**, v. 10, n. 1, p. 45–54, mar. 2014.

EAGLEHOUSE, Y. L. et al. Physical activity, sedentary time, and risk of colorectal cancer: the Singapore Chinese Health Study. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 26, n. 6, p. 469–475, nov. 2017.

EL MINISTERIO (ED.). **Plan Nacional para la Prevención y Control del Cáncer 2011-2017**. San José, Costa Rica: [s.n.].

ERVIK, M. et al. **Cancer today**. Disponível em: <<http://gco.iarc.fr/today/home>>. Acesso em: 18 abr. 2018.

EUROMONITOR. **Analytics | Research Capabilities | Euromonitor**. Disponível em: <<https://www.euromonitor.com/analytics>>. Acesso em: 13 nov. 2018.

EUROPEAN COMMISSION. **European Commission - PRESS RELEASES - Press release - Cancer: New EU Guidelines on Colorectal Cancer Screening and Diagnosis**. Disponível em: <http://europa.eu/rapid/press-release_IP-11-125_en.htm>. Acesso em: 26 out. 2017.

FADDA, S.; VIGNOLO, G. **Central and South American Products**, in: F. Toldrá (Ed.), **Handbook of Fermented Meat and Poultry**. [s.l.: s.n.].

- FEARON, E. R. Molecular Genetics of Colorectal Cancer. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 6, n. 1, p. 479–507, 28 fev. 2011.
- FEARON, E. R.; VOGELSTEIN, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. **Cell**, v. 61, n. 5, p. 759–767, 1990.
- FENOCCHI, E. et al. Screening for colorectal cancer in Uruguay with an immunochemical faecal occult blood test. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 5, p. 384, out. 2006.
- FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359–E386, 1 mar. 2015.
- FIDLER, M. M. et al. Assessing global transitions in human development and colorectal cancer incidence. **International Journal of Cancer**, v. 140, n. 12, p. 2709–2715, 2017.
- FINUCANE, M. M. et al. National, regional, and global trends in body mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. **Lancet (London, England)**, v. 377, n. 9765, p. 557–567, 12 fev. 2011.
- FIOLET, T. et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. **BMJ**, p. k322, 14 fev. 2018.
- FLEMING, M. et al. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. **Journal of Gastrointestinal Oncology**, v. 3, n. 3, p. 153–173, set. 2012.
- FORMAN, D. et al. **Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X**. 164. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer.: IARC Scientific Publication, 2014.
- FRIEDEL, W. E. et al. Systematic evaluation of the clinical effects of supportive mistletoe treatment within chemo-and/or radiotherapy protocols and long-term mistletoe application in nonmetastatic colorectal carcinoma: multicenter, controlled, observational cohort study. **Journal of the Society for Integrative Oncology**, v. 7, n. 4, 2009.
- GANDHI, J. et al. Population-based study demonstrating an increase in colorectal cancer in young patients. **British Journal of Surgery**, v. 104, n. 8, p. 1063–1068, jul. 2017.
- GANGNON, R. E. et al. The Contribution of Mammography Screening to Breast Cancer Incidence Trends in the United States: An Updated Age-Period-Cohort Model. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 24, n. 6, p. 905–912, 1 jun. 2015.
- GARCIA, L. P.; FREITAS, L. R. S. DE. Consumo abusivo de álcool no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 227–237, jun. 2015.
- GIORGI ROSSI, P. et al. Impact of Screening Program on Incidence of Colorectal Cancer: A Cohort Study in Italy. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 110, n. 9, p. 1359–1366, set. 2015a.
- GIORGI ROSSI, P. et al. Impact of Screening Program on Incidence of Colorectal Cancer: A Cohort Study in Italy. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 110, n. 9, p. 1359–1366, set. 2015b.

GIOVANNUCCI, E.; MARTINEZ, M. E. Tobacco, colorectal cancer, and adenomas: a review of the evidence. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 88, n. 23, p. 1717–1730, 1996.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. **JAMA Oncology**, v. 3, n. 4, p. 524, 1 abr. 2017.

GODFREY, K. M.; BARKER, D. J. Fetal nutrition and adult disease—. **The American journal of clinical nutrition**, v. 71, n. 5, p. 1344S–1352S, 2000.

GOPAL, S. Moonshot to Malawi. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 17, p. 1604–1605, 28 abr. 2016.

GOSS, P. E. et al. The Lancet Oncology Comissão. v. 14, p. 59, 2013.

GRANTHAM-MCGREGOR, S. M. et al. Effects of integrated child development and nutrition interventions on child development and nutritional status. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1308, n. 1, p. 11–32, 1 jan. 2014.

GRASGRUBER, P. et al. The role of nutrition and genetics as key determinants of the positive height trend. **Economics & Human Biology**, v. 15, p. 81–100, dez. 2014.

GRULICH, A. E.; MCCREDIE, M.; COATES, M. Cancer incidence in Asian migrants to New South Wales, Australia. **British Journal of Cancer**, v. 71, n. 2, p. 400–408, fev. 1995.

GUNDERSON, L. L. et al. Revised TN Categorization for Colon Cancer Based on National Survival Outcomes Data. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 2, p. 264–271, 10 jan. 2010.

HAAS, S. L.; YE, W.; LÖHR, J.-M. Alcohol consumption and digestive tract cancer: **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 15, n. 5, p. 457–467, set. 2012.

HAGGAR, F.; BOUSHEY, R. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 22, n. 04, p. 191–197, nov. 2009.

HALLAL, P. C. et al. Ten-Year Trends in Total Physical Activity Practice in Brazilian Adults: 2002–2012. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 11, n. 8, p. 1525–1530, nov. 2014.

HAMMERLING, U. et al. Consumption of Red/Processed Meat and Colorectal Carcinoma: Possible Mechanisms Underlying the Significant Association. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 56, n. 4, p. 614–634, 11 mar. 2016.

HARDY, R. G.; MELTZER, S. J.; JANKOWSKI, J. A. Molecular basis for risk factors. **BMJ : British Medical Journal**, v. 321, n. 7265, p. 886–889, 7 out. 2000.

HARTLEY, A.-V.; MARTIN, M.; LU, T. Aging: Cancer – an unlikely couple. **Aging (Albany NY)**, v. 9, n. 9, p. 1949–1950, 20 set. 2017.

HOEIJMAKERS, J. H. DNA damage, aging, and cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 15, p. 1475–1485, 2009.

HOLFORD, T. R. The Estimation of Age, Period and Cohort Effects for Vital Rates. **Biometrics**, v. 39, n. 2, p. 311, jun. 1983.

- HOLFORD, T. R. Understanding the Effects of Age, Period, and Cohort on Incidence and Mortality Rates. **Annual Review of Public Health**, v. 12, n. 1, p. 425–457, 1991.
- HOLME, Ø. et al. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 1 out. 2013.
- HOLME, Ø. et al. Effect of Flexible Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 312, n. 6, p. 606, 13 ago. 2014.
- HUANG, J. et al. Colorectal carcinoma among ethnic Chinese in Singapore. **Cancer**, v. 85, n. 12, p. 2519–2525, 1999.
- IARC. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 17: **Colorectal Cancer Screening**, v. 17, p. 3, 2018a.
- IARC, I. A. FOR R. ON C. **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**. Disponível em: <<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>>. Acesso em: 23 nov. 2017b.
- IARC; VAINIO, H. (EDS.). **IARC handbooks of cancer prevention, volume 8, Fruit and vegetables**. Lyon: IARC Press, 2003.
- ILIC, M.; ILIC, I. Colorectal cancer mortality trends in Serbia during 1991–2010: an age-period-cohort analysis and a joinpoint regression analysis. **Chinese Journal of Cancer**, v. 35, n. 1, dez. 2016.
- INCA (ED.). **ABC do Câncer - Abordagens_Básicas para Controle do Câncer**. Rio de Janeiro: [s.n.].
- INCA. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. [s.l: s.n.].
- INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA. **PREVENCIÓN Y DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER**. Colômbia: [s.n.].
- ISMAEL SARMIENTO RAMÍREZ, E. E. A. H. Alimentación y hábitos alimentarios de la población en la Zona 1 del Ecuador: aportaciones a la. **Revista Española De Nutrición Comunitaria**, n. 4, p. 30–35, 1 dez. 2015.
- ITZKOWITZ, S. Abstract IA06: Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. **Cancer Research**, v. 77, n. 3 Supplement, p. IA06–IA06, 1 fev. 2017.
- JAPANESE SOCIETY FOR CANCER OF THE COLON AND RECTUM et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n. 2, p. 207–239, abr. 2015.
- JASS, J. R. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. **Histopathology**, v. 50, n. 1, p. 113–130, jan. 2007.
- JAYASEKARA, H. et al. Associations of alcohol intake, smoking, physical activity and obesity with survival following colorectal cancer diagnosis by stage, anatomic site and tumor molecular subtype: Alcohol, smoking, exercise, obesity and colorectal cancer outcomes. **International Journal of Cancer**, v. 142, n. 2, p. 238–250, 15 jan. 2018.

- JIN, H. et al. Cancer incidence among Asian American populations in the United States, 2009-2011. **International journal of cancer**, v. 138, n. 9, p. 2136–2145, 1 maio 2016.
- JOHNSON, C. M. et al. Meta-analyses of Colorectal Cancer Risk Factors. **Cancer causes & control : CCC**, v. 24, n. 6, p. 1207–1222, jun. 2013.
- JULIA, C. et al. Contribution of ultra-processed foods in the diet of adults from the French NutriNet-Santé study. **Public Health Nutrition**, v. 21, n. 1, p. 27–37, jan. 2018.
- JÚNIOR, J. L. R.; FERREIRA, P. C. Evolução da produtividade industrial brasileira e abertura comercial. v. 29, n. 1, p. 35, 1999.
- KIM, E. R.; CHANG, D. K. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. **World Journal of Gastroenterology : WJG**, v. 20, n. 29, p. 9872–9881, 7 ago. 2014.
- KIM, H.; GIOVANNUCCI, E. L. Sex differences in the association of obesity and colorectal cancer risk. **Cancer Causes & Control**, v. 28, n. 1, p. 1–4, jan. 2017.
- KIM, H. J. et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. **Statistics in Medicine**, v. 19, n. 3, p. 335–351, 15 fev. 2000.
- LABIANCA, R. et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 24, n. suppl 6, p. vi64–vi72, 1 out. 2013.
- LADABAUM, U. et al. Colorectal Cancer Incidence in Asian Populations in California: Effect of Nativity and Neighborhood-Level Factors. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 109, n. 4, p. 579–588, abr. 2014.
- LAIJUS, M. Determinants of Prevalence, Acquisition, and Persistence of Human Papillomavirus in Healthy Mexican Military Men. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 14, n. 7, p. 1710–1716, 1 jul. 2005.
- LANGLEY-EVANS, S. C. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 28, p. 1–14, jan. 2015.
- LARSEN, I. K.; BRAY, F. Trends in colorectal cancer incidence in Norway 1962–2006: an interpretation of the temporal patterns by anatomic subsite. **International Journal of Cancer**, v. 126, n. 3, p. 721–732, 1 fev. 2010.
- LARSSON, S. C.; BERGKVIST, L.; WOLK, A. High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, n. 4, p. 894–900, 10 jan. 2005.
- LASRY, A.; BEN-NERIAH, Y. Senescence-associated inflammatory responses: aging and cancer perspectives. **Trends in Immunology**, v. 36, n. 4, p. 217–228, abr. 2015.
- LAUBY-SECRETAN, B. et al. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC Working Group. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 8, p. 794–798, 2016.
- LEE, H.-M. et al. Three components of cigarette smoke altered the growth and apoptosis of metastatic colon cancer cells via inducing the synthesis of reactive oxygen species and

endoplasmic reticulum stress. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 45, p. 80–89, jul. 2016.

LEGGETT, B.; WHITEHALL, V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. **Gastroenterology**, v. 138, n. 6, p. 2088–2100, 2010.

LEVIN, B. et al. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology*†. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 58, n. 3, p. 130–160, 1 maio 2008.

LEVY, R. B. et al. Distribuição regional e socioeconômica da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil em 2008-2009. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, p. 06–15, 20 dez. 2011.

LEVY-COSTA, R. B. et al. Disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil: distribuição e evolução (1974-2003). **Revista de Saúde Pública**, v. 39, p. 530–540, ago. 2005.

LI, M. et al. Colorectal Cancer or Colon and Rectal Cancer? **Oncology**, v. 73, n. 1–2, p. 52–57, 2007.

LI, M.; SLOBODA, D. M.; VICKERS, M. H. Maternal Obesity and Developmental Programming of Metabolic Disorders in Offspring: Evidence from Animal Models. **Experimental Diabetes Research**, v. 2011, p. 1–9, 2011.

LIN, J. S. et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA**, v. 315, n. 23, p. 2576, 21 jun. 2016.

LINHARES, M. M. et al. Genetic and Immunohistochemical Expression of Integrins ITGAV, ITGA6, and ITGA3 As Prognostic Factor for Colorectal Cancer: Models for Global and Disease-Free Survival. **PLOS ONE**, v. 10, n. 12, p. e0144333, 16 dez. 2015.

LIU, S. et al. Incidence and mortality of colorectal cancer in China, 2011. **Chinese Journal of Cancer Research**, v. 27, n. 1, p. 22–28, fev. 2015.

LIZANO FAIT, E. **Ajuste y crecimiento en la economía de Costa Rica: 1982-1994**. 1. ed ed. San José: Academia de Centroamérica, 1999.

LLANOS, A. A. et al. Factores Relacionados con la Utilización de Servicios de Salud en Costa Rica. **Revista de Salud Pública**, v. 11, p. 323–335, jun. 2009.

MALIK, V. S.; WILLETT, W. C.; HU, F. B. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 9, n. 1, p. 13–27, jan. 2013.

MALILA, N.; HAKULINEN, T. Epidemiological trends of colorectal cancer in the Nordic countries. **Scandinavian journal of surgery**, v. 92, n. 1, p. 5–9, 2003.

MALTA, D. C. et al. Risk and protective factors for chronic diseases by telephone survey in capitals of Brazil, Vigitel 2014. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, p. 238–255, 2015.

MARCHENA ROJAS, G. Proceso diagnóstico para la detección de Cáncer de Colon y Recto. **Enfermería actual de Costa Rica**, v. 0, n. 23, 1 out. 2012.

MARRÓN-PONCE, J. A. et al. Energy contribution of NOVA food groups and sociodemographic determinants of ultra-processed food consumption in the Mexican population. **Public Health Nutrition**, v. 21, n. 01, p. 87–93, jan. 2018.

MARTINEZ-USEROS, J.; GARCIA-FONCILLAS, J. Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue. **Journal of translational medicine**, v. 14, n. 1, p. 21, 2016.

MARTINS, A. P. B. et al. Participacao crescente de produtos ultraprocessados na dieta brasileira (1987-2009). **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 4, p. 656–665, ago. 2013a.

MARTINS, A. P. B. et al. Increased contribution of ultra-processed food products in the Brazilian diet (1987-2009). **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 4, p. 656–665, ago. 2013b.

MCCARRON, P. et al. Life course exposure and later disease: a follow-up study based on medical examinations carried out in Glasgow University (1948–68). **Public health**, v. 113, n. 6, p. 265–271, 1999.

MCCORMACK, V. A.; BOFFETTA, P. Today's lifestyles, tomorrow's cancers: trends in lifestyle risk factors for cancer in low- and middle-income countries. **Annals of Oncology**, v. 22, n. 11, p. 2349–2357, 1 nov. 2011.

MCCRACKEN, M. et al. Cancer Incidence, Mortality, and Associated Risk Factors Among Asian Americans of Chinese, Filipino, Vietnamese, Korean, and Japanese Ethnicities. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 57, n. 4, p. 190–205, 1 jul. 2007.

MEIRA, K. C.; GUIMARÃES, R. M. Análise de efeito idade-período-coorte na mortalidade por câncer de mama no Brasil e regiões. **Rev Panam Salud Publica**, p. 7, 2015.

MENDONÇA, R. et al. Tendência de mortalidade por câncer colorretal em cinco capitais brasileiras de 1980 a 2009. **Cad. saúde colet.,(Rio J.)**, v. 20, n. 3, 2012.

MENDONÇA, R. DE D. et al. Ultraprocessed food consumption and risk of overweight and obesity: the University of Navarra Follow-Up (SUN) cohort study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 104, n. 5, p. 1433–1440, 1 nov. 2016.

MILLER, A.; KRAMER, B. S. The Role of Increasing Detection in the Rising Incidence of Prostate Cancer. p. 5, 1995.

MILLER, K. D. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 66, n. 4, p. 271–289, 1 jul. 2016.

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA. **ESTRATEGIA NACIONAL PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DEL CÁNCER EN EL ECUADOR**. El Salvador: [s.n.].

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL (ED.). **PLAN NACIONAL PARA EL CONTROL DEL CÁNCER EN COLOMBIA 2012-2020**. Colombia: [s.n.].

MITRY, E. et al. Effect of age, period of diagnosis and birth cohort on large bowel cancer incidence in a well-defined French population, 1976–1995. **European journal of cancer prevention**, v. 11, n. 6, p. 529–534, 2002.

MONK, M. Epigenetic programming of differential gene expression in development and evolution. **genesis**, v. 17, n. 3, p. 188–197, 1995.

- MONROE, K. R. et al. Correlation of Dietary Intake and Colorectal Cancer Incidence Among Mexican-American Migrants: The Multiethnic Cohort Study. **Nutrition and Cancer**, v. 45, n. 2, p. 133–147, mar. 2003.
- MONTEIRO, C. A. et al. Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: evidence from Brazil. **Public Health Nutrition**, v. 14, n. 01, p. 5–13, jan. 2011a.
- MONTEIRO, C. A. et al. Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: evidence from Brazil. **Public Health Nutrition**, v. 14, n. 01, p. 5–13, jan. 2011b.
- MOOLGAVKAR, S. H.; LUEBECK, E. G. Multistage carcinogenesis: population-based model for colon cancer. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 84, n. 8, p. 610–618, 1992.
- MORRIS, J. S. et al. Physical activity, sedentary behaviour and colorectal cancer risk in the UK Biobank. **British Journal of Cancer**, v. 118, n. 6, p. 920–929, 20 mar. 2018.
- MOSHER, C. A. et al. Incidence of Colorectal Cancer and Extracolonic Cancers in Veteran Patients With Inflammatory Bowel Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 24, n. 3, p. 617–623, 15 fev. 2018.
- MURPHY, C. C. et al. Decrease in Incidence of Colorectal Cancer Among Individuals 50 Years or Older After Recommendations for Population-based Screening. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, n. 6, p. 903–909.e6, jun. 2017.
- MYUNG, Y.-J. et al. Effects of calcium on the formation of preneoplastic lesions in a mouse model of colon carcinogenesis. **Journal of the Preventive Veterinary Medicine**, v. 39, n. 1, p. 15–22, 30 abr. 2015.
- NAGTEGAAL, I. D.; HUGEN, N. The Increasing Relevance of Tumour Histology in Determining Oncological Outcomes in Colorectal Cancer. **Current Colorectal Cancer Reports**, v. 11, n. 5, p. 259–266, out. 2015.
- NAKAJI, S. et al. Environmental factors affect colon carcinoma and rectal carcinoma in men and women differently. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 18, n. 6, p. 481–486, 1 nov. 2003.
- NAVARRO, M. et al. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 20, p. 3632–3642, 28 maio 2017.
- NCCN. **NCCN Guidelines for Patients: Colon Cancer, Version 1.2017**. [s.l.: s.n.].
- NORAT, T.; RIBOLI, E. Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 57, n. 1, p. 1, 2003.
- OLEAS MONTALVO, J. Ecuador 1980-1990: crisis, ajuste y cambio de régimen de desarrollo. **América Latina en la Historia Económica**, v. 24, n. 1, p. 210, 1 jan. 2017.
- OLIVEIRA, A. G. DE et al. Incidence and mortality from colon and rectal cancer in Midwestern Brazil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n. 4, p. 779–790, dez. 2016.
- OLIVEIRA, M. M. DE et al. Disparidades na mortalidade de câncer colorretal nos estados brasileiros. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, n. 0, 27 ago. 2018.

- OPAS. **Alimentos e bebidas ultraprocessados na América Latina: tendências, efeito na obesidade e implicações para políticas públicas**, 2018.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. **Global status report on noncommunicable diseases 2014: attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility**. Geneva: World Health Organization, 2014.
- ORTIZ, C. H. POLÍTICA Y CRECIMIENTO ECONÓMICO EN COLOMBIA, 1906-2009. **Revista de Economía Institucional**, v. 16, p. 28, 2014.
- PARKIN, D. M.; BRAY, F. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods Part II. Completeness. **European Journal of Cancer**, v. 45, n. 5, p. 756–764, mar. 2009.
- PATEL, P.; DE, P. Trends in colorectal cancer incidence and related lifestyle risk factors in 15 49-year-olds in Canada, 1969–2010. **Cancer Epidemiology**, v. 42, p. 90–100, jun. 2016.
- PINEDA, L. F. L. TRANSFORMACIÓN PRODUCTIVA DE LA INDUSTRIA EN COLOMBIA Y SUS REGIONES DESPUÉS DE LA APERTURA ECONÓMICA. **Cuadernos de Economía**, p. 48, 2010.
- PINHEIRO, M. et al. Colorectal carcinomas with microsatellite instability display a different pattern of target gene mutations according to large bowel site of origin. **BMC cancer**, v. 10, n. 1, p. 587, 2010.
- PLUMMER, M. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. **The Lancet Global Health**, v. 4, n. 9, p. e609–e616, set. 2016.
- POPKIN, B. M. The nutrition transition: an overview of world patterns of change. **Nutrition reviews**, v. 62, n. suppl_2, p. S140–S143, 2004.
- POPKIN, B. M. Understanding global nutrition dynamics as a step towards controlling cancer incidence. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 1, p. 61, 2007.
- POPKIN, B. M. Relationship between shifts in food system dynamics and acceleration of the global nutrition transition. **Nutrition Reviews**, v. 75, n. 2, p. 73–82, 1 fev. 2017.
- PORTO, M. A. T.; TEIXEIRA, L. A. Historical Aspects of Breast Cancer Control in Brazil. p. 9, 2013.
- POTTER, J. D. et al. Colon cancer: a review of the epidemiology. **Epidemiologic reviews**, v. 15, n. 2, p. 499–545, 1993.
- POU, S. A. et al. Colorectal cancer mortality trends in Córdoba, Argentina. **Cancer Epidemiology**, v. 33, n. 6, p. 406–412, dez. 2009.
- R, B.; E, R. COMMERCIAL REFORMS (OPENING) IN LATIN AMERICA: REVIEWING ITS IMPACTS ON GROWTH AND DEVELOPMENT. **Revista Facultad de Ciencias Económicas: Investigación y Reflexión**, v. 17, n. 2, p. 119–131, dez. 2009.
- RAFIEMANESH, H. et al. Colorectal cancer in Iran: Epidemiology and morphology trends. **EXCLI Journal**, v. 15, p. 738–744, 28 nov. 2016.
- RAUTAVA, J.; SYRJÄNEN, S. Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis. **Head and Neck Pathology**, v. 6, n. S1, p. 3–15, jul. 2012.

REIS, R. DE S.; SANTOS, M. DE O.; BLOCH, K. V. Colorectal cancer in Porto Alegre and Fortaleza, Brazil: incidence trends and distribution pattern from 1990 to 1999 Câncer de cólon e reto em Porto Alegre e Fortaleza, Brasil: tendência das taxas de. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, n. 5, p. 1046–1053, 2009.

REX, D. K. et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. **Gastroenterology**, v. 153, n. 1, p. 307–323, 2017.

ROHANI-RASAF, M. et al. Correlation of cancer incidence with diet, smoking and socio-economic position across 22 districts of Tehran in 2008. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 14, n. 3, p. 1669–1676, 2013.

SAAD, P. Demographic trends in Latin America and the Caribbean. **Population aging: is latin America ready**, p. 43–77, 2011.

SANTA HELENA, F. G. et al. Atuais diretrizes do rastreamento do câncer colorretal: revisão de literatura. **Rev. AMRIGS**, v. 61, n. 1, p. 76–83, 2017.

SARTORELLI, D. S.; FRANCO, L. J. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. suppl 1, p. S29–S36, 2003.

SCHEURER, M. E.; TORTOLERO-LUNA, G.; ADLER-STORTHZ, K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 15, n. 5, p. 727–746, set. 2005.

SCHMOLL, H. J. et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. **Annals of Oncology**, v. 23, n. 10, p. 2479–2516, 1 out. 2012.

SCHOEN, R. E. et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 25, p. 2345–2357, 2012.

SCHREUDERS, E. H. et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. **Gut**, v. 64, n. 10, p. 1637–1649, out. 2015a.

SCHREUDERS, E. H. et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. **Gut**, v. 64, n. 10, p. 1637–1649, out. 2015b.

SCHWINGSHACKL, L. et al. Food groups and risk of colorectal cancer: Food groups and colorectal cancer. **International Journal of Cancer**, 14 dez. 2017.

SEGI, M. et al. The age-adjusted death rates for malignant neoplasms in some selected sites in 23 countries in 1954-1955 and their geographical correlation. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 72, p. 91–103, 25 ago. 1960.

SEGNAN, N. et al. Once-Only Sigmoidoscopy in Colorectal Cancer Screening: Follow-up Findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 103, n. 17, p. 1310–1322, 7 set. 2011.

SENZOLO, M. et al. The low incidence of bacterial infections could be a protective factor against variceal bleeding per se in hemodynamic responders to propranolol. **The American journal of gastroenterology**, v. 101, n. 10, p. 2436, 2006.

- SEYDAOGLU, G. et al. Trends in colorectal cancer by subsite, age, and gender over a 15-year period in Adana, Turkey: 1993–2008. **The Turkish Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 6, p. 521–531, 1 dez. 2013.
- SHAH, A. B. et al. Trends in colorectal cancer incidence rates in New Zealand, 1981–2004. **ANZ Journal of Surgery**, v. 82, n. 4, p. 258–264, 1 abr. 2012.
- SHAH, S. A. et al. Spatial analysis of colorectal cancer cases in Kuala Lumpur. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 15, n. 3, p. 1149–1154, 2014.
- SHIN, A. Colorectal cancer mortality in Hong Kong of China, Japan, South Korea, and Singapore. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 7, p. 979, 2013.
- SIEGEL, R. L. et al. Colorectal cancer statistics, 2017. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 3, p. 177–193, 6 maio 2017a.
- SIEGEL, R. L. et al. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974–2013. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 109, n. 8, ago. 2017b.
- SIEGEL, R. L.; JEMAL, A.; WARD, E. M. Increase in Incidence of Colorectal Cancer Among Young Men and Women in the United States. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 18, n. 6, p. 1695–1698, 1 jun. 2009.
- SIERRA, M. S.; FORMAN, D. Burden of colorectal cancer in Central and South America. **Cancer Epidemiology**, Supplement: Cancer in Central and South America. v. 44, n. Supplement 1, p. S74–S81, 1 set. 2016a.
- SIERRA, M. S.; FORMAN, D. Burden of colorectal cancer in Central and South America. **Cancer Epidemiology**, Supplement: Cancer in Central and South America. v. 44, p. S74–S81, 1 set. 2016b.
- SINGH, H. et al. Screening rates for colorectal cancer in Canada: a cross-sectional study. **CMAJ Open**, v. 3, n. 2, p. E149–E157, 2 abr. 2015.
- SLAVIN, J. L. Mechanisms for the impact of whole grain foods on cancer risk. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 19, n. 3 Suppl, p. 300S–307S, jun. 2000.
- SONG, X. et al. Height and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. **European Journal of Cancer Prevention**, p. 1, jul. 2017.
- SOUBRY, A. et al. Newborns of obese parents have altered DNA methylation patterns at imprinted genes. **International Journal of Obesity**, v. 39, n. 4, p. 650–657, abr. 2015.
- SOUZA, R. H. S. et al. COLORECTAL CANCER: factors related to late diagnosis in users of the public health system treated at an University Hospital in Curitiba, Paraná State, Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 53, n. 2, p. 68–75, jun. 2016.
- SRINIVASAN, M. et al. Neonatal Nutrition: Metabolic Programming of Pancreatic Islets and Obesity1. **Experimental Biology and Medicine**, v. 228, n. 1, p. 15–23, 2003.
- TAYYEM, R. F. et al. Consumption of whole grains, refined cereals, and legumes and its association with colorectal cancer among Jordanians. **Integrative cancer therapies**, v. 15, n. 3, p. 318–325, 2016.

- THRIFT, A. P. et al. Mendelian randomization study of height and risk of colorectal cancer. **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 2, p. 662–672, 1 abr. 2015.
- TORRE, L. A. et al. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, 14 dez. 2015.
- TOYODA, Y. et al. Trends in Colorectal Cancer Incidence by Subsite in Osaka, Japan. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 3, p. 189–191, 16 dez. 2008.
- TSOI, K. K. F. et al. Predicted Increases in Incidence of Colorectal Cancer in Developed and Developing Regions, in Association With Ageing Populations. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, n. 6, p. 892–900.e4, jun. 2017.
- TSUDA, H. et al. Cancer prevention by bovine lactoferrin: from animal studies to human trial. **BioMetals**, v. 23, n. 3, p. 399–409, jun. 2010.
- ULATE QUIRÓS, A.; VEREINTE NATIONEN (EDS.). **Empleo, crecimiento y equidad: los retos de las reformas económicas de finales del siglo XX en Costa Rica**. 1. ed ed. San José: Ed. de la Univ. de Costa Rica, 2000.
- ULLMAN, T. A.; ITZKOWITZ, S. H. Intestinal Inflammation and Cancer. **Gastroenterology**, v. 140, n. 6, p. 1807–1816.e1, maio 2011.
- UNITED NATIONS. **World Population Prospects - Population Division - United Nations**. Disponível em: <<https://esa.un.org/unpd/wpp/>>. Acesso em: 3 fev. 2018.
- USPSTF et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **JAMA**, v. 315, n. 23, p. 2564, 21 jun. 2016.
- VICKERS, M. H. Developmental Programming and Transgenerational Transmission of Obesity. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 64, n. s1, p. 26–34, 2014.
- VULCAN, A. et al. Intake of different types of red meat, poultry, and fish and incident colorectal cancer in women and men: results from the Malmö Diet and Cancer Study. **Food & Nutrition Research**, v. 61, n. 1, 18 jul. 2017.
- WCRF, W. C. R. F. I.; AICR, A. I. FOR C. R. (EDS.). **Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer**. Washington, DC: [s.n.].
- WEI, E. K. et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. **International Journal of Cancer**, v. 108, n. 3, p. 433–442, 20 jan. 2004.
- WHO et al. (EDS.). **World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the digestive system**. Lyon : Oxford: World Health Organization, 2000.
- WHO. **Guide to early cancer diagnosis**. [s.l.: s.n.].
- WINAWER, S. J. Natural history of colorectal cancer. **The American journal of medicine**, v. 106, n. 1, p. 3–6, 1999.
- WOLIN, K. Y. et al. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. **British Journal of Cancer**, v. 100, n. 4, p. 611–616, fev. 2009.

WOOD, L. D. et al. The Genomic Landscapes of Human Breast and Colorectal Cancers. **Science**, v. 318, n. 5853, p. 1108–1113, 16 nov. 2007.

WORTHLEY, D. L. et al. Colorectal carcinogenesis: road maps to cancer. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 13, n. 28, p. 3784, 2007.

YOUNG, J. P. et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer in Australia over two decades: Report and review: Early-onset colorectal cancer. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 30, n. 1, p. 6–13, jan. 2015.

ZHANG, J. et al. Effectiveness of Screening Modalities in Colorectal Cancer: A Network Meta-Analysis. **Clinical Colorectal Cancer**, v. 16, n. 4, p. 252–263, dez. 2017.

ZHOU, Q. et al. Incidence trends and age distribution of colorectal cancer by subsite in Guangzhou, 2000–2011. **Chinese Journal of Cancer**, v. 34, 6 ago. 2015.

ZHU, B. et al. Dietary legume consumption reduces risk of colorectal cancer: evidence from a meta-analysis of cohort studies. **Scientific Reports**, v. 5, 5 mar. 2015.

ZORATTO, F. et al. Focus on genetic and epigenetic events of colorectal cancer pathogenesis: implications for molecular diagnosis. **Tumor Biology**, v. 35, n. 7, p. 6195–6206, jul. 2014.

**APÊNDICE A- TAXAS DE INCIDÊNCIA BRUTAS ESPECÍFICAS POR IDADE
EM GOIÂNIA (BRASIL) ENTRE 1988 A 2012.**

Tabela A1. Taxas de incidência brutas específicas por idade em Goiânia (Brasil) entre 1988 a 2012.

Sítio	Idade/Período	Masculino					Feminino				
		1988-1992	1993-1997	1998-2002	2003-2007	2008-2012	1988-1992	1993-1997	1998-2002	2003-2007	2008-2012
Colorretal	20-24	0,9	0,0	1,1	1,9	0,6	1,1	0,4	0,6	0,9	0,0
	25-29	1,4	1,8	1,2	2,9	1,6	3,4	0,4	1,8	4,3	2,0
	30-34	3,4	2,0	4,6	7,0	4,8	5,5	3,5	4,4	7,6	4,7
	35-39	4,1	6,0	7,7	16,1	6,2	3,6	8,3	9,7	9,2	8,5
	40-44	10,2	10,9	9,6	14,3	16,3	6,9	11,0	16,5	24,1	18,4
	45-49	19,8	12,3	16,7	31,5	21,5	10,1	17,0	19,5	30,3	25,0
	50-54	15,4	15,8	27,2	47,8	47,3	27,6	24,7	32,6	46,6	44,4
	55-59	18,7	30,9	47,3	79,0	80,2	35,8	40,0	46,0	57,8	55,0
	60-64	46,9	45,0	79,0	88,4	95,4	52,1	50,0	63,4	129,1	84,4
	65-69	47,2	71,8	102,9	177,7	135,3	51,5	83,0	113,8	113,7	95,9
	70-74	113,6	95,4	142,3	212,0	189,7	98,2	118,2	119,1	161,8	135,7
	75-79	80,0	146,6	109,1	271,9	287,3	121,9	79,9	166,7	221,4	181,1
Cólón	20-24	0,4	0,0	0,4	0,9	0,3	0,8	0,4	0,3	0,6	0,0
	25-29	0,5	1,3	0,8	1,6	0,9	2,5	0,4	0,4	1,8	0,9
	30-34	0,6	1,0	1,8	4,7	3,1	2,5	0,9	1,6	5,5	1,9
	35-39	2,1	3,6	4,1	9,8	4,1	1,8	5,7	3,5	5,6	4,1
	40-44	7,6	7,3	6,6	8,9	11,2	6,1	4,5	11,3	12,5	12,0
	45-49	13,2	9,5	9,1	20,4	13,1	5,0	11,9	13,0	17,4	15,4
	50-54	11,2	4,9	15,6	29,4	23,3	22,3	18,0	19,7	24,8	23,2
	55-59	13,1	19,5	29,7	48,4	44,6	24,4	21,4	21,2	33,0	31,0
	60-64	37,1	23,6	49,2	49,9	55,9	33,3	33,9	44,7	71,0	45,6
	65-69	21,8	40,6	60,3	103,5	82,8	28,6	43,9	59,8	67,3	55,3
	70-74	73,8	76,3	91,2	132,8	112,5	80,3	55,4	65,0	84,9	87,8
	75-79	35,6	92,6	66,7	131,4	186,7	94,8	51,3	98,3	129,2	101,2
Reto	20-24	0,4	0,0	0,7	0,9	0,3	0,4	0,0	0,3	0,3	0,0
	25-29	1,0	0,4	0,4	1,3	0,6	0,8	0,0	1,5	2,5	1,2
	30-34	2,8	1,0	2,7	2,3	1,7	3,0	2,6	2,8	2,2	2,8
	35-39	2,1	2,4	3,6	6,3	2,1	1,8	2,6	6,2	3,6	4,5
	40-44	2,6	3,7	3,0	5,4	5,1	0,8	6,5	5,2	11,6	6,4
	45-49	6,6	2,8	7,6	11,1	8,4	5,0	5,1	6,5	12,9	9,7
	50-54	4,2	10,9	11,7	18,4	24,0	5,3	6,7	12,9	21,7	21,2
	55-59	5,6	11,4	17,6	30,6	35,6	11,4	18,6	24,8	24,8	23,9
	60-64	9,9	21,5	29,9	38,5	39,5	18,7	16,1	18,7	58,2	38,8
	65-69	25,4	31,2	42,7	74,2	52,5	22,9	39,0	54,0	46,4	40,6
	70-74	39,8	19,1	51,1	79,1	77,2	17,9	62,8	54,1	76,8	47,9
	75-79	44,4	54,0	42,4	140,5	100,6	27,1	28,5	68,4	92,3	80,0

ANEXO 1 - CLASSIFICAÇÃO TNM PARA O CÂNCER COLORRETAL (ADAPTADO DE AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER)

Estágio	Grupo do estágio	Descrição
0	Tis, N0, M0	O câncer está em seu estágio inicial. Este estágio também é conhecido como carcinoma in situ ou carcinoma intramucosal (Tis). Não cresceu além da camada interna (mucosa) do cólon ou do reto.
I	T1 ou T2, N0, M0	O câncer cresceu através da mucosa muscular na submucosa (T1), e também pode ter crescido na muscular própria (T2). Não se espalhou para os linfonodos próximos (N0). Não se espalhou para sítios distantes (M0).
IIA	T3, N0, M0	O câncer cresceu nas camadas mais externas do cólon ou do reto, mas não passou por eles (T3). Não chegou aos órgãos próximos. Ainda não se espalhou para os gânglios linfáticos próximos (N0) ou para locais distantes (M0).
IIB	T4a, N0, M0	O câncer cresceu através da parede do cólon ou do reto, mas não cresceu em outros tecidos ou órgãos próximos (T4a). Ainda não se espalhou para os gânglios linfáticos próximos (N0) ou para locais distantes (M0).
IIC	T4b, N0, M0	O câncer cresceu através da parede do cólon ou do reto e está preso ou cresceu em outros tecidos ou órgãos próximos (T4b). Ainda não se espalhou para os gânglios linfáticos próximos (N0) ou para locais distantes (M0).
IIIA	T1 ou T2, N1, M0	O câncer cresceu através da mucosa para submucosa (T1), e também pode ter crescido na muscular própria (T2). Ele se espalhou para 1 a 3 linfonodos próximos (N1a / N1b) ou em áreas de gordura perto dos linfonodos, mas não nos próprios linfonodos (N1c). Não se espalhou para sítios distantes (M0).
	T1, N2a, M0	O câncer cresceu através da mucosa para submucosa (T1). Ele se espalhou para 4 a linfonodos próximos (N2a). Não se espalhou para sítios distantes (M0).

IIIB	T3 ou T4a, N1, M0	O câncer cresceu nas camadas mais externas do cólon ou do reto (T3) ou através do peritônio visceral (T4a), mas não atingiu órgãos próximos. Ele se espalhou para 1 a 3 linfonodos próximos (N1a ou N1b) ou em áreas de gordura perto dos gânglios linfáticos, mas não nos próprios linfonodos (N1c). Não se espalhou para sítios distantes (M0).
	T2 ou T3, N2a, M0	O câncer cresceu na muscular própria (T2) ou nas camadas mais externas do cólon ou do reto (T3). Ele se espalhou para 4 a 6 linfonodos próximos (N2a). Não se espalhou para sítios distantes (M0).
	T1 ou T2 N2b, M0	O câncer cresceu através da mucosa para submucosa (T1), e também pode ter crescido na muscular própria (T2). Ele se espalhou para 7 ou mais linfonodos próximos (N2b). Não se espalhou para sítios distantes (M0).
IIIC	T4a, N2a, M0	O câncer cresceu através da parede do cólon ou do reto (incluindo o peritônio visceral), mas não atingiu órgãos próximos (T4a). Ele se espalhou para 4 a 6 gânglios linfáticos próximos (N2a). Não se espalhou para sítios distantes (M0).
	T3 ou T4a, N2b, M0	O câncer cresceu nas camadas mais externas do cólon ou do reto (T3) ou através do peritônio visceral (T4a), mas não atingiu órgãos próximos. Ele se espalhou para 7 ou mais linfonodos próximos (N2b). Não se espalhou para sítios distantes (M0).
	T4b, N1 ou N2, M0	O câncer cresceu através da parede do cólon ou do reto e está preso ou cresceu em outros tecidos ou órgãos próximos (T4b). Ele se espalhou para pelo menos um linfonodo próximo ou em áreas de gordura perto dos linfonodos (N1 ou N2). Não se espalhou para sítios distantes (M0).
IVA	Qualquer T, Qualquer N, M1a	O câncer pode ou não ter crescido através da parede do cólon ou do reto (Qualquer T). Pode ou não se espalhar para os gânglios linfáticos próximos. (Qualquer N). Ele se espalhou para 1 órgão distante (como o fígado ou pulmão) ou conjunto distante de linfonodos (M1a).
IVB	Qualquer T, Qualquer N, M1b	O câncer pode ou não ter crescido através da parede do cólon ou do reto. Pode ou não se espalhar para os gânglios linfáticos próximos. Ele se espalhou para mais de 1 órgão distante (como o fígado ou pulmão) ou conjunto distante de linfonodos, ou se espalhou para partes distantes do peritônio (o revestimento da cavidade abdominal) (M1b).

ANEXO II- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SÉRGIO AROUCA (ENSP/FIOCRUZ)



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Comitê de Ética em Pesquisa



Rio de Janeiro, 11 de junho de 2018.

Parecer Nº 10/2018

Título do Projeto: “Câncer colorretal: estudo do efeito idade-período-coorte na incidência em quatro regiões da América Latina e análise do perfil clínico-epidemiológico da coorte hospitalar de pacientes no Brasil”

Classificação no Fluxograma: Grupo III

Será encaminhado à Conep (áreas temáticas especiais) e, portanto, deve aguardar a apreciação final desta para início da execução? Não

Pesquisadora Responsável: Thayana Calixto de Carvalho

Orientadores: Ilce Ferreira da Silva e Anne Karin da Mota Borges

Instituição Proponente: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – ENSP/Fiocruz

Tipo do projeto: Projeto de Dissertação de Mestrado em Saúde Pública e Meio Ambiente – ENSP

Data de qualificação: 05 / 04 / 2018

Data de recebimento no CEP-ENSP: 08 / 05 / 2018

Data de apreciação: 07 / 06 / 2018

O projeto “Câncer colorretal: estudo do efeito idade-período-coorte na incidência em quatro regiões da América Latina e análise do perfil clínico-epidemiológico da coorte hospitalar de pacientes no Brasil”, do pesquisador/aluno Thayana Calixto de Carvalho, conforme versão encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, em 08/05/2018, não envolve direta ou indiretamente seres humanos, sendo, portanto, dispensado de apreciação ética pelo Sistema CEP-CONEP. Importante ressaltar que, caso haja necessidade de acesso a indivíduos ou a bases de dados ou documentos de acesso restrito no decorrer do desenvolvimento da pesquisa torna-se imprescindível a submissão do projeto ao CEP por meio da Plataforma Brasil, antes de efetuar as modificações.

Jennifer Braathen Salgueiro
Jennifer Braathen Salgueiro

Coordenadora do CEP/ENSP

Jennifer Braathen Salgueiro
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa
CEP/ENSP
Mat. 1365037