

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ALEX RODRIGUES MOURA

**TENDÊNCIAS NA INCIDÊNCIA E NA MORTALIDADE DO CÂNCER
COLORRETAL EM UMA CIDADE DO NORDESTE BRASILEIRO**

**Aracaju
2020**

ALEX RODRIGUES MOURA	TENDÊNCIAS NA INCIDÊNCIA E NA MORTALIDADE DO CÂNCER COLORRETAL EM UMA CIDADE DO NORDESTE	2020

ALEX RODRIGUES MOURA

**TENDÊNCIAS NA INCIDÊNCIA E NA MORTALIDADE DO CÂNCER
COLORRETAL EM UMA CIDADE DO NORDESTE BRASILEIRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção de grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Anselmo Lima

ARACAJU

2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

M929t	Moura, Alex Rodrigues Tendências na incidência e na mortalidade do câncer colorretal em uma cidade do nordeste brasileiro / Alex Rodrigues Moura ; orientador Carlos Anselmo Lima. – Aracaju, 2020. 92 f. : il. Dissertação (mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2020. 1. Demografia. 2. Incidência. 3. Mortalidade. 4. Neoplasias colorretais. 5. Brasil, Nordeste. I. Lima, Carlos Anselmo, <u>orient.</u> II. Título. CDU 616.351/.352-006.6
-------	--

ALEX RODRIGUES MOURA

**TENDÊNCIAS NA INCIDÊNCIA E NA MORTALIDADE DO CÂNCER
COLORRETAL EM UMA CIDADE DO NORDESTE BRASILEIRO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção de grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Anselmo Lima

1º Examinador: Profa. Dra. Angela Maria da Silva

2º Examinador: Prof. Dr. Bruno Barreto Cintra

3º Examinador Prof. Dra. Marceli de Oliveira Santos

DEDICATÓRIA

.

Aos meus pais, seres indispensáveis na minha formação enquanto ser humano. Com eles aprendi a sonhar, respeitar, focar e acreditar, conceitos importantes na formação do meu caráter e atitudes louváveis, sempre me inquietando e levando-me a passear “por mares nunca dantes navegados”.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Carlos Anselmo, por ser um exemplo de orientador, sempre paciente e solícito. Modelo de profissional a ser seguido. “Quando crescer, quero ser assim!”.

À Universidade Federal de Sergipe, por me permitir trilhar esta carreira acadêmica.

Ao Registro de câncer de Base Populacional e Serviço de Informação sobre Mortalidade, serviços que são modelos de organização, os quais possibilitam a produção científica de ponta no menor estado de nossa federação.

Ao pessoal do Registro de Câncer (Elma Santana de Oliveira, Maria das Graças Prata França, Sueli Pina Vieira, Marina Kobilsek, Maria Cristina Conceição Coelho Santos, Maria das Graças Rodrigues de Melo, Cecília Ferreira, e em especial ao José Erinaldo Lobo de Oliveira), pessoas indispensáveis para o crescimento científico em Epidemiologia oncológica no Estado de Sergipe.

À amiga Adriane Dórea, através da qual aprendi que “o não” já temos. Estimulando-me sempre a correr atrás do “sim”.

À Professora Ana Carolina Ribeiro Lisboa e ao Prof. Dr. Marco Antonio Prado Nunes pessoas que sempre me estimularam a enveredar na vida acadêmica.

À minha esposa, Ana Paula Menezes (Paulinha), grande companheira e incentivadora. Foi através de seus comentários que pude esmerar a minha escrita. Melhorando, nem tanto. Deixo aqui o meu muito obrigado.

À minhas “pequenas” (Maria Júlia e Maria Clara), acredito que minhas melhores e maiores professoras. Com elas aprendi a encarar a vida de forma mais leve, a parar para descansar, a “brincar de fazer exercício” e o real conceito do verdadeiro amor.

“Quando soube todas as respostas, mudaram as perguntas.”

Autor desconhecido

RESUMO

O câncer colorretal e de ânus (CCR) é um problema de saúde pública no mundo e no Brasil. Vem apresentando um aumento em incidência e mortalidade, estando entre as cinco mais comuns neoplasias. **Objetivos:** analisar as tendências sobre a incidência e mortalidade do CCR no município de Aracaju, Sergipe, entre os anos de 1996 a 2015 através da análise estatística do *Joinpoint* Programa de Regressão 4.7.0.0.; determinar as proporções do CCR considerando as topografias, tipo histológico e sexo, no momento do diagnóstico; determinar as proporções de incidência e mortalidade entre os sexos; determinar a razão mortalidade/incidência após o seu diagnóstico e identificar sua distribuição geográfica no município através do mapa de calor de Kernel. **Métodos:** este é um estudo parcialmente ecológico de agregado de séries temporais, dividido em três partes: análise descritiva, de tendências e espacial. **Resultados:** de um total de 1435 casos, 61% correspondem às mulheres e 39% aos homens. Em relação aos óbitos, as mulheres contribuíram com 58% e os homens com 42%. Entre as faixas etárias de 20 a 44 anos, para o gênero masculino, houve uma tendência significativa de crescimento do CCR com a maior variação crescente anual. Para as mulheres, a tendência de crescimento, com maior variação anual observada, foi entre 45 a 64 anos e quando avaliadas todas as idades. Em relação à mortalidade para ambos os gêneros, as tendências foram estáveis durante todo o período de estudo. As taxas ajustadas de incidência para o gênero feminino variaram entre 11,5 e 22/100 000; as masculinas entre 8,9 e 23,3/100 000 e as de mortalidade variaram entre 2,07 e 8,47/100 000 e 3,47 e 9,24/100 000, respectivamente. A razão mortalidade/ incidência ficou em torno de 0,4. O adenocarcinoma foi o mais comum subtipo histológico. Em relação à distribuição geográfica, observou-se uma constância dos *hotpoints* na região nordeste do município. **Conclusão:** o CCR vem crescendo em incidência, principalmente entre os homens situados entre 20 e 44 anos, porém estável, no que tange à mortalidade em Aracaju.

Descritores: Demografia; Incidência; Mortalidade; Neoplasias colorretais.

ABSTRACT

Colorectal and anal cancer (CCR) is a public health problem in the world and in Brazil. It has been showing an increase in incidence and mortality, and is among five most common neoplasms. **Objectives:** to analyse trends in the incidence and mortality in Aracaju, Sergipe, between 1996 and 2015 through statistical analysis using Joinpoint Regression Program 4.7.0.0.; to determine the proportion of CCR considering topographies, histological types and sex, at the time of diagnosis; to determine the sex ration of incidence and mortality; to determine the mortality/incidence ration after diagnosis and identify geographic distribution in the city through the Kernel heat map. **Methods:** this is a partially ecological study of time series aggregate divided in three parts: descriptive, trend and spatial analysis. **Results:** out of a total of 1,435 cases, 61% correspond to women and 39% to men. Regarding deaths, women contributed with 58% and men 42%. Among the 20 – 44 year age group, for males, there was a significant growth trend, with the highest annual percent change. For women, the growth trend, with the APC observed, was the 45 and 64 years age group and all ages. Regarding mortality both genders, trends were stable in all periods studied. The adjusted incidence rate for females ranged between 11.5 and 22/100,000; males between 8.9 and 23.3/100,000, and those for mortality ranged between 2.07 and 8.47/100,000 and 3.47 and 9.24/100,000, respectively. The mortality/incidence ratio was around 0.4. Adenocarcinoma was the most common histological subtype. Regarding geographic distribution, there was a constancy of hotpoints in the northeast region of the municipality. **Conclusion:** CCR has been increasing in incidence, especially among men between 20 to 44 years, but stable in relation to mortality in Aracaju.

Descriptors: Colorectal cancer; Demography; Incidence; Mortality.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAPC: Variação anual percentual média
ACS: Sociedade Americana de Câncer
AIH: Autorização de internação hospitalar
APC gene: *Adenomatous polyposis coli* gene
APC: Variação anual percentual
ASR: Taxa padronizada pela idade
CAAE: Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CCR: Câncer colorretal
CEC: Carcinoma escamocelular
CID-O: Classificação Internacional de Doenças para Oncologia
CTC: Colonografia tomográfica computadorizada
DC: Doença de Crohn
DCNT: Doença crônica não transmissível
DM: Diabetes Mellitus
DNA: Ácido desoxirribolucleico
EUA: Estados Unidos da América
FEM: Feminino
g-FOBT: Teste de sangue oculto nas fezes (Guaiaco)
HIV: Vírus da imunodeficiência humana
HNPPC: Câncer de cólon não associado à polipose
HPV: Papiloma vírus humano
IARC: Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer
IC: Intervalo de confiança
IDH: Índice de Desenvolvimento Humano
i-FOBT: Teste de sangue oculto nas fezes (Imunoquímico)
IMC: Índice de massa corporal
INCA: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
LAT: Latitude
LONG: Longitude
MA: Masculino
MMR: Mismatched repair
PAF: Polipose Adenomatosa Familiar
PNS: Pesquisa nacional de saúde
RCBP: Registro de Câncer de Base Populacional
RCU: Retocolite ulcerativa
S: Sul
SE: Sergipe
SIDA: Síndrome da Imunodeficiência adquirida
SIG: Sistema de Informação Geográfica
SIM: Sistema de Informações sobre Mortalidade
SUS: Sistema Único de Saúde
TC: Tomografia Computadorizada

TGI: Trato gastrointestinal

UFS: Universidade Federal de Sergipe

W: Oeste

WHO: Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1 Importância do câncer colorretal no mundo, no Brasil e em Sergipe.....	17
2.2 Fatores de risco	20
2.3 Tabagismo	21
2.4 Consumo de álcool	22
2.5 Sedentarismo	23
2.6 Alimentação inadequada	23
2.7 Obesidade	25
2.8 Diabetes mellitus.....	25
2.9 Doença inflamatória intestinal	26
2.10 Idade e histórico familiar	27
2.11 Medidas para o rastreamento do câncer colônico	31
3. OBJETIVOS:	37
Objetivo Geral:	37
Objetivos Específicos:.....	37
4 MÉTODOS.....	38
5 RESULTADOS.....	40
5.1 Análise descritiva	40
5.2 Tendências	43
5.3 Geoprocessamento.....	47
6 DISCUSSÃO	50
7 PONTOS FORTES.....	54
8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	55
9 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	56

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	57
ANEXO A:	67
ANEXO B:	69
ANEXO C:	70
ANEXO D:	86
ANEXO E:	88
ANEXO F:	89
ANEXO G:	90
ANEXO H:	91

1 INTRODUÇÃO

A transição epidemiológica pela qual vem passando o mundo e o Brasil desvia a atenção da área da saúde, principalmente, para as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (Omran AR, 1971). Doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, diabetes com suas complicações e o câncer são as patologias que contribuem para o aumento da incidência e mortalidade nas DCNT. Em 2007, 72% dos óbitos no Brasil estavam associados às DCNT (Schmidt et al., 2011). Em 2013, visando o monitoramento desse tema, o Brasil realizou a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), onde foi observado que aproximadamente 45% da população brasileira possui, pelo menos, uma DCNT (Malta et al., 2017).

Em várias regiões do mundo está havendo um acréscimo em incidência e mortalidade no que tange ao CCR (Marley e Hongmei, 2016). Nos Estados Unidos (EUA), em 2018, foi o quarto mais comum tipo de câncer diagnosticado em ambos os sexos e o primeiro quando se trata do trato gastrointestinal (TGI) (Siegel, Miller e Jemal, 2018, 2020). No Brasil, estimativas de incidência calculadas pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) para o triênio de 2020/2022 afirmam que, excluindo os tumores de pele não melanoma, o CCR e câncer de ânus ocuparão para os homens entre a segunda e quarta posições e para as mulheres entre a segunda e terceira, isto a depender da região estudada (INCA, 2019a). A taxa ajustada para os homens será de 21,26/100 000 e a bruta 23,59/100 000, já para as mulheres será de 15,59/100 000 e 24,9/100 000, respectivamente (INCA, 2019a).

Em relação à mortalidade, ocupa a terceira posição para ambos os sexos (INCA, 2020), sendo sua taxa bruta de 5,79/100 000 (homens e mulheres), a ajustada para a população mundial de 6,15/100 000 e para a brasileira de 6,73/100 000 (INCA, 2019b).

As grandes mudanças econômicas, associadas ao desenvolvimento econômico de certos países, o envelhecimento da população, dietas ricas em carne vermelha, sedentarismo e o fumo são fatores que vêm aumentando a incidência desta patologia na população (Edwards et al., 2010). Portanto, em países em desenvolvimento, como o Brasil, observa-se uma curva ascendente no que se refere à incidência e a mortalidade (INCA, 2018). Não obstante, em países de altíssimo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), observou-se inicialmente um

aumento de sua incidência e mortalidade. Nestas regiões, a incorporação de mudanças comportamentais e dietéticas pela população, o aumento do uso de aspirina, o surgimento de protocolos para rastreamento, melhorias tecnológicas referentes à adjuvância, técnicas cirúrgicas mais agressivas e precisas reduziram a sua incidência e mortalidade (Edwards et al., 2010).

No Brasil, destaca-se que a maioria dos casos que chega aos serviços especializados encontra-se em estádios avançados, comprometendo a sobrevida dos mesmos. Entende-se como estágio avançado, os casos, que pela classificação de tumores (TNM), se encontram com envolvimento regional dos linfonodos ou metástases à distância (Gatta *et al.*, 2000; Richards, 2009).

O CCR é uma patologia causadora de um grande problema de saúde pública. Devido as suas características como: possibilidade de prevenção através de medidas de rastreamento e alta possibilidade de cura, caso diagnosticada em estádios iniciais, é imprescindível a realização de um estudo sobre as tendências de incidência e mortalidade na cidade de Aracaju. A simples observação do aumento do número de pacientes com CCR que chegam ao ambulatório de Coloproctologia do HU-UFS nos motivou a realizar este trabalho. Através dos resultados conseguiremos sugerir medidas epidemiológicas, as quais culminarão na redução de custos de tratamento para o Estado e quiçá na redução da sua incidência e mortalidade.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

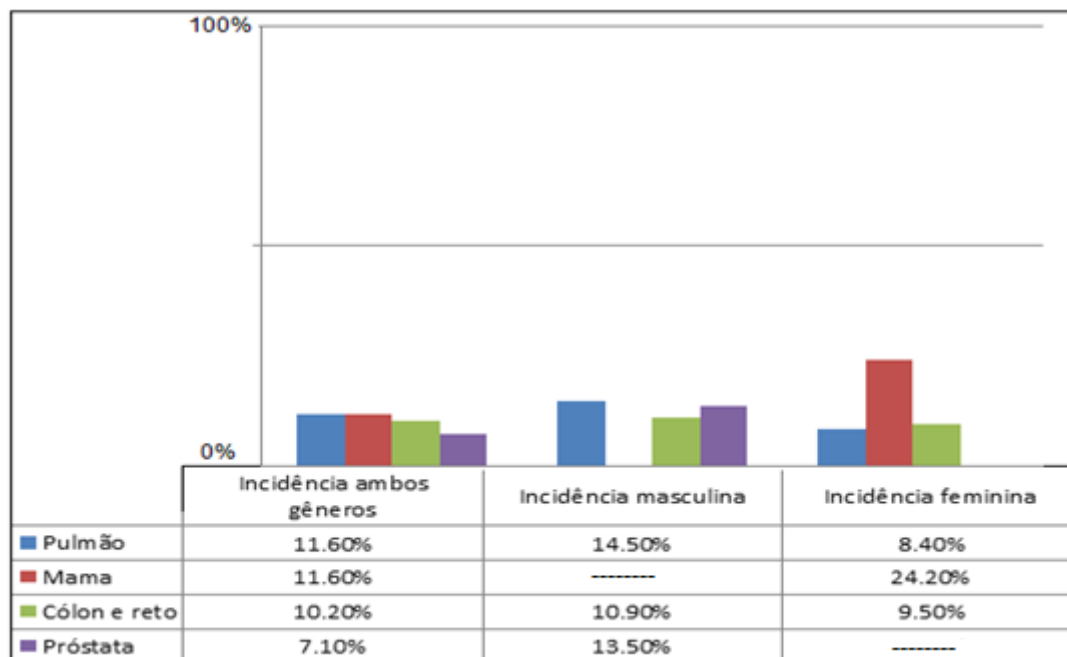
2.1 Importância do câncer colorretal no mundo, no Brasil e em Sergipe

Como a segunda causa de morte nos EUA (Siegel, Miller e Jemal, 2019), atrás apenas das doenças cardiovasculares, o câncer e todos os seus subtipos histológicos são um problema de saúde pública mundial. Estima-se que no ano de 2018 houve um incremento de 18,1 milhões de casos novos de câncer como um todo e de 17 milhões após exclusão do câncer de pele não melanoma. Em relação à mortalidade, houve 9,6 milhões de óbitos, sendo 9,5 milhões após exclusão dos cânceres de pele não melanoma (Bray et al., 2018).

Os principais órgãos acometidos são o pulmão, mama, colón e reto, próstata e estômago. Para ambos os sexos, o câncer de pulmão, em 2018, foi o mais comum, correspondendo a 11,6% do total de cânceres no mundo. Em relação aos óbitos, foi o maior responsável, contribuindo com 18,4% (Bray et al., 2018).

A incidência do CCR para ambos os sexos ocupa a terceira posição, porém quando se refere às mulheres, ele ascende para a segunda posição, enquanto que para os homens permanece em terceiro (Bray et al., 2018). Em relação aos óbitos, ele continua sendo um dos que mais contribuem, ocupando o segundo lugar com 9,2% dos óbitos, para ambos os sexos (Bray et al., 2018). Quando é observada a mortalidade para cada gênero a situação modifica (Bray et al., 2018): em relação ao masculino, ocupa a quarta posição, ficando a sua frente o de pulmão (22%), fígado (10,2%) e estômago (9,5%) e em relação ao gênero feminino, ele contribui com 9,5% dos óbitos, porém o câncer de mama e de pulmão são os que mais matam, contribuindo com 15% e 9,8% dos óbitos, respectivamente (Bray et al., 2018).

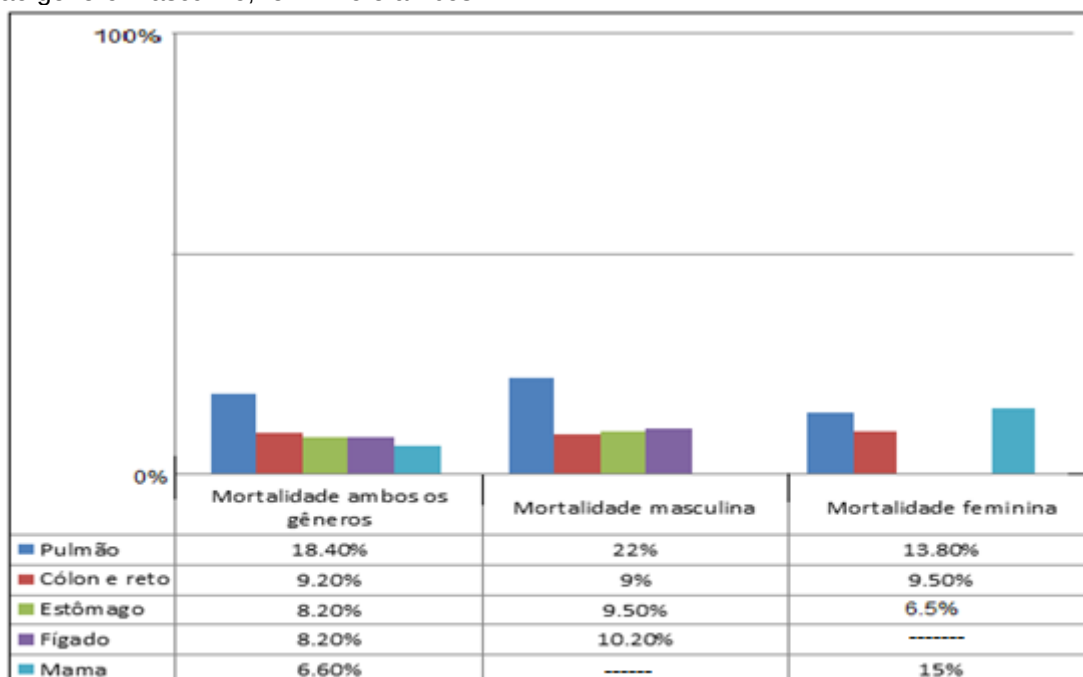
Figura 1: Taxa de incidência dos principais tipos de câncer, prevista para o ano de 2018, referente ao gênero masculino, feminino e ambos.



*O cálculo da porcentagem leva em consideração os cânceres de pele não melanoma.

Fonte: Adaptação do artigo “Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancer in 185 Countries” (Bray et al., 2018).

Figura 2: Taxa de mortalidade dos principais tipos de câncer, prevista para o ano de 2018, referente ao gênero masculino, feminino e ambos.

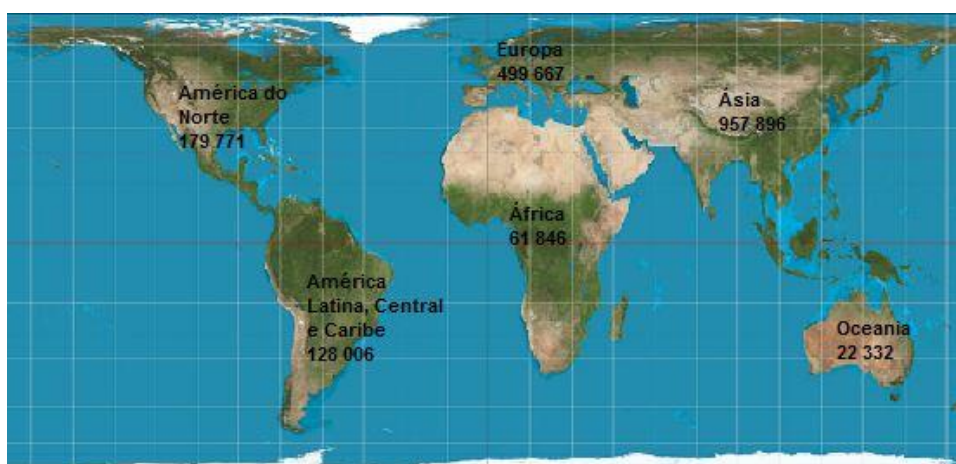


*O cálculo da porcentagem leva em consideração os cânceres de pele não melanoma.

Fonte: Adaptação do artigo “Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancer in 185 Countries” (Bray et al., 2018).

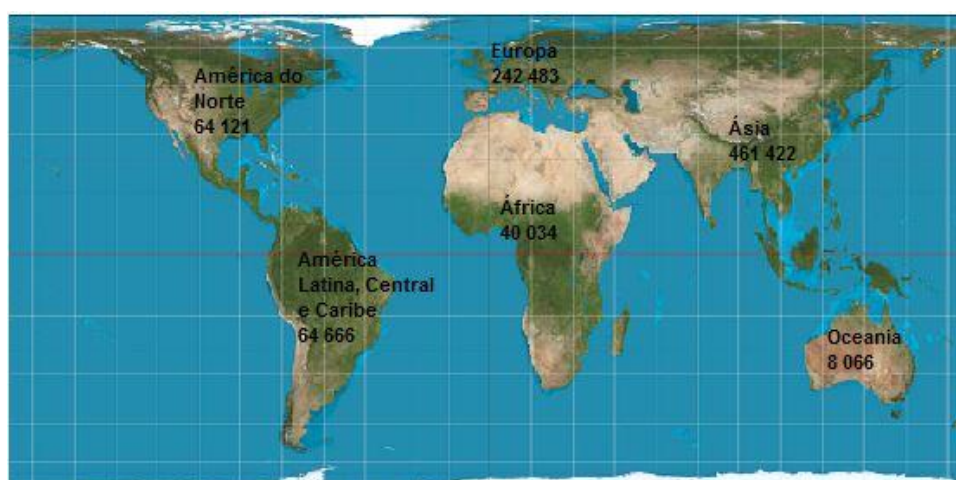
No mundo, a estimativa de incidência do CCR para 2018, em números brutos, será de 1 849 518 casos para ambos os sexos, sendo a mortalidade prevista de 880 792. Dividido em áreas, pode-se observar que a Ásia contribuirá com 957 896 novos casos e 461 422 óbitos, a Europa com 499 667 e 242 483 óbitos, a África com 61 846 e 40 034 óbitos, a Oceania com 22 332 e 8 066 óbitos e a América do Norte com 179 771 casos e 64 121 óbitos. A América Latina, Central e o Caribe contribuirão com 128 006 casos e 64 666 óbitos (International Agency for Research on Cancer, 2018).

Figura 7: Valores brutos para estimativa de incidência câncer colorretal 2018.



Fonte: Adaptação do International Agency for Research on Cancer. Colorectal cancer-Globocan 2018 [Internet]. (International Agency for Research on Cancer, 2018).

Figura 8: Valores brutos para estimativa de mortalidade câncer colorretal 2018.



Fonte: International Agency for Research on Cancer. Colorectal cancer-Globocan 2018 [Internet]. (International Agency for Research on Cancer, 2018).

No Brasil, estima-se que para cada ano do triênio 2020/2022, haverá um acréscimo de 450 mil casos novos de câncer, retirando os tumores de pele não melanoma. Os tipos mais incidentes, excetuando-se os cânceres de pele não melanoma, em homens serão: próstata (29,2%), pulmão (7,9%), cólon e reto (9,1%) e estômago (5,9%). Nas mulheres, o de mama contribuirá com 29,7%, seguido pelo câncer de cólon e reto (9,2%), colo de útero (7,4%), pulmão (5,6%) e tireóide (5,4%) (INCA, 2019a).

Estima-se que o risco para desenvolvimento de CCR entre 2020 e 2022 será de 19,63 novos casos para cada 100 000 homens e de 19,03 novos casos para cada 100 000 mulheres (INCA, 2019a). O padrão de incidência difere pouco entre os sexos, observando-se uma variação geográfica, com maiores números em localidades mais desenvolvidas (INCA, 2019a).

Em relação à taxa de óbitos, os maiores valores encontram-se nos locais com menor desenvolvimento e menor IDH. Desta forma, pôde-se observar, com o passar dos anos, que a distribuição da incidência e mortalidade dessa doença segue basicamente três padrões a serem destacados:

- Elevação das taxas de mortalidade e incidência, acometendo países que ascenderam economicamente nas últimas décadas, por exemplo, o Brasil (INCA, 2018).
- Aumento da incidência, porém redução da taxa de mortalidade, encontrada em países com alto IDH (INCA, 2018), por exemplo, os países desenvolvidos.
- Redução de ambas as taxas, encontrados nos países de altíssimo IDH (INCA, 2018), por exemplo, os Estados Unidos.

Em relação ao Estado de Sergipe, o CCR mantém-se com a mesma importância epidemiológica que no restante do mundo e do Brasil. Para os homens, estima-se que em 2020 ocupe o terceiro lugar, ficando atrás apenas do de próstata, pulmão e para as mulheres também ocupe a terceira posição, sendo os cânceres de mama e colo uterino as mais incidentes (INCA, 2019a; Kostic *et al.*, 2012).

2.2 Fatores de risco

São vários os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento do CCR (Santos, Dos *et al.*, 2019); entretanto, uma grande parte dos expostos a estes fatores não desenvolvem esta patologia. Tabagismo, sedentarismo, consumo excessivo de álcool, dietas industrializadas ricas em nitritos e nitratos (Eisenhardt,

2014), dietas ricas em gorduras animais e trans, baixo consumo de fibras (frutas, verduras e cereais integrais), aumento da ingestão de proteínas animais, carne vermelha e/ou processadas são fatores inerentes ao estilo de vida que contribuem, positivamente, como fator de risco. A idade acima dos 50 anos, histórico pessoal de outros cânceres, histórico familiar de CCR, histórico de adenoma colorretal, doença inflamatória intestinal e obesidade também contribuem como fatores de risco.

Desta forma, quanto ao risco de desenvolver o CCR, a população pode ser dividida em (Habr-Gama, 2005):

Baixo risco: pessoas com menos de 50 anos, sem outros fatores de risco.

Moderado risco: pessoas com um ou mais parentes de primeiro grau com CCR e/ou apresentando pólipos com mais de 1,0cm ou vários pólipos de qualquer tamanho.

Alto risco: histórico pessoal de CCR já tratado de forma curativa, histórico familiar de câncer colorretal não polipóide (HNPCC), polipose adenomatosa familiar (PAF) com suas variantes e histórico de doença inflamatória intestinal.

Estima-se que 70 a 75% dos casos de CCR se desenvolvem a partir do surgimento de pólipos adenomatosos em pessoas acima dos 55 anos, sendo os 20 a 25% restantes relacionados a fatores familiares. Entre eles, pode-se citar o HNPCC, PAF e síndromes hamartomatosas como Peutz – Jeghers, Cowden e polipose juvenil.

O agente infeccioso Herpes vírus humano (HPV) (Eleutério et al., 2019) está relacionado ao surgimento de lesões em canal anal que levam também a neoplasia, porém com histologia diferente das citadas anteriormente, carcinoma escamocelular (CEC). Outros agentes como o *Helicobacter pylori* e o *Fusobacterium spp.* são potenciais causadores desta patologia (Boleij et al., 2011; Kostic et al., 2012; Sonnenberg e Genta, 2013).

2.3 Tabagismo

Estudos epidemiológicos iniciais entre as décadas de 1950 e 1960 sobre associações entre tabagismo e câncer de pulmão não encontraram correlação entre o mesmo e o câncer de cólon e reto (Peppone et al., 2009). Isto muito provavelmente ocorreu devido ao curto período das associações do estudo (Peppone et al., 2009). Há evidências dessa associação após, normalmente, 30 anos de tabagismo para o câncer e 20 anos para pólipos (Peppone et al., 2009).

Em 1994, Giovannucci et al. , encontraram forte associação entre o fumo e o surgimento de adenomas, sugerindo que medidas antitabagistas e períodos mais curtos de rastreamento para o CCR, deveriam ser realizados entre os fumantes de longa data. Em relação aos outros tipos de pólipos (serrilhados e hiperplásicos), houve também uma associação com o tabagismo (Botteri, Iodice, Raimondi, et al., 2008; Buchanan et al., 2010; Wallace et al., 2009). A severidade do surgimento de displasia entre os pólipos adenomatosos são maiores quando comparadas aos da população não fumante (Botteri, Iodice, Raimondi, et al., 2008).

Em 2008, uma meta-análise contendo 106 estudos observacionais, demonstrou uma associação maior entre CCR em pacientes que fizeram uso do tabaco. Em relação ao sítio de surgimento da neoplasia, a incidência comparada entre o reto e o restante do cólon, evidenciou um maior número para aquele. Ao ser avaliada mortalidade, o desfecho também foi desfavorável para o grupo dos fumantes (Botteri, Iodice, Bagnardi, et al., 2008).

Portanto, observa-se uma forte associação entre tabagismo, surgimento de pólipos com suas mais variadas histologias e câncer colônico.

2.4 Consumo de álcool

A associação entre o risco adicional de câncer e o consumo excessivo de álcool já está estabelecido. Em relação às neoplasias malignas do cólon, reto e ânus, até os dias atuais, isto também é uma verdade.

Alguns estudos sobre a associação entre o álcool e o CCR, sugerem que há uma relação dose dependente. Uma meta-análise contendo 27 coortes e 34 estudos caso-controle comparando indivíduos que consomem bebida alcoólica com os que nunca o fizeram, evidenciou que existe um acréscimo na incidência dessa patologia para os que fazem uso de forma moderada a severa, porém não ocorre com os que usam de forma leve ou esporádica. Entende-se como consumo leve o uso de uma ou menos dose/dia (01 dose corresponde a 12,5g de álcool), moderada 2-3 doses/dia e severa mais que 4 doses/dia (Fedirko et al., 2011). Em contraste, outros estudos evidenciam um aumento do CCR também em usuários leves de álcool (Giovannucci et al., 1995; Lisa Harnack, David R. Jacobs, Jr., Kristin Nicodemus, DeAnn Lazovich, Kristin Anderson, 2002). Desta forma, pode-se observar que há uma controvérsia em relação ao uso esporádico de álcool e a sua relação com o CCR.

Diante desta realidade, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica, baseadas nessas evidências, sugere estratégias de prevenção ao uso excessivo de álcool. Dentre elas, educação para os profissionais que trabalham na oncologia sobre o risco da associação do uso excessivo do álcool, o câncer e suas complicações no tratamento, além de apoiar políticas de saúde com tal finalidade (LoConte et al., 2018).

2.5 Sedentarismo

Já é demonstrado que a atividade física reduz a mortalidade do CCR (Hill e Mourtzakis, 2019). Isto se dá devido às alterações sistêmicas induzidas pelo exercício, levando a variações dos níveis de hormônios sexuais, metabólicos e do estresse oxidativo, criando um ambiente com menos carcinogênese (Hill e Mourtzakis, 2019).

Ballard – Barbach, et al., em 1990, examinando a relação entre o CCR e a atividade física em uma coorte formada por homens e mulheres que participaram do estudo de *Framingham*, com 1906 homens e 2308 mulheres entre 30 e 62 anos, evidenciou que a inatividade física está associada ao aumento do CCR em ambos os sexos (Ballard-barbash et al., 1990).

Em outro estudo (caso/controle) em 2018, com 4092 pacientes com CCR e 3032 sem CCR, foi observado que por volta de 45% dos casos de CCR poderiam ser prevenidos através de mudanças do estilo de vida, dentre elas a atividade física, independente do perfil genético do paciente (Carr et al., 2018).

2.6 Alimentação inadequada

O *World Cancer Research Fund* juntamente com o *American Institute for Cancer Research* no seu terceiro relatório de especialistas sobre “Dieta, nutrição, atividade física e câncer: uma perspectiva global” traz várias evidências de associações entre o câncer e dieta (World Cancer Research Fund, 2017). Alimentos integrais contendo fibras dietéticas, produtos lácteos e alimentos ricos em cálcio reduzem o risco de câncer colônico (Giovannucci, 1995; World Cancer Research Fund, 2017)³⁴.

O observado nos países em desenvolvimento, que se encontram em um estágio inicial da transição epidemiológica, pela qual o Brasil vem passando, é uma dieta oposta ao orientado.

O consumo excessivo de alimentos industrializados, cuja composição contém nitratos e nitritos, relaciona-se ao aumento do risco de CCR. Essas substâncias são utilizadas para realçar o sabor dos alimentos. São encontradas nas carnes processadas, salsicha, linguiça, presunto, bacon e enlatados. No trato gastrointestinal elas são metabolizadas em nitrosaminas, substâncias sabidamente cancerígenas (Almeida et al., 2017).

Os alimentos preservados em sal, como o charque, carne do sol e peixes salgados também estão associados a esta realidade (Passanha, 2012).

Dietas ricas em legumes, frutas e verduras são fontes de compostos fenólicos, os quais atuam sobre o processo inflamatório e o estresse oxidativo reduzindo o crescimento descoordenado das células (Praud et al., 2016).

Em relação à carne vermelha, em específico, o seu uso por longos períodos está associado a um acréscimo na incidência do CCR (Chan et al., 2011). Apesar desta associação encontrada em vários estudos, os mecanismos causadores deste aumento ainda são pouco investigados. Em uma coorte em 2010 nos EUA, avaliando através de questionários, métodos de preparo da carne e estimando o consumo de mutágenos formados em carnes cozidas, observou-se que a porção heme do ferro, o nitrito das carnes processadas e a ingestão de amina heterocíclica são potenciais mecanismos para a indução do câncer, principalmente no reto (Cross et al., 2010).

Quadro 1: Associação do nível de evidência e fatores que aumentam ou reduzem a chance do surgimento do câncer colorretal.

Nível de evidência	Aumento risco	Reduz risco
Forte	Carne vermelha; Carne processada; Álcool; Obesidade; Diabetes; Histórico familiar; Tabaco; Doença Inflamatória Intestinal	Fibra; Atividade física; Grãos integrais; Produtos lácteos; Suplementos com Cálcio
Limitada	Baixa ingestão de vegetais sem amido; Baixa ingestão de frutas;	Vitamina C e D; Peixe; Suplementos vitamínicos

Fonte: Adaptação retirada do site <https://www.wcrf.org/dietandcancer/colorectal-cancer> (World Cancer Research Fund, 2017).

2.7 Obesidade

A obesidade também é um fator de risco para o CCR. Em 2002, a Agência Internacional para Pesquisa de Câncer (IARC) evidenciou que o ganho de peso e a obesidade são fatores de risco para os adenocarcinomas de cólon, reto e esôfago, além de contribuir com o aumento do câncer de mama pós menopausa e corpo uterino (Secretan et al., 2016).

Em 2015, foi publicada uma meta-análise sobre a mudança de peso e o risco de CCR, sendo observado uma associação positiva com Índice de Massa Corporal (IMC) mais elevado quando comparado aos que apresentavam IMC normal. Porém, ao ser avaliada perda de peso, não havia associação com a redução do CCR nesta população (Karahalios, English e Simpson, 2015).

2.8 Diabetes mellitus

Acredita-se que esta correlação entre DM e CCR pode ocorrer por vários fatores, visto que o DM é uma patologia multifatorial. A insulina contribui para o crescimento das células da mucosa colônica e *in vitro* tem comportamento mutagênico. Desta forma, a hiperinsulinemia, que acomete principalmente os diabéticos tipo II, vem sendo apontada como um dos fatores indutores de CCR (Giovannucci, 1995).

Em 2011, uma meta-análise contendo seis estudos caso-controle e 8 coortes, avaliando a associação entre DM e CCR, evidenciou, de forma independente, essa correlação (Yuhara et al., 2011).

Jiang et al, observaram em uma meta-análise, que houve um incremento de 20% do CCR para o grupo de diabéticos quando comparado ao dos não diabéticos (Jiang et al., 2011).

2.9 Doença inflamatória intestinal

As doenças inflamatórias intestinais são um grupo de patologias amplo, que acomete tanto a mucosa colônica quanto toda parede do cólon. As principais patologias inflamatórias do cólon são: Retocolite Ulcerativa (RCU) e a Doença de Crohn (DC). Vários são os estudos que fazem a associação entre essas patologias e o CCR.

Em relação à RCU, sabe-se que a duração e intensidade da doença está diretamente relacionada à maior possibilidade de surgimento do adenocarcinoma colônico, porém a base genética pelo qual ocorre esse mecanismo ainda não está bem esclarecida (Bridges Hill, O'Connell e Ko, 2006). O risco dos pacientes com RCU apresentarem CCR é de 2,4 vezes maior que na população em geral (Andersen e Jess, 2013). Observa-se que esse aumento do risco ocorre após o oitavo e o décimo anos de início da patologia.

Em relação a DC, apesar de menos dados estudados (Andersen e Jess, 2013), acredita-se que a pancolite esteja tão associada ao CCR quanto nos casos de RCU (Jess et al., 2005).

Em 2005, foi realizada uma meta-análise que incluiu dados de base populacional da América do Norte, Escandinávia e Israel, sendo observado associação entre DC e câncer no cólon, porém quando se avaliou câncer de reto separadamente não havia significância estatística (Jess et al., 2005). Outra meta-análise no mesmo ano avaliou a associação entre as várias formas de apresentação da DC e sua associação com CCR. O observado foi que para os casos de ileíte e íleocolite, não houve significância estatística para corroborar essa associação (Batty et al., 2005). Heninton et al., em 2012, realizando um estudo retrospectivo com pacientes entre os anos de 1998 a 2010, chegaram a conclusão que o risco de desenvolvimento de CCR entre os portadores de DC é 1.6 vezes maior que a população em geral (Herrinton et al., 2012). Em outra meta-análise realizada em

2013, com dados mais recentes, essa associação tem uma significância estatística quando se trata de DC de cólon (Andersen e Jess, 2013).

2.10 Idade e histórico familiar

A idade é um fator de risco para o surgimento do câncer. Tanto para os homens, quanto para as mulheres cálculos de risco acumulado evidenciam esta realidade (Lima, 2013). Para o câncer de cólon, esta assertiva também se aplica. Para este, a idade, é um fator de risco não modificável (Morrison et al., 2011). Estima-se que 70 a 75% dos casos de CCR são oriundos de pólipos adenomatosos que surgiram após os 55 anos. Os 25 a 30% restantes estão relacionados a outros fatores, dentre eles, os familiares.

Entre as síndromes hereditárias que originam o câncer colônico, as mais comuns são: Síndrome de Lynch ou câncer colorretal não relacionado à polipose (HNPCC) e a polipose adenomatosa familiar (PAF) com suas variantes, ambas autossômicas dominantes (Lynch et al., 1993). Em relação aos indivíduos com CCR precoce (< 50 anos), aproximadamente 16%, pode está associado a estas síndromes hereditárias ou a outras menos comuns (Boursi et al., 2013).

A Síndrome de Lynch (autossômica dominante) é a mais comum delas. Deve ser suspeitada quando é observado histórico familiar de CCR, câncer endometrial, em ovário, estômago, intestino delgado, hepatobiliar, ureter, rim e outras localidades. Sua origem vem de mutações germinativas em genes de reparo de incompatibilidade do Ácido desoxirribonucléico (DNA), também chamado de Mismatched repair (MMR). Os mais comumente associados a esta síndrome são os hMLH1, hMSH2, hMSH6 e o hPMS2. O seu diagnóstico é suspeitado através dos Critérios de Amsterdam e Bethesda revisado.

Quadro 2: Critérios Amsterdam II

Três ou mais parentes com neoplasia associada à HNPCC (CCR ou câncer de endométrio, intestino delgado, ureter ou pelve renal) mais o seguinte:
Um paciente acometido deve ser parente de primeiro grau dos outros dois;
Duas ou mais gerações sucessivamente acometidas;
Um ou mais indivíduo afetado com o diagnóstico em idade inferior a 50 anos;
Exclusão de PAF em qualquer caso de CCR;
Tumores examinados histologicamente.

Fonte: Adaptação do artigo "New Clinical Criteria for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Definition of HNPCC." (Vasen et al., 1999).

Quadro 3: Critérios Bethesda revisado

Diagnóstico de Câncer colorretal ou de endométrio em pacientes com menos de 50 anos;
Presença de câncer colorretal sincrônico, metacrônico ou outro tumor associado a Síndrome de Lynch*, independente da idade;
Diagnóstico de câncer colorretal com alta frequência de instabilidade de microssatélite nos achados histológicos (Reação linfocítica semelhante a Crohn, células mucinosas ou em anel de sinete ou padrão de crescimento medular) em pacientes com menos de 60 anos;
Diagnóstico de câncer colorretal em um ou mais parentes de primeiro grau relacionados a Síndrome de Lynch*, sendo um dos diagnósticos antes dos 50 anos;
Diagnóstico de câncer colorretal em dois ou mais parentes de primeiro e segundo graus com tumores relacionados a Síndrome de Lynch, independente da idade;
*Tumores associados à Síndrome de Lynch incluem colorretal, endométrio, estômago, ovário, pâncreas, ureter, rim, via biliar, cérebro, intestino delgado, glândulas sebáceas e ceratoacantomas.

Fonte: Adaptação do artigo “Colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability.” (Umar et al., 2004).

Na PAF e suas variantes (Síndrome de Gardner, Turcot e Polipose adenomatosa familiar atenuada) a mutação ocorre no gene denominado Gene de polipose adenomatosa (APC), localizado no cromossoma 5. Suas variantes surgem a depender da localização da mutação dentro deste cromossomo.

Outra variante observada no APC é a que acomete 6 a 8 % da população judaica de Ashkenasi. Nesta situação, há uma aumento do risco de desenvolver CCR em 1,5 a 2 vezes, porém não há associação com o aparecimento desta patologia em descendentes de primeiro grau (Rozen et al., 2002).

Uma outra mutação associada ao surgimento da polipose adenomatosa e histórico familiar, porém sendo autossômica recessiva é a relacionada ao Gene homólogo de reparo de excisão de base (MUTYH), situação esta que leva esporadicamente a mutações somáticas no APC (Sieber et al., 2003). Atualmente essa síndrome é denominada Polipose associada ao MUTYH (MAP).

Quadro 4: Principais síndromes polipoides colônicas, gene responsável por sua ocorrência, critérios diagnósticos e forma de transmissão para as gerações seguintes.

	MUTAÇÃO	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	TRANSMISSÃO
PAF	APC	>100 pólipos; Adenoma	Autossômico dominante
Polipose MYH	MutY (MYH)	>100 pólipos; Adenoma	Autossômico recessivo
Sínd. Gardner	APC	>100 pólipos; cistos epidermóides; osteomas; tumores desmóides; Adenoma	Autossômico dominante
Sínd. Turcot	APC (66%); Variante da Síndrome de Lynch (33%)	>100 pólipos; tumores no sistema nervoso central; Adenoma	Autossômico dominante
Sínd. Peutz- Jeghers	LKB1 (50%)	Pólipos hamartomatosos; pigmentação melanocítica periorbital, vestibular e genital; Hamartoma	Autossômico dominante
Polipose juvenil	SMAD4; BMPR1A; PTEN	Pólipos hamartomatosos; macrocefalia; retardo mental; fenda labial ou palatina; cardiopatias congênitas; mla formações gênito urinárias; defeitos de rotação em 10 a 20%; Hamartoma	-----
Cowden	PTEN	Pólipos hamartomatosos; macrocefalia (30%); tricolemomas; tumores de tireóide, mama, útero e pele; aspecto nodular da mucosa bucal; Hamartoma	Autossômico dominante
Sínd. Bannayan- Riley- Ruvalcaba	PTEN	Pólipos juvenis; máculas pigmentadas penianas; macrocefalia; retardo mental (50%); lipomatose; hemangiomas; Pólipos juvenis	-----
Cronkhite Canada	-----	Polipose gastrointestinal hamartomatosa; alopecia; ônico distrofia; hiperpigmentação da pele da face e pálpebras; Hamartoma	-----

2.11 Medidas para o rastreamento do câncer colônico

O CCR é, na maioria das vezes, um câncer de crescimento lento. Esta característica facilita a possibilidade de sua detecção através do rastreio. O rastreamento pode ser oportunístico ou populacional. No oportunístico, o objetivo é rastrear uma doença, sendo ofertado ao paciente no momento em que este procura algum serviço de saúde por qualquer motivo. No organizado, ou modelo de base populacional, há realização de ações de abrangência nacional organizadas por grandes instituições de saúde. O câncer de cólon produz sangue e outros componentes tissulares nas fezes, podendo ser detectada de forma precoce antes do surgimento dos sintomas e do adenocarcinoma. Vários são os métodos para sua pesquisa. Medidas menos invasivas, como avaliações de sangue oculto nas fezes e suas porções metabolizadas, DNA fecal, avaliações imagiológicas através de seriografias e mais recentemente tomografia e observações endoscópicas são amplamente utilizadas na atualidade (Wolf et al., 2018a).

A pesquisa de sangue oculto nas fezes (Teste guaiaco - gFOBT) é um dos exames de rastreio que auxilia na detecção precoce do CCR. Sendo utilizado como triagem, pode reduzir entre 15 a 33% a mortalidade (Winawer et al., 2007). É baseado em um teste bioquímico que resulta em uma reação na porção heme da hemoglobina presente nas fezes (Helena, 2017). A sua grande vantagem além do baixo custo e apresentar simplicidade na realização, é não ser invasivo (Allison et al., 2007). Apesar do baixo custo, são encontrados alguns problemas como teste de triagem, visto que sua sensibilidade é de apenas 50 a 60%, quando utilizado uma única vez, porém esses números podem aumentar para até 90% caso repetido anualmente e por um tempo prolongado (Sensibilidade programática) (Winawer et al., 2007). Por possuir baixa sensibilidade, valores falsos negativos podem provocar a falsa ideia de tranquilidade. Em relação aos resultados falsos positivos, que são a maioria dos casos, podem ser geradas habitualmente a solicitação de colonoscopias de forma desnecessária. Portanto, em alguns países, testes imunoquímicos para detecção de hemácias nas fezes o estão substituindo.

A pesquisa de sangue oculto nas fezes imunoquímica (iFOBT) é um método semelhante ao gFOBT, porém com menos falsos positivos, visto que não constata sangue proveniente do trato gastrointestinal (TGI) superior. São mais sensíveis para o rastreamento do CCR, pois possui uma especificidade ao sangue humano, haja

vista que fazem análise exclusiva do componente globina da hemoglobina (Karsa, Von et al., 2013). Sua grande vantagem em relação ao gFOBT é que não há necessidade de restrição alimentar ou dieta especial, aumentando a taxa de adesão (Karsa, Von et al., 2013). Apresenta uma sensibilidade de 76% com especificidade de 95%. O fator limitante em relação ao gFOBT é que possui um custo mais elevado, ainda que com uma melhor sensibilidade para o CCR, e menos taxas de falsos positivos, reduzindo a indicação de colonoscopia desnecessária (Lejeune et al., 2014).

O DNA fecal é outro método utilizado de forma menos invasiva. Consiste em identificar nas fezes a presença de alterações de DNA responsáveis pela transformação adenoma/adenocarcinoma (genes *K-ras*, *APC*, *P53*). Isto ocorre devido à contínua produção de células adenomatosas e carcinomatosas na luz do cólon entrando em contato com as fezes (Levin et al., 2008). A quantidade de fezes coletada deve ser de no mínimo 30g. Em relação à sensibilidade, há uma variação entre 52 a 91%, porém quanto a especificidade é observado que essa variação é menor (93 a 97%) (Levin et al., 2008). Essa baixa sensibilidade está atribuída, em vários estudos, a degradação do DNA no momento do transporte até o laboratório (Levin et al., 2008). Como benefício para utilização desta técnica, observa-se a não necessidade de preparos prévios, além dele não se restringir à necessidade de detecção de sangue nas fezes, visto que esta é intermitente e não é específica. Sua limitação encontra-se no custo e na não contemplação de todos os marcadores responsáveis pela formação do CCR e de adenomas maiores (Levin et al., 2008).

A triagem endoscópica e radiográfica também pode ser utilizada. A retossigmoidoscopia flexível, a colonoscopia, a colonografia tomográfica computadorizada e o enema opaco com duplo contraste são exemplos bastante utilizados.

A retossigmoidoscopia flexível corresponde a um exame endoscópico, onde se avalia, de forma direta, a superfície do reto e sigmóide, local onde há maior prevalência de CCR. É um procedimento de fácil e rápida realização, além de não ser necessário preparo de cólon mais intenso, reduzindo a possibilidade de distúrbios hidroeletrólíticos, com menor morbidade. Abordagens endoscópicas mais simples tais como polipectomias menores podem ser realizadas sem sedação. Apresenta alta especificidade com poucos falsos positivos, porém ao se comparar com todo o cólon, esses valores são reduzidos. Uma meta-análise realizada com

cinco ensaios clínicos randomizados constatou uma redução de 32% na taxa de incidência e de 18 a 32% na taxa de mortalidade relacionada ao CCR, a partir da utilização deste método como rastreio preferencial (Elmunzer et al., 2012). Em relação ao intervalo para seguimento apropriado não foi estabelecido de modo global, porém o Colégio Americano de Gastroenterologia recomenda-o a cada 5 anos, devendo ser solicitada colonoscopia caso observadas lesões indicativas de risco para neoplasia colorretal (Rex et al., 2009).

A colonoscopia é o exame de triagem de mais complexa realização e considerado, na maioria das vezes, padrão ouro para detecção e prevenção de CCR. Semelhante à retossigmoidoscopia, permite a visualização direta de todo o cólon, reto e íleo terminal, possibilitando realização de polipectomias e procedimentos endoscópicos mais invasivos (Levin et al., 2008). Com alta sensibilidade e especificidade, a taxa de falha na detecção de pólipos menores que 5mm é de 15 a 25%, porém de 0 a 6% para os maiores que 10mm (Winawer et al., 2007). O seguimento a longo prazo em pacientes pós polipectomias foi realizado nos EUA pelo “National Polipy Study”, que demonstrou redução significativa na incidência e mortalidade do CCR, utilizando modelos matemáticos (Winawer et al., 1992). É utilizada por algumas diretrizes para o rastreamento do CCR como exame de triagem primária, entretanto em outros programas uma investigação em dois tempos é mais utilizada, ou seja, realiza-se exame menos invasivo e menos oneroso e, caso haja alguma alteração, a colonoscopia é solicitada (Winawer et al., 2007). Com isto, há a redução da solicitação de exame mais invasivo e consequente redução das complicações e custos. Como pontos desfavoráveis, pode-se salientar a questão do preparo do cólon com utilização de laxantes e dieta específica, o jejum, a sedação para redução do desconforto para o paciente no momento do exame, o alto custo do aparelho e sua manutenção, a necessidade de profissionais com experiência na realização da endoscopia baixa e a chance maior que nos outros métodos, de complicações inerentes ao procedimento (perfuração do cólon, sangramento, bradicardia, dessaturação e hipotensão arterial) (Levin et al., 2008; Quintero et al., 2012).

A colonografia tomográfica computadorizada (CTC), também conhecida como “colonoscopia virtual”, corresponde a exame onde há captação de imagens via tomografia helicoidal, processando-as digitalmente e reconstruindo-as bi e tridimensionalmente (Winawer et al., 2007). Apresenta alta sensibilidade 93% e

especificidade 97% para pólipos maiores que 10mm, porém ao ser incluído todos os pólipos apresenta sensibilidade entre 45 a 97% e especificidade entre 26 a 97%, portanto, muito heterogêneo (Winawer et al., 2007). Como inconvenientes, esse método não detecta lesões planas, expõe o paciente a radiação ionizante (mesmo que em pequenas quantidades), é somente diagnóstico, utiliza *hardware* e *software* de alto custo, necessita de preparo intestinal e insuflação gasosa dos cólons, além de demandar um profissional treinado e familiarizado com as doenças do cólon e suas pseudolesões (Mang et al., 2007; Silva et al., 2006).

O enema opaco com duplo contraste (bário e gás), devido às suas limitações, não tem sido extensivamente utilizado como um meio efetivo de rastreamento para o CCR. É um método pouco sensível para a detecção de lesões pequenas ou planas, bem como não possibilita a realização de biópsias ou polipectomias em lesões suspeitas, ambos, procedimentos facilmente realizados pela colonoscopia. Sua indicação é limitada para indivíduos que não apresentam condições de serem submetidos à colonoscopia (Dias, Gollner e Teixeira, 2007).

Em 2018, a *American Cancer Society* (ACS) lançou novo *guideline* com atualizações sobre o rastreamento do CCR demonstradas na tabela abaixo (Wolf et al., 2018a).

Quadro 5: Orientações rastreio CCR, 2018.

A ACS recomenda que adultos com idade maior ou igual a 45 anos e com risco médio* de CCR se submetam, a depender da preferência do paciente, a exames regulares com teste de alta sensibilidade fecal ou um exame estrutural (visual). Caso o exame, independente do modelo realizado para rastreio, venha positivo, a colonoscopia deve ser utilizada para complementar.
Iniciar o rastreio aos 45 anos (Recomendação qualificada) .
Rastreio regular em pessoas com mais de 50 anos (Recomendação forte) .
Adultos de risco médio e hígidos, com expectativa de vida maior que 10 anos, devem continuar com o rastreio até os 75 anos. (Recomendação qualificada) .
As decisões de rastreio para pessoas com idade entre 76 e 85 anos devem ser individualizadas e levadas em consideração as preferências do paciente. (Recomendação qualificada) .
Opções para rastreio:
Testes fecais: • Teste imunoquímico fecal (Anual) • Exame de sangue oculto nas fezes, baseado no Teste de Guaiaco ou de alta sensibilidade (Anual). • Teste de DNA nas fezes (3/3 anos)
Estruturais: • Colonoscopia (10/10 anos) • Colonografia ou Tomografia computadorizada (5/5 anos) • Sigmoidoscopia flexível (5/5 anos)
* Risco médio: pessoas sem históricos de CCR; sem pólipos; sem história familiar de CCR ou síndromes polipóides ou Síndrome de Linch; sem história pessoal de radiação abdominal ou pelve por câncer anterior e sem história pessoal de Doença Inflamatória Intestinal.

Fonte: Tradução e adaptação da tabela do *American Cancer Society Guideline for CRC Screening*, 2018. (Wolf et al., 2018).

No Brasil, orientações sobre as medidas de rastreamento do CCR estão divulgadas no livro de atenção primária do Ministério da Saúde, 2010 (Ministério da Saúde, 2010). A pesquisa de sangue oculto nas fezes deve ser realizada a partir

dos 50 anos. Quanto ao intervalo do rastreamento, pode ser anual ou bianual. Caso este exame seja positivo, deverá ser complementado pela colonoscopia.

Devido aos altos custos de toda a logística, à baixa adesão da população reduzindo os benefícios trazidos pelo rastreamento e à baixa incidência quando comparada aos EUA, não se considera viável e custo-efetiva, atualmente, a implantação de programas populacionais de rastreamento para o CCR no Brasil (Ministério da Saúde, 2010).

3. OBJETIVOS:

Objetivo Geral:

- Analisar as tendências sobre a incidência e mortalidade referentes ao câncer colorretal e ânus na cidade de Aracaju, Sergipe, entre os anos de 1996 a 2015.

Objetivos Específicos:

- Determinar as taxas de incidência e mortalidade pelo câncer colorretal e ânus estratificadas por faixas etárias correspondentes às fases da vida.
- Determinar a sua distribuição em relação à topografia, aos subtipos histológicos e a proporção entre os gêneros em relação à incidência e mortalidade.
- Determinar a razão mortalidade/incidência após diagnóstico da doença.
- Determinar a distribuição espacial da densidade da incidência do CCR no município de Aracaju.

4 MÉTODOS

O município de Aracaju, Sergipe, Brasil, localizado nas coordenadas (10° 54' 36" S; 37° 4' 12" W), possui uma população estimada para 2019 de 657 013 habitantes e de 571 149 habitantes pelo último censo de 2010 (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2019a).

Este é um estudo parcialmente ecológico de agregados de séries temporais durante o período de 1996 a 2015 no município de Aracaju, sendo dividido em três partes: análise descritiva, de tendências e espacial.

Como critérios de inclusão têm-se todos os homens e mulheres com diagnóstico e/ou óbito por CCR no período/município estudados, e que foram identificados no Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) e/ou no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), com os seguintes códigos oriundos da Classificação Internacional de Doenças em oncologia, 2^a e 3^a edições e do CID - 10: C18, C18.0, C18.1, C18.2, C18.3, C18.4, C18.5, C18.6, C18.7, C18.8, C18.9, C19, C20, C21, C21.0, C21.1, C21.2 e C21.8. Em relação à morfologia os códigos foram: 80003, 80103, 80203, 80513, 80703, 80723, 81233, 81243, 81403, 82013, 82103, 82113, 82203, 82403, 82463, 82603, 82613, 82623, 82633, 84803, 84813, 84903, 85603, 88003, 89363, 95903, 95913, 96823, 96873, 96923, 96983, 96993, 97153. Os casos de carcinoma *in situ* e as situações que ao serem cruzadas as informações dos endereços dos participantes capitados no Cartão do SUS (Sistema Único de Saúde), AIH (Autorização de Internação Hospitalar) e cadastro, tiverem pelo menos um diferente de Aracaju foram automaticamente excluídos. Estas informações coletadas seguem o padrão do IARC (Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer) (Bray e Parkin, 2009; Parkin e Bray, 2008) e validados no Brasil pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA).

Na análise descritiva, foram calculados para cada gênero e para ambos as seguintes informações: números brutos de incidência e mortalidade, com suas proporções entre homens e mulheres; taxas brutas e ajustadas para idade e pela população mundial; proporção entre os diversos subtipos histológicos em relação à incidência; distribuição topográfica da patologia no cólon; risco de óbito após ser dado o diagnóstico pela razão mortalidade/incidência. Para o cálculo das taxas foram tomadas como base as populações censitárias de 2000 e 2010 e as estimativas intercensitárias para cada idade fornecido pelo IBGE (Instituto Brasileiro

de Geografia e Estatística) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2019b). A padronização da idade foi realizada com referência na estimativa da população mundial, com número de indivíduos para cada faixa etária de 5 anos, sendo o total hipotético de 100 000 habitantes (Segi, 1969).

As tendências de incidência e mortalidade foram calculadas através do programa *Joinpoint Regression Program 4.7.0.0* (Joinpoint Regression Program, 2019), o qual identifica as mudanças anuais de percentagem (APC) e as suas médias (AAPC) no decorrer do período estudado. O *software* calcula as tendências iniciando com o ponto de junção mínimo 0 e testa a significância estatística das mudanças ao serem adicionados mais pontos de junção através do Teste de Monte Carlo (Kim et al., 2000). Para análise das tendências em mortalidade foram utilizados os grupos entre 45 a 64 anos e maiores de 65 anos, além de todas as idades. Isto porque, como a incidência e, conseqüentemente, a mortalidade entre os mais jovens é bem menor, ficam períodos no estudo sem óbito, tornando impossível calcular a tendência neste grupo.

A distribuição espacial da densidade de incidência do CCR foi realizada através do programa QGIS 2.18.0 (QGIS, 2016) multiplataforma de Sistema de Informação Geográfica (SIG), em sua função Mapa de Calor (Função Kernel). As coordenadas dos endereços foram coletadas pelo RCBP, sendo os endereços inconsistentes avaliados individualmente e obtidos através do Google Maps. As coordenadas foram utilizadas para alimentar o programa, gerando geocódigos que foram distribuídos no mapa de Aracaju. Como resposta a esta distribuição, são geradas áreas com diferentes densidades observadas por cores distintas, originando o mapa de Kernel.

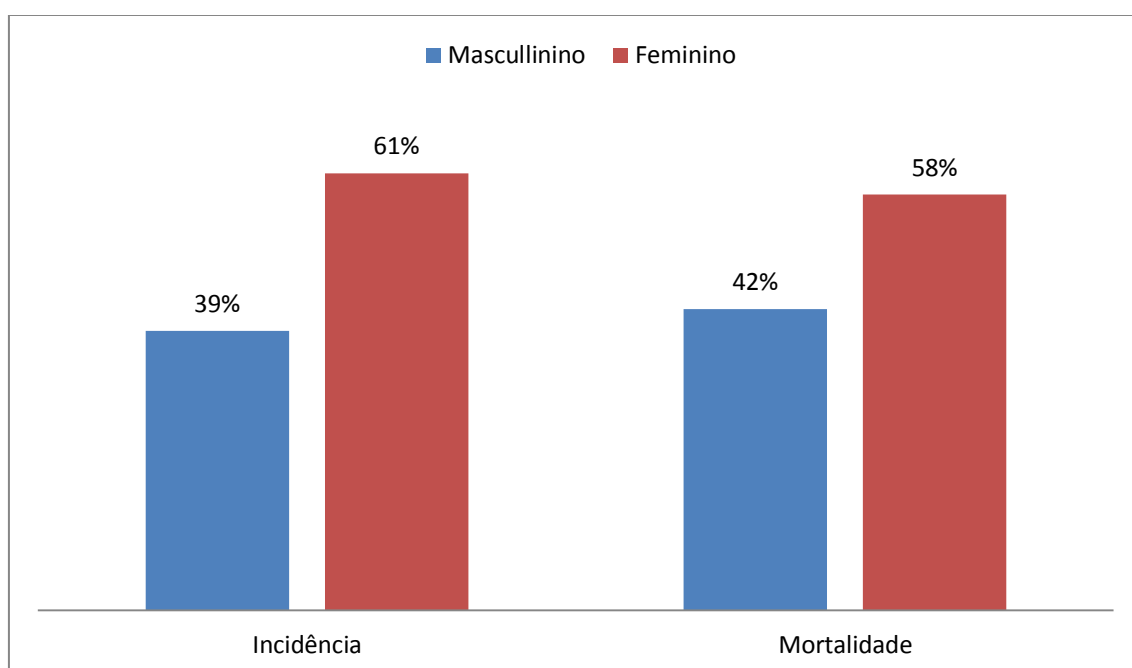
Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (UFS), e registrado sob CAEE: 15415819.8.0000.5546 e Número do parecer: 3.537.470. Todos os métodos foram realizados de acordo com as diretrizes e regulamentos relevantes. Para garantir a confidencialidade, empregamos banco de dados não identificados, para os quais não seria viável obter consentimento informado. Não obstante, solicitamos ao Comitê de Ética a isenção, sendo concedida em conformidade com a Resolução 466 de dezembro de 2012 do Ministério da Saúde, Brasil.

5 RESULTADOS

5.1 Análise descritiva

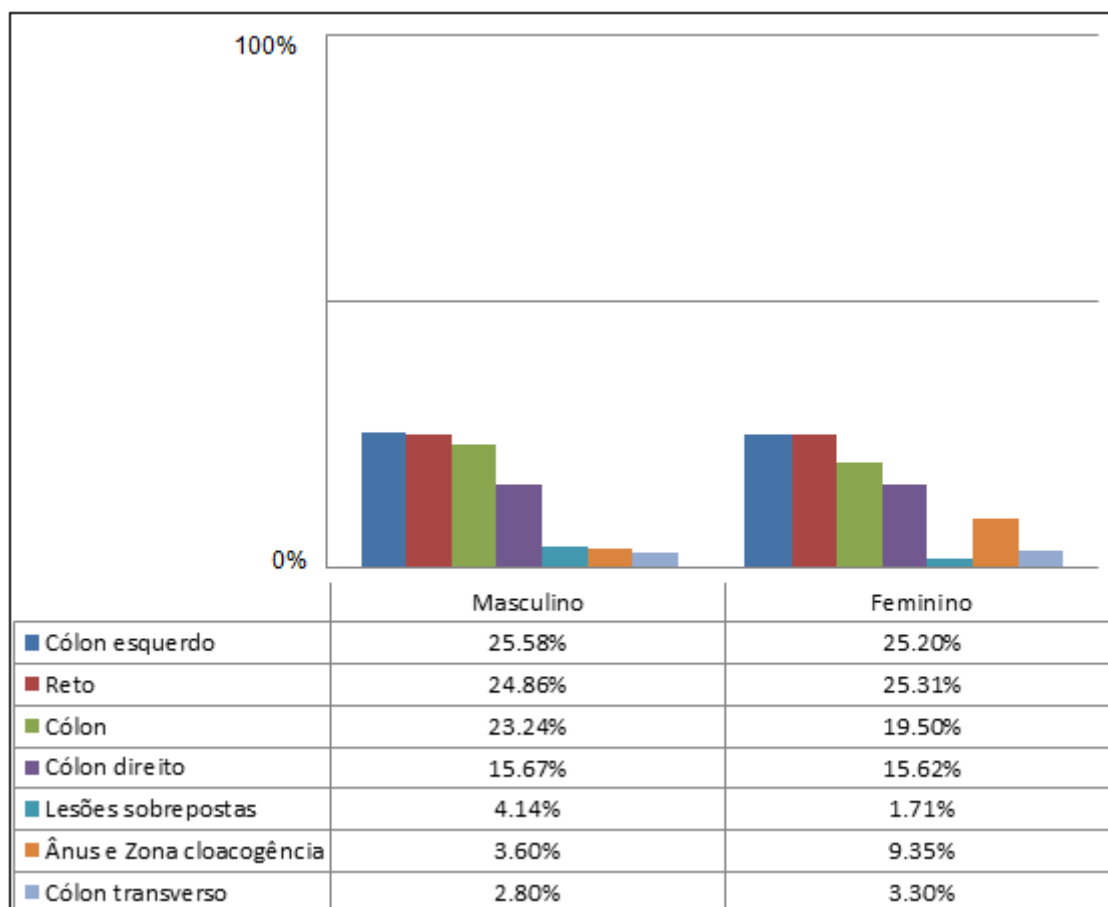
Entre os anos de 1996 a 2015, foram registrados pelo Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) 1435 casos de CCR e câncer de ânus, sendo 39% correspondendo ao gênero masculino e 61% ao feminino (Figura 9). O Serviço de Informação sobre Mortalidade, por sua vez, neste mesmo período registrou 486 óbitos, sendo 42% correspondendo aos masculinos e 58% aos femininos (Figura 9).

Figura 9: Proporção de incidência e mortalidade entre os gêneros (1996 a 2015).



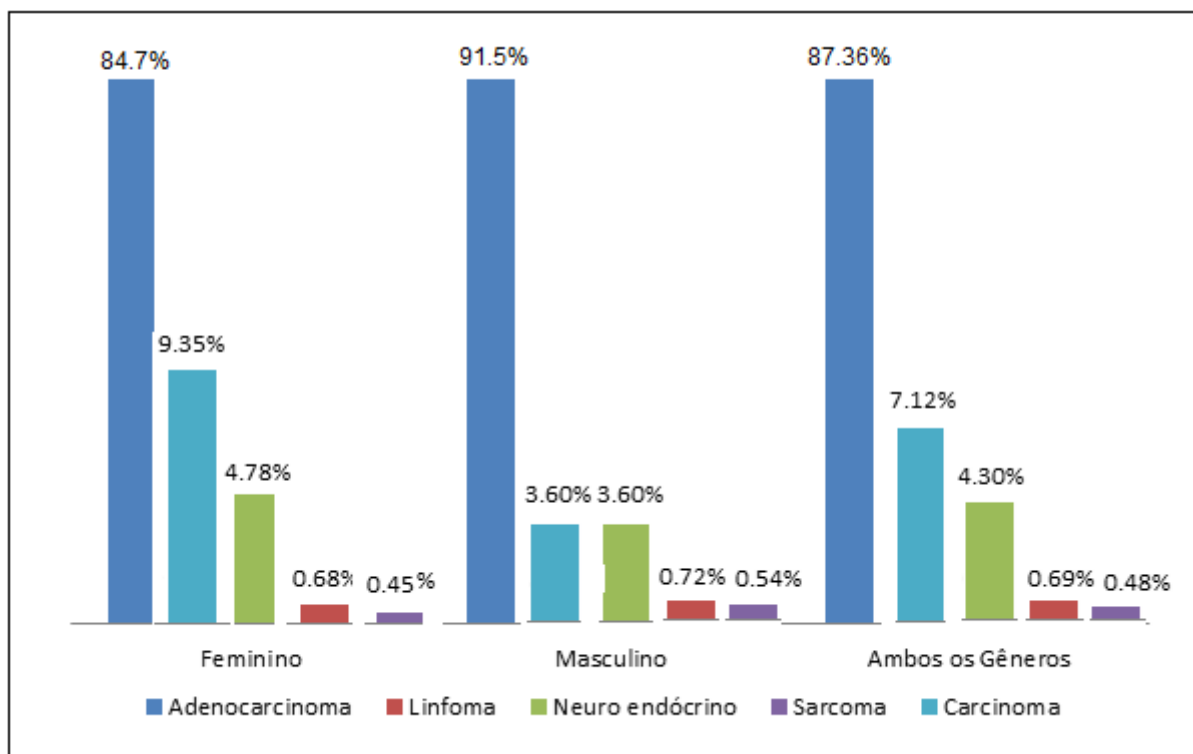
Em relação à distribuição topográfica da neoplasia para ambos os gêneros, o cólon esquerdo e reto foram os sítios mais comuns (Figura 10).

Figura 10: Distribuição topográfica do CCR entre os gêneros masculino e feminino (1996 – 2015).



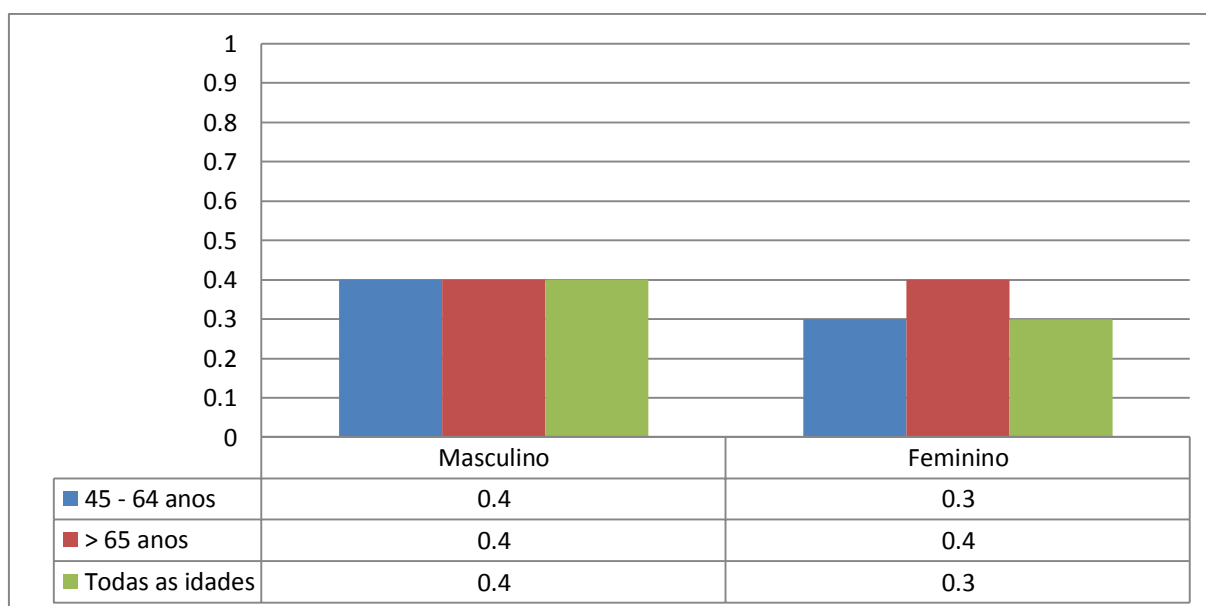
Ao serem analisados os subtipos histológicos, observou-se que o adenocarcinoma contribuiu com 91,5% entre os homens e 84,7% entre as mulheres, sendo 87,36% a média para ambos os sexos (Figura 11). Os carcinomas não especificados encontraram-se em segunda posição, porém, entre as mulheres, houve uma maior incidência (Figura 11). Outros subtipos histológicos menos comuns estão descritos no gráfico abaixo (Figura 11).

Figura 11: Proporção dos subtipos histológicos para o gênero feminino, masculino e ambos (1996 a 2015).



Para a razão mortalidade/incidência foi optada utilizar a mediana, visto que ao serem distribuídos estes valores, não foi observada uma distribuição normal e sim um desvio para direita da curva. As razões se mantiveram constantes para todas as idades no tocante ao gênero masculino, porém em relação ao feminino se comportou da seguinte forma: 0,3 (45 a 64 anos); 0,4 (65+ anos) e 0,3 (todas as idades) (Figura 12).

Figura 12: Razão mortalidade/incidência de CCR entre 1996 a 2015 (Mediana).



As taxas ajustadas por idade tanto para incidência, quanto para mortalidade, seguidas de seus respectivos intervalos de confiança (IC-95%) estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1: Taxas ajustadas para os gêneros masculino e feminino sobre incidência e mortalidade com seus respectivos IC 95%.

Ano	INCIDÊNCIA				MORTALIDADE			
	ASR/ FEM	IC 95%	ASR/M AS	IC 95%	ASR/ FEM	IC 95%	ASR/M AS	IC 95%
1996	11.5	6.2; 16.8	8.9	3.4; 14.4	2.07	-0.27; 4.42	2.29	-0.30; 4.87
1997	14.4	8.7; 20.2	14.0	7.3; 20.7	4.25	1.30; 7.19	3.63	0.07; 7.18
1998	17.7	11.7; 23.6	13.6	6.9; 20.3	3.23	0.84; 5.62	8.23	3.13; 13.33
1999	18.0	12.0; 24.0	10.6	5.0; 16.2	8.47	4.19; 12.76	6.47	1.99; 10.95
2000	15.4	10.1; 20.8	11.7	5.8; 17.6	5.86	2.79; 8.94	2.19	-0.29; 4.68
2001	11.8	7.3; 16.2	13.4	7.7; 19.2	3.67	1.27; 6.07	5.83	1.51; 10.15
2002	16.9	11.4; 22.4	13.3	7.3; 19.2	3.74	1.15; 6.33	3.47	0.43; 6.51
2003	12.2	7.7; 16.6	14.4	8.3; 20.6	2.90	0.75; 5.04	6.20	2.36; 10.04
2004	13.2	8.8; 17.6	10.4	5.4; 15.3	5.36	2.55; 8.17	2.23	-0.29; 4.76
2005	13.4	8.9; 17.8	17.1	10.5; 23.7	6.41	3.45; 9.37	7.69	3.34; 12.04
2006	16.1	11.3; 21.0	18.1	11.7; 24.4	6.61	3.37; 9.85	8.50	3.88; 13.13
2007	14.5	10.0; 19.0	19.6	13.1; 26.1	5.53	2.82; 8.24	5.69	2.17; 9.22
2008	17.0	12.3; 21.8	16.0	10.2; 21.9	8.15	4.82; 11.48	8.15	3.88; 12.42
2009	15.0	10.7; 19.3	19.0	12.9; 25.1	4.43	2.11; 6.76	8.95	4.56; 13.34
2010	17.5	12.9; 22.0	15.6	10.3; 20.9	5.40	2.91; 7.90	6.22	2.84; 9.60
2011	15.6	11.3; 19.8	16.1	10.7; 21.5	3.78	1.73; 5.84	6.88	3.28; 10.48
2012	23.0	17.9; 28.2	23.3	16.8; 29.7	6.66	3.99; 9.32	9.24	5.08; 13.39
2013	19.9	15.2; 24.6	15.9	10.7; 21.0	6.38	3.65; 9.10	5.09	2.08; 8.10
2014	18.7	14.3; 23.2	18.5	13.0; 24.1	4.35	2.22; 6.48	3.95	1.50; 6.39
2015	21.5	16.6; 26.3	18.6	13.4; 23.7	5.17	2.78; 7.56	7.84	4.31; 11.36

5.2 Tendências

Ao serem analisadas as tendências de incidência e mortalidade para ambos os sexos, podemos observar tendências de crescimentos estáveis ao longo de toda série temporal. Em termos de incidência, a maior variação anual de porcentagem (APC) observada para as mulheres foi de 2,2 na faixa etária entre 45 a 64 anos e para todas as idades (IC-95% 0,7 – 3,6 e 0,9 – 3,5, respectivamente) (Figura 13 e Tabela 2). Ao se analisar o grupo 65 + anos, o APC ficou em 1,9 (IC-95% 0,1 – 3,8) (Figuras 13 e Tabela 2). Para os homens o maior APC (7,3) foi referente ao grupo etário situado entre 20 a 44 anos, com seu IC-95% variando entre 3,9 – 10,8 (Figuras 14 e Tabela 2).

Para as tendências de mortalidade foram utilizadas as faixas etárias de 45 a 64 anos, os maiores que 65 anos e todas as idades, visto que a incidência e consequentemente a mortalidade são muito menores nos mais jovens,

impossibilitando que o programa realize os cálculos de tendências. Isto ocorre porque para a suavização das flutuações das taxas, a variável dependente é transformada em escala logarítmica e, portanto, não é possível gerar linhas de tendência para taxas ajustadas de valor zero uma vez que este logaritmo não existe. Em relação às mulheres entre estes grupos etários estudados o APC variou entre 0,5 a 1,7, porém sem significância estatística (Figura 15 e Tabela 3). Para os homens a situação permaneceu semelhante, com APC variando entre -1,2 a 4,2, porém também sem significância estatística (Figuras 16 e Tabela 3).

Figura 13: Tendências de incidência para CCR no gênero feminino considerando as taxas ajustadas para os grupos etários de 20 a 44; 45 a 64; mais de 65 anos e todas as idades.

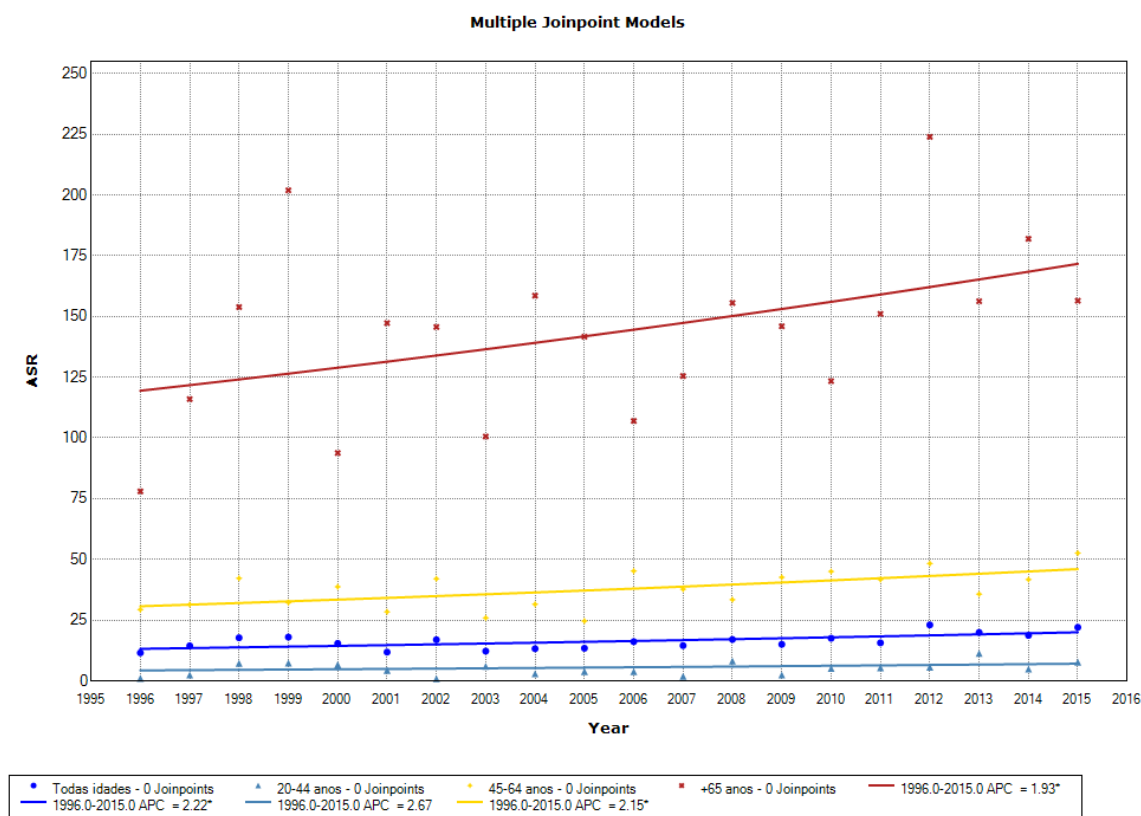


Figura 14: Tendências de incidência para CCR no gênero masculino considerando as taxas ajustadas para os grupos etários de 20 a 44; 45 a 64; mais de 65 anos e todas as idades.

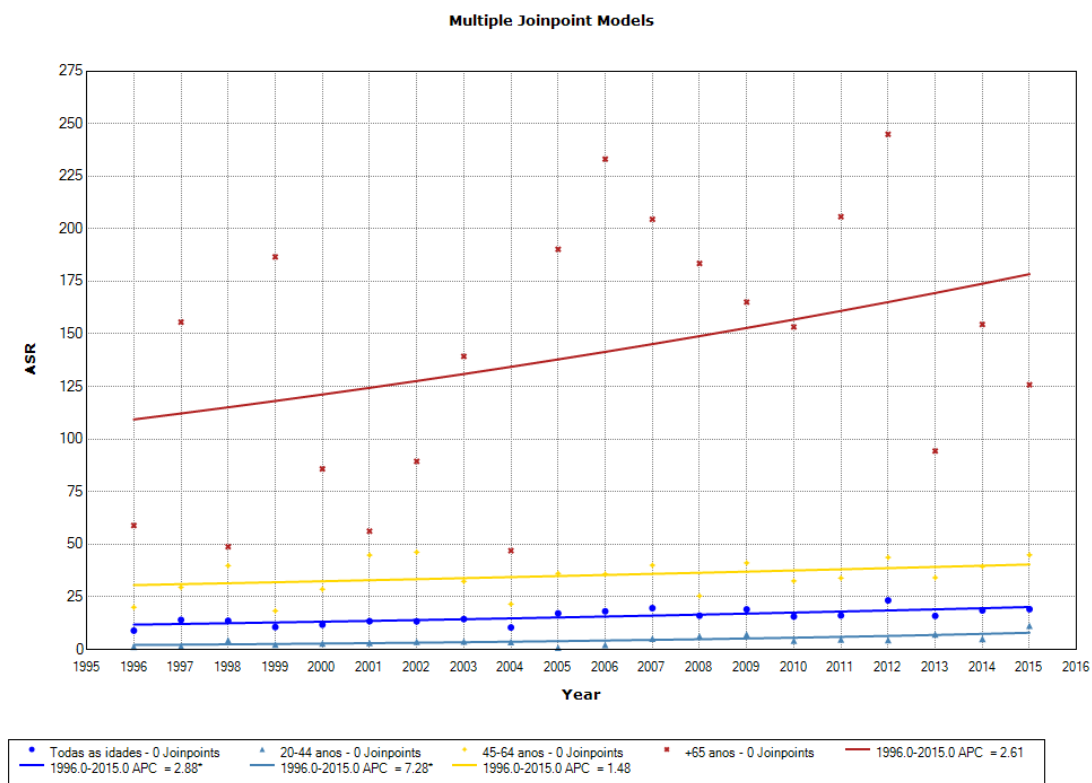


Figura 15: Tendências de mortalidade para CCR no gênero feminino considerando as taxas ajustadas para os grupos etários de 45 a 64; mais de 65 anos e todas as idades.

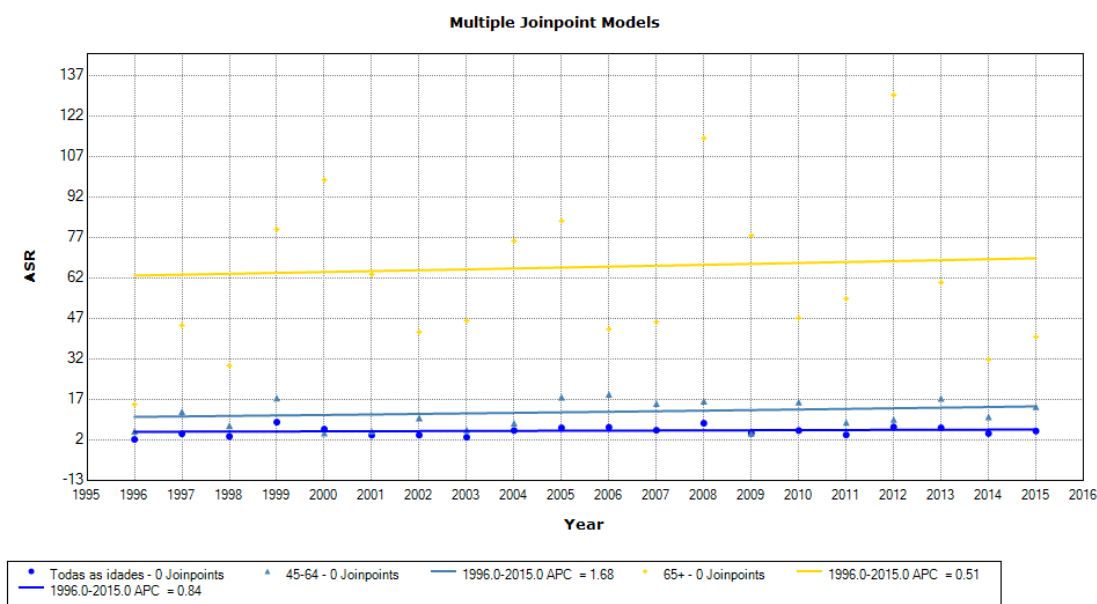


Figura 16: Tendências de mortalidade para CCR no gênero masculino considerando as taxas ajustadas para os grupos etários de 45 a 64; mais de 65 anos e todas as idades.

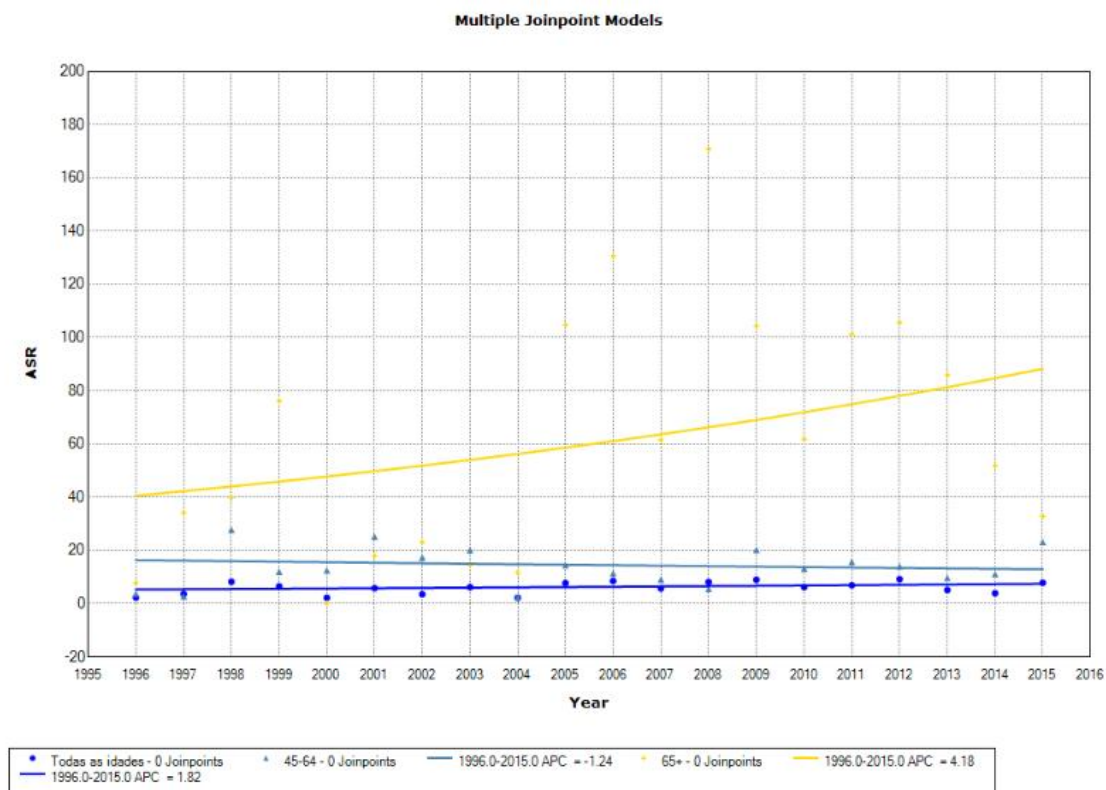


Tabela 2: Tendências de incidência para CCR no gênero feminino e masculino considerando as taxas ajustadas para os grupos etários de 20 a 44; 45 a 64; mais de 65 anos e todas as idades.

Variação percentual anual incidência feminina		
Idade	AAPC	IC 95%
Todas as idades	2.2*	0.9; 3.5
20-44 anos	2.7	-1.4; 6.9
45-64 anos	2.2*	0.7; 3.6
65+	1.9*	0.1; 3.8
Variação percentual anual incidência masculina		
Idade	AAPC	IC 95%
Todas as idades	2.9*	1.5; 4.3
20-44 anos	7.3*	3.9; 10.8
45-64 anos	1.5	-0.4; 3.4
65+	2.6	-1.1; 6.5

Tabela 3: Tendências de mortalidade para CCR no gênero feminino e masculino considerando as taxas ajustadas para os grupos etários de 45 a 64; mais de 65 anos e todas as idades.

Variação percentual anual mortalidade feminina		
Idade	AAPC	IC 95%
Todas as idades	0.8	-1.8; 3.5
45-64 anos	1.7	-2.1; 5.6
65+	0.5	-3.7; 4.9
Variação percentual anual mortalidade masculina		
Idade	AAPC	IC 95%
Todas as idades	1.8	-1.3; 5.0
45-64 anos	-1.2	-5.4; 3.1
65+	4.2	-4.7; 13.9

5.3 Geoprocessamento

Através da análise do mapa de calor de Kernel, pôde-se observar que entre os períodos estudados (1996/2002, 2003/2009, 2010/2015 e 1996/2015) houve pequenas variações espaciais (Figuras 17, 18, 19 e 20). No primeiro período as áreas com maior densidade corresponderam à região central e nordeste seguida de pequenos pontos esparsos na região norte e centro-sul da cidade (Figura 17). Ao se comparar com o segundo período, houve uma manutenção da densidade na região nordeste do município, com um aumento do *hotpoint* na região central (Figura 18). No terceiro período de análise, foi observada a manutenção da maior densidade na região nordeste, muito semelhante ao segundo período de estudo (Figura 19).

Desta forma, observa-se que a distribuição espacial entre os três períodos foi semelhante no que se refere à região nordeste, porém houve uma discreta migração da densidade entre o primeiro, segundo e terceiro períodos para a região central do município.

Figura 17: Mapa de Kernel avaliando a densidade de incidência entre os períodos de 1996 a 2002 no município de Aracaju/SE.

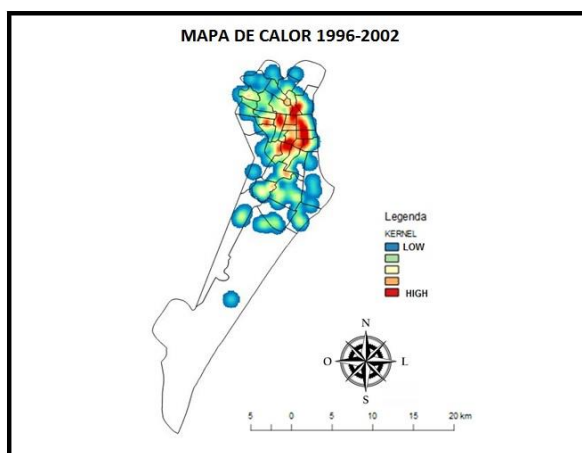


Figura 18: Mapa de Kernel avaliando a densidade de incidência entre os períodos de 2003 a 2009 no município de Aracaju/SE.

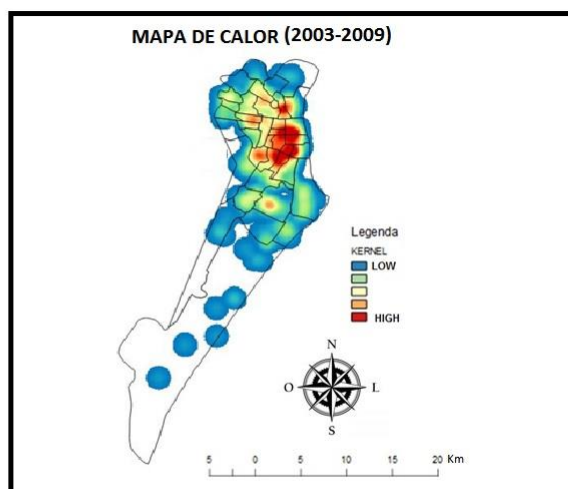


Figura 19: Mapa de Kernel avaliando a densidade de incidência entre os períodos de 2010 a 2015 no município de Aracaju/SE.

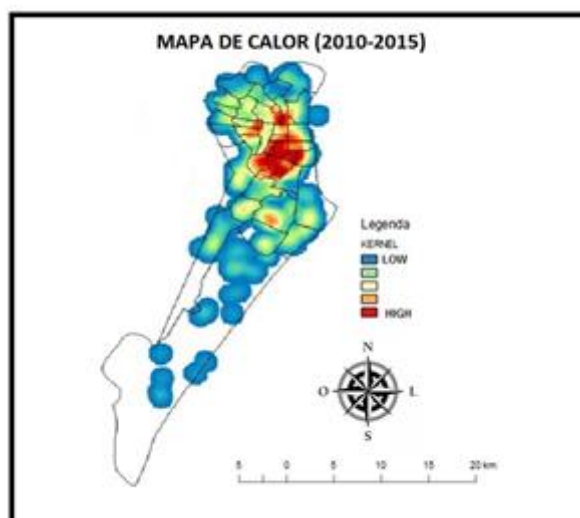
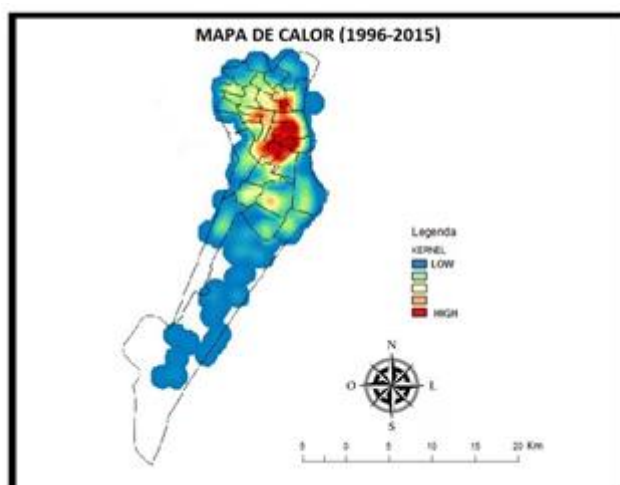


Figura 20: Mapa de Kernel avaliando a densidade de incidência entre os períodos de 1996 a 2015 no município de Aracaju/SE.



6 DISCUSSÃO

As tendências de incidência foram avaliadas por grupos etários, os quais respeitam as fases da vida. Para o sexo feminino e masculino houve um crescimento estável e constante na população estudada. Não foram observadas deflexões durante todo o período do estudo. Para o sexo feminino o APC calculado para todas as idades, entre 45 e 64 e maiores de 65 anos variou muito pouco. Para os homens, entre os mais jovens (20 a 44 anos), observou-se a maior mudança anual de crescimento. Por ser uma patologia de origem multifatorial, fatores como aumento do peso secundário a alterações nos padrões de dieta e estilo de vida sedentário podem estar contribuindo com esse aumento (World Cancer Research Fund, 2017). Em países com altíssimo IDH como os EUA, já está sendo observado um decréscimo nas taxas de incidência entre os maiores de 50 anos, porém um APC, crescente e constante de 2,7 (< 40 anos) e 1,7 (40 a 49 anos) (Ansa, 2018). Este fato, muito provavelmente ocorre devido às políticas de saúde pública com melhor aceitação do rastreamento pela população (Ansa, 2018). Como esta é uma patologia, em sua grande parte prevenível, estes rastreios reduzem a incidência entre os mais idosos, porém como se faz rastreamento de forma mais precoce, isto aumenta a incidência nos mais jovens (Wolf et al., 2018b). Siegel et al (Siegel et al., 2017) também observaram que entre as idades de 20 a 39 anos houve um crescimento de 1% a 2% ao ano do CCR.

Em relação à mortalidade, houve um crescimento progressivo tanto para as mulheres quanto para os homens com mais de 65 anos e entre 45 a 64 anos, porém sem significância estatística. Para os homens, o APC entre os maiores de 65 anos foi de 4,2, evidenciando uma maior mudança anual entre os sexos e os grupos etários estudados. Esta realidade corrobora o que a literatura vem mostrando para as regiões com IDH como o do Brasil (Arnold et al., 2016). As tendências de incidência e mortalidade vêm crescendo. Estas elevações estão também ocorrendo em outros países da América Latina e Ásia (Arnold et al., 2016). Este fato é refletido pela dificuldade de acesso à saúde, tendo como consequência estágios avançados ao diagnóstico (Gatta et al., 2000; Richards, 2009). Infraestrutura precária, ausência de rastreamento e tratamento adequados (CanTreat International, 2010), bem como comorbidades associadas à idade (Schmidt et al., 2011) também são fatores que contribuem para este aumento de mortalidade.

Na análise das informações oriundas do RCBP e SIM observa-se que no período estudado há uma maior proporção de casos incidentes e mortes entre as mulheres em relação aos homens (Figura 9). Este fato diferencia a realidade na população estudada dos resultados obtidos por Ansa et al (Ansa, 2018) , que ao avaliarem as informações do SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) observaram que durante o período entre 2000 e 2014 nos EUA essa patologia possuía uma representatividade semelhante entre os homens e mulheres. Esta diferença ocorre devido a relação entre homens e mulheres serem diferentes no que tange a estas duas regiões em estudo (IBGE, 2020c; Population Pyramid, 2020). No estado de Sergipe, referente ao censo de 2010, a relação homem:mulher foi de 1:1,16, enquanto nos Estados Unidos esta mesma relação para o período foi de 1:1,09, ambos para o grupo situado entre as idades maiores que 40 anos (IBGE, 2020c; Population Pyramid, 2020).

Ao serem analisadas as taxas de incidência no presente estudo, observa-se que para o gênero feminino e masculino houve uma variação da taxa ajustada para a população mundial semelhantes (Tabela 1). Estes valores intermediários encontrados ocorrem devido à transição epidemiológica observada em países com IDH não tão alto. Em todo o mundo, há variações das taxas de incidência e mortalidade. As maiores taxas de incidência estão em regiões com maior IDH, como exemplo: Austrália e Nova Zelândia (36,7 casos por 100 000); Europa (28,8 – 32,1 casos por 100 000); Ásia oriental (26,5 casos por 100 000) e América do Norte 26,2 casos por 100 000 (Mattiuzzi, Sanchis-gomar e Lippi, 2019). Nas regiões com IDH menor como África, Ásia central e sul, observam-se menores taxas de incidência (6,4 – 9.2 por 100 000 e 4.9 por 100 000, respectivamente) (Mattiuzzi, Sanchis-gomar e Lippi, 2019).

Em relação à taxa de mortalidade padronizada para a população mundial, para os homens e mulheres, foram observados um incremento em ambos, porém um pouco maior para os homens. Esse fato também é observado pelas informações ofertadas pela Organização Mundial de Saúde (WHO), onde houve um incremento no mundo da mortalidade pelo CCR entre os anos de 2000 a 2015 (Mattiuzzi, Sanchis-gomar e Lippi, 2019).

Ao ser avaliada a distribuição topográfica do CCR em relação a ambos os gêneros, o cólon esquerdo e o reto foram as localidades mais comuns (Figura 10). A relevância epidemiológica dessas informações se dá pelo fato dos locais mais

comuns serem acessados por retossigmoidoscopia flexível, podendo esta ser uma medida mais barata e efetiva no rastreio quando se trata de países econômica e socialmente menos desenvolvidos. Ahnen et al (Ahnen et al., 2014), através de seus dados publicados em 2014, observaram nos EUA, uma maior prevalência do CCR no cólon esquerdo e reto, principalmente nos mais jovens.

Para a razão mortalidade/incidência, analisando todas as idades, maiores de 65 anos e entre 45-64 anos, as medianas foram de 0,4 para os homens (em todas os grupos estudados) e 0,3, 0,4 e 0,3 para as mulheres, respectivamente. Se a sobrevida deste período for estimada através da função 1- Razão mortalidade/incidência (Asadzadeh Vostakolaei *et al.*, 2011), a sobrevida de cinco anos mediana do período estudado será de 60% para os homens em todas as faixas de idade e 70%, 60% e 70%, respectivamente para as mulheres. Estas informações são semelhantes às coletadas pelo SEER dos EUA onde observamos uma sobrevida de 5 anos de 61% (National Cancer Institute e Surveillance, Epidemiology, 2019).

Ao se pensar em subtipos histológicos e CCR, no estudo o adenocarcinoma contribuiu com aproximadamente 90% dos casos. Valores estes semelhantes ao descrito na literatura mundial e americana, onde mais de 90% dos CCR são adenocarcinomas (American Cancer Society, 2019). Como a maioria dos adenocarcinomas é de origem esporádica, medidas para rastreio se tornam efetivas, principalmente devido ao seu lento crescimento (Winawer et al., 1992).

A técnica de geoprocessamento com a utilização do Mapa de calor de Kernel evidenciou uma distribuição dos *hotpoints*, por todo o período do estudo, principalmente na região nordeste do município de Aracaju. Este resultado pode ter se dado, devido a uma boa parte dos bairros com maiores densidades populacionais, referentes ao censo de 2010, se situarem nesta região (Secretaria Municipal de Planejamento e Prefeitura Municipal de Aracaju, 2015). Ao se analisar os *hotpoints* tomando em consideração o censo de 2000, houve uma pequena modificação da densidade populacional dos bairros, sem muita modificação do padrão da distribuição da mesma (Secretaria Municipal de Planejamento e Prefeitura Municipal de Aracaju, 2015). Ao se avaliar a renda domiciliar mensal distribuída por bairros tendo como referência os dados do censo de 2010, observa-se que os bairros com maiores valores de renda mensal domiciliar estão inclusos nos *hotpoints* de todo o período estudado (1996 a 2015) (Secretaria Municipal de Planejamento e

Prefeitura Municipal de Aracaju, 2015). Isto corrobora a relação entre IDH mais elevado e maior incidência do CCR (INCA, 2018). Os bairros com menores rendas mensais também encontram-se nas áreas de *hotpoints* devido a sua proximidade com as áreas mais abastadas e, principalmente, devido à densidade populacional dos mesmos.

Assim, novos estudos com métodos que levem em consideração a distribuição irregular da população no espaço devem auxiliar em uma melhor avaliação. Futuros estudos com informações reavaliando os mesmos parâmetros, porém com referências de densidades populacionais referentes ao censo de 2020, serão importantes, pois observa-se que a densidade populacional na cidade de Aracaju encontra-se em constante mudança.

Diante do alto padrão dos dados obtidos neste estudo, os quais seguem a padronização IARC, corroborados pelo INCA, e a utilização de *softwares* aceitos pela comunidade científica mundial para a avaliação de tendências e geodistribuição, infere-se que medidas de saúde pública, como a utilização de colonoscopias, retossigmoidoscopias e pesquisa de sangue oculto nas fezes para rastreio a partir dos 45 anos podem ser necessárias. Mudanças comportamentais saudáveis como atividade física (Park, Wilkens, Haiman, et al., 2019; World Cancer Research Fund, 2017), controle de peso (Rawla, Sunkara e Barsouk, 2019; World Cancer Research Fund, 2017), dietas ricas em fibra (World Cancer Research Fund, 2017), redução do uso de álcool (Park, Wilkens, Setiawan, et al., 2019; World Cancer Research Fund, 2017) e tabaco (Rawla, Sunkara e Barsouk, 2019; World Cancer Research Fund, 2017) devem ser constantemente implementadas e incluídas na política de saúde pública local.

7 PONTOS FORTES

Este estudo apresenta uma longa série temporal (1996 – 2015).

Os dados são validados nacional e internacionalmente pelo INCA e IARC, respectivamente, sendo tomados como parâmetros: diagnóstico por verificação microscópica que foi de 94,8%; diagnóstico dado somente pelo Serviço de Declaração de Óbito, com apenas 3,5% dos casos e diagnóstico ofertado sem topografia definida (C80) com 1,6%.

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Em relação à aquisição das coordenadas geográficas para a realização do geoprocessamento, houve dificuldade de captação, principalmente nos casos mais antigos, onde os endereços não foram devidamente preenchidos. Com isso, houve uma pequena perda de 7%.

Para os cálculos de mortalidade, as informações obtidas foram liberadas pelo SIM. Sabe-se que o preenchimento das declarações de óbito depende do declarante, o que pode prejudicar as conclusões, subestimando os resultados. Porém, as informações, das quais dispomos são as oficiais. Melhoras no preenchimento das declarações de óbito, no que tange o câncer, estão ocorrendo e são indispensáveis para o seu correto monitoramento (Conceição, Boing e Peres, 2014).

9 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

As taxas de incidência vêm crescendo de forma constante no município de Aracaju, sendo compatível com regiões de IDH semelhantes. São observadas diferenças na velocidade de crescimento entre os sexos e a idade. Tanto em relação a incidência, quanto a mortalidade as proporções são maiores para as mulheres. A variação anual de porcentagem entre os homens mais jovens chama a atenção, evidenciando que esta patologia vem seguindo uma evolução de ascensão já conhecida nos países com maior IDH, muito provavelmente devido às mudanças de estilo de vida, sedentarismo e sobrepeso. Já em relação à mortalidade observa-se uma estabilidade. Em relação à topografia, o cólon esquerdo e o reto são os mais comuns, sendo o adenocarcinoma o subtipo histológico mais encontrado. A razão mortalidade/incidência variou entre 0,3 e 0,4.

Tem-se como perspectiva, após a discussão com gestores locais sobre a realidade encontrada em relação ao CCR em determinadas áreas da cidade de Aracaju, a instituição de medidas para rastreio como retossigmoidoscopias flexíveis a cada 5 anos e teste de sangue oculto nas fezes anuais, pois são menos dispendiosos. Posteriormente, novos estudos epidemiológicos poderão ser realizados a fim de avaliar qual o impacto que houve, em termos de saúde pública, após a implantação deste tipo de rastreio. Além disto, novos estudos avaliando as possíveis causas do aumento da incidência do CCR entre os jovens nesta área deverão ser realizados.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHNEN, D. J.; WADE, S. W.; JONES, W. F.; SIFRI, R.; SILVEIRAS, J. M.; GREENAMYER, J.; GUIFFRE, S.; AXILBUND, J.; SPIEGEL, A.; YOU, Y. N. The Increasing Incidence of Young-Onset Colorectal Cancer: A Call to Action. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 89, n. 2, p. 216–224, 2014.

ALLISON, J. E. *et al.* Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: Update on performance characteristics. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 99, n. 19, p. 1462–1470, 2007.

ALMEIDA, L.; TAIMARA SANTOS, B.; PEREIRA PRATES, R.; LEMOS LEÃO, L.; JOVÂNIA PEREIRA, É.; SANTOS SILVA, V.; KAROLINE SOARES FARIAS, P. Alimentação como fator de risco para câncer de intestino em universitários. **Revista Brasileira em promoção da Saúde**, v. 30, n. 1, p. 72–78, 2017.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **What Is Colorectal Cancer?** Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html>>. Acesso em: 5 dez. 2019.

ANDERSEN, N. N.; JESS, T. Has the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease decreased? **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 43, p. 7561–7568, 2013.

ANSA, B. E. Evaluation of Colorectal Cancer Incidence Trends in the United States (2000 – 2014). **J. Clin. Med.**, v. 7, n. 22, p. 1–12, 2018.

ARNOLD, M.; SIERRA, M. S.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. **BMJ Gut**, p. 1–9, 2016.

ASADZADEH VOSTAKOLAEI, F.; KARIM-KOS, H. E.; JANSSEN-HEIJNEN, M. L. G.; VISSER, O.; VERBEEK, A. L. M.; KIEMENEY, L. A. L. M. The validity of the mortality to incidence ratio as a proxy for site-specific cancer survival. **European Journal of Public Health**, v. 21, n. 5, p. 573–577, 2011.

BALLARD-BARBASH, R.; SCHAT, A.; ALBANES, D.; SCHIFFMAN, M. H.; KREGER, B. E.; KANNEL, W. B.; ANDERSON, K. M.; HELSEL, W. E. Physical Activity and Risk of Large Bowel Cancer in the Framingham Study1. p. 3610–3614, 1990.

BATTY, G. D.; SHIPLEY, M. J.; JARRETT, R. J.; BREEZE, E.; MARMOT, M. G.; SMITH, G. D. Obesity and overweight in relation to organ-specific cancer

mortality in London (UK): Findings from the original Whitehall study. **International Journal of Obesity**, v. 29, n. 10, p. 1267–1274, 2005.

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

BOTTERI, E.; IODICE, S.; BAGNARDI, V.; RAIMONDI, S.; LOWENFELS, A. B.; MAISONNEUVE, P. Smoking and Colorectal Cancer. **Jama**, v. 300, n. 23, p. 2765, 2008.

BOTTERI, E.; IODICE, S.; RAIMONDI, S.; MAISONNEUVE, P.; LOWENFELS, A. B. Cigarette Smoking and Adenomatous Polyps: A Meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 134, n. 2, p. 388–395, 2008.

BOURSI, B.; SELLA, T.; LIBERMAN, E.; SHAPIRA, S.; DAVID, M.; KAZANOV, D.; ARBER, N.; KRAUS, S. The APC p.I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. **European Journal of Cancer**, v. 49, n. 17, p. 3680–3685, 2013.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

BRAY, F.; PARKIN, D. M. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods. Part I: Comparability, validity and timeliness. **European Journal of Cancer**, v. 45, n. 5, p. 747–755, 2009.

BRIDGES HILL, L.; O'CONNELL, J. B.; KO, C. Y. Colorectal cancer: Epidemiology and health services research. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 15, n. 1, p. 21–37, 2006.

BUCHANAN, D. D. *et al.* Risk factors for colorectal cancer in patients with multiple serrated polyps: A cross-sectional case series from genetics clinics. **PLoS ONE**, v. 5, n. 7, p. 1–7, 2010.

CANTREAT INTERNATIONAL. Scaling up cancer diagnosis and treatment in developing countries: what can we learn from the HIV/AIDS epidemic? **Annals of Oncology**, v. 21, p. 680–682, 2010.

CARR, P. R.; WEIGL, K.; JANSEN, L.; WALTER, V.; ERBEN, V.; CHANG-CLAUDE, J.; BRENNER, H.; HOFFMEISTER, M. Healthy Lifestyle Factors

Associated With Lower Risk of Colorectal Cancer Irrespective of Genetic Risk. **Gastroenterology**, v. 155, n. 6, p. 1805- 1815.e5, 2018.

CHAN, D. S. M.; LAU, R.; AUNE, D.; VIEIRA, R.; GREENWOOD, D. C.; KAMPMAN, E.; NORAT, T. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: Meta-analysis of prospective studies. **PLoS ONE**, v. 6, n. 6, 2011.

CROSS, A. J.; FERRUCCI, L. M.; RISCH, A.; GRAUBARD, B. I.; WARD, M. H.; PARK, Y.; HOLLENBECK, A. R.; SCHATZKIN, A.; SINHA, R. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: An investigation of potential mechanisms underlying this association. **Cancer Research**, v. 70, n. 6, p. 2406–2414, 2010.

CONCEIÇÃO, M. B. M.; BOING, A. F.; PERES, K. G. Time trends in prostate cancer mortality according to major geographic regions of Brazil: an analysis of three decades. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 3, p. 559–566, 2014.

DIAS, A. P. T. P.; GOLLNER, A. M.; TEIXEIRA, M. T. B. Câncer Colorretal Rastreamento, prevenção e controle. **HU rev, Juiz de Fora**, v. 33, n. 4, p. 125–131, 2007.

EDWARDS, B. K. *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. **Cancer**, v. 116, n. 3, p. 544–573, 2010.

EISENHARDT, M. Avaliação Das Características Clínicas E Epidemiológicas E Sobrevida Global De Pacientes Portadores De Câncer Colorretal. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 3, n. 4, p. 112–116, 2014.

ELEUTÉRIO, J.; CAVALCANTE, L. R.; GONÇALVES, A. K. S.; ELEUTÉRIO, R. M. N.; GIRALDO, P. C. Prevalence of high-risk HPV and atypia in liquid-based cytology of cervical and intra-anal specimens from kidney-transplanted women. **Diagnostic Cytopathology**, v. 47, n. 8, p. 783–787, 2019.

ELMUNZER, B. J.; HAYWARD, R. A.; SCHOENFELD, P. S.; SAINI, S. D.; DESHPANDE, A.; WALJEE, A. K. Effect of Flexible Sigmoidoscopy-Based Screening on Incidence and Mortality of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **PLoS Medicine**, v. 9, n. 12, p. 1–10, 2012.

FEDIRKO, V. *et al.* Alcohol drinking and colorectal cancer risk: An overall and dose-Response meta-analysis of published studies. **Annals of Oncology**, v. 22, n. 9,

p. 1958–1972, 2011.

GATTA, G. *et al.* Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe : a EURO CARE high resolution study. **BMJ Gut**, v. 47, p. 533–538, 2000.

GIOVANNUCCI, E. Insulin and colon cancer. **Cancer Causes Control**, v. 6, n. 2, p. 164–179, 1995.

GIOVANNUCCI, E.; RIMM, E. B.; ASCHERIO, A.; STAMPFER, M. J.; COLDITZ, G. A.; WILLETT, W. C. Alcohol, low-methionine-low-folate diets, and risk of colon cancer in men. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 87, n. 4, p. 265–273, 1995.

GIOVANNUCCI, E.; RIMM, E. B.; STAMPFER, M. J.; COLDITZ, A.; ASCHERIO, A.; KEARNEY, J.; WILLETT, W. C. A Prospective Study of Cigarette Smoking. v. 86, n. 3, p. 183–191, 1994.

HABR-GAMA, A. Câncer colorretal - A importância de sua prevenção. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 42, n. 1, p. 2–3, 2005.

HELENA, F. G. S. HELENA, 2017. **Amrigs**, p. 76–83, 2017.

HERRINTON, L. J.; LIU, L.; LEVIN, T. R.; ALLISON, J. E.; LEWIS, J. D.; VELAYOS, F. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. **Gastroenterology**, v. 143, n. 2, p. 382–389, 2012.

HILL, M. M.; MOURTZAKIS, M. Doi: 10.1113/jp277648. **The Journal of Physiology**, v. 61, n. 7, p. 1–19, 2019.

INCA. **Estimativa Incidência de Câncer no Brasil - Biênio 2018-2019**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2018. v. 1

INCA. **Estimativa/2020. Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2019a.

INCA. **Atlas On-line de Mortalidade**. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo08/consultar.xhtml>>. Acesso em: 14 set. 2019b.

INCA. **Estatísticas de Câncer**. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em 23/06/2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **IBGE | Cidades@| Sergipe | Aracaju | Panorama**. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/se/aracaju/panorama>>. Acesso em: 17 jul. 2020a.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Population**

Estimates | **IBGE.** Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/en/statistics/social/population/18448-populationestimates.html?=&t=downloads>. Acesso em: 21 jan. 2020b.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Sinopse do censo demográfico 2010 - Sergipe.** Disponível em: https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?uf=28&dados=26#topo_piramide. Acesso em: 27 jun. 2020c.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Colorectal cancer-Globocan 2018.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today>.

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

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

JOINPOINT REGRESSION PROGRAM, VERSION 4.7.0.0 . **Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute**, Feb 2019.

KARAHALIOS, A.; ENGLISH, D. R.; SIMPSON, J. A. Weight change and risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. **American Journal of Epidemiology**, v. 181, n. 11, p. 832–845, 2015.

KARSA, L. VON *et al.* European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication. **Endoscopy**, v. 45, n. 1, p. 51–59, 2013.

KIM, H. J.; FAY, M. P.; FEUER, E. J.; MIDTHUNE, D. N. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. (Erratum in: Stat Med 2001;20: 655). **Stat Med**, v. 19, n. 3, p. 335–351, 2000.

KOSTIC, A. D. *et al.* Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. **Genome Research**, v. 22, n. 2, p. 292–298, 2012.

LEJEUNE, C.; GLEUT, K. LE; COTTET, V.; GALIMARD, C.; DURAND, G.; DANCOURT, V.; FAIVRE, J. The cost-effectiveness of immunochemical tests for colorectal cancer screening. **Digestive and Liver Disease**, v. 46, n. 1, p. 76–81,

2014.

LEVIN, B. *et al.* Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008 CA A Cancer Journal for Clinicians. **J Clin**, v. 58, n. March, p. 130–160, 2008.

LISA HARNACK, DAVID R. JACOBS, JR., KRISTIN NICODEMUS, DEANN LAZOVICH, KRISTIN ANDERSON, AND A. R. F. Relationship of Folate, Vitamin B-6, Vitamin B-12, and Methionine Intake to Incidence of Colorectal Cancers. **Nutricion and cancer**, n. 783016864, 2002.

LOCONTE, N. K.; BREWSTER, A. M.; KAUR, J. S.; MERRILL, J. K.; ALBERG, A. J. Alcohol and cancer: A statement of the American society of clinical oncology. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 1, p. 83–93, 2018.

LYNCH, H. T.; SMYRK, T. C.; WATSON, P.; LANSPA, S. J.; LYNCH, J. F.; LYNCH, P. M.; CAVALIERI, R. J.; BOLAND, C. R. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: An updated review. **Gastroenterology**, v. 104, n. 5, p. 1535–1549, 1993.

MALTA, D. C.; BERNAL, R. T. I.; LIMA, M. G.; ARAÚJO, S. S. C. DE; SILVA, M. M. A. DA; FREITAS, M. I. DE F.; BARROS, M. B. DE A. Doenças crônicas não transmissíveis e a utilização de serviços de saúde: análise da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil. **Rev Saude Publica**, v. 51, n. 1, p. 1–10, 2017.

MANG, T.; MAIER, A.; PLANK, C.; MUELLER-MANG, C.; HEROLD, C.; SCHIMA, W. Pitfalls in Multi-Detector Row CT Colonography: A Systematic Approach 1 LEARNING OBJECTIVES FOR TEST 4 CME FEATURE. p. 431–454, 2007.

MARLEY, A. R.; HONGMEI, N. Epidemiology of colorectal cancer. **Int J Mol Epidemiol Genet**, v. 7, n. 3, p. 105–114, 2016.

MATTIUZZI, C.; SANCHIS-GOMAR, F.; LIPPI, G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. **Ann Transl Med**, v. 7, n. 21, p. 3–7, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Série: Capacitação e atualização em geoprocessamento em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Caderno de Atenção Primária (Rastreamento)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. v. 29

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel Brasil 2011. Série G: Estatística e Informação em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

MORRISON, D. S.; BATTY, G. D.; KIVIMAKI, M.; SMITH, G. D.; MARMOT,

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

NATIONAL CANCER INSTITUTE; SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND E. RESULTS PROGRAM. **SEER Cancer Statistics Review 1973-1995 - Previous Version - SEER Cancer Statistics**. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/archive/csr/1973_1995/>. Acesso em: 21 jan. 2020.

OMRAN A. R. . The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. **Milbank Memorial Fund Quarterly**, v. 29, p.509-538, 1971.

PARK, S. Y.; WILKENS, L. R.; HAIMAN, C. A.; MARCHAND, L. LE. Physical activity and colorectal cancer risk by sex, race/ethnicity, and subsite: The multiethnic cohort study. **Cancer Prevention Research**, v. 12, n. 5, p. 315–325, 2019.

PARK, S. Y.; WILKENS, L. R.; SETIAWAN, V. W.; MONROE, K. R.; HAIMAN, C. A.; MARCHAND, L. LE. Alcohol Intake and Colorectal Cancer Risk in the Multiethnic Cohort Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 188, n. 1, p. 67–76, 2019.

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, 2008.

PASSANHA, A. Efeito da ingestão de gorduras e carne vermelha sobre o desenvolvimento do câncer colorretal Efeito da ingestão de gorduras e carne vermelha sobre o desenvolvimento do câncer colorretal Effect of fats and red meat intake on the development. **Nutrição Brasil**, n. January 2016, 2012.

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

POPULATION PYRAMID. **Pirâmides Populacionais do Mundo desde 1950 até 2100**. Disponível em: <<https://www.populationpyramid.net/pt/estados-unidos/2010/>>. Acesso em 27/06/2020.

PRAUD, D.; ROTA, M.; REHM, J.; SHIELD, K.; ZATOŃSKI, W.; HASHIBE, M.; VECCHIA, C. LA; BOFFETTA, P. Cancer incidence and mortality attributable to alcohol consumption. **International Journal of Cancer**, v. 138, n. 6, p. 1380–1387, 2016.

QGIS. **Index of /downloads**. Disponível em: <<https://qgis.org/downloads/>>. Acesso em: 21 jan. 2020.

QUINTERO, E. *et al.* Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. **New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 8, p. 697–706, 2012.

RAWLA, P.; SUNKARA, T.; BARSOUK, A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. **Przegląd Gastroenterologiczny**, v. 14, n. 2, p. 89–103, 2019.

REX, D. K.; JOHNSON, D. A.; ANDERSON, J. C.; SCHOENFELD, P. S.; BURKE, C. A.; INADOMI, J. M. American college of gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008. **American Journal of Gastroenterology**, v. 104, n. 3, p. 739–750, 2009.

RICHARDS, M. A. The size of the prize for earlier diagnosis of cancer in England. **British Journal of Cancer**, v. 101, n. S2, p. S125–S129, 2009.

ROZEN, P.; NAIMAN, T.; STRUL, H.; TAUSKY, P.; KARMINSKY, N.; SHOMRAT, R.; SAMUEL, Z.; YARON, Y.; ORR-URTREGER, A. Clinical and screening implications of the I1307K adenomatous polyposis coli gene variant in Israeli Ashkenazi Jews with familial colorectal neoplasia: Evidence for a founder effect. **Cancer**, v. 94, n. 10, p. 2561–2568, 2002.

SANTOS, A. P. DOS; CARDOZA, L. M. S.; SIBIM, A. C.; GAMARRA, C. J. Tendência da Mortalidade por Câncer Colorretal no Estado do Paraná e no Município de Foz do Iguaçu, 1980 a 2013. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 63, n. 2, p. 87–93, 2019.

SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; E SILVA, G. A.; MENEZES, A. M.; MONTEIRO, C. A.; BARRETO, S. M.; CHOR, D.; MENEZES, P. R. Chronic non-communicable diseases in Brazil: Burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949–1961, 2011.

SECRETAN, B. L.; PH, D.; SCOCCIANI, C.; PH, D.; LOOMIS, D.; PH, D. Specific Report Body Fatness and Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 8, 2016.

SECRETARIA MUNICIPAL DE PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO; PREFEITURA MUNICIPAL DE ARACAJU. **Anuário estatístico 2015**, 2015.

SEGI, M. **Cancer mortality for selected sites in 24 countries**. Cancer

mortality for selected sites in twenty four countries., 1969.

SIEBER, O. M. *et al.* Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 9, p. 791–799, 2003.

SIEGEL, R. L.; FEDEWA, S. A.; ANDERSON, W. F.; MILLER, K. D.; MA, J.; ROSENBERG, P. S.; JEMAL, A. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974-2013. **JNCI J Natl Cancer Inst**, v. 109, p. 27–32, 2017.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 1, p. 7–30, 2018.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2019: {Cancer} {Statistics}, 2019. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 69, n. 1, p. 7–34, 2019.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2020. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 70, n. 1, p. 7–30, 2020.

SILVA, A. C.; VENS, E. A.; HARA, A. K.; FLETCHER, J. G.; FIDLER, J. L.; JOHNSON, C. D. Evaluation of benign and malignant rectal lesions with CT colonography and endoscopic correlation. **Radiographics**, v. 26, n. 4, p. 1085–1099, 2006.

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

UMAR, A. *et al.* Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 96, n. 4, p. 261–268, 2004.

VASEN, H. F. A.; WATSON, P.; MECKLIN, J. P.; LYNCH, H. T. New Clinical Criteria for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Definition of HNPCC. **Gastroenterology**, v. 116, p. 1453–1456, 1999.

WALLACE, K. *et al.* The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 18, n. 8, p. 2310–2317, 2009.

WINAWER, S. *et al.* Triagem do câncer colorretal. **WGO Practice Guidelines**, p. 1–19, 2007.

WINAWER, S. J. *et al.* The national polyp study design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps. **Cancer**, v. 70, n. 3 S, p. 1236–1245, 1992.

WOLF, A. M. D. *et al.* Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 4, p. 250–281, 2018a.

WOLF, A. M. D. *et al.* Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 4, p. 250–281, 2018b.

WORLD CANCER RESEARCH FUND, A. I. FOR C. R. **Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer: Continuous Update Project 2017**. London: World Canecr Research Fund, 2017.

YUHARA, H.; STEINMAUS, C.; COHEN, S. E.; CORLEY, D. A.; TEI, Y.; BUFFLER, P. A. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer. **American Journal of Gastroenterology**, v. 106, n. 11, p. 1911–1921, 2011.

ANEXO A:

Carta de submissão

De: Scientific Reports <srep@nature.com>
 Enviado: quinta-feira, 2 de abril de 2020 17:13
 Para: Alex Rodrigues Moura
 Assunto: Receipt of Manuscript "Trends in the..."

****COVID 19 and impact on peer review****

As a result of the significant disruption that is being caused by the COVID-19 pandemic we are very aware that many researchers will have difficulty in meeting the timelines associated with our peer review process during normal times. Please do let us know if you need additional time. Our systems will continue to remind you of the original timelines but we intend to be highly flexible at this time.

Ref. Submission ID 44dea585-486b-4b9f-86ec-959981ae4815

Dear Dr Moura,

Thank you for submitting your manuscript to Scientific Reports.

Your manuscript is now at our initial Quality Check stage, where we look for adherence to the journal's submission guidelines, including any relevant editorial and publishing policies. If there are any points that need to be addressed prior to progressing we will send you a detailed email. Otherwise, your manuscript will proceed into peer review.

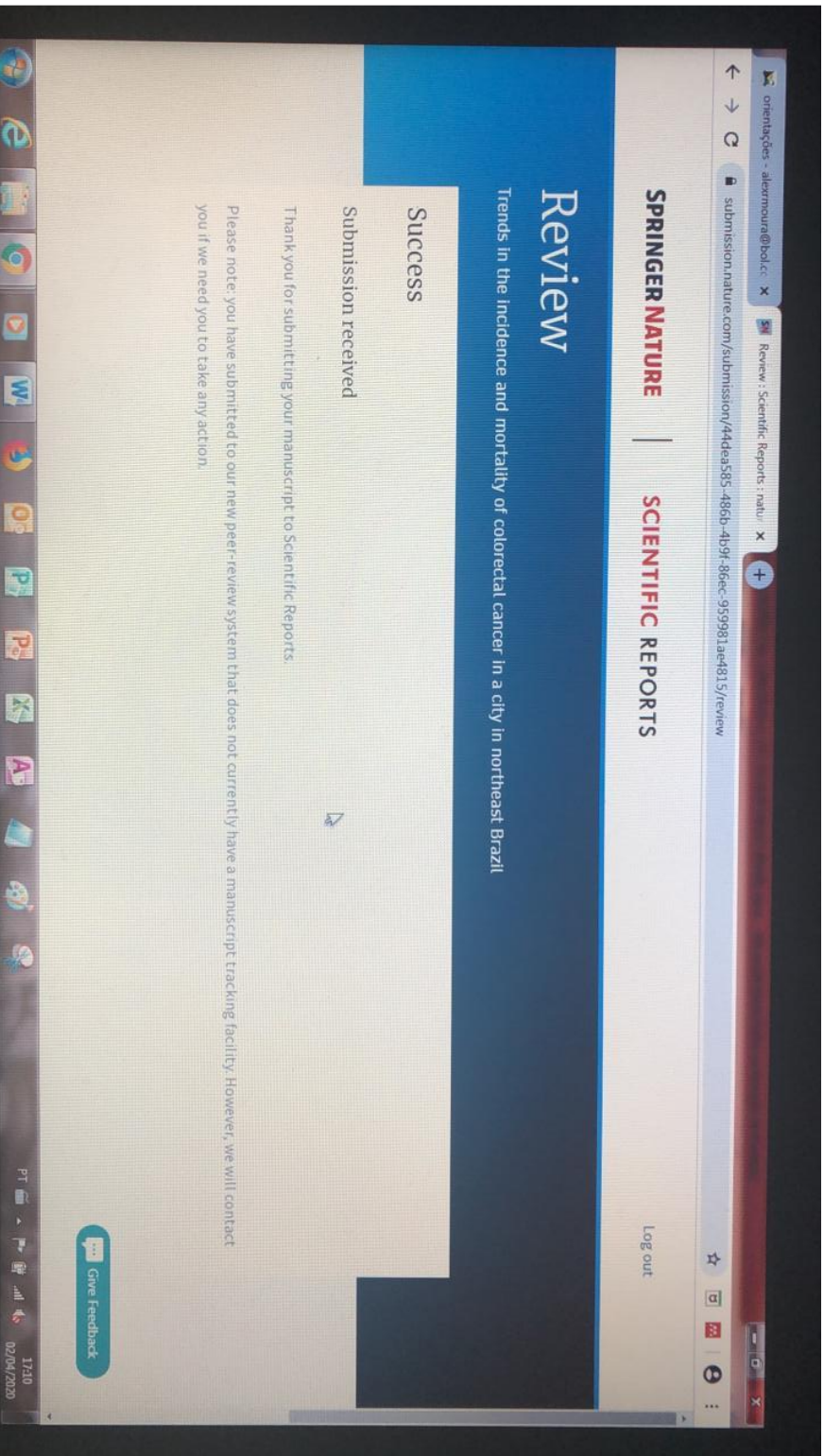
Please note you have submitted to a new peer review system which does not yet offer the ability to track your manuscript status.

Kind regards,

Peer Review Advisors
 Scientific Reports

—

Springer Nature offers an open access support service to make it easier for our authors to discover and apply for APC funding. For further information please visit <http://www.springernature.com/gp/open-research/funding>



ANEXO B:

Manuscrito

Trends in the incidence and mortality of colorectal cancer in a city in northeast Brazil

Authors

Alex Rodrigues Moura^{2,3}, Adriane Dórea Marques^{2,3}, Mylena Santos Dantas³, Érika de Abreu Costa Brito^{2,3}, Marcela Sampaio Lima^{2,3}, Hianga Fayssa Fernandes Siqueira², Angela Maria da Silva^{2,3}, Ana Carolina Ribeiro Lisboa^{2,3}, Marco Antonio Prado Nunes^{2,3}, Carlos Anselmo Lima^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4269-7320>

¹Aracaju Cancer Registry, Aracaju, Sergipe, Brazil. ²Health Sciences Graduate Program, Aracaju, Sergipe, Brazil. ³University Hospital/EBSERH/Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil. Correspondence and requests for materials should be addressed to A.R.M.(email: alex.moura@ebserh.gov.br)

Author Contributions

Conception and design: A.R.M. and C.A.L.; analysis and interpretation of data: A.R.M., C.A.L., M.S.L. and A.D.M.; drafting of the article: A.R.M., E.A.C.B., H.F.F.S., A.D.M., A.C.R.L., M.A.P.N. and M.S.D.; critical revision of the article: C.A.L., A.M.S. and E.A.C.B.; final approval of the article: C.A.L., A.M.S., M.A.P.N.

ABSTRACT

Brazil is undergoing an epidemiological transition. Colorectal and anal cancer (CRC), the third most common type of malignant neoplasia, has increased in incidence and mortality. **Objectives:** To describe the trends in the incidence and mortality of this pathology in the city of Aracaju, Sergipe State, Brazil, between 1996 and 2014 through statistical analysis using the Joinpoint Regression Program 4.7.0.0.; identify its geographical distribution in the municipality. **Results:** A total of 1,307 cases and 449 deaths of CRC over the study period were included. Men comprised 38.6% of the sample, and women comprised 61.4%. The mortality rate was 41.2% for men and 58.8% for women. In the 20- to 44-year age group for males, there was a significant increasing trend in CRC incidence. For women, the increasing trend with the greatest annual variation was observed among the older age group (+65 years). Regarding mortality, the highest trend with statistical significance was found for males over 65 years. The adjusted incidence rates for both sexes combined ranged from 8.9 to 23.3/100,000, and the mortality rates ranged from 2.1 to 9.2/100,000. The risk of death after diagnosis averaged 34.6%. **Conclusion:** The incidence and mortality of CRC has been increasing steadily in Aracaju.

Keywords: colorectal neoplasias, incidence, mortality, demography

ANEXO C:

Normas da Revista:

Submission guidelines

- [Cover letter](#)
- [Format of manuscripts](#)
- [Methods](#)
- [References](#)
- [Acknowledgements](#)
- [Author contributions](#)
- [Competing interests](#)
- [Data availability](#)
- [Supplementary information](#)
- [Figure legends](#)
- [Tables](#)
- [Equations](#)
- [General figure guidelines](#)
- [Figures for peer review](#)
- [Figures for publication](#)
- [Statistical guidelines](#)
- [Chemical and biological nomenclature and abbreviations](#)
- [Gene nomenclature](#)
- [Characterisation of chemical and biomolecular materials](#)

Format of articles

Scientific Reports publishes original research in one format, Article. In most cases, we do not impose strict limits on word count or page number. We do, however, strongly encourage authors to write concisely and to adhere to the guidelines below.

Articles should ideally be no more than 11 typeset pages in length. As a guide, the main text (not including Abstract, Methods, References and figure legends) should be no more than 4,500 words. The maximum Article title length is 20 words. The Abstract — which must be no more than 200 words long and contain no references — should serve both as a general introduction to the topic and as a brief, non-technical summary of the main results and their implications.

For the main body of the text, there are no explicit requirements for section organization. According to the authors' preference, the text may be organized as

best suits the research. As a guideline and in the majority of cases, however, we recommend that you structure your manuscript as follows:

- Introduction
- Results (with subheadings)
- Discussion (without subheadings)
- Methods

A specific order for the main body of the text is not compulsory and, in some cases, it may be appropriate to combine sections. Figure legends are limited to 350 words. As a guideline references should be limited to 60 (this is not strictly enforced). Footnotes should not be used.

We suggest that Articles contain no more than 8 display items ([figures](#) and/or [tables](#)). In addition, a limited number of uncaptioned molecular structure graphics and numbered mathematical equations may be included if necessary. To enable typesetting of papers, the number of display items should be commensurate with the word length — we suggest that for Articles with less than 2,000 words, no more than 4 figures/tables should be included. Please note that schemes are not used and should be presented as figures.

Authors must provide a competing interests statement within the manuscript file.

Submissions should include a cover letter, a manuscript text file, individual figure files and optional supplementary information files. For first submissions (i.e. not revised manuscripts), authors may incorporate the manuscript text and figures into a single file up to 3 MB in size; the figures may be inserted in the text at the appropriate positions or grouped at the end. Supplementary information should be combined and supplied as a single separate file, preferably in PDF format.

The following file types can be uploaded for Article text:

- txt, doc, docx, tex, (pdf [first submissions only])*

*We are unable to accept PDF files for article text for revised manuscripts.

A [submission template](#) is available in the [Overleaf](#) template gallery to help you prepare a LaTeX manuscript within the *Scientific Reports* formatting criteria.

Scientific Reports is read by scientists from diverse backgrounds. In addition, many are not native English speakers. Authors should, therefore, give careful thought to how their findings may be communicated clearly. Although a shared basic

knowledge of science may be assumed, please bear in mind that the language and concepts that are standard in one field may be unfamiliar to non-specialists. Thus, technical jargon should be avoided and clearly explained where its use is unavoidable.

Abbreviations, particularly those that are not standard, should also be kept to a minimum. Where unavoidable, abbreviations should be defined in the text or legends at their first occurrence, and abbreviations should be used thereafter. The background, rationale and main conclusions of the study should be clearly explained. Titles and abstracts, in particular, should be written in language that will be readily intelligible to any scientist. We strongly recommend that authors ask a colleague with different expertise to review the manuscript before submission, in order to identify concepts and terminology that may present difficulties to non-specialist readers.

The format requirements of *Scientific Reports* are described below.

Scientific Reports uses UK English spelling.

Cover letter

Authors should provide a cover letter that includes the affiliation and contact information for the corresponding author. Authors should briefly explain why the work is considered appropriate for *Scientific Reports*. Authors are asked to suggest the names and contact information for scientific reviewers and they may request the exclusion of certain referees. Finally, authors should indicate whether they have had any prior discussions with a *Scientific Reports* Editorial Board Member about the work described in the manuscript.

Format of manuscripts

In most cases, we do not impose strict limits on word counts and page numbers, but we encourage authors to write concisely and suggest authors adhere to the guidelines below. For a definitive list of which limits are mandatory please visit the [submission checklist page](#).

Articles should be no more than 11 typeset pages in length. As a guide, the main text (not including Abstract, Methods, References and figure legends) should be no more than 4,500 words. The maximum title length is 20 words. The Abstract (without heading) - which must be no more than 200 words long and contain no references - should serve both as a general introduction to the topic and as a brief, non-technical summary of the main results and their implications.

The manuscript text file should include the following parts, in order: a title page with author affiliations and contact information (the corresponding author should be identified with an asterisk). The main text of an Article can be organised in different ways and according to the authors' preferences, it may be appropriate to combine sections.

As a guideline, we recommend that sections include an Introduction of referenced text that expands on the background of the work. Some overlap with the Abstract is acceptable. This may then be followed by sections headed Results (with subheadings), Discussion (without subheadings) and Methods.

The main body of text must be followed by References, Acknowledgements (optional), Author Contributions (names must be given as initials), Additional Information (including a Competing Interests Statement), Figure Legends (these are limited to 350 words per figure) and Tables (maximum size of one page). Footnotes are not used.

For first submissions (i.e. not revised manuscripts), authors may choose to incorporate the manuscript text and figures into a single file up to 3 MB in size in either a Microsoft Word, LaTeX, or PDF format - the figures may be inserted within the text at the appropriate positions, or grouped at the end.

For revised manuscripts, authors should provide all textual content in a single file, prepared using either Microsoft Word or LaTeX. We do not accept PDF files for article text for revised manuscripts. Figures should be provided as individual files.

Supplementary Information should be combined and supplied as a separate file, preferably in PDF format. The first page of the Supplementary Information file should include the title of the manuscript and the author list.

Authors who do not incorporate the manuscript text and figures into a single file should adhere to the following: all textual content should be provided in a single file, prepared using either Microsoft Word or LaTeX; figures should be provided as individual files.

The manuscript file should be formatted as single-column text without justification. Pages should be numbered using an Arabic numeral in the footer of each page. Standard fonts are recommended and the 'symbols' font should be used for representing Greek characters.

TeX/LaTeX - Authors submitting LaTeX files may use the standard ‘article’ document class (or similar) or may use the `wlscirep.cls` file and [template provided by Overleaf](#). Non-standard fonts should be avoided; please use the default Computer Modern fonts. For the inclusion of graphics, we recommend `graphicx.sty`. Please use numerical references only for citations. Our system cannot accept .bib files. If references are prepared using BibTeX (which is optional), please include the .bbl file with your submission (as a ‘LaTeX supplementary file’) in order for it to be processed correctly; this file is included automatically in the zip file generated by Overleaf for submissions. Please see this [help article on Overleaf](#) for more details. Alternatively, ensure that the references (source code) are included within the manuscript file itself. As a final precaution, authors should ensure that the complete .tex file compiles successfully on their own system with no errors or warnings, before submission.

Manuscripts published in *Scientific Reports* are not subject to in-depth copy editing as part of the production process. Authors are responsible for procuring copy editing or language editing services for their manuscripts, either before submission, or at the revision stage, should they feel it would benefit their manuscript. Such services include those provided by our affiliates [Nature Research Editing Service](#) and [American Journal Experts](#). *Scientific Reports* authors are entitled to a 10% discount on their first submission to either of these services. To claim 10% off English editing from Nature Research Editing Service, click [here](#). To claim 10% off American Journal Experts, click [here](#). Please note that the use of an editing service is at the author's own expense, and in no way implies that the article will be selected for peer-review or accepted for publication.

Methods

Where appropriate, we recommend that authors limit their Methods section to 1,500 words. Authors must ensure that their Methods section includes adequate experimental and characterization data necessary for others in the field to reproduce their work. Descriptions of standard protocols and experimental procedures should be given. Commercial suppliers of reagents or instrumentation should be identified only when the source is critical to the outcome of the experiments. Sources for kits should be identified. Experimental protocols that describe the synthesis of new compounds should be included. The systematic name of the compound and its bold Arabic numeral are used as the heading for the experimental protocol. Thereafter, the compound is represented by its assigned bold numeral. Authors should describe the experimental protocol in detail, referring to amounts of reagents in parentheses, when possible (eg 1.03 g, 0.100 mmol). Standard abbreviations for reagents and solvents are encouraged. Safety hazards posed by reagents or protocols should be identified clearly. Isolated mass and per cent yields should be reported at the end of each protocol. Any manuscript reporting an experiment/s on live vertebrates (or higher invertebrates), humans or human samples must include a statement of

ethical approval in the Methods section (see [our detailed requirements](#) for further information on preparing these statements).

References

References will not be copy edited by *Scientific Reports*. References will be linked electronically to external databases where possible, making correct formatting of the references essential.

References should be numerical within square brackets and numbered sequentially, first throughout the text, then in tables, followed by figures; that is, references that only appear in tables or figures should be last in the reference list. Only one publication is given for each number. Only papers or datasets that have been published or accepted by a named publication, recognized preprint server or data repository should be in the numbered list; preprints of accepted papers in the reference list should be submitted with the manuscript. Published conference abstracts and numbered patents may be included in the reference list. Grant details and acknowledgements are not permitted as numbered references. Footnotes are not used.

BibTeX (.bib) bibliography files cannot be accepted. LaTeX submission must either contain all references within the manuscript .tex file itself, or (for authors using the Overleaf template) can include the .bbl file generated during the compilation process as a 'LaTeX supplementary file' (see the "Format of manuscripts" section for more details).

Scientific Reports uses standard *Nature* referencing style. All authors should be included in reference lists unless there are six or more, in which case only the first author should be given, followed by 'et al.'. Authors should be listed last name first, followed by a comma and initials (followed by full stops) of given names. Article and dataset titles should be in Roman text, only the first word of the title should have an initial capital and the title should be written exactly as it appears in the work cited, ending with a full stop. Book titles should be given in italics and all words in the title should have initial capitals. Journal and data repository names are italicized and abbreviated (with full stops) according to common usage. Volume numbers and the subsequent comma appear in bold. The full page range should be given (or article number), where appropriate.

Published papers:

Printed	journals
Schott, D. H., Collins, R. N. & Bretscher, A. Secretory vesicle transport velocity in	

living cells depends on the myosin V lever arm length. *J. Cell Biol.* **156**, 35-39 (2002).

Online only
 Bellin, D. L. *et al.* Electrochemical camera chip for simultaneous imaging of multiple metabolites in biofilms. *Nat. Commun.* **7**, 10535; [10.1038/ncomms10535](https://doi.org/10.1038/ncomms10535) (2016).

For papers with more than five authors include only the first author's name followed by 'et al.'.

Books:

Smith, J. Syntax of referencing in *How to reference books* (ed. Smith, S.) 180-181 (Macmillan, 2013).

Online material:

Babichev, S. A., Ries, J. & Lvovsky, A. I. Quantum scissors: teleportation of single-mode optical states by means of a nonlocal single photon. Preprint at <https://arxiv.org/abs/quant-ph/0208066> (2002).

Manaster, J. Sloth squeak. *Scientific American Blog Network* <http://blogs.scientificamerican.com/psi-vid/2014/04/09/sloth-squeak> (2014).

Hao, Z., AghaKouchak, A., Nakhjiri, N. & Farahmand, A. Global integrated drought monitoring and prediction system (GIDMaPS) data sets. *figshare* <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.853801> (2014).

Acknowledgements

Acknowledgements should be brief, and should not include thanks to anonymous referees and editors, or effusive comments. Grant or contribution numbers may be acknowledged. Assistance from medical writers, proof-readers and editors should also be acknowledged here.

Author contributions

Scientific Reports requires an Author Contribution Statement as described in the [Author responsibilities](#) section of our [Editorial and Publishing Policies](#).

Competing interests

A [competing interests statement](#) is required for all papers submitted to *Scientific Reports*. If there is no conflict of interest, a statement declaring this must still be included in the paper.

The statement included in the article file must be explicit and unambiguous, describing any potential competing interest (or lack thereof) for EACH contributing author.

Examples of declarations are:

Competing

interests

The author(s) declare no competing interests.

Competing

interests

Dr X's work has been funded by A. He has received compensation as a member of the scientific advisory board of B and owns stock in the company. He also has consulted for C and received compensation. Dr Y and Dr Z declare no potential conflict of interest.

Data availability

Scientific Reports requires a Data Availability Statement to be included in all submitted manuscripts (at the end of the main text, before the References section); see '[Availability of materials and data](#)' section for more information.

Supplementary Information

Any Supplementary Information should be submitted with the manuscript and will be sent to referees during peer review. It is published online with accepted manuscripts. We request that authors avoid "data not shown" statements and instead make their data available via deposition in a public repository (see '[Availability of materials and data](#)' for more information). Any data necessary to evaluation of the claims of the paper that are not available via a public depository should be provided as Supplementary Information. Supplementary Information is not edited, typeset or proofed, so authors should ensure that it is clearly and succinctly presented at initial submission and that the style and terminology conform to the rest of the paper. Authors should include the title of the manuscript and full author list on the first page.

The guidelines below detail the creation, citation and submission of Supplementary Information - publication may be delayed if these are not followed correctly. Please

note that modification of Supplementary Information after the paper is published requires a formal correction, so authors are encouraged to check their Supplementary Information carefully before submitting the final version.

1. Multiple pieces of Supplementary Information can be combined and supplied as a single file, or supplied separately (e.g. supplementary videos, spreadsheets [.csv or .xlsx] or data files).
2. Designate each item as Supplementary Table, Figure, Video, Audio, Note, Data, Discussion, Equations or Methods, as appropriate. Number Supplementary Tables and Figures as, for example, "Supplementary Table S1". This numbering should be separate from that used in tables and figures appearing in the main article. Supplementary Note or Methods should not be numbered; titles for these are optional.
3. Refer to each piece of supplementary material at the appropriate point(s) in the main article. Be sure to include the word "Supplementary" each time one is mentioned. Please do not refer to individual panels of supplementary figures.
4. Use the following examples as a guide (note: abbreviate "Figure" as "Fig." when in the middle of a sentence): "Table 1 provides a selected subset of the most active compounds. The entire list of 96 compounds can be found as Supplementary Table S1 online." "The biosynthetic pathway of L-ascorbic acid in animals involves intermediates of the D-glucuronic acid pathway (see Supplementary Fig. S2 online). Figure 2 shows..."
5. Remember to include a brief title and legend (incorporated into the file to appear near the image) as part of every figure submitted, and a title as part of every table.
6. File sizes should be as small as possible, with a maximum size of 50 MB, so that they can be downloaded quickly.

Further queries about submission and preparation of Supplementary Information should be directed to email: scirep.admin@nature.com.

Figure legends

Figure legends begin with a brief title sentence for the whole figure and continue with a short description of what is shown in each panel in sequence and the symbols used; methodological details should be minimised as much as possible. Each legend must total no more than 350 words. Text for figure legends should be provided in numerical order after the references.

Tables

Please submit tables in your main article document in an editable format (Word or TeX/LaTeX, as appropriate), and not as images. Tables that include statistical

analysis of data should describe their standards of error analysis and ranges in a table legend.

Equations

Equations and mathematical expressions should be provided in the main text of the paper. Equations that are referred to in the text are identified by parenthetical numbers, such as (1), and are referred to in the manuscript as "equation (1)".

For submissions in a .doc or .docx format please ensure that all equations are provided in an editable Word format. These can be produced with the equation editor included in Microsoft Word.

General figure guidelines

Authors are responsible for obtaining permission to publish any figures or illustrations that are protected by copyright, including figures published elsewhere and pictures taken by professional photographers. The journal cannot publish images downloaded from the internet without appropriate permission.

Figures should be numbered separately with Arabic numerals in the order of occurrence in the text of the manuscript. When appropriate, figures should include error bars. A description of the statistical treatment of error analysis should be included in the figure legend. Please note that schemes are not used; sequences of chemical reactions or experimental procedures should be submitted as figures, with appropriate captions. A limited number of uncaptioned graphics depicting chemical structures - each labelled with their name, by a defined abbreviation, or by the bold Arabic numeral - may be included in a manuscript.

Figure lettering should be in a clear, sans-serif typeface (for example, Helvetica); the same typeface in the same font size should be used for all figures in a paper. Use 'symbols' font for Greek letters. All display items should be on a white background and should avoid excessive boxing, unnecessary colour, spurious decorative effects (such as three-dimensional 'skyscraper' histograms) and highly pixelated computer drawings. The vertical axis of histograms should not be truncated to exaggerate small differences. Labelling must be of sufficient size and contrast to be readable, even after appropriate reduction. The thinnest lines in the final figure should be no smaller than one point wide. Authors will see a proof that will include figures.

Figures divided into parts should be labelled with a lower-case bold a, b, and so on, in the same type size as used elsewhere in the figure. Lettering in figures should be in lower-case type, with only the first letter of each label capitalized. Units should

have a single space between the number and the unit and follow SI nomenclature (for example, ms rather than msec) or the nomenclature common to a particular field. Thousands should be separated by commas (1,000). Unusual units or abbreviations should be spelled out in full or defined in the legend. Scale bars should be used rather than magnification factors, with the length of the bar defined on the bar itself rather than in the legend. In legends, please use visual cues rather than verbal explanations such as "open red triangles".

Unnecessary figures should be avoided: data presented in small tables or histograms, for instance, can generally be stated briefly in the text instead. Figures should not contain more than one panel unless the parts are logically connected; each panel of a multipart figure should be sized so that the whole figure can be reduced by the same amount and reproduced at the smallest size at which essential details are visible.

Figures for peer review

At the initial submission stage authors may choose to upload separate figure files or to incorporate figures into the main article file, ensuring that any inserted figures are of sufficient quality to be clearly legible.

When submitting a revised manuscript all figures must be uploaded as separate figure files ensuring that the image quality and formatting conforms to the specifications below.

Figures for publication

Each complete figure must be supplied as a separate file upload. Multi-part/panel figures must be prepared and arranged as a single image file (including all sub-parts; a, b, c, etc.). Please do not upload each panel individually.

Please read the [digital images integrity and standards](#) section of our [Editorial and Publishing Policies](#). When possible, we prefer to use original digital figures to ensure the highest-quality reproduction in the journal. When creating and submitting digital files, please follow the guidelines below. Failure to do so, or to adhere to the following guidelines, can significantly delay publication of your work.

Authors are responsible for obtaining permission to publish any figures or illustrations that are protected by copyright, including figures published elsewhere and pictures taken by professional photographers. The journal cannot publish images downloaded from the internet without appropriate permission.

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

1. Line art, graphs, charts and schematics

For optimal results, all line art, graphs, charts and schematics should be supplied in vector formats, such as EPS or AI, and should be saved or exported as such directly from the application in which they were made. Please ensure that data points and axis labels are clearly legible.

2. Photographic and bitmap images

All photographic and bitmap images should be supplied in a bitmap image format such as tiff, jpg, or psd. If saving tiff files, please ensure that the compression option is selected to avoid very large file sizes.

Please do not supply Word or Powerpoint files with placed images. Images can be supplied as RGB or CMYK (note: we will not convert image colour modes).

Figures that do not meet these standards will not reproduce well and may delay publication until we receive high-resolution images.

3. Chemical structures

Chemical structures should be produced using ChemDraw or a similar program. All chemical compounds must be assigned a bold, Arabic numeral in the order in which the compounds are presented in the manuscript text. Structures should then be exported into a 300 dpi RGB tiff file before being submitted.

4. Stereo images

Stereo diagrams should be presented for divergent 'wall-eyed' viewing, with the two panels separated by 5.5 cm. In the final accepted version of the manuscript, the stereo images should be submitted at their final page size.

Statistical guidelines

Every article that contains statistical testing should state the name of the statistical test, the *n* value for each statistical analysis, the comparisons of interest, a justification for the use of that test (including, for example, a discussion of the normality of the data when the test is appropriate only for normal data), the alpha level for all tests, whether the tests were one-tailed or two-tailed, and the actual *P* value for each test (not merely "significant" or " $P < 0.05$ "). It should be clear what statistical test was used to generate every *P* value. Use of the word "significant"

should always be accompanied by a P value; otherwise, use "substantial," "considerable," etc.

Data sets should be summarized with descriptive statistics, which should include the n value for each data set, a clearly labelled measure of centre (such as the mean or the median), and a clearly labelled measure of variability (such as standard deviation or range). Ranges are more appropriate than standard deviations or standard errors for small data sets. Graphs should include clearly labelled error bars. Authors must state whether a number that follows the $\pm$ sign is a standard error (s.e.m.) or a standard deviation (s.d.).

Authors must justify the use of a particular test and explain whether their data conform to the assumptions of the tests. Three errors are particularly common:

- Multiple comparisons: When making multiple statistical comparisons on a single data set, authors should explain how they adjusted the alpha level to avoid an inflated Type I error rate, or they should select statistical tests appropriate for multiple groups (such as ANOVA rather than a series of t-tests).
- Normal distribution: Many statistical tests require that the data be approximately normally distributed; when using these tests, authors should explain how they tested their data for normality. If the data do not meet the assumptions of the test, then a non-parametric alternative should be used instead.
- Small sample size: When the sample size is small (less than about 10), authors should use tests appropriate to small samples or justify their use of large-sample tests.

Chemical and biological nomenclature and abbreviations

Molecular structures are identified by bold, Arabic numerals assigned in order of presentation in the text. Once identified in the main text or a figure, compounds may be referred to by their name, by a defined abbreviation, or by the bold Arabic numeral (as long as the compound is referred to consistently as one of these three).

When possible, authors should refer to chemical compounds and biomolecules using systematic nomenclature, preferably using [IUPAC](#). Standard chemical and biological abbreviations should be used. Unconventional or specialist abbreviations should be defined at their first occurrence in the text.

Gene nomenclature

Authors should use approved nomenclature for gene symbols, and use symbols rather than italicized full names (for example Ttn, not titin). Please consult the

appropriate nomenclature databases for correct gene names and symbols. A useful resource is LocusLink.

Approved human gene symbols are provided by HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC), e-mail: hgnc@genenames.org; see also www.genenames.org. Approved mouse symbols are provided by The Jackson Laboratory, e-mail: nomen@informatics.jax.org; see also www.informatics.jax.org/mgihome/nomen.

For proposed gene names that are not already approved, please submit the gene symbols to the appropriate nomenclature committees as soon as possible, as these must be deposited and approved before the publication of an article.

Avoid listing multiple names of genes (or proteins) separated by a slash, as in 'Oct4/Pou5f1', as this is ambiguous (it could mean a ratio, a complex, alternative names or different subunits). Use one name throughout and include the other at first mention: 'Oct4 (also known as Pou5f1)'.

Characterization of chemical and biomolecular materials

Scientific Reports is committed to publishing technically sound research. Manuscripts submitted to the journal will be held to rigorous standards with respect to experimental methods and characterization of new compounds. Authors must provide adequate data to support their assignment of identity and purity for each new compound described in the manuscript. Authors should provide a statement confirming the source, identity and purity of known compounds that are central to the scientific study, even if they are purchased or resynthesized using published methods.

1. Chemical identity

Chemical identity for organic and organometallic compounds should be established through spectroscopic analysis. Standard peak listings (see formatting guidelines below) for ¹H NMR and proton-decoupled ¹³C NMR should be provided for all new compounds. Other NMR data should be reported (³¹P NMR, ¹⁹F NMR, etc.) when appropriate. For new materials, authors should also provide mass spectral data to support molecular weight identity. High-resolution mass spectral (HRMS) data are preferred. UV or IR spectral data may be reported for the identification of characteristic functional groups, when appropriate. Melting-point ranges should be provided for crystalline materials. Specific rotations may be reported for chiral compounds. Authors should provide references, rather than detailed procedures, for known compounds, unless their protocols represent a departure from or improvement on published methods.

2. Combinational compound libraries

Authors describing the preparation of combinatorial libraries should include standard characterization data for a diverse panel of library components.

3. Biomolecular identity

For new biopolymeric materials (oligosaccharides, peptides, nucleic acids, etc.), direct structural analysis by NMR spectroscopic methods may not be possible. In these cases, authors must provide evidence of identity based on sequence (when appropriate) and mass spectral characterization.

4. Biological constructs

Authors should provide sequencing or functional data that validates the identity of their biological constructs (plasmids, fusion proteins, site-directed mutants, etc.) either in the manuscript text or the Methods section, as appropriate.

5. Sample purity

Evidence of sample purity is requested for each new compound. Methods for purity analysis depend on the compound class. For most organic and organometallic compounds, purity may be demonstrated by high-field ^1H NMR or ^{13}C NMR data, although elemental analysis ($\pm 0.4\%$) is encouraged for small molecules. Quantitative analytical methods including chromatographic (GC, HPLC, etc.) or electrophoretic analyses may be used to demonstrate purity for small molecules and polymeric materials.

6. Spectral data

Detailed spectral data for new compounds should be provided in list form (see below) in the Methods section. Figures containing spectra generally will not be published as a manuscript figure unless the data are directly relevant to the central conclusions of the paper. Authors are encouraged to include high-quality images of spectral data for key compounds in the Supplementary Information. Specific NMR assignments should be listed after integration values only if they were unambiguously determined by multidimensional NMR or decoupling experiments. Authors should provide information about how assignments were made in a general Methods section.

Example format for compound characterization data. mp: 100-102 °C (lit.^{ref} 99-101 °C); TLC (CHCl_3 :MeOH, 98:2 v/v): R_f = 0.23; $[\alpha]_D$ = -21.5 (0.1 M in n-hexane); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.30 (s, 1H), 7.55-7.41 (m, 6H), 5.61 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.20 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.25 (t, J = 8.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 165.4, 165.0, 140.5, 138.7, 131.5, 129.2, 118.6, 84.2, 75.8, 66.7, 37.9, 20.1; IR (Nujol): 1765 cm^{-1} ; UV/Vis:

λ_{max} 267 nm; HRMS (m/z): $[\text{M}]^+$ calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_5$, 420.0406; found, 420.0412; analysis (calcd., found for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_5$): C (57.16, 57.22), H (3.60, 3.61), Cl (16.87, 16.88), N (3.33, 3.33), O (19.04, 19.09).

7. Crystallographic data for small molecules

Manuscripts reporting new three-dimensional structures of small molecules from crystallographic analysis should include a .cif file and a structural figure with probability ellipsoids for publication as Supplementary Information. These must have been checked using the IUCR's [CheckCIF](#) routine, and a PDF copy of the output must be included with the submission, together with a justification for any alerts reported. Crystallographic data for small molecules should be submitted to the [Cambridge Structural Database](#) and the deposition number referenced appropriately in the manuscript. Full access must be provided on publication.

8. Macromolecular structural data

Manuscripts reporting new structures should contain a table summarizing structural and refinement statistics. Templates are available for such tables describing [NMR](#) and [X-ray crystallography](#) data. To facilitate the assessment of the quality of the structural data, a stereo image of a portion of the electron density map (for crystallography papers) or of the superimposed lowest energy structures (≥ 10 ; for NMR papers) should be provided with the submitted manuscript. If the reported structure represents a novel overall fold, a stereo image of the entire structure (as a backbone trace) should also be provided.

Scientific Reports

ANEXO D:

Classificação Internacional de Doenças em Oncologia 3ª Edição (CID-O-3ª edição):



CID-O

Classificação
Internacional
de Doenças
para Oncologia

Terceira Edição



Organização Panamericana da Saúde



Organização Mundial da Saúde

Centro Colaborador da OMS para a Classificação
de Doenças em Português
Universidade de São Paulo

edusp



Topografia – Lista Numérica

C16.6	Grande curvatura do estômago, SOE (não classificável em C16.0 a C16.4)	C18.6	Côlon descendente Côlon esquerdo
C16.8	Lesão sobreposta do estômago (ver nota à página 61) Parede anterior do estômago, SOE (não classificável em C16.0 a C16.4) Parede posterior do estômago, SOE (não classificável em C16.0 a C16.4)	C18.7	Côlon sigmóide Sigmóide, SOE Ângulo sigmóide do côlon Côlon pélvico
C16.9	Estômago, SOE Gástrico, SOE	C18.8	Lesão sobreposta do côlon (ver nota à página 61)
C17	INTESTINO DELGADO	C18.9	Côlon, SOE Intestino grosso, SOE (exclui reto, SOE C20.9 e junção retossigmóide C19.9)
C17.0	Duodeno	C19	JUNÇÃO RETOSSIGMÓIDE
C17.1	Jejuno	C19.9	Junção retossigmóide Retossigmóide, SOE Côlon retossigmóide Côlon e reto Junção pelve-retal
C17.2	Íleo (exclui válvula ileocecal C18.0)	C20	RETO
C17.3	Divertículo de Meckel (como localização de neoplasia)	C20.9	Reto, SOE Ampola retal
C17.8	Lesão sobreposta do intestino delgado (ver nota à página 61)	C21	ÂNUS E CANAL ANAL
C17.9	Intestino delgado, SOE	C21.0	Ânus, SOE (exclui pele do ânus e pele perianal C44.5)
C18	CÔLON	C21.1	Canal anal Esfíncter anal
C18.0	Ceco Válvula ileocecal Junção ileocecal	C21.2	Zona cloacogênica
C18.1	Apêndice	C21.8	Lesão sobreposta do reto, ânus e canal anal (ver nota à página 61) Junção ano-retal Ano-reto
C18.2	Côlon ascendente Côlon direito		
C18.3	Ângulo hepático do côlon		
C18.4	Côlon transversal		
C18.5	Ângulo esplênico do côlon		

ANEXO E:

População Aracaju (1996 – 2015) gênero feminino

Ano		0 até 4	5 até 9	10 até 14	15 até 19	20 até 24	25 até 29	30 até 34	35 até 39	40 até 44	45 até 49	50 até 54	55 até 59	60 até 64	65 até 69	70 até 74	75 até 79	80 até 84	85+	TOTAL
1996	FAIXA 4	18843	20688	24312	27003	24584	21484	19367	16301	13631	10536	7855	5932	4890	3998	3161	1983	1327	1071	227825
1997	F	19127	20989	24678	27410	24954	21817	19658	16546	13836	10694	7973	6021	4963	4058	3209	2013	1347	1087	231252
1998	F	19366	21263	24987	27752	25266	22090	19904	16753	14009	10828	8073	6097	5025	4109	3249	2038	1364	1101	234147
1999	F	19606	21528	25297	28098	25681	22365	20152	16962	14184	10963	8174	6173	5088	4160	3289	2063	1381	1115	237063
2000	F	20211	20126	23046	27620	27058	22832	20637	18826	15382	12828	9970	7228	5909	4501	3788	2656	1744	1415	245647
2001	F	21980	21142	23081	27711	27914	24286	21336	19440	16193	13553	10617	7674	6044	4606	3826	2753	1698	1377	255229
2002	F	22566	21280	23001	27455	28756	25313	21931	19939	16991	14055	11217	8190	6251	4852	3909	2855	1743	1415	261719
2003	F	23084	21433	22908	26979	29600	26445	22653	20366	17822	14556	11829	8740	6471	5093	3990	2961	1799	1459	268086
2004	F	23491	21625	22783	26452	30326	27616	23244	20782	18612	15113	12423	9301	6736	5312	4086	3061	1863	1512	274337
2005	F	23745	21859	22636	26036	30815	28750	24032	21248	19312	15751	12987	9849	7067	5513	4205	3150	1936	1573	280464
2006	F	23296	22514	22730	26050	30797	29569	24917	21831	19909	16470	13502	10414	7496	5737	4352	3232	2021	1639	286476
2007	F	23279	23032	22801	25961	30565	30416	25853	22360	20386	17243	13974	10968	7968	5944	4509	3301	2112	1714	292386
2008	F	23261	23434	22911	25747	30340	31284	26815	22870	20826	18035	14463	11514	8473	6155	4686	3371	2212	1794	298181
2009	F	23207	23678	23083	25429	30251	32067	27761	22413	21264	18789	15014	12031	8983	6404	4862	3453	2314	1878	303871
2010	F	19938	19935	23112	25190	30675	31445	28552	24278	22332	19567	16070	13073	10026	7006	5326	3849	2992	2409	305665
2011	F	22736	23752	24205	25011	29575	32760	29805	24907	22208	20022	16357	13099	10000	7124	5207	3677	2506	2017	314968
2012	F	22764	23747	24986	25063	28692	32524	30909	26876	22627	20480	17080	13625	10535	7581	5353	3817	2582	2079	320320
2013	F	22696	23751	25681	25301	27829	32047	31918	26938	23074	20884	17826	14152	11082	8070	5519	3967	2665	2145	325645
2014	F	22774	23776	26670	25266	27670	31689	32860	27960	23395	21302	18592	14618	11859	8421	5687	4125	2784	2242	330690
2015	F	22846	23905	25862	25416	27034	31235	33503	29128	23867	21648	19247	15227	12525	8913	5873	4275	2893	2330	335737

ANEXO F:

População (1996 – 2015) gênero masculino

Ano	FAIXA	0 até 4	5 até 9	10 até 14	15 até 19	20 até 24	25 até 29	30 até 34	35 até 39	40 até 44	45 até 49	50 até 54	55 até 59	60 até 64	65 até 69	70 até 74	75 até 79	80 até 84	85+	TOTAL
1996	M	19240	21049	23740	23847	20987	18310	16002	13812	11649	9114	6717	4726	3450	2572	1944	1210	779	501	200369
1997	M	19529	21366	24096	24205	21303	18586	16243	14020	11824	9252	6818	4797	3503	2611	1973	1228	791	508	203384
1998	M	19774	21633	24389	24508	21569	18818	16446	14195	11972	9367	6903	4857	3546	2643	1998	1244	800	515	205827
1999	M	20021	21901	24703	24814	21838	19053	16651	14372	12121	9484	6989	4917	3590	2676	2023	1259	810	521	208492
2000	M	21046	20510	22928	25505	23448	19392	17294	15490	13033	10593	8481	5817	4259	2894	2189	1459	908	641	215887
2001	M	22980	21621	23211	26253	24983	21452	18759	16668	14106	11450	8970	6218	4364	2986	2230	1448	853	603	229155
2002	M	23567	21810	23089	26221	25956	22330	19283	17143	14671	11940	9393	6665	4547	3150	2293	1477	865	610	235000
2003	M	24030	22056	22932	25958	26927	23307	19837	17591	15223	12458	9812	7136	4757	3297	2359	1505	882	622	240689
2004	M	24389	22863	22763	25896	27752	24362	20460	18021	15770	12994	10244	7600	5006	3435	2434	1533	897	633	246212
2005	M	24542	22688	22623	25264	28318	25405	21184	18465	16285	13537	10694	8032	5310	3574	2521	1564	915	646	251577
2006	M	24108	23306	22705	25248	28514	26297	21936	18959	16810	14086	11126	8430	5672	3773	2624	1599	934	660	256787
2007	M	24050	23752	22827	25052	28461	27265	22734	19417	17244	14617	11582	8802	6059	3963	2734	1628	957	676	261820
2008	M	24020	24047	23032	24703	28330	28267	23587	19874	17645	15146	12082	9161	6461	4156	2858	1662	982	693	266706
2009	M	24007	24170	23306	24273	28213	29173	24469	20381	18025	15662	12610	9528	6854	4365	2991	1702	1009	712	271450
2010	M	20735	20507	23686	23842	27700	27507	23941	20229	18211	15851	13002	9994	7555	4984	3416	1994	1375	955	265484
2011	M	23703	24151	24394	23936	27477	29984	26455	21744	18859	16578	13619	10371	7605	4929	3117	1793	1054	732	280501
2012	M	23749	24132	25029	24153	26656	29784	27547	22568	19285	16927	14048	10830	7971	5284	3226	1842	1065	740	284836
2013	M	23712	24142	25520	24571	26863	29359	28567	23466	19736	17272	14464	11300	8329	5661	3341	1899	1079	750	289031
2014	M	23823	23997	25699	24229	26665	29424	29233	24605	19969	17543	14076	11770	8748	5957	3477	1974	1111	772	293072
2015	M	23947	24010	25902	24321	25034	29227	29767	25704	20491	17738	15536	12291	9176	6290	3609	2045	1135	788	297011

ANEXO G:

População mundial com distribuição por faixa etária e para cada 100.0000 habitantes

Faixa Etária	Total N
00-04	12000
05-09	10000
10-14	9000
15-19	9000
20-24	8000
25-29	8000
30-34	6000
35-39	6000
40-44	6000
45-49	6000
50-54	5000
55-59	4000
60-64	4000
65-69	3000
70-74	2000
75-79	1000
80-84	500
85-99	500
Total	100000

ANEXO H: Declaração do Comitê de Ética**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: TENDÊNCIAS NA INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DO CÂNCER COLORRETAL EM UMA CIDADE DO NORDESTE BRASILEIRO

Pesquisador: ALEX RODRIGUES MOURA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15415819.8.0000.5546

Instituição Proponente: Universidade Federal de Sergipe

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.537.470



UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 3.537.470

pesquisador enviar os relatórios Parcial e Final da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1364230.pdf	23/07/2019 16:05:53		Aceito
Outros	Carta_respsota_Pendencias.pdf	23/07/2019 16:02:57	ALEX RODRIGUES MOURA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE_modificado.pdf	23/07/2019 16:01:04	ALEX RODRIGUES MOURA	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_RHC.pdf	11/06/2019 08:54:24	ALEX RODRIGUES MOURA	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_SIM.pdf	11/06/2019 08:53:30	ALEX RODRIGUES MOURA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Infraestrutura_RHC.pdf	11/06/2019 08:52:43	ALEX RODRIGUES MOURA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Tendencias.pdf	30/05/2019 17:05:45	ALEX RODRIGUES MOURA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	28/05/2019 09:19:24	ALEX RODRIGUES MOURA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACAJU, 28 de Agosto de 2019

Assinado por:
Anita Herminia Oliveira Souza
(Coordenador(a))