

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

LUÍS RICARDO SANTOS DE MELO

PANORAMA ESPAÇO-TEMPORAL DO CÂNCER COLORRETAL NO BRASIL:
MORBIMORTALIDADE, ACESSO AO TRATAMENTO E ASSOCIAÇÃO COM
DETERMINANTES SOCIAIS DE SAÚDE (1980-2023)

SÃO CRISTÓVÃO

2026

LUÍS RICARDO SANTOS DE MELO

**PANORAMA ESPAÇO-TEMPORAL DO CÂNCER COLORRETAL NO BRASIL:
MORBIMORTALIDADE, ACESSO AO TRATAMENTO E ASSOCIAÇÃO COM
DETERMINANTES SOCIAIS DE SAÚDE (1980-2023)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Sergipe, como requisito para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de concentração: Enfermagem, Cuidado e Saúde. Estudos Pré-Clínicos, Clínicos, Epidemiológicos e Translacionais em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Allan Dantas dos Santos.

SÃO CRISTÓVÃO

2026

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

M528p Melo, Luís Ricardo Santos de
Panorama espaço-temporal do câncer colorretal no Brasil :
morbimortalidade, acesso ao tratamento e associação com
determinantes sociais de saúde (1980-2023) / Luís Ricardo Santos
de Melo ; orientador Allan Dantas dos Santos. – São Cristóvão, SE,
2026.
149 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Universidade
Federal de Sergipe, 2026.

1. Enfermagem. 2. Reto - Câncer. 3. Mortalidade. 4. Análise
espacial (Estatística). 5. COVID-19 (Doença). 6. Determinantes
sociais da saúde. 7. Acesso aos serviços de saúde. I. Santos, Allan
Dantas dos, orient. II. Título.

CDU 616.348/.35-006-083

LUÍS RICARDO SANTOS DE MELO

**PANORAMA ESPAÇO-TEMPORAL DO CÂNCER COLORRETAL NO BRASIL:
MORBIMORTALIDADE, ACESSO AO TRATAMENTO E ASSOCIAÇÃO COM
DETERMINANTES SOCIAIS DE SAÚDE (1980-2023)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Sergipe, como requisito para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de Concentração: Enfermagem, Cuidado e Saúde. Estudos Pré-Clínicos, Clínicos, Epidemiológicos e Translacionais em Saúde.

Data de aprovação: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dr. Allan Dantas dos Santos

Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Carlos Anselmo Lima

Universidade Federal de Sergipe

Prof. Dr. Luís Carlos Lopes Júnior

Universidade Federal do Espírito Santo

Dedico este trabalho a todas as vidas que, muitas vezes invisíveis nas estatísticas, deram origem a cada número aqui analisado.

Aos pacientes que enfrentaram e enfrentam o câncer com coragem. Alguns amparados, outros lutando silenciosamente nas margens do cuidado, registro aqui minha homenagem mais profunda. Que este estudo, ainda que construído a partir de dados secundários, nunca nos faça esquecer de que por trás de cada linha e coluna existem histórias reais, marcadas por esperança, fé e resistência.

Dedico, também, a cada profissional de saúde que, no cotidiano dos serviços, cuida, ouve, registra e coleta. Sem a persistência de tantos trabalhadores do Sistema Único de Saúde, este trabalho jamais existiria.

Estendo esta dedicatória aos pesquisadores brasileiros que, mesmo diante dos percalços, seguem produzindo ciência comprometida com a vida e com a justiça social. Que este trabalho seja um gesto de reconhecimento à teimosia coletiva de quem acredita que a saúde pública no Brasil pode e deve mais justa e humana.

A todos aqueles, que transformam dados em dignidade, ciência em compromisso e esforço em esperança, deixo estas páginas como forma de gratidão.

AGRADECIMENTOS

A **Jesus**, chave de sentido e hermenêutica da minha existência, presença viva que ressignifica meus passos e me ensina diariamente que servir é amar.

À **minha mãe, Maria de Lourdes Silva dos Santos**, cuja vida é testemunho de força, resiliência e afeto. Sua forma generosa de acreditar nos meus sonhos são o alicerce desta e demais conquistas. Tudo o que alcanço se apoia no que aprendi com sua coragem diária.

Ao **meu orientador, Professor Dr. Allan Dantas dos Santos**, por sua confiança, paciência e rigor científico. Sua orientação ultrapassou a dimensão acadêmica e se tornou um exercício de ética e responsabilidade social. Obrigado por todo o aprendizado.

Aos **meus amigos**, na pessoa de **Marília Beatriz Toledo Lima**, que sempre me apoiou e com quem pude dividir sonhos, incertezas e conquistas, na certeza de encontrar uma escuta paciente e uma fala sincera. Aos demais amigos, **Carlos, Karina, Katherine, Leandra e Marcos** que, com afeto, mantêm a coragem de gostar de mim apesar de mim.

Aos **alunos bolsistas e voluntários**, que integraram os planos de trabalho vinculados a esta dissertação. Em especial, agradeço a **Júlio dos Santos Pereira**, bolsista cuja dedicação, curiosidade científica e compromisso constante ao longo desses dois anos me permitiram exercitar, com alegria, habilidades de docência e formação humana em pesquisa.

Ao **Hospital Primavera**, na pessoa de **Sheilla Paixão**, por me permitir exercer a Enfermagem com humanização, aprendendo que cuidar vai além da técnica.

Ao **Registro de Câncer de Base Populacional de Aracaju**, na pessoa do **Professor Dr. Carlos Anselmo Lima**, referência na oncologia sergipana, cuja generosidade intelectual foi essencial para o aprofundamento metodológico desta investigação.

Ao **Núcleo de Investigação em Saúde Coletiva (NISC)**, espaço de pensamento crítico e produção científica comprometida com o fortalecimento da saúde pública brasileira.

“Do rio que tudo arrasta se diz que é violento. Mas ninguém diz violentas as margens que o comprimem.”

Bertolt Brecht

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) representa um desafio relevante para a saúde pública brasileira, devido à alta mortalidade, disparidades regionais significativas e fragilidade do cuidado oncológico durante crises sanitárias. Este trabalho teve como objetivo examinar, de forma integrada, as tendências e padrões espaciais da mortalidade, o efeito da pandemia de COVID-19 sobre o acesso ao tratamento, e as desigualdades na incidência estimada, considerando a associação com determinantes sociais da saúde no Brasil. Trata-se de um estudo ecológico de base populacional utilizando dados secundários. Primeiramente, analisaram-se as tendências temporais e clusters espaço-temporais da taxa de mortalidade por CCR entre 1980 e 2021, empregando métodos de regressão *jointpoint* e estatística espacial. Posteriormente, investigou-se o impacto da COVID-19 no acesso ao tratamento, analisando os diferentes tipos de modalidades terapêuticas empregadas e o intervalo entre o diagnóstico e o início do tratamento, através de séries temporais interrompidas e análise espacial da diferença percentual entre o período pré-pandemia e pandemia nas regiões de saúde do país. Por último, estimou-se a incidência municipal de CCR para 2024 a partir de dados de mortalidade e registros de câncer, através do método da Razão Incidência e Mortalidade, explorando sua distribuição espacial e relação com determinantes de saúde através de regressão espacial. Os resultados mostraram aumento contínuo e expansão geográfica da mortalidade nas últimas décadas, com alto risco concentrado nas regiões Sul e Sudeste e surgimento de clusters em capitais e áreas metropolitanas do Nordeste. A pandemia causou interrupções substanciais no acesso ao tratamento, principalmente em cirurgias e quimioterapia, com efeito mais acentuado nas regiões de saúde historicamente vulneráveis, ampliando desigualdades regionais e mantendo o acesso abaixo do esperado até 2022. A incidência estimada evidenciou profundas disparidades espaciais, com taxas maiores no Sul, Sudeste e partes do Centro-Oeste, e menores no Norte e Nordeste. As relações entre incidência e determinantes sociais variaram conforme o espaço e escala, refletindo diferenças de risco e desigualdades na capacidade diagnóstica e na estrutura dos serviços de saúde. Conclui-se que o CCR no Brasil apresenta uma dinâmica complexa, marcada por desigualdades temporais, espaciais e de acesso, agravadas em contextos de crise. Os achados reforçam a importância de políticas públicas integradas e sensíveis ao território, voltadas ao fortalecimento das redes regionais de oncologia, à expansão equitativa do diagnóstico precoce, à promoção da saúde e à resiliência dos serviços. A vigilância contínua baseada em dados populacionais e a abordagem dos determinantes sociais são cruciais para diminuir desigualdades e reduzir o impacto futuro do CCR.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer colorretal; Mortalidade; Acesso ao tratamento; Análise espacial; COVID-19; Determinantes sociais de saúde.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) represents a major challenge for public health in Brazil due to its high mortality, marked regional disparities, and the fragility of oncology care during health crises. This study aimed to comprehensively examine mortality trends and spatial patterns, the impact of the COVID-19 pandemic on access to treatment, and inequalities in estimated incidence, considering the social determinants of health in Brazil. An ecologic study were conducted using secondary data. First, temporal trends and spatiotemporal clusters of CRC mortality between 1980 and 2021 were analyzed using regression methods and spatial statistics. Subsequently, the impact of COVID-19 on access to treatment w was investigated by analyzing different therapeutic modalities and the interval from diagnosis to treatment initiation, using interrupted time-series analysis and spatial analysis across Health Regions. Finally, municipal CRC incidence for 2024 was estimated based on mortality data and cancer registries, exploring its spatial distribution and its relationship with social, demographic, and health system factors through spatial regression. The results showed a sustained increase and geographic expansion of mortality over recent decades, with high-risk concentrations in the South and Southeast regions and the emergence of clusters in capitals and metropolitan areas of the Northeast. The pandemic caused substantial disruptions in access to treatment, particularly for surgery and chemotherapy, with more pronounced effects in historically vulnerable Health Regions, exacerbating regional inequalities and keeping access below expected levels through 2022. Estimated incidence revealed profound spatial disparities, with higher rates in the South, Southeast, and parts of the Midwest, and lower rates in the North and Northeast. The associations between incidence and social determinants varied across space and scale, reflecting differences in risk as well as inequalities in diagnostic capacity and health service infrastructure. In conclusion, CRC in Brazil exhibits a complex dynamic marked by temporal, spatial, and access-related inequalities, which are intensified during crisis contexts. These findings underscore the importance of integrated, territorially sensitive public policies aimed at strengthening regional oncology networks, expanding equitable early diagnosis, promoting health, and enhancing service resilience. Continuous population-based surveillance and the incorporation of social determinants of health are crucial to reducing inequalities and mitigating the future impact of CRC.

KEYWORDS: Colorectal cancer; Mortality; Treatment Access; Spatial analysis; COVID-19; Social determinants of health.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 Carcinogênese e história natural do câncer colorretal	16
2.1.1 Contexto histórico e conceitos fundadores da carcinogênese colorretal.....	16
2.1.2 A sequência adenoma-carcinoma como eixo central da carcinogênese colorretal	17
2.1.3 Bases moleculares da progressão adenoma-carcinoma	17
2.1.4 Vias alternativas de carcinogênese: a via serrilhada	19
2.1.5 História natural do câncer colorretal e tempo de evolução	19
2.1.6 Período pré-clínico e implicações para o diagnóstico.....	20
2.2 Epidemiologia.....	20
2.2.1 Panorama global do câncer colorretal	20
2.2.2 Epidemiologia do câncer colorretal na América Latina.....	21
2.2.3 Epidemiologia do câncer colorretal no Brasil	22
2.3 Métodos de diagnóstico e rastreamento	22
2.3.1 Modalidades de rastreamento consolidadas	22
2.3.2 Tecnologias emergentes no diagnóstico e rastreamento do CCR.....	23
2.3.3 Confirmação histopatológica do câncer colorretal	24
2.4 Estadiamento	25
2.4.1 Noções gerais sobre o estadiamento do câncer colorretal	25
2.4.2 Estadiamento como preditor do prognóstico e determinante da sobrevida.....	26
2.4.3 Relação entre o estadiamento e as modalidades terapêuticas	27
2.4.4 Estadiamento como indicador indireto do acesso ao cuidado.....	28
2.5 Modalidades terapêuticas	30
2.5.1 Noções gerais sobre o tratamento do CCR e o continuum do cuidado.....	30
2.5.2 Tempo até o início do tratamento como fator prognóstico	31
2.6 Determinantes sociais de saúde e o câncer colorretal	32
2.6.1 Raça e etnia	32
2.6.2 Disparidades no câncer colorretal de início precoce	33
2.6.3 Renda e pobreza	34
2.6.4 Escolaridade.....	35
2.6.5 Situação de emprego e cobertura de seguro de saúde	35
2.6.6 Privação territorial e nível socioeconômico	36

2.6.7 Exposições ambientais.....	37
2.6.8 Disparidades geográficas: variações urbano-rurais e regionais	37
2.7 Epidemiologia espacial e a vigilância oncológica	38
2.7.1 Detecção de Hotspots e Análise de Aglomerados	38
2.7.2 Regressão Geograficamente Ponderada	38
2.7.3 Métodos de Autocorrelação Espacial.....	39
2.7.4 Padrões Geográficos da Incidência de Câncer Colorretal.....	39
2.7.5 Padrões Espaciais da Mortalidade por Câncer Colorretal	40
2.7.6 Fatores de risco e determinantes geográficos: fatores socioeconômicos	40
2.7.7 Fatores de risco e determinantes geográficos: acesso e rastreamento.....	41
2.7.8 Fatores de risco e determinantes geográficos: fatores ambientais e de estilo de vida...	42
2.7.9 Fatores de risco e determinantes geográficos: disparidades demográficas e raciais	42
2.8 Impacto da pandemia da Covid-19 na atenção ao câncer colorretal	43
2.8.1 Interrupções no rastreamento	43
2.8.2 Atrasos nos procedimentos diagnósticos.....	44
2.8.3 Mudanças na abordagem cirúrgica	45
2.8.4 Mudanças na terapia neoadjuvante	46
2.8.5 Impactos na mortalidade	46
3 OBJETIVOS	49
3.1 Objetivo geral	49
3.2 Objetivos específicos.....	49
4 METODOLOGIA.....	51
4.1 Delineamento do estudo	51
4.2 Área do estudo	51
4.3 População do estudo	51
4.4 Fonte dos dados	51
4.5 Aspectos éticos	52
4.5.1 Análise dos riscos.....	52
4.5.2 Análise dos benefícios	52
4.6 Variáveis do estudo	52
4.6.1 Variáveis dependentes	52
4.6.2 Variáveis independentes.....	53
4.7. Análise dos dados.....	53
4.7.1 Objetivo específico: Descrever perfis epidemiológicos	53

4.7.2 Objetivo específico: Avaliar tendências temporais	53
4.7.3 Objetivo específico: Avaliar a distribuição espacial e espaço-temporal.....	54
4.7.4 Objetivo específico: Analisar o impacto da pandemia da COVID-19	55
4.7.5 Objetivo específico: incidência e associação com os determinantes sociais de saúde...	56
4.8 SOFTWARES	59
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	61
5.1 Artigo 1: Mortalidade do CCR	61
5.2 Artigo 2: Impacto da pandemia da COVID-19 no acesso ao tratamento do CCR	82
5.3 Artigo 3: Incidência estimada do CCR e associação com determinantes de saúde	100
6 CONCLUSÃO.....	125
ANEXOS... ..	147

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas o câncer emergiu como uma das principais causas de mortalidade a nível global (Siegel et al., 2025; Filho et al., 2025). O câncer colorretal (CCR) figura, em termos proporcionais, como o terceiro mais incidente e segundo quanto à mortalidade (Wu, Zhang e Wei, 2025; Siegel et al., 2023). Em 2022, representou cerca de 10% do impacto global relacionado ao câncer, onde foram estimados 1.9 milhões de novos casos e 935 mil mortes em todo o mundo (Bray et al., 2024; Filho et al., 2025)). No Brasil, as estimativas de incidência para 2023 evidenciam um risco estimado de 21,10 por 100.000 habitantes para cada ano do triênio de 2023 a 2025. Quanto à mortalidade, em 2020, ocorreram 20.245 óbitos, sendo o sexo feminino o mais afetado para ambos os indicadores (INCA, 2022).

Considerando a alta incidência e mortalidade por CCR no Brasil, torna-se relevante ressaltar que este está diretamente associado a fatores genéticos, hábitos comportamentais e ao desenvolvimento socioeconômico local. Países em transição econômica como o Brasil têm demonstrado uma progressão em suas taxas à medida que o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) aumenta (Clinton; Giovannucci; Hursting, 2020). Tal fato se reflete em um maior consumo de alimentos de origem animal, sedentarismo e excesso de peso corporal, descritos como componentes associados ao aumento do risco para a doença. Além disso, estudos têm apontado disparidades nas taxas de mortalidade em estados de um mesmo país, sendo essas diferenças associadas a desigualdades raciais, socioeconômicas, geográficas e de acesso aos serviços de saúde (Smith et al., 2018).

Assim como nos demais países, o CCR apresenta uma dinâmica espacial diversificada entre os estados e regiões brasileiras no que tange à incidência e mortalidade (Sifaki-Pistolla et al., 2022). No entanto, há uma escassez de estudos que utilizem técnicas de geoprocessamento para avaliar o comportamento da doença com base em seus aglomerados de risco, principalmente no que tange a outros indicadores de morbidade como estadiamento e modalidades terapêuticas. Dessa forma, técnicas de análise temporal, espacial e espaço-temporal, quando integradas, tornam possível a implementação e monitoramento de ações intersetoriais geolocalizadas e direcionadas ao controle de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT) como o CCR (Sifaki-Pistolla et al., 2022).

Embora possua áreas favorecidas em termos socioeconômicos, na prática o Brasil ainda é um país subdesenvolvido com sérias disparidades socioeconômicas e de acesso aos serviços de saúde que se refletem nos distintos IDHs das regiões (IPEA, 2015). Considerando esse fato, carecem estudos que abordem a associação dos determinantes sociais de saúde com indicadores

da assistência ao CCR. Nesse sentido, evidencia-se que a carga da doença está diretamente associada a determinantes de saúde e de acesso a serviços de prevenção, diagnóstico e tratamento em áreas de iniquidade sociais, alardeando a importância dessa condição no contexto da saúde pública (Coughlin, 2020).

A pandemia da COVID-19 tem sido caracterizada como uma das mais severas emergências sanitárias das últimas décadas. Nesse sentido, a reorganização da Rede de Atenção à Saúde (RAS) para combate à emergência representou uma barreira de acesso a serviços de diagnóstico e tratamento contra o câncer (Toss et al., 2021). Especificamente, quanto ao impacto da COVID-19 no CCR, estudos demonstraram que houve diminuição no número de diagnósticos, aumento significativo da apresentação da doença localmente avançada e atrasos significativos no tratamento (Santoro et al., 2020). No entanto, há uma escassez de estudos a nível populacional no contexto brasileiro que demonstrem o impacto da pandemia da COVID-19 na atenção ao CCR. Tais estudos seriam essenciais em termos de planejamento estratégico, permitindo um diagnóstico de situação de saúde para otimização da atenção oncológica no período pós-pandemia e frente a emergências sanitárias.

Assim, este estudo justifica-se pela necessidade de produzir evidências científicas consistentes que subsidiem a vigilância oncológica, o planejamento territorial dos serviços de saúde e a formulação de políticas públicas voltadas à redução das desigualdades no cuidado do câncer colorretal no Brasil. Ao integrar dimensões biológicas, epidemiológicas, sociais e sistêmicas, esta pesquisa busca contribuir para o fortalecimento de modelos de atenção mais equitativos e resilientes, capazes de responder de forma efetiva tanto às demandas crônicas quanto a futuras emergências de saúde pública.

Assim, considerando a relevância, problemáticas e lacunas quanto ao tema, formulam-se os seguintes questionamentos: quais os padrões temporais, de distribuição espacial e espaço-temporal das taxas de mortalidade na população brasileira? Existe correlação espacial entre determinantes sociais da saúde e a incidência do CCR a nível municipal? Qual a dimensão do impacto da pandemia da COVID-19 no acesso ao tratamento do CCR a nível nacional?

Isto posto, foram geradas as seguintes hipóteses: A distribuição espacial da morbimortalidade do CCR nos municípios do Brasil não é aleatória. A expansão do CCR no Brasil está correlacionada à vulnerabilidade social, nutricional e de acesso a serviços de saúde. A pandemia da COVID-19 resultou na diminuição de oferta de tratamento ambulatorial e cirúrgico.

REFERENCIAL TEÓRICO

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Carcinogênese e história natural do câncer colorretal

2.1.1 *Contexto histórico e conceitos fundadores da carcinogênese colorretal*

O câncer é definido como uma doença crônica não transmissível caracterizada por um crescimento tecidual em regiões específicas do corpo, originado por diversas mutações genéticas que afetam uma célula e por consequência seus clones. Tais mutações podem ocorrer em diversas regiões do corpo humano, resultando em mais de 200 tipos diferentes de câncer (Yin et al., 2021).

O carcinoma colorretal (CCR) abrange os tumores que se iniciam através da proliferação excessiva de células no revestimento tecidual interno do cólon ou reto. Esses crescimentos são chamados de pólipos, que podem ser divididos em pólipos adenomatosos, pólipos hiperplásicos ou pólipos serrilhados. Apesar de nem todos os pólipos se tornarem neoplasias, os tipos serrilhados e adenomatosos são os mais frequentemente associados ao desenvolvimento do câncer colorretal. Alguns fatores podem tornar um pólipo mais propenso a um desenvolvimento neoplásico, como pólipos maiores de 1cm e a observação histopatológica de células anormais no pólipo após a sua remoção (Nguyen, Goel e Chung, 2020).

A compreensão contemporânea da carcinogênese do câncer colorretal foi profundamente moldada pelo trabalho seminal de Vogelstein e colaboradores, publicado em 1990, que propôs um modelo multietápico para o desenvolvimento do CCR (Hong, 2018). Esse modelo descreveu, de forma integrada, a progressão sequencial do epitélio colônico característico até a progressão para o adenocarcinoma invasivo por meio do acúmulo ordenado de alterações genéticas específicas (Hong, 2018; Gaston et al., 2023).

Segundo esse arcabouço conceitual, mutações de perda de função no gene APC representam o evento inicial, levando à formação de adenomas precoces (Bangera, 2023). Em etapas subsequentes, mutações ativadoras no oncogene KRAS promovem a progressão para adenomas maiores e mais displásicos. Por fim, mutações em genes supressores tumorais como TP53 e DCC facilitam a transição para o adenocarcinoma invasivo (Yamagishi et al., 2016; Hong, 2018). Esse modelo gene-orientado consolidou a noção de que o CCR resulta de uma sequência ordenada de eventos moleculares, intimamente correlacionados com alterações morfológicas observáveis.

Com o avanço das tecnologias de sequenciamento em larga escala, esse modelo clássico evoluiu para estruturas conceituais mais complexas, orientadas por vias de sinalização (Li, et al., 2021). Observou-se que múltiplos genes, ainda que individualmente pouco frequentes, convergem para um número limitado de vias biológicas centrais (Yamagishi et al., 2016). Esse entendimento levou ao reconhecimento de que o câncer colorretal não constitui uma entidade única, mas sim um conjunto heterogêneo de subtipos moleculares, com implicações diretas para diagnóstico, prognóstico e tratamento.

2.1.2 A sequência adenoma-carcinoma como eixo central da carcinogênese colorretal

O modelo da sequência adenoma-carcinoma representa o pilar central da compreensão da carcinogênese do câncer colorretal. Esse conceito estabelece que a maioria dos carcinomas colorretais se origina a partir de pólipos adenomatosos benignos, que sofrem transformação maligna progressiva ao longo de múltiplas etapas (Van Toledo et al., 2022). Evidências epidemiológicas, morfológicas, bioquímicas e genéticas sustentam de forma consistente esse modelo, demonstrando que o adenocarcinoma do intestino grosso se desenvolve gradualmente a partir da mucosa normal, passando por estágios intermediários de adenoma até atingir o fenótipo invasivo (Brouwer et al., 2023).

Do ponto de vista temporal, estima-se que a progressão de um adenoma inicial para carcinoma invasivo leve, em média, de 10 a 15 anos (Tariq e Ghias, 2022). Essa evolução lenta explica, em grande parte, o sucesso das estratégias de rastreamento baseadas na detecção e remoção de lesões precursoras. Embora os adenomas sejam relativamente frequentes na população adulta, afetando cerca de 20% dos indivíduos, apenas uma pequena proporção progride para câncer, evidenciando que a transformação maligna é um processo seletivo, cumulativo e dependente de múltiplas alterações biológicas (Abedizadeh et al., 2024; Brouwer et al., 2023).

Estudos de intervenção reforçam a validade da sequência adenoma-carcinoma ao demonstrar que a polipectomia reduz de forma significativa a incidência e a mortalidade por CCR. Caso os adenomas não fossem verdadeiros precursores, sua remoção não impactaria o risco subsequente de câncer. Dessa forma, o efeito protetor observado em programas de rastreamento fornece uma validação empírica robusta desse modelo (Harewood et al., 2022).

2.1.3 Bases moleculares da progressão adenoma-carcinoma

A progressão ao longo da sequência adenoma-carcinoma é acompanhada pelo acúmulo sequencial de alterações genéticas e epigenéticas que conferem vantagens proliferativas e de sobrevivência às células neoplásicas (Andres et al., 2018). Três principais vias moleculares de instabilidade genômica têm sido descritas na patogênese do CCR: a instabilidade cromossômica (CIN), a instabilidade de microssatélites (MSI) e o fenótipo metilador de ilhas CpG (CIMP) (Yang et al., 2024; González et al., 2024; Duta-Ion et al., 2024).

A via da instabilidade cromossômica é responsável pela maioria dos casos esporádicos de CCR e caracteriza-se por aneuploidia e alterações estruturais extensas nos cromossomos (Gaston et al., 2014; Constantino et al., 2023). Geralmente, esse processo se inicia com a inativação do gene supressor tumoral APC, considerado um "gatekeeper" da mucosa colônica (Pino e Chung, 2010). A perda da função do APC resulta na ativação aberrante da via de sinalização Wnt, promovendo proliferação celular descontrolada e a formação dos focos de criptas aberrantes, considerados as lesões mais precoces da carcinogênese colorretal (Gaston et al., 2014). A progressão subsequente envolve mutações ativadoras em oncogenes como KRAS e, em estágios mais avançados, a perda da função do TP53, evento fortemente associado à transição de adenomas avançados para carcinoma invasivo Rao et al., 2017).

A via da instabilidade de microssatélites decorre de defeitos no sistema de reparo de incompatibilidades do DNA, frequentemente causados pela silenciamento epigenético do gene MLH1 em tumores esporádicos ou por mutações germinativas em síndromes hereditárias, como a síndrome de Lynch (Yang et al., 2024; Hong, 2018). Tumores MSI tendem a apresentar cariótipo diploide e elevada carga de mutações pontuais e, embora sigam morfologicamente a sequência adenomacarcinoma, esses tumores podem apresentar progressão mais acelerada (Flecchia et al., 2022).

O fenótipo metilador de ilhas CpG corresponde a uma via predominantemente epigenética, caracterizada por hipermetilação difusa de regiões promotoras gênicas, levando ao silenciamento de genes supressores tumorais (Mojarad et al., 2013). Essa via está intimamente associada a lesões serrilhadas e frequentemente converge com a via MSI por meio da metilação do MLH1 (Teodoridis et al., 2008).

Estudos moleculares demonstram que a carga mutacional e a heterogeneidade genética aumentam progressivamente ao longo da sequência adenoma-carcinoma. Alterações no número de cópias gênicas e mutações em TP53 são particularmente críticas para a progressão de adenomas intramucosos para carcinoma invasivo, reforçando o caráter multietápico da carcinogênese (Yang et al., 2024).

2.1.4 Vias alternativas de carcinogênese: a via serrilhada

Embora a sequência adenoma–carcinoma clássica explique a maioria dos casos de CCR, o reconhecimento da via serrilhada ampliou de forma significativa a compreensão da história natural da doença. Essa via responde por uma parcela relevante dos casos e é caracterizada por lesões precursoras morfológicamente distintas, como pólipos hiperplásicos, adenomas serrilhados sésseis e adenomas serrilhados tradicionais (Duta-Ion et al., 2024).

As lesões serrilhadas, especialmente os adenomas serrilhados sésseis, são atualmente reconhecidas como importantes precursores do CCR, sobretudo daqueles com instabilidade de microssatélites (Zgurova et al., 2019). Molecularmente, essa via é marcada por mutações em BRAF, alto grau de metilação de ilhas CpG e silenciamento epigenético de genes de reparo do DNA (De Palma et al., 2019). Evidências sugerem que a progressão ao longo da via serrilhada pode ocorrer de forma mais rápida do que na sequência adenoma-carcinoma convencional, o que confere maior risco de câncer de intervalo (Aiderus et al., 2024).

Do ponto de vista clínico, as lesões serrilhadas representam um desafio adicional ao rastreamento, uma vez que tendem a ser planas, sutis e mais difíceis de detectar por métodos endoscópicos tradicionais. A menor sensibilidade do rastreamento para esse tipo de lesão reforça a necessidade de aprimoramento das técnicas diagnósticas e da capacitação profissional (Anderson e Srivastava, 2020).

2.1.5 História natural do câncer colorretal e tempo de evolução

A história natural do CCR é marcada por um longo período de evolução, desde o surgimento da lesão precursora até o desenvolvimento do câncer invasivo e, posteriormente, da doença metastática (Dosunmu et al., 2024). Estimativas indicam que a progressão de adenomas pequenos para lesões avançadas pode levar de 7 a 20 anos, dependendo das características morfológicas, moleculares e do hospedeiro (González et al., 2024).

O tempo de permanência das lesões precursoras, conhecido como “dwell time”, constitui o principal determinante da efetividade do rastreamento. Lesões maiores, com arquitetura vilosa, displasia de alto grau ou pertencentes a vias moleculares específicas apresentam maior risco e progressão mais rápida (Ranjan et al., 2025). Além disso, fatores do paciente, como idade avançada, imunossupressão e predisposição genética, influenciam de maneira significativa a velocidade de progressão (Yang et al., 2019).

2.1.6 Período pré-clínico e implicações para o diagnóstico

Uma consequência direta da história natural prolongada do CCR é a existência de um período pré-clínico assintomático substancial, durante o qual o câncer já está presente, porém ainda não produziu sintomas. Esse período pode durar, em média, de dois a cinco anos para o câncer invasivo, representando uma janela crítica para a detecção precoce (Shu et al., 2022).

A maioria dos pacientes com lesões precursoras ou câncer em estágio inicial é assintomática. Quando os sintomas se manifestam, a doença frequentemente se encontra em estágio mais avançado, associado a pior prognóstico. Dessa forma, o rastreamento permite deslocar o diagnóstico para estágios mais precoces, aumentando significativamente as chances de cura e reduzindo a mortalidade (Qaseen et al., 2023).

O entendimento integrado da carcinogênese e da história natural do câncer colorretal constitui a base científica das estratégias modernas de prevenção. A identificação de lesões precursoras bem definidas, associada a um longo tempo de progressão, possibilitou o desenvolvimento de programas de rastreamento capazes não apenas de detectar o câncer precocemente, mas também de preveni-lo por meio da remoção de adenomas e lesões serrilhadas. Assim, o CCR representa um modelo paradigmático de como o conhecimento aprofundado dos mecanismos biológicos e temporais da doença pode ser traduzido em intervenções eficazes em nível populacional, com impacto mensurável na incidência, na mortalidade e na carga global da doença.

2.2 Epidemiologia

2.2.1 Panorama global do câncer colorretal

O CCR constitui uma das principais causas de carga global de câncer. Estimativas globais recentes indicam que o CCR é o terceiro câncer mais incidente e a segunda principal causa de morte por câncer no mundo, com aproximadamente 1,9 a 2,0 milhões de novos casos e cerca de 900 mil a 940 mil óbitos anuais (Siegel et al., 2025). As maiores taxas padronizadas de incidência são observadas em países de alta renda, especialmente na América do Norte, Europa Ocidental, Austrália e Nova Zelândia, onde os coeficientes frequentemente superam 35-40 casos por 100.000 habitantes (Bray et al., 2024).

Em contraste, países de baixa renda historicamente apresentaram taxas inferiores a 10 casos por 100.000 habitantes. Contudo, essa diferença vem se reduzindo progressivamente nas

últimas décadas. Globalmente, o CCR representa cerca de 10% de todos os casos de câncer diagnosticados, refletindo sua relevância epidemiológica em diferentes contextos geográficos (Zhang et al., 2024).

As tendências temporais do câncer colorretal revelam padrões distintos entre regiões. Em países de alta renda, como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido e países da Europa Ocidental, observa-se declínio ou estabilização das taxas de incidência e mortalidade em indivíduos com 50 anos ou mais desde o início dos anos 2000 (Filho et al., 2025). Em contrapartida, múltiplos estudos documentam aumento anual da incidência de CCR de início precoce (antes dos 50 anos), com variações que chegam a incrementos médios anuais entre 1,5% e 3,0% em alguns países (Lui et al., 2019).

Nos países de renda média e baixa, a tendência predominante é de crescimento contínuo da incidência e da mortalidade. Estimativas globais indicam que mais de 65% das mortes por CCR ocorrem atualmente em países de renda média e baixa, evidenciando a expansão da carga da doença fora dos países tradicionalmente mais afetados. (Siegel et al., 2025)

2.2.2 Epidemiologia do câncer colorretal na América Latina

Na América Latina e Caribe, o câncer colorretal apresenta incidência intermediária em comparação com outras regiões do mundo, com taxas padronizadas geralmente variando entre 15 e 30 casos por 100.000 habitantes (Muzi et al., 2023). Segundo estimativas regionais, o CCR já figura entre os cinco tipos de câncer mais incidentes e entre as principais causas de mortalidade por câncer em vários países latino-americanos (Kaul et al., 2025). Países como Chile apresentam algumas das maiores taxas de incidência da região, aproximando-se de padrões observados em países de alta renda (Mondschein et al., 2022). No conjunto da América Latina, estimam-se aproximadamente 250 a 300 mil novos casos e mais de 120 mil óbitos por CCR por ano, números que têm apresentado crescimento consistente desde a década de 1990 (Muzi et al., 2023).

As análises de séries temporais na América Latina indicam aumento sustentado da incidência do câncer colorretal ao longo das últimas décadas, com incrementos médios anuais frequentemente superiores a 2% em diversos países (Carvalho et al., 2021). A mortalidade por CCR na região também apresenta tendência ascendente ou estabilidade em patamares elevados, diferentemente do declínio observado em países de alta renda (Muzi et al., 2023). Estudos longitudinais mostram que, entre 1990 e 2019, a carga de CCR medida por anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs) aumentou de forma expressiva na região,

refletindo tanto o crescimento da incidência quanto da mortalidade (Kaul et al., 2025). Esses achados posicionam a América Latina em um estágio intermediário da transição epidemiológica do câncer colorretal.

2.2.3 Epidemiologia do câncer colorretal no Brasil

No Brasil, o câncer colorretal é atualmente um dos três cânceres mais incidentes quando considerados ambos os sexos, excluindo-se os cânceres de pele não melanoma (INCA, 2022). Estimativas nacionais recentes apontam cerca de 45 a 50 mil novos casos anuais, com taxas padronizadas de incidência em torno de 20 a 25 casos por 100.000 habitantes (INCA, 2022). A mortalidade por CCR no país também é expressiva, com aproximadamente 20 a 25 mil óbitos anuais (Meira et al., 2025). Historicamente, as taxas de mortalidade apresentaram crescimento contínuo desde a década de 1980, refletindo o aumento da incidência e mudanças no perfil demográfico da população brasileira (Melo et al., 2025).

Análises de séries temporais de longo prazo demonstram aumento significativo da incidência e da mortalidade por câncer colorretal no Brasil entre 1980 e os anos mais recentes. Estudos utilizando regressão por pontos de inflexão (Joinpoint) indicam aumentos percentuais anuais médios (AAPC) positivos para ambos os sexos, frequentemente variando entre 2% e 4%, a depender do período analisado e do indicador considerado (Melo et al., 2025). Análises idade-período-coorte no contexto brasileiro evidenciam forte efeito de coorte, com gerações mais recentes apresentando risco progressivamente maior de desenvolver CCR, além de efeitos de período associados à melhoria dos sistemas de informação em saúde (Gaparine et al., 2018; Dantas et al., 2025). Esses resultados reforçam a importância da análise epidemiológica para compreender a dinâmica do câncer colorretal no Brasil.

2.3 Métodos de diagnóstico e rastreamento

2.3.1 Modalidades de rastreamento consolidadas

O rastreamento do câncer colorretal abrange tanto testes fecais não invasivos quanto procedimentos endoscópicos invasivos, cada um com características distintas de desempenho e aplicações clínicas específicas (Ladabaum et al., 2020). O principal objetivo do rastreamento é duplo: detectar o CCR em estágios mais precoces e potencialmente curáveis e identificar e

remover pólipos pré-neoplásicos, reduzindo simultaneamente a incidência e a mortalidade (Bevan e Rutter, 2018).

A colonoscopia permanece como o padrão-ouro para o rastreamento e diagnóstico do CCR, oferecendo capacidades diagnósticas e terapêuticas por meio da visualização direta de todo o cólon e da remoção de pólipos durante o procedimento (Breatthauer et al., 2022). Estudos demonstram que a colonoscopia apresenta sensibilidade superior a 95% e especificidade entre 90% e 96% para a detecção de CCR e adenomas avançados (Gimeno-Garcia e Quintero, 2023). Além disso, a colonoscopia pode reduzir a incidência de CCR em 76-90% por meio da polipectomia, sendo que a remoção de todos os pólipos pode reduzir a incidência em até 95% (Brenner et al., 2023; Moreno et al., 2016).

O teste de sangue oculto nas fezes (FOBT) representa uma abordagem não invasiva de rastreamento que evoluiu significativamente ao longo do tempo. O FOBT baseado em guaiaco (gFOBT) detecta sangue nas fezes, com taxas de positividade variando entre 0,8% e 14,3% e redução da mortalidade entre 13% e 33% em ensaios clínicos randomizados (Bevan e Rutter, 2018). No entanto, o gFOBT foi amplamente substituído pelo teste imunoquímico fecal (FIT), que quantifica a hemoglobina humana e apresenta maior especificidade e sensibilidade (0,79) em comparação ao gFOBT (Bevan e Rutter, 2018). Um estudo comparativo demonstrou que o FIT detectou 87,1% dos cânceres invasivos, com sensibilidade de 40,5% e especificidade de 91%, enquanto o gFOBT detectou 74,2% dos cânceres invasivos, com sensibilidade de 23% e especificidade de 95,7% (Stone, 2017). O melhor desempenho e a facilidade de uso consolidaram o FIT como um componente central dos programas de rastreamento populacional em nível global (Khan et al., 2026).

A sigmoidoscopia flexível examina a porção distal do cólon e demonstrou reduzir a incidência de CCR em 18% e a mortalidade em 28% em ensaios de rastreamento (Bevan e Rutter, 2018). Embora seja menos abrangente do que a colonoscopia, a sigmoidoscopia requer menor preparo intestinal e pode ser realizada sem sedação, potencialmente ampliando a acessibilidade (Wooldrage et al., 2024). Outras modalidades incluem a colonografia por TC (colonoscopia virtual) e a endoscopia por cápsula colônica, que oferecem alternativas não invasivas para pacientes incapazes ou não dispostos a realizar a colonoscopia convencional (Bevan e Rutter, 2018).

2.3.2 Tecnologias emergentes no diagnóstico e rastreamento do CCR

Avanços recentes no diagnóstico molecular introduziram novas abordagens baseadas em biomarcadores que prometem aprimorar a detecção precoce. O teste de DNA fecal analisa múltiplos marcadores neoplásicos e demonstrou sensibilidade superior para adenomas avançados (42%) e CCR (92%) em comparação ao FOBT tradicional (Zhang et al., 2023; Schreuders et al., 2016). A Food and Drug Administration (FDA) aprovou recentemente dois painéis de biomarcadores de metilação de DNA para detecção precoce do CCR: o Epi proColon, que detecta a metilação do gene SEPT9 em tecido e plasma sanguíneo, e o Cologuard, que combina a metilação dos genes BMP3 e NDRG4 com a detecção de mutações do gene KRAS em amostras fecais (Yang et al., 2023). A metilação do DNA do SEPT9 no plasma apresenta alta sensibilidade (60-80%) e especificidade (80-99%) para doença em estágios I e II, superando o desempenho do antígeno carcinoembrionário (CEA) e dos testes de sangue oculto nas fezes (Yang et al., 2023).

Tecnologias de inteligência artificial (IA) e aprendizado de máquina estão sendo progressivamente integradas ao rastreamento do CCR para melhorar a acurácia diagnóstica e a acessibilidade (Li et al., 2024). Sistemas baseados em IA demonstram potencial para aprimorar a qualidade da colonoscopia ao identificar pólipos que poderiam passar despercebidos por endoscopistas humanos, além de analisar dados de imagem e moleculares para estratificação de risco (Waljee et al., 2022; Xu et al., 2023). Tecnologias de sequenciamento genético também devem revolucionar o rastreamento ao possibilitar a avaliação personalizada de risco com base em perfis genéticos individuais (Nunes et al., 2024).

2.3.3 Confirmação histopatológica do câncer colorretal

A confirmação definitiva do diagnóstico do CCR é realizada por exame histopatológico de amostras obtidas por biópsia durante procedimentos endoscópicos (Abedizadeh et al., 2024). O adenocarcinoma representa mais de 90% dos tumores colorretais, podendo apresentar diferentes graus de diferenciação histológica, os quais possuem implicações prognósticas e terapêuticas (Sullivan, Noujaim e Rouper, 2022).

A análise histopatológica permite ainda a identificação de características relevantes, como invasão linfovascular e perineural, padrão de crescimento tumoral e margens de ressecção. Esses achados são essenciais para a caracterização completa da doença e para o planejamento clínico subsequente (Abedizadeh et al., 2024).

Em síntese, o diagnóstico do câncer colorretal envolve um conjunto integrado de métodos clínicos, endoscópicos, laboratoriais e histopatológicos. A combinação adequada

dessas estratégias, aliada ao uso crescente de tecnologias moleculares e computacionais, constitui a base para a identificação precisa e oportuna do CCR, elemento fundamental para a redução da mortalidade associada à doença.

2.4 Estadiamento

2.4.1 Noções gerais sobre o estadiamento do câncer colorretal

O sistema de estadiamento TNM para o câncer colorretal, desenvolvido e mantido pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC), representa o padrão-ouro para a classificação da doença. Esse sistema integra três componentes fundamentais: a profundidade de invasão tumoral (T), o comprometimento de linfonodos regionais (N) e a presença de metástases à distância (M) (AJCC, 2017). Esses elementos são sintetizados em agrupamentos de estágios globais (0, I, II, III e IV), os quais apresentam forte correlação com o prognóstico e orientam os algoritmos terapêuticos (AJCC, 2017).

O estágio I indica invasão tumoral restrita à submucosa ou à muscular própria, sem envolvimento linfonodal. O estágio II compreende tumores com invasão mais profunda através da parede intestinal, ainda sem disseminação para linfonodos regionais. O estágio III caracteriza-se pela presença de metástases em linfonodos regionais, independentemente da profundidade do tumor primário, enquanto o estágio IV corresponde à doença metastática à distância (Hari et al., 2013). Essa classificação hierárquica reflete a história natural da progressão do câncer colorretal e fornece um arcabouço para a estratificação de risco.

O valor prognóstico do estadiamento decorre de sua associação com a biologia tumoral, o potencial metastático e a resposta ao tratamento (Emile et al., 2023). Tumores diagnosticados em estágios iniciais são, em geral, passíveis de ressecção cirúrgica com intenção curativa, enquanto a doença em estágios avançados requer terapias multimodais e está associada a risco substancialmente maior de mortalidade (Feng et al., 2024). É importante destacar que o estágio ao diagnóstico é influenciado tanto por fatores biológicos, como taxa de crescimento tumoral e características moleculares, quanto por fatores relacionados ao sistema de saúde, como disponibilidade de rastreamento, capacidade diagnóstica e acesso dos pacientes (Toring et al., 2017).

Essa natureza dual do estadiamento, simultaneamente como marcador biológico e indicador da qualidade da atenção à saúde, confere-lhe valor singular na análise de desigualdades em saúde. Populações com acesso limitado ao rastreamento, diagnóstico tardio

ou barreiras à utilização dos serviços de saúde apresentam, de forma consistente, maior proporção de casos diagnosticados em estágios avançados, tornando a distribuição dos estágios um indicador sensível de equidade no cuidado em saúde (Wassie, Beshah e Tiruneh, 2022).

2.4.2 Estadiamento como preditor do prognóstico e determinante da sobrevida

O poder prognóstico do estadiamento do câncer colorretal é consistentemente demonstrado em múltiplas coortes internacionais, sendo o estágio ao diagnóstico o preditor mais forte dos desfechos de sobrevida. Um estudo multinacional que avaliou a sobrevida por câncer de cólon e reto em países de alta renda identificou que a sobrevida líquida em 1 e 5 anos variou substancialmente de acordo com o estágio, sendo as diferenças internacionais mais pronunciadas nos estágios regional e metastático (Araghi et al., 2021). Para o câncer de cólon local, a sobrevida em 5 anos variou entre 62,5% e 77,5% entre os países, enquanto a doença metastática apresentou variação ainda mais expressiva, com sobrevida em 5 anos entre 8,0% e 17,3% (Araghi et al., 2021).

Um amplo estudo conduzido no sistema Veterans Affairs dos Estados Unidos, avaliando octogenários com câncer colorretal, demonstrou que, entre pacientes submetidos à cirurgia, a sobrevida em 5 a 10 anos para os estágios 0-2 foi, em média, de 34,40% para indivíduos de 60-69 anos, 30,86% para aqueles de 70-79 anos e 25,45% para pacientes de 80-89 anos (Virk et al., 2018). Em contraste, pacientes que não receberam tratamento apresentaram sobrevida extremamente baixa em todas as faixas etárias, em torno de 1% para o período de 5 a 10 anos (Virk et al., 2018). Esses achados evidenciam que, embora a idade influencie os desfechos, o estágio permanece como o determinante prognóstico dominante.

A relevância prognóstica do estadiamento estende-se além da sobrevida global, impactando também a mortalidade específica por câncer. Em pacientes com câncer colorretal de início precoce, o diagnóstico em estágio metastático associou-se a risco elevado de mortalidade, com hazard ratios elevados para sobrevida global e sobrevida específica por câncer (Wu et al., 2019). De forma semelhante, uma análise do National Cancer Database identificou o estágio clínico IV como o mais forte preditor de sobrevida, com hazard ratio de 7,13 (Mohammed et al., 2023). Para todos os pacientes com câncer colorretal, os estágios clínicos I, II, III e IV apresentaram riscos progressivamente maiores de pior sobrevida global em comparação ao estágio 0 (Mohammed et al., 2023).

De maneira geral, múltiplos estudos demonstram que o estágio ao diagnóstico também explica a maior parte das desigualdades de sobrevida observadas entre sistemas de saúde,

grupos raciais e regiões geográficas. O estudo de coorte PORTAL CRC, que analisou 16.211 pacientes em seis sistemas de saúde distintos nos Estados Unidos, identificou diferenças significativas na mortalidade específica por câncer colorretal quando realizados ajustes pelo estágio no diagnóstico (Schneider et al., 2020). Esse achado fornece evidência robusta de que o estágio ao diagnóstico é o principal determinante das diferenças de sobrevida entre sistemas de saúde.

Essas linhas convergentes de evidência estabelecem o estadiamento como o fator prognóstico central no câncer colorretal, sendo responsável por explicar maior variação na sobrevida do que variáveis demográficas, comorbidades ou mesmo modalidades terapêuticas em muitos contextos. Tal constatação possui implicações profundas para as estratégias de controle do câncer, sugerindo que intervenções voltadas à detecção precoce e à migração de estágio podem produzir ganhos de sobrevida superiores àqueles obtidos exclusivamente por meio da otimização do tratamento.

2.4.3 Relação entre o estadiamento e as modalidades terapêuticas

O estadiamento do câncer colorretal constitui o principal determinante da estratégia terapêutica, orientando algoritmos de tratamento bem estabelecidos que variam substancialmente ao longo do espectro de estágios da doença. Para o estágio I, a ressecção cirúrgica isolada representa o padrão de cuidado e é, em geral, curativa (Virk et al., 2018; Barzi et al., 2017). O estágio II, caracterizado por invasão tumoral mais profunda sem comprometimento linfonodal, também é tratado predominantemente por meio de ressecção cirúrgica, sendo que a quimioterapia adjuvante apresenta benefício limitado na doença linfonodo-negativa (Virk et al., 2018).

O manejo terapêutico torna-se mais complexo no estágio III, em que o envolvimento de linfonodos regionais exige tratamento multimodal. No câncer de cólon, o estágio III requer ressecção cirúrgica com intenção curativa seguida de quimioterapia adjuvante curativa (Virk et al., 2018; Barzi et al., 2017). No câncer retal, o tratamento é ainda mais intensivo, com a doença locorregional (estágios II–III) sendo tipicamente manejada por meio de ressecção cirúrgica associada à quimioterapia adjuvante e à radioterapia neoadjuvante (Barzi et al., 2017). Um estudo que avaliou 25 anos de evolução no tratamento do câncer colorretal documentou aumentos expressivos na adesão às diretrizes clínicas, com o uso de quimioterapia pós-operatória para câncer de cólon estágio III aumentando de 14% para 60%, e a

quimiorradioterapia pré-operatória para câncer retal crescendo de 2% para 66% (Brouwer et al., 2018).

O estágio IV representa o maior desafio terapêutico, com opções de tratamento predominantemente limitadas à quimioterapia sistêmica, embora uma pequena proporção de pacientes com doença oligometastática possa ser elegível à metastasectomia com intenção curativa (Barzi et al., 2017). O mesmo estudo longitudinal identificou que, ao longo de 25 anos, houve aumento substancial na administração de terapia sistêmica e na realização de metastasectomias em pacientes com estágio IV, contribuindo para melhoria contínua da sobrevida relativa (Brouwer et al., 2018).

A relação entre estadiamento e tratamento evoluiu de forma significativa nas últimas décadas, com intensificação terapêutica e melhora dos desfechos especialmente evidentes nos estágios avançados. A análise retrospectiva de 25 anos realizada na Holanda documentou aumento da sobrevida relativa em 5 anos para câncer de cólon de 53% para 62%, enquanto a sobrevida para câncer retal aumentou de 51% para 65% (Brouwer et al., 2018). Essas melhorias foram diretamente associadas à maior adoção de terapias apropriadas ao estágio, incluindo o aumento expressivo do uso de quimioterapia adjuvante no câncer de cólon estágio III e da quimiorradioterapia neoadjuvante no câncer retal (Brouwer et al., 2018)..

Variações geográficas no acesso ao tratamento são particularmente preocupantes nos estágios avançados da doença. Pacientes residentes em áreas rurais da Austrália apresentaram menores taxas de quimioterapia para câncer colorretal estágio III e menor realização de exames pré-operatórios (Ireland et al., 2017). Essas desigualdades terapêuticas traduzem-se diretamente em diferenças de sobrevida, conforme evidenciado por piores desfechos entre indivíduos com câncer colorretal residentes em regiões regionais, rurais e remotas, embora esse efeito pareça variar de forma linear com o aumento da distância em relação aos centros metropolitanos (Ireland et al., 2017).

Em conjunto, esses achados demonstram que o estadiamento não atua apenas como ferramenta prognóstica, mas como o princípio organizador fundamental dos algoritmos terapêuticos do câncer colorretal. A forte correlação entre tratamento adequado ao estágio e desfechos de sobrevida reforça a importância de um estadiamento preciso e do acesso equitativo às terapias recomendadas pelas diretrizes clínicas em todas as populações de pacientes.

2.4.4 Estadiamento como indicador indireto do acesso ao cuidado

A distribuição dos estágios no diagnóstico constitui um indicador sensível do desempenho dos sistemas de saúde, especialmente no que se refere à efetividade do rastreamento e à capacidade de detecção precoce. O achado do estudo PORTAL, de que o estágio ao diagnóstico explicou as diferenças de sobrevida entre seis sistemas de saúde dos Estados Unidos, enquanto as variações no tratamento não o fizeram, fornece evidência robusta de que o estadiamento reflete diferenças no acesso à detecção precoce, e não na qualidade do tratamento (Schneider et al., 2020). Os autores concluíram que a variação nos sistemas de rastreamento do câncer colorretal representa um fator modificável em nível sistêmico para a redução das desigualdades de sobrevida, enquadrando explicitamente a distribuição dos estágios como um marcador de acesso à saúde (Schneider et al., 2020).

Essa interpretação é corroborada por comparações internacionais que demonstram variações substanciais na distribuição dos estágios entre países de alta renda com diferentes sistemas de saúde. O projeto ICBP SURVMARK-2 identificou que as desigualdades de sobrevida entre sete países provavelmente se explicam pelo diagnóstico mais precoce em algumas nações, com marcadas diferenças na distribuição dos estágios (Araghi et al., 2021). Países com programas de rastreamento mais robustos e melhor acesso aos serviços de saúde apresentaram maior proporção de diagnósticos em estágios iniciais e, consequentemente, melhores desfechos de sobrevida (Araghi et al., 2021).

Mesmo em sistemas de saúde universais, o estágio ao diagnóstico revela desigualdades de acesso. Em Ontário, no Canadá, níveis socioeconômicos mais baixos associaram-se a diagnóstico em estágios mais avançados tanto para câncer de cólon quanto de reto, com odds ratios de 1,08 e 1,25, respectivamente, apesar da cobertura universal de seguro de saúde (Shah et al., 2021). Esses achados demonstram que a cobertura formal por seguro não é suficiente para eliminar barreiras de acesso, e que a distribuição dos estágios pode revelar desigualdades mais sutis na utilização dos serviços de saúde, na adesão ao rastreamento e na obtenção de diagnóstico oportuno (Shah et al., 2021).

Em última instância, a redução das desigualdades relacionadas ao estadiamento no câncer colorretal representa tanto um imperativo clínico quanto uma prioridade de justiça social. As expressivas diferenças de sobrevida entre a doença diagnosticada em estágios iniciais e avançados, associadas às evidências consistentes de que a distribuição dos estágios reflete o acesso e a equidade nos sistemas de saúde, ressaltam a necessidade urgente de intervenções abrangentes que garantam que todas as populações se beneficiem de forma equitativa dos avanços no rastreamento, na detecção precoce e no tratamento do câncer colorretal. Somente

por meio de uma atenção sustentada a essas desigualdades será possível alcançar o objetivo de resultados oncológicos equitativos para todas as populações.

2.5 Modalidades terapêuticas

2.5.1 Noções gerais sobre o tratamento do CCR e sua importância para o continuum do cuidado

A cirurgia permanece como o pilar central do tratamento curativo do câncer colorretal não metastático. Evidências demonstram que a ressecção cirúrgica é realizada na maioria dos pacientes elegíveis, com taxas que ultrapassam 90% (Loree et al., 2017). A abordagem cirúrgica inclui tanto técnicas abertas quanto laparoscópicas, sendo a escolha influenciada pela preferência do cirurgião, pelas características do paciente e por fatores relacionados ao tumor (García-Botello et al., 2021). O tratamento cirúrgico definitivo representa um ponto crítico de intervenção ao longo do continuum do cuidado, com o tempo até a cirurgia emergindo como um fator prognóstico significativo (Amri et al., 2014; Grass et al., 2020; Trepanier et al., 2020). Para o câncer de cólon em estágios I-III, a cirurgia eletiva primária com intenção curativa, seguida de tratamento adjuvante quando indicado, constitui a abordagem padrão (Grass et al., 2020).

O manejo cirúrgico do câncer retal é mais complexo, frequentemente exigindo integração com terapias neoadjuvantes como parte de uma estratégia terapêutica multimodal (Loree et al., 2017; Kim et al., 2014). Abordagens laparoscópicas têm sido associadas ao início mais precoce da quimioterapia adjuvante quando comparadas à cirurgia aberta, sugerindo que a técnica cirúrgica pode influenciar a continuidade do tratamento subsequente (Mielietzis et al., 2015). Esse achado destaca a importância de considerar todo o continuum do cuidado ao tomar decisões cirúrgicas, em vez de encarar a cirurgia como uma intervenção isolada.

A quimioterapia adjuvante desempenha papel fundamental no tratamento do câncer colorretal em estágios II e III, com benefícios de sobrevida bem estabelecidos quando iniciada de forma oportuna (Mielietzis et al., 2015). Os esquemas padrão incluem terapias baseadas em fluoropirimidinas, seja em monoterapia (fluorouracil com leucovorina ou capecitabina) ou em combinação com oxaliplatina (FOLFOX) ou irinotecano (FOLFIRI) (Huai et al., 2024). No câncer retal, a quimiorradioterapia constitui uma modalidade terapêutica importante para o prognóstico (Kin et al., 2014). No cenário metastático, a terapia sistêmica de primeira linha representa a principal modalidade de tratamento (Gbolahan et al., 2021). A disponibilidade de

testes moleculares tumorais para orientar a seleção de terapias-alvo emergiu como um componente importante do cuidado moderno do câncer colorretal, embora o acesso a esses testes permaneça variável entre diferentes contextos assistenciais (Marshall et al., 2025).

A radioterapia é utilizada principalmente no manejo do câncer retal, desempenhando papéis relevantes tanto no contexto neoadjuvante quanto no adjuvante. Para câncer retal clínico T3/T4 e/ou com linfonodos positivos, a quimiorradioterapia pré-operatória tornou-se um componente padrão do tratamento multimodal (Kim et al., 2025). O regime típico envolve 50,4 Gy de radiação combinados com quimioterapia baseada em fluorouracil (Kim et al., 2025). A quimiorradioterapia concomitante no pós-operatório representa uma abordagem alternativa para pacientes com câncer retal em estágios II/III, com evidências indicando que o momento e o sequenciamento desse tratamento impactam significativamente o controle local e regional do tumor (Kim et al., 2014). A integração da radioterapia ao continuum do cuidado exige coordenação cuidadosa com os componentes cirúrgicos e sistêmicos do tratamento. O acesso geográfico a serviços de radioterapia foi identificado como uma barreira potencial ao recebimento de cuidado alinhado às diretrizes, particularmente para pacientes residentes em áreas rurais ou subatendidas (Lin et al., 2016).

O conceito de trajetórias assistenciais ótimas (optimal care pathways) emergiu como um arcabouço para garantir que os pacientes recebam tratamento multimodal em conformidade com as diretrizes, de forma oportuna e coordenada (Bergin et al., 2020). No entanto, a adesão a essas trajetórias permanece subótima, com aproximadamente um terço dos pacientes experimentando atrasos além dos prazos recomendados para intervenções-chave, incluindo colonoscopia, consultas com especialistas e início da quimioterapia adjuvante (Bergin et al., 2020).

2.5.2 Tempo até o início do tratamento como fator prognóstico

A relação entre o tempo até a cirurgia e os desfechos de sobrevida foi extensamente investigada, com evidências identificando limiares temporais específicos além dos quais os atrasos se tornam prognosticamente significativos. Para o câncer de cólon em estágios I–III, foi identificado um limiar crítico de 40 dias entre o diagnóstico e a cirurgia, sendo que atrasos além desse ponto associaram-se a pior sobrevida global (Grass et al., 2020). Esse achado fornece um alvo concreto para sistemas de saúde que buscam otimizar os tempos de espera cirúrgicos.

Estudos de base populacional examinaram intervalos de tempo mais amplos, com um grande estudo de coorte demonstrando que intervalos entre diagnóstico e tratamento de 31 a

150 dias associaram-se a um aumento de 51% no risco de morte, enquanto intervalos de 151 dias ou mais estiveram associados a um aumento de 64% no risco, em comparação ao tratamento iniciado em até 30 dias (Lee et al., 2019). De forma importante, essa relação foi consistente em todos os estágios do câncer, sugerindo que o início oportuno do tratamento é crítico independentemente da extensão da doença (Lee et al., 2019). O momento de início da quimioterapia adjuvante após a cirurgia também representa um fator prognóstico crucial, com limiares temporais bem estabelecidos. O limiar mais frequentemente citado é de 8 semanas após a cirurgia, com múltiplos estudos demonstrando que atrasos além desse período estão associados a piores desfechos (Kim et al., 2015; Huai et al., 2024).

Para pacientes com câncer retal em estágios II e III que não recebem terapia neoadjuvante total, o início da quimioterapia adjuvante entre 5 e 8 semanas após a cirurgia apresentou desfechos de sobrevida semelhantes ao início em até 4 semanas (Huai et al., 2024). Entretanto, atrasos de 8 a 12 semanas associaram-se a um aumento de 62% no risco de morte enquanto atrasos superiores a 12 semanas implicaram mais do que o dobro do risco (Huai et al., 2024). Esses achados estabelecem uma janela terapêutica clara para o início da quimioterapia adjuvante.

O impacto prognóstico do tempo da quimioterapia estende-se além da sobrevida global, incluindo a sobrevida livre de recorrência. Um estudo identificou que o início oportuno da quimioterapia (menos de 8 semanas) associou-se a taxas de sobrevida global em 5 anos de 80,1%, em comparação a 56,5% para quimioterapia tardia (8 semanas ou mais) e 39,4% para pacientes que não receberam quimioterapia (Kim et al., 2015). Os hazard ratios para início oportuno da quimioterapia foram de 0,22 para sobrevida global e 0,35 para sobrevida livre de recorrência, indicando efeitos protetores (Kim et al., 2015).

2.6 Determinantes sociais de saúde e o câncer colorretal

2.6.1 Raça e etnia

A noção moderna de saúde pública reconhece a existência de fatores que impactam diretamente os desfechos em saúde a nível individual e coletivo, os chamados Determinantes Sociais de Saúde (DSS). O modelo teórico proposto por Dahlgren e Whitehead distribui os DSS em diferentes camadas, de acordo com seu nível de abrangência. Os determinantes proximais, vinculados aos comportamentos individuais; intermediários, relacionados às condições de vida e trabalho; e, distais, referentes à macroestrutura econômica, social e cultural (Dahlgren e

Whitehead, 1991). Embora o cuidado prestado pelos serviços em saúde seja importante, as melhorias na expectativa de vida ao longo das últimas décadas são atribuídas principalmente às melhorias nesses determinantes. Isso ressalta a importância contínua dos DSS, como destacado pelos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas, principalmente no que tange à redução de inequidades em saúde (ONU, 2021).

As disparidades raciais e étnicas na incidência e mortalidade por câncer colorretal são amplamente documentadas e representam algumas das iniquidades mais pronunciadas na oncologia. Indivíduos negros apresentam as maiores taxas de incidência e mortalidade por câncer colorretal entre todos os grupos raciais e étnicos nos Estados Unidos (Carethers, 2021; Anamika et al., 2023). Afro-americanos têm aproximadamente 20% mais chances de desenvolver câncer colorretal e enfrentam uma taxa de mortalidade cerca de 40% maior em comparação aos americanos brancos (Anamika et al., 2023).

Uma análise abrangente de 235.076 casos de câncer colorretal entre 1995 e 2016, revelou disparidades raciais e étnicas significativas nos desfechos de sobrevida (Torres et al., 2025). Pacientes negros não hispânicos e negros hispânicos apresentaram alguns dos menores tempos medianos de sobrevida, com mínima melhora entre os períodos de 1995–2005 e 2006–2016. Pacientes hispânicos e negros foram consistentemente diagnosticados em idades mais jovens em comparação aos pacientes brancos não hispânicos (Torres et al., 2025). Esses achados ressaltam a natureza persistente das disparidades raciais, apesar dos avanços globais no cuidado oncológico.

2.6.2 Disparidades no câncer colorretal de início precoce

O aumento da incidência do câncer colorretal de início precoce (diagnosticado antes dos 50 anos) ampliou as preocupações relacionadas às desigualdades, uma vez que essa tendência afeta de forma desproporcional minorias raciais e étnicas e indivíduos de menor nível socioeconômico (Herms et al., 2025).

Uma grande análise envolvendo 104.281 pacientes com câncer colorretal provenientes de uma rede comunitária de oncologia identificou disparidades acentuadas relacionadas à raça, etnia e fatores de estilo de vida entre pacientes com câncer colorretal de início precoce (Herms et al., 2025). Em comparação aos pacientes com diagnóstico em idade habitual, aqueles com início precoce eram mais frequentemente negro.. Além disso, apresentavam maior prevalência de obesidade, residiam com maior frequência em áreas urbanas e relataram níveis mais elevados de sofrimento psicológico (Herms et al., 2025).

Outra análise de pacientes com adenocarcinoma colorretal de início precoce revelou disparidades de sobrevida entre todos os grupos raciais (Aloysius et al., 2021). Pacientes negros não hispânicos e indígenas americanos/nativos do Alasca não hispânicos apresentaram pior sobrevida específica por câncer em cinco anos em comparação a pacientes brancos não hispânicos, asiáticos do Pacífico não hispânicos e hispânicos. O padrão de influência dos determinantes socioeconômicos sobre a sobrevida foi específico para cada grupo racial, com escolaridade em nível médio, maior renda, seguro privado e estado civil emergindo como fatores prognósticos favoráveis independentes (Aloysius et al., 2021).

2.6.3 Renda e pobreza

A renda constitui um dos determinantes sociais mais consistentemente associados aos desfechos do câncer colorretal ao longo de todo o continuum do cuidado. Baixos níveis de renda estão associados a maior risco de câncer colorretal, menores taxas de rastreamento, diagnóstico em estágios mais avançados e pior sobrevida (Coughlin, 2020; Abdersen et al., 2025).

Uma análise de mediação conduzida no Southern Community Cohort Study avaliou como a renda influencia a mortalidade por câncer colorretal por meio de diferentes vias (Abdersen et al., 2025). Entre participantes brancos, maior renda esteve associada a redução substancial da mortalidade por todas as causas e da mortalidade específica por câncer colorretal, sendo que o estadiamento ao diagnóstico e a realização de ressecção cirúrgica mediarão 35% dessa associação. Entre participantes negros, a associação entre renda e mortalidade foi mais fraca, com estadiamento e cirurgia mediando apenas 20% da associação. Adicionalmente, histórico de tabagismo e carga tabágica mediarão 28% adicionais da associação entre renda e mortalidade entre participantes negros (Abdersen et al., 2025).

Um estudo com trabalhadores formais diagnosticados com câncer colorretal na Colômbia, uma população teoricamente com melhor acesso à saúde, revelou a persistência de disparidades de sobrevida relacionadas à renda (Sánchez-Santiesteban, et al., 2025). Pacientes no quartil mais baixo de renda apresentaram mortalidade em três anos de 39,5%, em comparação a 30,7% no quartil mais alto. Após ajuste para fatores de confusão, indivíduos no quartil de maior renda apresentaram risco de morte 25% menor. O Índice Relativo de Desigualdade indicou um risco 50% maior de morte no grupo de menor renda (Sánchez-Santiesteban, et al., 2025).

A pobreza, de forma específica, também foi identificada como determinante relevante. Uma análise comparativa entre condados urbanos e rurais dos Estados Unidos encontrou

diferenças estatisticamente significativas nos níveis de pobreza correlacionadas a disparidades na incidência e mortalidade por câncer colorretal (Nuhu, 2015). Evidências de revisões sistemáticas indicam que a pobreza, associada à baixa escolaridade e à ausência de suporte social, impacta significativamente o estadiamento ao diagnóstico e a sobrevida (Coughlin, 2020).

2.6.4 Escolaridade

A escolaridade funciona tanto como marcador de posição socioeconômica quanto como determinante do letramento em saúde, dos comportamentos de saúde e do uso dos serviços de saúde. Níveis mais elevados de escolaridade estão consistentemente associados a melhores desfechos no câncer colorretal (Coughlin, 2020; Nerguizian, 2022). No Southern Community Cohort Study, participantes com ensino médio completo apresentaram risco significativamente menor de câncer colorretal em comparação àqueles com menor escolaridade (Nerguizian, 2022).. Essa associação permaneceu significativa após ajuste para outros fatores socioeconômicos, acesso à saúde e comportamentos de estilo de vida (Nerguizian, 2022).

A análise de pacientes com câncer colorretal de início precoce demonstrou que a escolaridade em nível médio esteve associada a melhora significativa da sobrevida específica por câncer entre pacientes asiáticos do Pacífico, negros e brancos não hispânicos, mas não entre hispânicos e indígenas do Alasca (Aloysuys et al., 2021). Esse efeito diferencial sugere que a escolaridade pode atuar por mecanismos distintos ou enfrentar barreiras específicas entre diferentes grupos raciais e étnicos (Aloysuys et al., 2021).

A análise do Registro de Câncer do Texas identificou que menor nível socioeconômico, englobando escolaridade, renda e ocupação, esteve associado a diagnóstico em idade mais jovem e a piores desfechos de sobrevida (Torres et al., 2025) Revisões sistemáticas corroboram que a baixa escolaridade desempenha papel importante na determinação do estadiamento ao diagnóstico e da sobrevida, provavelmente por múltiplas vias, incluindo letramento em saúde, conhecimento sobre rastreamento e habilidades de navegação no sistema de saúde (Coughlin, 2020).

2.6.5 Situação de emprego e cobertura de seguro de saúde

A situação de emprego e a cobertura por seguro de saúde constituem determinantes sociais críticos que afetam diretamente o acesso e a utilização dos serviços de saúde. Esses

fatores apresentam forte associação com taxas de rastreamento, recebimento de tratamento e desfechos de sobrevida no câncer colorretal (Lee et al., 2025; Musselwhite et al., 2021; Demb et al., 2023; Oh et al., 2020). Entre sobreviventes de câncer colorretal, o desemprego esteve significativamente associado a pior estado geral de saúde autorreferido (Lee et al., 2025). Em pacientes com câncer colorretal de início precoce, o desemprego esteve associado à redução da sobrevida específica por câncer (Aloysius et al., 2021).

O status de seguro de saúde emerge como um dos mediadores mais poderosos das disparidades raciais e étnicas nos desfechos do câncer colorretal. Em um estudo, as disparidades associadas ao seguro de saúde aumentaram entre 1997 e 2014, mesmo com a redução das disparidades raciais (Oh et al., 2020). Análises de mediação da mortalidade por câncer colorretal de início precoce identificaram o status de seguro entre os cinco fatores mais influentes para adultos hispânicos, negros não hispânicos e nativos havaianos/ilhéus do Pacífico (Demb et al., 2023).

Uma revisão abrangente sobre disparidades no câncer colorretal destacou que a ausência de seguro ou a cobertura inadequada contribuem para menores taxas de rastreamento, especialmente entre populações hispânicas (Jackson et al., 2016). A condição de não segurado foi identificada especificamente como barreira ao rastreamento entre indivíduos hispânicos (Jackson et al., 2016).

2.6.6 *Privação territorial e nível socioeconômico*

As características socioeconômicas territoriais exercem efeitos sobre os desfechos do câncer colorretal independentemente da condição socioeconômica individual, refletindo a importância de fatores territoriais como infraestrutura de saúde, qualidade ambiental, coesão social e disponibilidade de recursos (LoConte et al., 2024).

Uma revisão sistemática e meta-análise de 19 estudos conduzidos nos Estados Unidos avaliou associações entre privação territorial e desfechos do câncer colorretal (LoConte et al., 2024). Residir em bairros altamente privados esteve associado a maior risco de incidência de câncer colorretal, maior risco de mortalidade geral e mortalidade específica por câncer colorretal. A maior privação também se associou a menor adesão ao rastreamento recomendado. Essas associações foram observadas em diferentes grupos raciais, incluindo indivíduos brancos, negros e asiáticos para incidência da doença (LoConte et al., 2024).

Evidências de revisões sistemáticas confirmam que a desvantagem socioeconômica territoriais, juntamente com renda e escolaridade, desempenha papel importante na

determinação do estadiamento ao diagnóstico e da sobrevida, provavelmente mediado por diferenças no acesso a serviços de saúde, programas de rastreamento, alimentação saudável e exposição a riscos ambientais (Coughlin, 2020).

2.6.7 Exposições ambientais

Fatores ambientais, particularmente a poluição do ar e a exposição a contaminantes ambientais, representam determinantes sociais cada vez mais reconhecidos dos desfechos do câncer colorretal, com impactos desproporcionais sobre minorias raciais e étnicas devido a padrões históricos de segregação residencial e injustiça ambiental (Sneider et al 2024; Sneider et al., 2024).

Um estudo realizado na região metropolitana de Detroit avaliou a injustiça ambiental por meio do Índice de Justiça Ambiental, que incorpora 36 fatores ambientais, sociais e de saúde em módulos de vulnerabilidade social e carga ambiental (Sneider et al., 2024). Quase todas as variáveis do índice estiveram associadas a aumento do risco de mortalidade por câncer colorretal. Embora a vulnerabilidade social tenha apresentado efeito global mais forte, pacientes negros não hispânicos com câncer colorretal de início precoce exibiram mortalidade específica por câncer significativamente associada à carga ambiental (Sneider et al., 2024).

A exposição a material particulado fino (PM_{2,5}) demonstrou associações particularmente fortes com a mortalidade por câncer colorretal, com marcadas disparidades raciais tanto na exposição quanto na susceptibilidade (Sneider et al., 2024). Em pacientes da região metropolitana de Detroit, a exposição ao PM_{2,5} atenuou parcialmente o efeito da raça sobre a mortalidade geral. O impacto do PM_{2,5} foi significativamente maior entre pacientes negros não hispânicos do que entre pacientes brancos não hispânicos, sendo especialmente pronunciado entre pacientes negros não hispânicos com menos de 50 anos (Sneider et al., 2024).

2.6.8 Disparidades geográficas: variações urbano-rurais e regionais

A localização geográfica constitui um determinante social multifacetado que engloba infraestrutura de saúde, disponibilidade de profissionais, fatores culturais e características ambientais. Tanto as diferenças entre áreas urbanas e rurais quanto as variações regionais contribuem para as disparidades no câncer colorretal (Nuhu, 2015; Jackson et al., 2016).

Uma análise comparativa entre condados urbanos e rurais identificou desigualdades estatisticamente significativas na incidência e na mortalidade por câncer colorretal (Nuhu

2015). Condados rurais apresentaram maiores taxas de pobreza e maior prevalência de tabagismo. A análise de regressão revelou que frequência de tabagismo, consumo de álcool e nível educacional exerceram impactos distintos sobre as taxas de incidência e mortalidade por câncer colorretal em áreas urbanas e rurais (Nuhu, 2015).

Variações regionais na incidência do câncer colorretal e nas taxas de rastreamento são particularmente pronunciadas em determinados grupos populacionais (Jackson et al., 2016). Indígenas americanos e nativos do Alasca nas Grandes Planícies do Norte e no Alasca apresentam incidência elevada e importantes disparidades nas taxas de rastreamento. Porto-riquenhos residentes na ilha exibem padrões distintos de câncer colorretal em comparação aos porto-riquenhos residentes no continente, refletindo a influência da migração e da aculturação (Jackson et al., 2016).

2.7 Epidemiologia espacial e a vigilância oncológica

2.7.1 Detecção de Hotspots e Análise de Aglomerados

As metodologias de detecção de hotspots permitem a identificação de áreas geográficas com aglomerações estatisticamente significativa de taxas elevadas de doença (Tatcher et al., 2021; Sarkar et al., 2025). Múltiplas abordagens de autocorrelação espacial têm sido integradas para fornecer uma caracterização abrangente dos hotspots. A estatística de Moran local atua como uma abordagem complementar para identificar clusters de alto e baixo risco. Firouraghi et al. aplicaram essa técnica para detectar clusters alto-alto e baixo-baixo da incidência de CCR em nível de bairro no Irã, revelando variação espacial associada à urbanização, estilo de vida e mudanças nos padrões alimentares (Firouragui et al., 2020). Rogers et al. identificaram 232 condados classificados como hotspots de CCR de início precoce nos Estados Unidos, com 92% localizados na região Sul, onde homens residentes nesses condados apresentaram risco significativamente maior de morte específica por CCR (Rogers et al., 2020).

2.7.2 Regressão Geograficamente Ponderada

A regressão geograficamente ponderada (Geographically Weighted Regression - GWR) aborda a limitação dos modelos de regressão global ao permitir que as relações entre variáveis variem ao longo do espaço geográfico. Essa abordagem mostrou-se particularmente valiosa para examinar como as associações entre fatores de risco e desfechos do CCR diferem

geograficamente. Thatcher et al. demonstraram que os coeficientes locais para ruralidade, status socioeconômico e distribuição racial apresentaram associações mais fortes com os desfechos do CCR no sudoeste da Virgínia em comparação com outras regiões do estado (Tatcher et al., 2021). Sarkar et al. empregaram a GWR multiescalar para identificar fatores a nível de condado associados às disparidades raciais na incidência de CCR no Mississippi, revelando que a insegurança alimentar foi um preditor significativo, com um aumento de 1% associado a um incremento diferencial de 0,93 por 100.000 habitantes na disparidade de incidência entre populações negras e brancas (Sarkar et al., 2025).

2.7.3 Métodos de Autocorrelação Espacial

A análise de autocorrelação espacial quantifica o grau em que as taxas de doença em áreas vizinhas estão correlacionadas. A estatística de Moran atua como a principal medida global de autocorrelação espacial. Giannakou et al. calcularam valores do I de Moran de 0,56 para razões de mortalidade padronizadas e de 0,53 para razões de incidência padronizadas no Chipre, confirmando autocorrelação espacial significativa e justificando o uso de modelos espaciais (Giannakou et al., 2022). Os Modelos Espaciais de Regressão Cruzada (Spatial Cross-Regressive Models - SLX) representam uma abordagem alternativa, examinando a influência das características das áreas vizinhas sobre as taxas locais de doença. Torres-Velásquez et al. aplicaram modelos SLX para analisar a mortalidade por CCR em Porto Rico em dois períodos distintos, revelando que a distância até os centros de tratamento impactou significativamente a mortalidade tanto entre 2012-2016 quanto entre 2017-2021, embora com influência reduzida no período mais recente (Torres-Velásquez, B et al., 2025).

2.7.4 Padrões Geográficos da Incidência de Câncer Colorretal

A incidência de câncer colorretal apresenta heterogeneidade substancial em diferentes escalas geográficas. Em nível de condado nos Estados Unidos, Chernyavskiy et al. documentaram marcada heterogeneidade na incidência de câncer de cólon e reto em 612 condados cobertos pelo SEER entre 2000 e 2014, com clusters localizados identificados por meio do mapeamento do risco relativo por condado (Chernyavsky et al., 2019). As análises estratificadas por idade revelaram tendências divergentes, com aumento da incidência de CCR

entre indivíduos de 20 a 54 anos e redução entre aqueles de 55 a 84 anos em todos os condados (Chernyavsky et al., 2019).

A variação geográfica da incidência de CCR reflete interações complexas entre características populacionais e fatores ambientais. Em Manitoba, Canadá, Singh et al. observaram taxas de incidência de CCR variando de 11 a 1.026 por 100.000 habitantes por ano, com taxas mais elevadas nas regiões norte e sul da província e na cidade de Winnipeg (Singh et al., 2018). As áreas urbanas apresentaram menor incidência de CCR em comparação com regiões rurais (Singh et al., 2018). Por outro lado, alguns estudos identificaram maior incidência urbana. Em Manitoba, indivíduos residentes em áreas urbanas apresentaram menor incidência de CCR em comparação com áreas rurais, sugerindo que populações rurais devem ser um foco prioritário de iniciativas de redução do CCR (Singh et al., 2018). Esses achados divergentes ressaltam a importância de considerar o contexto regional e o papel mediador dos fatores socioeconômicos nas disparidades urbano-rurais.

2.7.5 Padrões Espaciais da Mortalidade por Câncer Colorretal

Os padrões geográficos de mortalidade por CCR frequentemente diferem daqueles observados para incidência, refletindo variações no rastreamento, no acesso ao tratamento e na sobrevida. Em Porto Rico, observou-se que a distância até os centros de tratamento impactou significativamente a mortalidade por CCR tanto no período de 2012-2016 quanto em 2017-2021, sendo que a redução da magnitude no período mais recente sugere melhora no acesso ou mudanças sistêmicas (Torres-Velásquez et al., 2025). Fatores sociodemográficos, incluindo a proporção de trabalhadores sem veículo, renda mediana e proporção da população com 18 anos ou menos, foram preditores significativos em 2012-2016, mas não em 2017–2021 (Torres-Velásquez et al., 2025).

2.7.6 Fatores de risco e determinantes da geográficos: fatores socioeconômicos

O status socioeconômico emerge como um dos principais determinantes das diferenças geográficas nos desfechos do CCR. A pobreza persistente demonstra associações particularmente fortes com o risco de CCR. Ramphul et al. observaram que o risco de CCR aumentou com a duração da pobreza persistente, não havendo associação significativa para pobreza recente elevada ou pobreza persistente desde 1990, mas com risco elevado para pobreza

persistente desde 1980 e risco máximo para pobreza persistente desde 1970 (Ramphul et al., 2025).

A privação socioeconômica mostra associações consistentes com a carga do CCR. Na Louisiana, o baixo status socioeconômico aumentou o risco de CCR em todos os grupos demográficos, variando de 8% em homens negros a 16% em homens brancos (Danos et al., 2022). Outro estudo observou que as disparidades urbano-rurais no CCR entre brancos tornaram-se não significativas após o controle por status socioeconômico e região cultural, sugerindo que fatores socioeconômicos mediam grande parte da variação geográfica (Danos et al., 2022).

Indicadores socioeconômicos específicos demonstram associações variadas. No Teerã, domicílios chefiados por mulheres e maiores gastos domiciliares com saúde estiveram associados a índices mais elevados de CCR, enquanto residir em imóvel associou-se a menor SIR (Mansori et al., 2018). A insegurança alimentar emergiu como um preditor significativo das disparidades raciais no Mississippi, com aumento de 1% associado a um incremento diferencial de 0,93 por 100.000 habitantes na disparidade de incidência de CCR entre negros e brancos (Sarkar et al., 2025).

2.7.7 Fatores de risco e determinantes geográficos: acesso aos serviços de saúde e rastreamento

Fatores relacionados ao acesso aos serviços de saúde desempenham papel central nas disparidades geográficas, especialmente para mortalidade e sobrevida. A distância até os centros de tratamento é consistentemente associada a piores desfechos. Em Porto Rico, maior distância esteve associada a maior mortalidade por CCR, embora esse efeito tenha diminuído ao longo do tempo (Torres-Velásquez et al., 2025). As taxas de rastreamento apresentam associações inversas com a carga do CCR. Chernyavskiy et al. observaram que taxas mais elevadas de rastreamento se correlacionaram com menores índices de variação percentual anual tanto para câncer de cólon quanto de reto (Chernyavskiy et al., 2019).

A densidade de profissionais de saúde representa outra dimensão importante do acesso. Estudos examinaram a densidade de médicos de atenção primária e gastroenterologistas como preditores dos desfechos do CCR (Tatcher et al., 2021). No entanto, essas relações são complexas e podem ser confundidas por diferenças urbano-rurais e fatores socioeconômicos. A ausência de seguro de saúde e os custos do cuidado também contribuem para as disparidades geográficas (Dong et al., 2023; Holawatyj et al., 2020).

2.7.8 Fatores de risco e determinantes geográficos: fatores ambientais e de estilo de vida

Fatores comportamentais e de estilo de vida apresentam agrupamento geográfico que contribui para os padrões do CCR. O tabagismo em adultos emergiu como o determinante em nível de condado mais forte da sobrevida por CCR de início precoce entre homens nos Estados Unidos (Rogers et al., 2020). A inatividade física apresentou correlação modesta com a residência em hotspots de mortalidade por CCR de início precoce entre mulheres (Holawaty et al., 2020).

A prevalência de obesidade e diabetes mostrou associações consistentes com o risco de CCR. Chernyavskiy et al. observaram que condados com alto risco relativo tendiam a apresentar maior prevalência de obesidade e diabetes (Chernyavskiy et al., 2019). Fatores dietéticos também contribuem para a variação geográfica. Em Teerã, não consumir leite diariamente associou-se a menor risco de CCR (Mansori et al., 2019). Em Mashhad, Irã, o consumo médio diário de carne vermelha e a ingestão de fibras foram avaliados como potenciais fatores de risco (Firouraghi et al., 2020).

As exposições ambientais receberam menor atenção sistemática nos estudos espaciais sobre CCR. Jacquez et al. examinaram limites geográficos do CCR em relação à exposição a poluentes atmosféricos em Long Island, Nova York, observando que os limites do câncer colorretal feminino eram significativamente fragmentados, indicando agrupamento em menor escala espacial (Jacquez et al., 2003). No entanto, os limites das razões de morbidade padronizadas do CCR para ambos os sexos mostraram afastamento em relação aos limites de risco previstos para poluentes atmosféricos, sugerindo relações complexas (Jacquez et al., 2003).

2.7.9 Fatores de risco e determinantes geográficos: disparidades demográficas e raciais

As disparidades raciais e étnicas no CCR apresentam forte padronização geográfica. No Mississippi, Sarkar et al. identificaram disparidades raciais em 28 condados, com taxas medianas de incidência ajustadas por idade de 58,12 por 100.000 habitantes na população negra versus 46,44 por 100.000 na população branca (Sarkar et al., 2025). A região Acadiana da Louisiana apresentou o maior aumento de risco para homens e mulheres negras (Danos et al., 2022).

Os padrões etários variam geograficamente, com implicações importantes para o CCR de início precoce. Dong et al. identificaram que regiões como Geórgia e leste do Texas apresentaram carga desproporcional de CCR de início precoce em relação ao CCR de início tardio (Dong et al., 2023). Rogers et al. observaram que 92% dos condados classificados como hotspots de CCR de início precoce estavam localizados no sul dos Estados Unidos (Rogers et al., 2020).

2.8 Impacto da pandemia da Covid-19 na atenção ao câncer colorretal

2.8.1 Interrupções no rastreamento

A pandemia de COVID-19 resultou em profundas e inéditas interrupções nos programas de rastreamento do câncer colorretal em âmbito global, com impacto variável conforme a modalidade de rastreamento, a região geográfica e a fase pandêmica. Na Inglaterra, observou-se uma redução de 92% nos procedimentos de colonoscopia durante a primeira onda da pandemia, o que praticamente levou à suspensão das atividades de rastreamento endoscópico (Freund et al., 2022). Dados populacionais indicam que a detecção e o manejo do câncer colorretal foram significativamente prejudicados nesse período (Morris et al., 2021).

Durante a primeira onda da pandemia no Quebec, Canadá (abril a julho de 2020), observou-se uma redução de 67,26% na realização de testes de sangue oculto nas fezes e de 57,8% nas colonoscopias em comparação com o mesmo período de 2019 (Weiss, 2022). Embora tenha havido uma retomada parcial dos serviços entre agosto e outubro de 2020, os volumes desses procedimentos permaneceram significativamente inferiores aos níveis anteriores à pandemia, com reduções de 5% nos testes de sangue oculto e 11,4% nas colonoscopias (Weiss, 2022). Esse padrão de recuperação incompleta foi identificado em vários sistemas de saúde globalmente.

O impacto da pandemia não se limitou à colonoscopia, afetando todas as modalidades de rastreamento. Na Austrália, Canadá e Países Baixos, programas fundamentados no teste imunológico fecal sofreram interrupções substanciais, com estudos de modelagem prevendo consequências significativas a longo prazo na incidência e mortalidade por câncer colorretal (de Jonge et al., 2021). Na Lituânia, a primeira onda pandêmica resultou em uma redução de 47% nos programas de rastreamento do câncer colorretal, além de um decréscimo geral de 34,6% nos procedimentos endoscópicos do trato gastrointestinal inferior (Jurkeviciutė et al., 2023).

A situação na Alemanha revelou uma dinâmica mais complexa. As colonoscopias de rastreamento conduzidas por profissionais do setor privado apresentaram elevação de 1,6% em 2020 e de 4,3% em 2021, em comparação a 2019 (Reinacher-Schick et al., 2023). Em contrapartida, observou-se redução de 15,7% nas colonoscopias diagnósticas realizadas em regime de internação em 2020, enquanto os procedimentos terapêuticos diminuíram 11,7%, evidenciando que, embora parte do rastreamento tenha sido preservada, houve impacto significativo no seguimento diagnóstico (Reinacher-Schick et al., 2023).

2.8.2 Atrasos nos procedimentos diagnósticos

A pandemia exerceu impactos significativos não apenas sobre o rastreamento, mas também sobre os procedimentos diagnósticos em pacientes sintomáticos e portadores de resultados positivos em exames de triagem. No Quebec, houve uma redução relevante no cumprimento dos prazos para realização de colonoscopias durante o período pandêmico (51,7% versus 38,3%; $p = 0,049$). Os exames classificados como prioridade 3 tiveram atrasos mais pronunciados, com o tempo médio de espera passando de 58,9 dias antes da pandemia para 106,5 dias durante a pandemia ($p < 0,001$), o que representa um aumento de aproximadamente 80% na espera por procedimentos diagnósticos de menor prioridade (Castonguay et al., 2022).

Durante os períodos pandêmicos, observou-se uma redução significativa nas taxas de diagnóstico de câncer colorretal, evidenciando tanto a diminuição do rastreamento quanto o atraso na busca por atendimento de pacientes sintomáticos. No Quebec, a taxa mensal de diagnósticos caiu de 9,8 para 7,8 casos por mês ($p = 0,048$) (Castonguay et al., 2022). Na Itália, houve uma redução de aproximadamente 30% nas consultas de atenção primária, o que contribuiu para o atraso na detecção da doença (Pirozzi et al., 2023). Na Alemanha, o número de diagnósticos iniciais de câncer colorretal foi 2,1% inferior entre janeiro e setembro de 2020 em comparação ao mesmo período de 2019 (Reinacher-Schick, 2023).

Os atrasos no diagnóstico resultaram em consequências imediatas para a progressão da doença. O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico aumentou devido à evasão dos pacientes aos serviços de saúde e à redução da capacidade diagnóstica. Na Romênia, observou-se um aumento significativo na proporção de pacientes que buscaram atendimento em situações emergenciais, de 31,3% em 2019 para 50,0% em 2020 e 57,1% em 2021, sugerindo que muitos indivíduos adiaram o cuidado até a manifestação de quadros agudos (Tarta et al., 2022). Esses resultados ressaltam a necessidade de rastreamento estruturado para o diagnóstico precoce da doença.

2.8.3 *Mudanças na abordagem cirúrgica*

A pandemia demandou alterações substanciais nas estratégias cirúrgicas empregadas no tratamento do câncer colorretal, pautadas pelas preocupações relativas à transmissão de infecções, limitações de recursos disponíveis e modificações no perfil clínico dos pacientes. Dentre as mudanças observadas, destaca-se a diminuição da adoção de técnicas minimamente invasivas. Na Coreia do Sul, por exemplo, a utilização de abordagens minimamente invasivas foi inferior durante o período pandêmico (81,2% contra 88%; $p < 0,001$) (Choi et al., 2021). Adicionalmente, em determinados centros, verificou-se uma redução aproximada de 20% nos procedimentos laparoscópicos para câncer retal (Freund et al., 2022).

A mudança foi impulsionada por vários fatores. O risco de aerosolizar partículas virais em procedimentos laparoscópicos fez com que algumas instituições dessem preferência à cirurgia aberta. Ademais, como aumentou o número de pacientes com doenças avançadas e emergências, as técnicas minimamente invasivas tornaram-se menos adequadas. Na Coreia do Sul, houve maior incidência de ressecção combinada de órgãos próximos ao tumor durante a pandemia (4,8% contra 2,8%; $p = 0,017$), o que indica estágios mais graves da doença no momento do diagnóstico (Choi et al., 2021).

Durante a pandemia, houve um crescimento significativo nas taxas de confecção de estomas. Na Suécia, por exemplo, o percentual de pacientes com câncer de cólon que passaram por ostomia quase duplicou, subindo de 17% para 30% (Eklöv et al., 2022). De maneira semelhante, um estudo italiano apontou um aumento do uso de ostomias de 16% no período pré-pandêmico para 29% durante a pandemia ($p = 0,013$) (Pirozzi et al., 2023). Esse aumento provavelmente está relacionado a vários fatores, como apresentação dos casos em estágios mais avançados, maior ocorrência de cirurgias de emergência e adoção de condutas cirúrgicas mais conservadoras, com o objetivo de diminuir complicações e reduzir o tempo de internação hospitalar.

Durante a pandemia, o tempo necessário para cirurgias se tornou maior. Em um estudo conduzido na Itália, observou-se que a média de duração das operações passou de 164 minutos antes da pandemia para 191 minutos durante esse período ($p = 0,0001$) (Pirozzi et al., 2023). Essa diferença pode ter sido causada pela maior complexidade dos casos, pela adoção de protocolos extras para controle de infecção, e pela redução da eficiência das equipes cirúrgicas devido ao uso de equipamentos de proteção individual e à falta de profissionais disponíveis.

2.8.4 *Uso de terapia neoadjuvante*

Durante a pandemia, observou-se um aumento no uso de terapias neoadjuvantes como estratégia para postergar procedimentos cirúrgicos em períodos de restrição da capacidade dos centros especializados, além de facilitar a redução tumoral enquanto se aguardava o tratamento definitivo. Na Coreia do Sul, a proporção de pacientes submetidos à terapia neoadjuvante foi significativamente superior durante a pandemia (16,7% em comparação a 14,7%; $p = 0,039$) (Choi et al., 2024). Além disso, uma revisão sistemática com meta-análise identificou uma maior probabilidade de indicação desse tratamento nesse contexto (OR 1,22; IC95% 1,09–1,37; $p < 0,001$) (Pararas et al., 2022).

A elevação do uso da terapia neoadjuvante constituiu uma resposta pragmática às restrições impostas pela pandemia, viabilizando a manutenção do controle oncológico mesmo diante do adiamento de procedimentos cirúrgicos. Diversos protocolos passaram a adotar esquemas de radioterapia de curta duração, visando minimizar o número de visitas hospitalares (Domper-Arnal, Ferrández e Lanas, 2022). Contudo, as consequências oncológicas dessas alterações terapêuticas a longo prazo permanecem incertas, sendo imprescindível um seguimento prolongado para avaliação apropriada.

2.8.5 *Impactos na mortalidade*

Os dados sobre mortalidade a curto prazo durante a pandemia evidenciaram tendências preocupantes, mas o efeito total na mortalidade por câncer colorretal só deverá ser completamente conhecido nos próximos anos. Na Itália, a mortalidade em 30 dias passou de 1,7% em 2019 para 2,4% em 2020 (Rottoli et al., 2021). Outro estudo italiano, conduzido em um único centro e focado no início do período pós-pandêmico, observou uma taxa de mortalidade em 30 dias de 4% (Gambardella et al., 2023). Por outro lado, na Romênia, não houve alterações estatisticamente relevantes na mortalidade hospitalar durante a pandemia em comparação com os anos anteriores (Tarta et al., 2022).

A estabilidade observada na mortalidade de curto prazo em determinados contextos pode indicar uma priorização eficaz das cirurgias oncológicas e a continuidade da qualidade do cuidado, mesmo diante dos desafios impostos pela pandemia. Entretanto, a maior frequência de diagnósticos em estágios avançados da doença, relatada em diversos estudos, tende a elevar a mortalidade de longo prazo, considerando que pacientes com diagnóstico tardio apresentam taxas de sobrevida significativamente inferiores em cinco anos (Pararas et al., 2022).

De modo geral, a pandemia de COVID-19 evidenciou como os avanços no controle do câncer colorretal ainda são frágeis e ressaltou a necessidade fundamental de manter programas de rastreamento e diagnóstico precoce. Conforme os sistemas de saúde se recuperam e se preparam para possíveis novos desafios, as informações reunidas nesta revisão devem servir de base para criar políticas públicas, distribuir recursos e orientar a prática clínica, visando evitar novas interrupções e garantir que os resultados positivos no tratamento do câncer colorretal não sejam perdidos definitivamente.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar a carga do câncer colorretal no Brasil, considerando sua descrição epidemiológica, tendências temporais, distribuição espacial, impactos da COVID-19 no acesso ao tratamento e sua relação com determinantes sociais da saúde.

3.2 Objetivos específicos

- a) Descrever os perfis epidemiológicos relacionados aos óbitos e casos tratados de CCR no Brasil;
- b) Analisar as tendências temporais da mortalidade por CCR no Brasil ao longo de 42 anos;
- c) Analisar os padrões de distribuição espaciais e espaço-temporais da mortalidade por CCR no Brasil ao longo de 42 anos;
- d) Avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 no acesso ao tratamento do CCR no Brasil;
- e) Estimar a incidência do CCR e sua associação com determinantes sociais da saúde.

METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo ecológico de base populacional, de série temporal, exploratório, analítico, utilizando técnicas de análise espacial e espaço-temporal.

4.2 Área do estudo

O Brasil localiza-se na América do Sul, sendo o quinto maior país do mundo e mais populoso, com aproximadamente 203 milhões habitantes. O país é dividido político-administrativamente em 27 unidades federativas (26 estados e um Distrito Federal) e 5.570 municípios. Em termos operacionais e políticos, as unidades federativas são divididas em cinco regiões (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste) com características geográficas, econômicas e culturais distintas (IBGE, 2023).

4.3 População do estudo

Foram incluídas todas as estimativas de novos casos. Além disso, preconizou-se a inclusão de óbitos e casos tratados por CCR no Brasil. A incidência foi estimada para o ano de 2024 considerando os dados provenientes dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBPs). A mortalidade foi obtida para os anos de 1980 e 1995 com base no CID-9 e entre 1996 e 2019 com base no CID-10. O CCR foi representado nos sistemas de informação pelos códigos CID-9: 153-154 e CID-10: C18-20. Por se tratar de um estudo ecológico utilizando dados secundários, não houve a necessidade de apresentação de cálculo amostral.

4.4 Fonte dos dados

Os dados de incidência foram obtidos a partir de estimativas calculadas através dos dados provenientes dos RCBPs. Adicionalmente, os dados referentes aos tratamentos foram obtidos no Painel Oncologia, enquanto os óbitos constaram do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). As fontes de dados advêm do DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde). As estimativas populacionais e a malha cartográfica em formato shapefile foram obtidas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), utilizando projeção geográfica latitude/longitude através do DATASUS. Por fim, os DSS foram obtidos

com base no Projeto de Avaliação do Desempenho do Sistema de Saúde (PROADESS), Atlas da Vulnerabilidade Social nos Municípios Brasileiros do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) pelo Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil e do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN).

4.5 Aspectos éticos

O estudo seguiu as recomendações éticas do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde e a Declaração de Helsinque. Como se baseia em dados secundários públicos e agregados, não foi necessária a obtenção de consentimento.

4.5.1 Análise dos riscos

Devido ao delineamento ecológico o qual utilizou dados secundários agregados, os riscos envolvidos neste estudo foram mínimos, e foram reduzidos a partir da garantia de sigilo, anonimato e ausência de acesso a informações que permitam identificação dos pacientes.

4.5.2 Análise dos benefícios

O estudo contribuiu de sobremaneira na vigilância oncológica do CCR a nível nacional, permitindo conhecer, em termos temporais, espaciais e à luz dos determinantes sociais a distribuição dos principais indicadores relacionados à assistência ao CCR em território nacional. Além disso, foi possível identificar o impacto da pandemia da COVID-19 no acesso ao tratamento com base na distribuição geográfica e análise temporal.

4.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO

4.6.1 Variáveis dependentes

As variáveis dependentes do estudo concentraram-se nas taxas brutas e ajustadas por idade de incidência, mortalidade e acesso ao tratamento, tendo como base uma mesma área geográfica (Brasil, macrorregiões, regiões de saúde e municípios) e o mesmo ano. Tendo em vista a diferença entre as pirâmides etárias em diferentes áreas geográficas do território nacional e ao longo dos anos, os coeficientes foram padronizados por idade. Para esse fim, foi adotada como referência a população mundial padrão, possibilitando a comparação dos dados em

âmbito nacional e internacional. Tal abordagem é amplamente reconhecida em estudos de epidemiologia oncológica, considerando que essa condição apresenta dependência da faixa etária (Ahmad et al., 2001).

4.6.2 Variáveis independentes

As variáveis independentes foram representadas pelos determinantes sociais da saúde, baseadas no modelo teórico desenvolvido por Dahlgren e Whitehead (1991). Trataram-se, principalmente, de indicadores socioeconômicos e demográficos, de desenvolvimento humano, vulnerabilidade, sistema de saúde, desempenho do sistema de saúde e consumo alimentar.

4.7. ANÁLISE DOS DADOS

4.7.1 Objetivo específico: Descrever perfis epidemiológicos

Foi realizada uma análise descritiva quanto às características clínico-epidemiológicas e sociodemográficas da mortalidade e casos tratados por CCR no Brasil de acordo com as 5 macrorregiões federativas.

4.7.2 Objetivo específico: Avaliar tendências temporais

A análise de tendência temporal foi realizada por meio de modelos de regressão joinpoint (regressão linear segmentada). Nesse contexto, as taxas padronizadas foram consideradas como variáveis dependentes, sendo expressas nacionalmente e por macrorregião de acordo com a faixa etária (> 40, 40-49, 50-59, 60-69, < 70 anos), enquanto o ano de ocorrência do evento foi considerado como variável independente. Esse método permitiu identificar mudanças na tendência do indicador ao longo do tempo, ajustando os dados da série para encontrar o menor número possível de pontos de inflexão (joinpoints), com a inclusão de mais joinpoints sendo testada estatisticamente para verificar sua significância. Dessa forma, séries temporais podem apresentar tendência crescente, decrescente ou estável, bem como diferentes tendências em trechos sequenciais (Antunes e Cardoso, 2015).

Foi utilizado o teste de permutação de Monte Carlo para selecionar o melhor segmento de cada modelo, com base no coeficiente de determinação de resíduos (R²). Em seguida, foi calculada a variação percentual anual (APC adaptado - Annual Percentage Change) e seu

intervalo de confiança de 95% (IC95%) para cada segmento, com o objetivo de descrever e quantificar a tendência, além de avaliar sua significância estatística.

4.7.3 Objetivo específico: Avaliar a distribuição espacial e espaço-temporal

Foi empregada a análise de autocorrelação espacial por meio do Índice de Moran Global (I) para investigar a existência de padrões espaciais na ocorrência das variáveis dependentes investigadas em território nacional. Uma matriz de proximidade espacial foi criada com base no critério de contiguidade e utilizada para calcular o Índice de Moran Global. Esse índice avalia a correlação espacial de uma variável consigo mesma, variando de -1 a +1. Valores próximos a zero indicam aleatoriedade espacial, valores positivos representam autocorrelação espacial positiva e valores negativos indicam autocorrelação espacial negativa. Resultados com $p < 0,05$ revelarão regiões onde há estrutura espacial quanto às variáveis dependentes supracitadas relacionadas ao CCR (Anselin, 1995).

Em seguida, foi realizada a análise de autocorrelação local (Local Indicators of Spatial Association - LISA) utilizando o Índice de Moran Local. O LISA verifica a dependência dos dados locais em relação aos seus vizinhos e permite identificar padrões de associação espacial que podem indicar a presença de aglomerados espaciais nos municípios. Com base nisso, foram gerados diagramas de espalhamento com 4 quadrantes: a) Q1 (alto/alto ou hotspots - valores positivos, médias positivas) e Q2 (baixo/baixo ou coldspots - valores negativos, médias negativas), que indicam áreas de associação espacial positiva ou semelhante aos vizinhos, ou seja, áreas de concordância para as variáveis dependentes; b) Q3 (alto/baixo - valores positivos, médias negativas) e Q4 (baixo/alto - valores negativos, médias positivas), que indicam áreas de associação espacial negativa, ou seja, áreas de transição. Os resultados desse diagrama foram representados espacialmente por meio do Mapa de Moran (Moran Map), considerando apenas os municípios com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) (Anselin, 1995).

Além disso, foi aplicada a estatística de varredura (SatScan) para identificar clusters espaço-temporais de alto risco na ocorrência da mortalidade do CCR. Essa análise considerou o número de óbitos e a estimativa da população durante o período do estudo e município. O método de KullDorf e o modelo de distribuição de Poisson foi utilizado para detectar e avaliar clusters espaço-temporais. Os parâmetros adotados incluirão: a) agregação de 1 ano; b) não sobreposição geográfica ou temporal de clusters; c) formato circular para os clusters; d) tamanho máximo do cluster espacial correspondendo a 50% da população em risco; e e) tamanho máximo do cluster temporal correspondendo a 50% do período de estudo. Os clusters

primários e secundários foram identificados por meio do teste da razão logarítmica de verossimilhança (LLR), onde os resultados foram considerados significantes quando o valor de p for inferior a 0,05, utilizando 999 simulações de Monte Carlo (Kulldorf, 2007).

Para minimizar a instabilidade causada pela flutuação aleatória das taxas, especialmente nos municípios com populações pequenas e poucos eventos, os coeficientes brutos relacionados às variáveis dependentes foram suavizados pelo método de alisamento Bayesiano empírico local (Assunção et al., 1998). A base cartográfica do Brasil, obtida do IBGE em formato digital, foi utilizada para a elaboração dos mapas. A projeção cartográfica adotada será baseada no sistema Universal Transversa de Mercator (UTM), com modelo da Terra Datum horizontal SIRGAS 2000 e fuso 24S.

4.7.4 Objetivo específico: Analisar o impacto da pandemia da COVID-19

Com o objetivo de avaliar o impacto da pandemia no acesso ao tratamento do CCR no Brasil, foi realizada a análise da variação percentual (% de variação) nas regiões de saúde do país. Por meio da comparação entre os valores esperados e observados, foi possível calcular o aumento ou redução na ocorrência do fenômeno no país. A % de variação será calculada utilizando a seguinte equação:

$$\% \text{ de mudança} = \frac{\text{n}^\circ \text{ observado da variável dependente} - \text{n}^\circ \text{ esperado da variável dependente}}{\text{N}^\circ \text{ esperado da variável dependente}} \times 100$$

Onde, o número observado da variável dependente corresponde aos dados brutos do ano de 2020, enquanto os números esperados para 2020 correspondem à média anual registrada nos cinco anos anteriores à pandemia (2015 a 2019). Dessa forma, valores percentuais positivos indicarão um aumento, enquanto valores negativos indicam uma redução em relação aos valores esperados. A % de variação foi avaliada por regiões de saúde, e os resultados apresentados por meio de mapas coropléticos (PAZ et al., 2021).

Para avaliar se a taxa de acesso ao tratamento por CCR após o surgimento da COVID-19 no Brasil, difere da tendência observada entre 2015 e 2019, realizou-se uma análise de séries temporais interrompidas de acordo com os tempos entre diagnóstico e tratamento e modalidades terapêuticas empregadas. O modelo de intervenção foi definido como o estabelecimento da pandemia de COVID-19 no Brasil em abril de 2020 (Oliveira et al., 2019).

4.7.5 Objetivo específico: incidência e associação com os determinantes sociais de saúde

A estimativa de incidência para o ano de 2024 foi realizada com base na metodologia do INCA (2022) para o grupo (C18-C20). Nesse sentido, foram calculadas as taxas de mortalidade entre 2000 e 2023, redistribuídas pelas causas mal definidas, por estado, e em sequência foi estimada por meio de regressão linear a taxa de mortalidade anual de 2024, tendo como critério de aceitação da regressão o $R^2 \geq 0,70$, quando o R^2 apresentou valor próximo a linha de aceitação (0,60 a 0,69) será gerado o QQ-plot para a verificação visual da adesão dos dados à reta, podendo ser reclassificado (Pena e Ribeiro, 2025).

Para os estados em que a regressão linear não se mostrou adequada pelo critério gráfico e/ou do valor do R^2 , a estimativa foi feita com base na média das taxas dos últimos cinco anos. Em paralelo, foram coletados os dados brutos de incidência dos RCBPs nos períodos preconizados pelo INCA para as estimativas estaduais. A população para o ano de 2025, foi utilizada com base nas projeções estimadas pelo IBGE. Com todas essas informações em mãos, foi aplicada a fórmula de Razão Incidência/Mortalidade (I/M) para todos os estados, sendo eles: Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Tocantins, Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, Sergipe, Goiás, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Rio grande do Sul e Santa Catarina. Já Acre, Roraima, Distrito Federal deveriam ser estimadas pelo software DEPRRED (INCA, 2022), no entanto, devido a impossibilidade de acesso ao método para estimação, estes estados também tiveram sua estimação realizada pelo método da I/M. Posteriormente, os dados foram estimados a nível municipal tendo em vista o acesso aos dados populacionais neste nível geográfico.

A associação entre a incidência estimada de câncer colorretal e os determinantes sociais, demográficos e do sistema de saúde foi investigada por meio da Regressão Geograficamente Ponderada Multiescalar (MGWR), uma abordagem espacial que permite que cada covariável atue em diferentes escalas geográficas. Diferentemente dos modelos globais e da GWR tradicional, a MGWR estima coeficientes locais utilizando larguras de banda específicas para cada variável, capturando simultaneamente processos globais e locais e acomodando a heterogeneidade espacial das associações. O modelo foi ajustado a partir das taxas municipais padronizadas por idade, com seleção prévia de covariáveis baseada em plausibilidade teórica e controle de multicolinearidade. A estimação utilizou ponderação espacial por distância e critérios de otimização para definição das larguras de banda, permitindo identificar variações geográficas na magnitude, direção e significância das associações, bem como avaliar diferenças

regionais na influência dos determinantes sobre a incidência do câncer colorretal no Brasil (Miloca e Conejo, 2009). A tabela 1 evidencia as variáveis escolhidas.

Tabela 1. Rol de indicadores para a análise de regressão espacial

Tipo de indicador	Descrição do indicador	Código	Fontes de dados	Período
Socioeconômicos e Demográficos (PROADESS)	% Analfabetismo	TAXANALF	Censo - IBGE	2010
	Índice de Gini	GINI	Censo - IBGE	2010
	% Desemprego	TXDESEMP	Censo - IBGE	2010
	% Pobreza	TXPOB	Censo - IBGE	2010
	% de vulneráveis a pobreza	TXVULPOB	Censo - IBGE	2010
	Renda média domiciliar per capita	RENDMED	Censo - IBGE	2010
	Razão de renda (10% mais ricos/40% mais pobres)	RAZREND	Censo - IBGE	2010
Desenvolvimento Humano (AVS)	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal	IDHM	Censo - IBGE	2010
	Índice de Desenvolvimento Humano Renda	IDHMR	Censo – IBGE	2010
	Índice de Desenvolvimento Humano Longevidade	IDHML	Censo – IBGE	2010
	Índice de Desenvolvimento Humano Educação	IDHME	Censo - IBGE	2010
	Razão de dependência	RDEPEND	Censo - IBGE	2010
Vulnerabilidade (AVS)	% de pessoas em domicílios vulneráveis à pobreza e que gastam mais de uma hora até o trabalho	TXPOPVUL	Censo - IBGE	2010
Sistema de Saúde (PROADESS)	Número de enfermeiros, por 100 mil habitantes	ENF	CNES e IBGE	2021
	Número de médicos, por 1.000 habitantes	MED	CNES e IBGE	2021
	Número de médicos clínicos, por 1.000 habitantes	MEDCLIN	CNES e IBGE	2021
	Número de médicos de saúde da família, por 1.000 habitantes	MEDESF	CNES e IBGE	2021
	Número de médicos gastroenterologistas, por 1.000 habitantes	MEDGASTR	CNES e IBGE	2021
	Equipamentos de ressonância magnética por 100 mil habitantes	RM	CNES e IBGE	2021

	Equipamentos de ultrassonografia por 100 mil habitantes	US	CNES e IBGE	2021
	Tomógrafos computadorizados por 100 mil habitantes	TC	CNES e IBGE	2021
Desempenho dos Serviços de Saúde (PROADESS)	% de Cobertura pela Estratégia Saúde da Família	TXCOBESF	e-Gestor AB/SAPS/MS	2020
	% de Cobertura populacional estimada na Atenção Básica	TAXCOBAB	e-Gestor AB/SAPS/MS	2020
Consumo Alimentar (SISVAN)	% da população com hábito de realizar no mínimo as três refeições principais do dia	TAX4REF	e-Gestor AB/SAPS/MS	2023
	% da população com hábito de realizar as refeições assistindo à televisão	TAXREFTV	e-Gestor AB/SAPS/MS	2023
	% da população que consome fruta	TAXFRUTA	e-Gestor AB/SAPS/MS	2023
	% da população que consome verduras e legumes	TAXVERD	e-Gestor AB/SAPS/MS	2023
	% da população que consome alimentos ultraprocessados	TAXULTRA	e-Gestor AB/SAPS/MS	2023
	% da população que consome hambúrguer e/ou embutidos	TXHAMB	e-Gestor AB/SAPS/MS	2023
	% da população que consome bebidas adoçadas	TXBEBDOCE	e-Gestor AB/SAPS/MS	2023
	% da população que consome macarrão instantâneo, salgadinho de pacote ou biscoito salgado	TXMACARRA	e-Gestor AB/SAPS/MS	2023
	% da população que consome biscoito recheado, doces ou guloseimas	TAXABISC	e-Gestor AB/SAPS/MS	2023

A análise de regressão espacial foi confirmatória, utilizando o MGWR, no qual será possível identificar em que escala espacial cada fator influencia o fenômeno estudado (Fotheringham, Yang e Kang, 2017). O resultado do MGWR foi apresentado na forma de mapas com as escalas por covariável e em tabela com o resultado dos desempenho do modelo e das estatísticas descritivas dos coeficientes locais. Ainda, os modelos confirmatórios para a regressão espacial serão feitos pelo Spatial Autoregressive Model (SAR) e Spatial Error Model (SEM), sendo o primeiro essencial para visualizar a influência da unidade geográfica e seus vizinhos diretos, enquanto o segundo permite verificar se mesmo quando controlado variáveis,

como renda ou estrutura da rede de saúde, ainda existem fatores não observados espacialmente correlacionados que influenciam a variável dependente (Fotheringham, Yang e Kang, 2017).

4.8 SOFTWARES

O Microsoft Office Excel 2016 foi utilizado para armazenamento dos dados, o Joinpoint Regression™ 4.6 para análise das tendências temporais, o QGis 3.4.11 para geração dos mapas coropléticos, o TerraView 4.2.2 e GeoDa™ 1.14 para as análises espaciais, e o SaTScan™ 9.6 para análise de varredura espaço-temporal. O software MGWR 2.2 foi utilizado para regressão espacial (Fotheringham, Yang e Kang, 2017). Por fim, o software R foi utilizado para produção dos gráficos de variação percentual e análise de série temporal interrompida.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Artigo 1: mortalidade por câncer colorretal

Introdução

O câncer é considerado um dos mais importantes problemas de saúde pública global, representando uma das principais causas de adoecimento e morte, além de provocar sobrecarga aos sistemas de saúde e acarretar um substancial ônus socioeconômico. Entre os diferentes tipos de câncer que afetam a população, o câncer colorretal (CCR) é o terceiro mais comum no mundo, correspondendo a, aproximadamente, 10% dos casos e a segunda principal causa de morte relacionada a neoplasias em todo o planeta (Bray et al., 2024).

No Brasil, o CCR figura como a terceira causa de morte por cânceres entre os homens e a quarta entre as mulheres. Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) destacam o impacto significativo do CCR na mortalidade geral por câncer, projetando uma tendência crescente para os próximos anos. Em 2021, o CCR ceifou a vida de 21,260 brasileiros, representando cerca de 9.2% do total de casos de tumores malignos registrados no país (INCA, 2022).

Os hábitos de vida desempenham papel fundamental no aumento da mortalidade do CCR, influenciados por fatores como obesidade, consumo excessivo de álcool e dieta rica em alimentos ultraprocessados. Além disso, a qualidade da assistência prestada pelos serviços de saúde incluindo programas de rastreamento, diagnóstico precoce, estadiamento e tratamento, impactam diretamente nas taxas mortalidade associadas ao CCR (Smith et al., 2018). Dessa forma, entende-se que a dinâmica espacial do CCR é heterogênea e que países são impactados em graus diferentes pelos fatores associados à doença.

Notavelmente, a mortalidade por CCR parece estar relacionada com o índice de desenvolvimento humano (IDH) (Clinton; Giovannucci; Hursting, 2020) e países com alto IDH apresentam altas taxas de mortalidade (Arnold et al., 2017). Entretanto, é importante salientar que, nas últimas décadas, o crescimento das taxas de mortalidade por CCR é observado especialmente em países em desenvolvimento e em algumas regiões empobrecidas da Ásia e Europa (Wong et al., 2021).

Diante desse cenário, ferramentas que empregam Sistemas de Informações Geográficas (SIGs) podem oferecer suporte para compreender a dinâmica geográfica da mortalidade por CCR e auxiliar no planejamento de estratégias de prevenção e controle mais eficazes. Além

disso, o acompanhamento da evolução espaço-temporal e dos impactos do CCR também podem viabilizar a detecção de aglomerados de alto risco de mortalidade e a formulação de políticas públicas voltadas para intervenções direcionadas às áreas mais afetadas. Nesse sentido, este estudo buscou analisar as tendências temporais e os padrões de distribuição espaciais e espaço-temporais da mortalidade por CCR no Brasil ao longo de 42 anos.

Material e Métodos

Tipo de estudo e período

Realizamos um estudo ecológico, de base populacional, de série temporal, utilizando ferramentas de análise espacial e espaço-temporal. O estudo englobou todos os óbitos por CCR no Brasil no período de quatro décadas (1980 a 2021).

Área de estudo

O Brasil localiza-se na América do Sul, sendo o quinto país mais populoso do mundo, com aproximadamente 203 milhões habitantes e uma extensão territorial de 8.510.417,771 km². O país é dividido político-administrativamente em cinco regiões (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste), 27 unidades federativas (26 estados e um Distrito Federal) e 5.570 municípios (Figura 1). Cabe ressaltar que o Brasil possui características demográficas, climáticas, socioeconômicas e culturais distintas, que ainda se manifestam por importantes disparidades nos territórios (IBGE, 2023).

Na condução do estudo, incluímos todos os óbitos associados ao CCR ocorridos no Brasil entre 1980 e 2021. Para aquisição dos dados, foram utilizados os códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde 9a (CID-9) e 10a (CID-10) revisão. Utilizamos os códigos 153-154 da CID-9 (1980 a 1995) e C18-C20 da CID-10 (1996 e 2021).

Fonte de dados

Os dados referentes às mortes por CCR foram obtidos no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) através Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), plataforma de domínio público gerenciada pelo Ministério da Saúde. O SIM

desempenha papel fundamental no processo de coleta, armazenamento e gerenciamento dos registros de óbitos no país, utilizando como documento padrão a Declaração de Óbito (DO), que consiste em um formulário preenchido por profissionais médicos para todas as mortes ocorridas no Brasil (BRASIL, 2023).

Os dados populacionais foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com base nas projeções censitárias que ocorrem a cada década e projeções intercensitárias (IBGE, 2023). As malhas cartográficas digitais para análise espacial no formato shapefile foram obtidas com base no Sistema de Projeção Geográfica latitude/longitude - Geodetic Reference System, SIRGAS 2000.

Variáveis e medidas

As variáveis analisadas neste estudo foram:

- a) Número de mortes por CCR registradas nos 5,570 municípios do Brasil;
 - b) taxas de mortalidade por CCR padronizadas por idade (ASMR) por 100,000 pessoas-ano
- A referida padronização foi baseada na população padrão mundial de 1966 definida por Segi-Doll (Doll et al., 1966), permitindo a comparação dos dados a nível nacional e internacional, tendo em vista a diferença entre as pirâmides etárias em diferentes áreas geográficas e ao longo dos anos. A AMSR foi estimada em taxas específicas por idade em intervalos de 5 anos (0–4, 5–9..., 75–79, ≥80 anos).

Análise exploratória dos dados

As variáveis sociodemográficas utilizadas na análise foram: sexo, faixa etária, raça/cor, causa da morte, escolaridade, estado civil e local de ocorrência. Os dados foram tabulados através de uma planilha do Microsoft Excel® (Microsoft Office Professional Plus 2016) e apresentados em frequência absoluta e relativa para o Brasil e suas regiões.

Análise de tendência temporal das mortes por CCR no Brasil

A análise de tendência temporal foi realizada por meio de modelos de regressão joinpoint (regressão linear segmentada) através do software Joinpoint Regression Program (version 5.0.2) em dezembro de 2023. Nesse modelo, foi calculada a variação percentual anual

(APC) e a variação percentual anual total (AAPC) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%), com o objetivo de descrever e quantificar a tendência em crescente, decrescente ou estável, além de avaliar sua significância estatística. O modelo evidencia os resultados graficamente através de curvas de tendência temporal divididas por pontos de inflexão (jointpoints), onde o modelo é testado inicialmente com um número mínimo de pontos e sequencialmente são adicionados mais pontos de inflexão ao modelo na medida em que estes são estatisticamente significativos. Para a significância do modelo, foi utilizado o método de permutação de Monte Carlo. (Kim et al., 2000).

Análise espacial e espaço-temporal das mortes por CCR no Brasil

Para a análise espacial e espaço-temporal, os mapas foram construídos para representar a mortalidade por CCR em quatro períodos: P1 (1980 a 1989), P2 (1990 a 1999), P3 (2000 a 2009) e P4 (2010 a 2021). Os períodos foram divididos com o objetivo de promover uma melhor visualização quanto à expansão da mortalidade por CCR no país ao longo das quatro últimas décadas.

Inicialmente, conduzimos a distribuição espacial da taxa de mortalidade por CCR ajustada por idade e da taxa suavizada. Para tal, empregamos o Método Bayesiano Empírico Local, minimizando assim a instabilidade causada pela flutuação aleatória das taxas, especialmente nos municípios com populações pequenas e poucos eventos (Goovaerts, 2005). Ademais, foi empregada a análise de autocorrelação espacial por meio do Índice de Moran Global (I) para investigar a existência de padrões espaciais na ocorrência de óbitos por CCR em território nacional. (Chen, 2013).

Em seguida, foi realizada a análise de autocorrelação local (Local Indicators of Spatial Association - LISA) utilizando o Índice de Moran Local. O LISA verifica a dependência dos dados locais em relação aos seus vizinhos e permite identificar padrões de associação espacial que podem indicar a presença de aglomerados espaciais nos municípios. Com base nisso, foram gerados diagramas de espalhamento com 4 quadrantes: a) Q1 (alto/alto) e Q2 (baixo/baixo), que indicam áreas de concordância para as variáveis dependentes; b) Q3 (alto/baixo) e Q4 (baixo/alto), que indicam áreas de transição. Os resultados desse diagrama foram representados espacialmente por meio do Mapa de Moran (Moran Map), considerando apenas os municípios com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) (Anselin, 1995). As estatísticas espaciais e produção dos mapas foram realizadas a partir dos softwares TerraView (versão 4.2.2) e QGIS (versão 3.12). O R foi utilizado para a produção de scatter plots baseados na

relação entre o vetor dos desvios dos valores observados (Z) e o vetor da média ponderada local (Wz) para os 5570 municípios.

Além disso, foi aplicada a estatística de varredura (SatScan) para identificar agregados espaço-temporais de alto risco na ocorrência de óbitos por CCR. O método de Kulldorf e o modelo de distribuição de Poisson foi utilizado para detectar e avaliar os clusters espaço-temporais dos óbitos. Para tal, foram adotados os seguintes parâmetros: a) agregação de 1 ano; b) não sobreposição geográfica ou temporal de clusters; c) formato circular para os clusters; d) tamanho máximo do cluster espacial correspondendo a 50% da população em risco; e e) tamanho máximo do cluster temporal correspondendo a 50% do período de estudo. Os clusters primários e secundários serão identificados por meio do teste da razão logarítmica de verossimilhança (LLR), onde os resultados serão considerados significantes quando o valor de p for inferior a 0,05, utilizando 999 simulações de Monte Carlo no software SatScan (versão 10.1.2) (Kulldorf, 2021).

Resultados

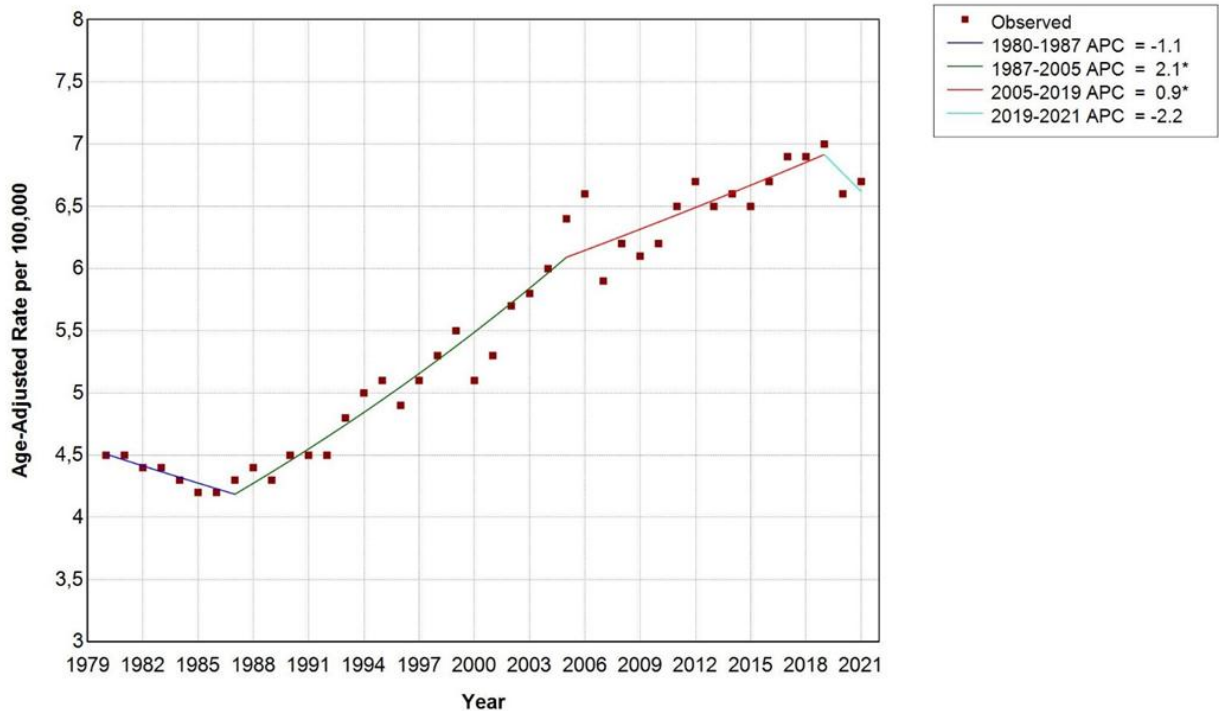
A tabela 1 evidencia os valores absolutos e frequências relativas de acordo com as características sociodemográficas dos óbitos por CCR nas regiões federativas do Brasil, entre 1980 e 2021. A nossa avaliação indica que um total de 395,782 mortes ocorreram no Brasil no período analisado. A maior proporção de óbitos foi registrada no Sudeste ($n=229,276$; 57.93%) e na região Sul (83,518; 21.10%), correspondendo a 79,3% do total de óbitos registrados. Ademais, foram predominantes os óbitos no sexo feminino (51.92%), entre indivíduos brancos (65.07%) na faixa etária ≥ 65 (58.89%) com 1 a 7 anos de escolaridade (39.81%), casados (48.58%), com o principal local dos óbitos sendo o hospital (83.73%) e diagnosticados com neoplasia maligna de cólon C18 (53.62%).

A figura 1 apresenta a tendência temporal da mortalidade por CCR no período de 1980 a 2021 no Brasil. Observamos uma tendência temporal estável no período de 1980-1987, com uma variação percentual anual (APC) de -1.1. Já nos períodos de 1987-2005 e 2005 a 2019 observou-se uma tendência crescente e significativa, de respectivamente 2.1 e 0.9. Por fim, o período de 2019 a 2021 evidencia uma tendência estável de -2.2. Quando analisado todo o período (Tabela 2), os dados apontam uma tendência crescente de 0.9 (AAPC = 0.9; CI95% = 0.8 a 1.1).

Tabela 1. Características sociodemográficas dos óbitos por CCR no Brasil, 1980 a 2021.

Variáveis (%)	Região Norte 10,184 (2.57)	Região Nordeste 50,348 (12.72)	Região Sudeste 229,276 (57.93)	Região Sul 83,518 (21.10)	Região Centro-Oeste 22,456 (5.68)	Brasil 395,782 (100)
Sexo						
Masculino	4,825 (47.38)	22,531 (44.75)	110,118 (48.03)	41,525 (49.72)	11,196 (49.86)	190,195 (48.05)
Feminino	5,358 (52.61)	27,796 (55.20)	119,096 (51.94)	41,982 (50.27)	11,247 (50.08)	205,479 (51.92)
Ignorado	1 (0.01)	21 (0.05)	62 (0.03)	11 (0.01)	13 (0.06)	108 (0.03)
Faixa etária						
0-19	63 (0.62)	161 (0.32)	330 (0.14)	139 (0.17)	59 (0.26)	752 (0.19)
20-44	1,331 (13.08)	4,812 (9.55)	16,611 (7.24)	6,165 (7.38)	2,293 (10.21)	31,212 (7.89)
45-64	3,658 (35.92)	16,480 (32.74)	75,247 (32.83)	26,921 (32.23)	8,129 (36.20)	130,435 (32.95)
≥ 65	5,110 (50.17)	28,805 (57.21)	136,968 (59.74)	50,223 (60.14)	11,953 (53.23)	233,059 (58.89)
Ignorado	22 (0.21)	90 (0.18)	120 (0.05)	70 (0.08)	22 (0.10)	324 (0.08)
CID						
CID-9 153	778 (7.64)	4,410 (8.76)	28,049 (12.23)	10,938 (13.10)	1,529 (6.81)	45,704 (11.55)
CID-9 154	587 (5.76)	2,495 (4.96)	14,379 (6.27)	4,844 (5.80)	971 (4.32)	23,276 (5.88)
CID-10 C18	4602 (45.19)	25,136 (49.92)	123,435 (53.84)	46,466 (55.64)	12,638 (56.28)	212,277 (53.63)
CID-10 C19	694 (6.81)	3,752 (7.45)	12,199 (5.32)	3,930 (4.71)	1,397 (6.22)	21,972 (5.55)
CID-10 C20	3523 (34.59)	14,555 (28.91)	51,214 (22.34)	17,340 (20.76)	5,921 (26.37)	92,553 (23.38)
Escolaridade						
Nenhuma	1,520 (14.93)	8,436 (16.76)	16,251 (7.09)	6,959 (8.33)	2,668 (11.88)	35,834 (9.05)
1 a 7 anos	4,114 (40.40)	16,533 (32.84)	92,018 (40.13)	36,808 (44.07)	8,091 (36.03)	157,564 (39.81)
8 a 11 anos	1,852 (18.19)	6,522 (12.95)	35,912 (15.66)	10,689 (12.80)	3,492 (15.55)	58,467 (14.77)
≥ 12 anos	876 (8.60)	3,817 (7.58)	23,376 (10.20)	5,800 (6.94)	2,395 (10.67)	36,264 (9.16)
Ignorada	1,822 (17.89)	15,040 (29.87)	61,719 (26.92)	23,262 (27.85)	5,810 (25.87)	107,653 (27.20)
Estado civil						
Solteiro	2,383 (23.40)	11,472 (22.79)	35,772 (15.60)	10,452 (12.51)	3,827 (17.04)	63,906 (16.15)
Casado	4,539 (44.57)	22,182 (44.06)	112,087 (48.89)	43,027 (51.52)	10,441 (46.50)	192,276 (48.58)
Viúvo	1,840 (18.07)	9,731 (19.33)	56,466 (24.63)	20,704 (24.79)	4,379 (19.50)	93,120 (23.53)
Separado Judicialmente	410 (4.03)	1,965 (3.90)	14,941 (6.52)	4,759 (5.70)	1,797 (8.00)	23,872 (6.03)
Outro	467 (4.59)	1,008 (2.00)	2,716 (1.18)	1,129 (1.35)	549 (2.44)	5,869 (1.48)
Ignorado	545 (5.35)	3,990 (7.92)	7,294 (3.18)	3,447 (4.13)	1,463 (6.51)	16,739 (4.23)
Local de ocorrência						
Hospital	7,863 (77.21)	38,169 (75.81)	197,032 (85.94)	69,180 (82.83)	19,149 (85.27)	331,393 (83.73)
Outro estabelecimento de saúde	49 (0.48)	552 (1.10)	4,571 (1.99)	608 (0.73)	284 (1.26)	6,064 (1.53)
Domicílio	2,179 (21.40)	10,952 (21.75)	25,907 (11.30)	12,344 (14.78)	2,829 (12.60)	54,211 (13.70)
Via Pública	18 (0.18)	144 (0.29)	271 (0.12)	166 (0.20)	39 (0.17)	638 (0.16)
Outros	49 (0.48)	285 (0.57)	1234 (0.54)	655 (0.78)	100 (0.45)	2,323 (0.59)
Ignorado	26 (0.26)	246 (0.49)	261 (0.11)	565 (0.68)	55 (0.24)	1,153 (0.29)
Raça/Cor*						
Branca	2,515 (28.52)	14,497 (33.37)	127,848 (68.42)	57,685 (85.16)	10,121 (50.72)	212,666 (65.07)
Preta	423 (4.80)	2,888 (6.65)	10,695 (5.72)	1,984 (2.93)	969 (4.86)	16,959 (5.19)
Amarela	51 (0.58)	200 (0.46)	3,231 (1.73)	397 (0.59)	179 (0.90)	4,058 (1.24)
Parda	5,235 (59.36)	21,510 (49.51)	30,336 (16.24)	3,182 (4.70)	7,192 (36.04)	67,455 (20.64)
Indígena	55 (0.62)	60 (0.14)	84 (0.04)	34 (0.05)	28 (0.14)	261 (0.08)
Ignorado	540 (6.12)	4,288 (9.87)	14,654 (7.84)	4,454 (6.58)	1,467 (7.35)	25,403 (7.77)

Figure 1. Tendência temporal da taxa de mortalidade por CCR ajustada por idade no Brasil de 1980 a 2021



APC = Annual Percentage Change

A Tabela 2 evidencia a tendência temporal ajustada por idade de acordo com as regiões federativas, sexo e faixa etária. Os dados demonstram uma tendência temporal crescente e significativa na taxa de mortalidade por CCR em todas as regiões do Brasil, especialmente na região Nordeste (AAPC = 2.6; CI95% = 2.4 a 2.8). De modo interessante, houve uma tendência crescente em ambos os sexos, com destaque para o sexo masculino (AAPC = 1.5; CI95% = 1.3 a 1.6). Similarmente, houve um aumento da taxa de mortalidade em todas os grupos etários, com um crescimento preocupante principalmente no grupo de 45-64 anos (AAPC = 1.2; CI95% = 1.0 a 1.3).

Tabela 2. Tendências temporais das taxas de mortalidade por CCR ajustadas por Idade de acordo com macrorregião, sexo, e faixa etária, 1980 a 2021

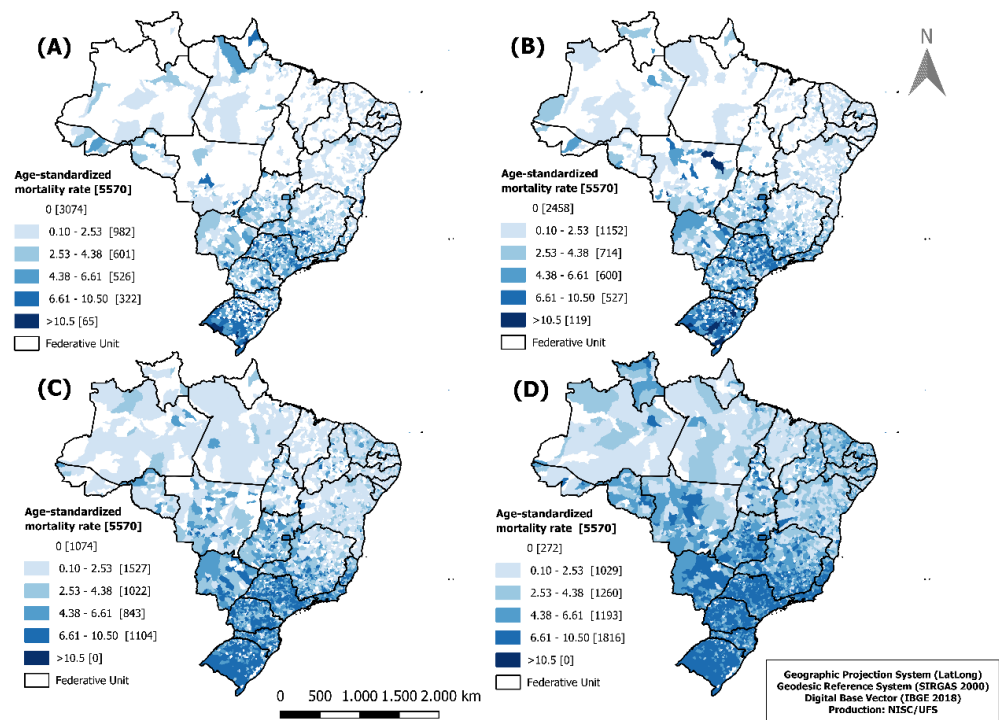
Variáveis	Período segmentado			Período inteiro	
	Período	APC (IC95%)	Tendência	AAPC (IC95%)	Tendência
Região geográfica					
Brasil				0.9* (0.8 a 1.1)	Crescente
	1980 - 1987	-1.1 (-3.5 a 0.5)	Estável		
	1987 - 2005	2.1* (1.7 a 3.9)	Crescente		
	2005 - 2019	0.9* (0.6 a 2.0)	Crescente		
	2019 - 2021	-2.2 (-3.7 a 0.5)	Estável		
Norte				1.4* (1.1 a 1.8)	Crescente
	1980 - 2001	-0.4 (-1.6 a 0.5)	Estável		
	2001 - 2018	4.9* (4.3 a 6.6)	Crescente		
	2018 - 2021	-4.7* (-10.6 a -0.2)	Decrescente		
Nordeste				2.6* (2.4 a 2.8)	Crescente
	1980 - 1999	0.6 (-0.1 a 1.2)	Estável		
	1999 - 2006	7.2* (3.5 a 12.7)	Crescente		
	2006 - 2017	4.0* (3.2 a 5.0)	Crescente		
	2017 - 2021	0.3 (-2.9 a 2.0)	Estável		
Sudeste				0.7* (0.5 a 0.8)	Crescente
	1980 - 1987	-0.9 (-3.8 a 0.5)	Estável		
	1987 - 2004	1.9* (1.6 a 2.8)	Crescente		
	2004 - 2021	0.1 (-0.3 a 0.4)	Estável		
Sul				0.8* (0.7 a 1.1)	Crescente
	1980 - 2006	1.4* (1.1 a 2.0)	Crescente		
	2006 - 2021	-0.1 (-0.8 a 0.4)	Estável		
Centro-Oeste				2.4* (2.1 a 2.8)	Crescente
	1980 - 2011	3.0* (2.7 a 3.7)	Crescente		
	2011 - 2021	0.6 (-1.8 a 1.6)	Estável		
Sexo					
Masculino				1.5* (1.3 a 1.6)	Crescente
	1980 - 1987	-0.8 (-3.8 a 0.8)	Estável		
	1987 - 2006	2.5* (2.2 a 3.5)	Crescente		
	2006 - 2021	1.2* (0.7 a 1.5)	Crescente		
Feminino				0.7* (0.6 a 0.9)	Crescente
	1980 - 1988	-1.0 (-3.4 a 0.3)	Estável		
	1988 - 2005	1.9* (1.6 a 3.3)	Crescente		
	2005 - 2021	0.3 (-0.1 a 0.6)	Estável		
Faixa etária					
0-19	1980 - 2021	-1.0*(-2.0 a -0.1)	Decrescente		

20-44				1.0* (0.8 a 1.1)	Crescente
	1980 - 1991	0.0 (-2.4 a 1.0)	Estável		
	1991 - 1994	5.3* (1.3 a 7.1)	Crescente		
	1994 - 2021	0.9* (0.5 a 1.1)	Crescente		
45-64				1.2* (1.0 a 1.3)	Crescente
	1980 - 1986	-1.3* (-4.4 a -0.1)	Decrescente		
	1986 - 2001	1.6* (0.8 a 2.1)	Crescente		
	2001 - 2004	5.4* (2.1 a 6.6)	Crescente		
	2004 - 2021	1.0* (0.6 a 1.3)	Crescente		
≥ 65				0.9* (0.7 a 1.1)	Crescente
	1980 - 1986	-1.7 (-5.3 a 0.1)	Estável		
	1986 - 2006	2.1* (1.8 a 3.0)	Crescente		
	2006 - 2021	0.3 (-0.4 a 0.8)	Estável		

APC = Annual Percentage Change; AAPC = Average Annual Percentage change CI = Confidence Interval; * p-value <0.05.

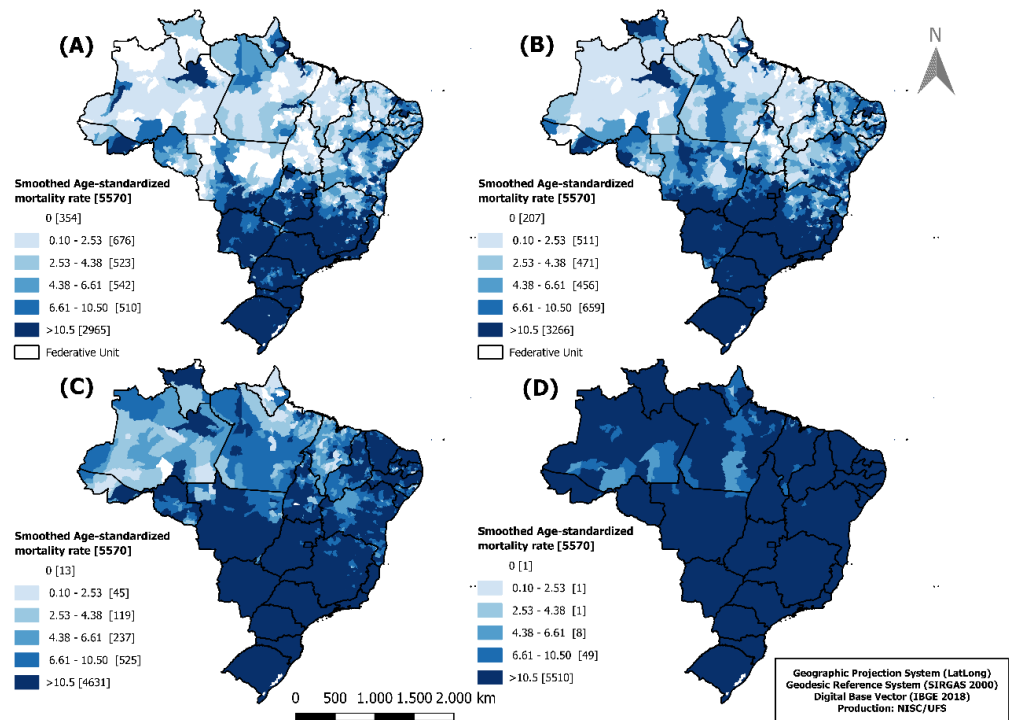
Por conseguinte, foi performada uma análise espacial para identificar a distribuição das taxas de mortalidade padronizadas por idade e suavizadas. Considerando a distribuição padronizada por idade, as taxas mais elevadas encontram-se na região Sul e Sudeste do país (Figura 2 A-D). Nesse sentido, houve um aumento no número de municípios com alta mortalidade ($>10.5/100,00$ habitantes) entre a primeira e segunda década de análise: P1 = 65 e P2 = 119 e uma estacionariedade nas duas décadas seguintes: P3 = 0 e P4 = 0. Com a suavização das taxas através do método Bayesiano Empírico Local, foi observado um aumento no número dos municípios com taxas elevadas ao longo das quatro décadas (P1 = 2965; P2 = 3266; P3 = 4631 e P4 = 5510), em contraste com uma ausência em quase sua totalidade de municípios sem óbitos: P1 = 354 e P4 = 1 (Figura 3 A-D). Cabe ressaltar que ao considerar todo o período houve uma expansão dos óbitos por CCR em regiões de baixos índices, principalmente nas regiões Nordeste e Centro-Oeste.

Figura 2. Distribuição espacial da taxa de mortalidade por CCR ajustada por idade no Brasil, em quatro décadas



(A) = 1980-1989; (B) = 1990-1999; (C) = 2000-2009 and (D) = 2010-2021

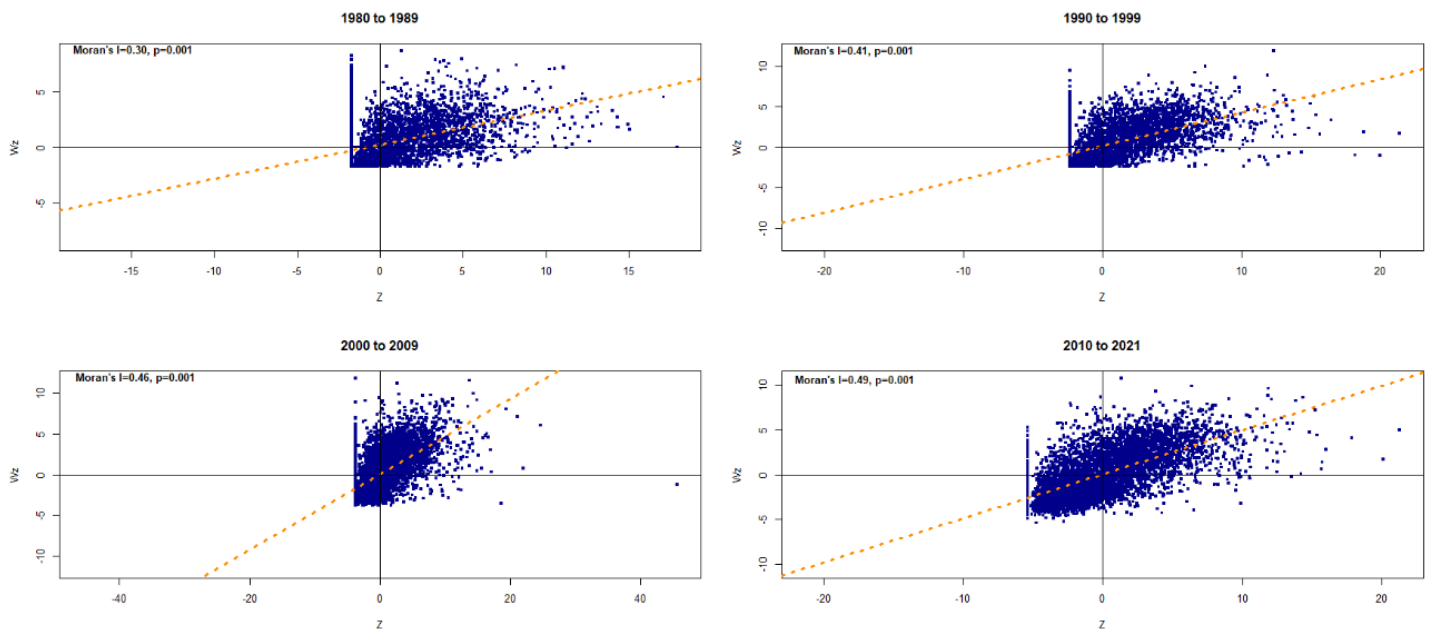
Figura 3. Distribuição espacial da taxa de mortalidade suavizada e ajustada por idade no Brasil, em quatro décadas



(A) = 1980-1989; (B) = 1990-1999; (C) = 2000-2009 and (D) = 2010-2021

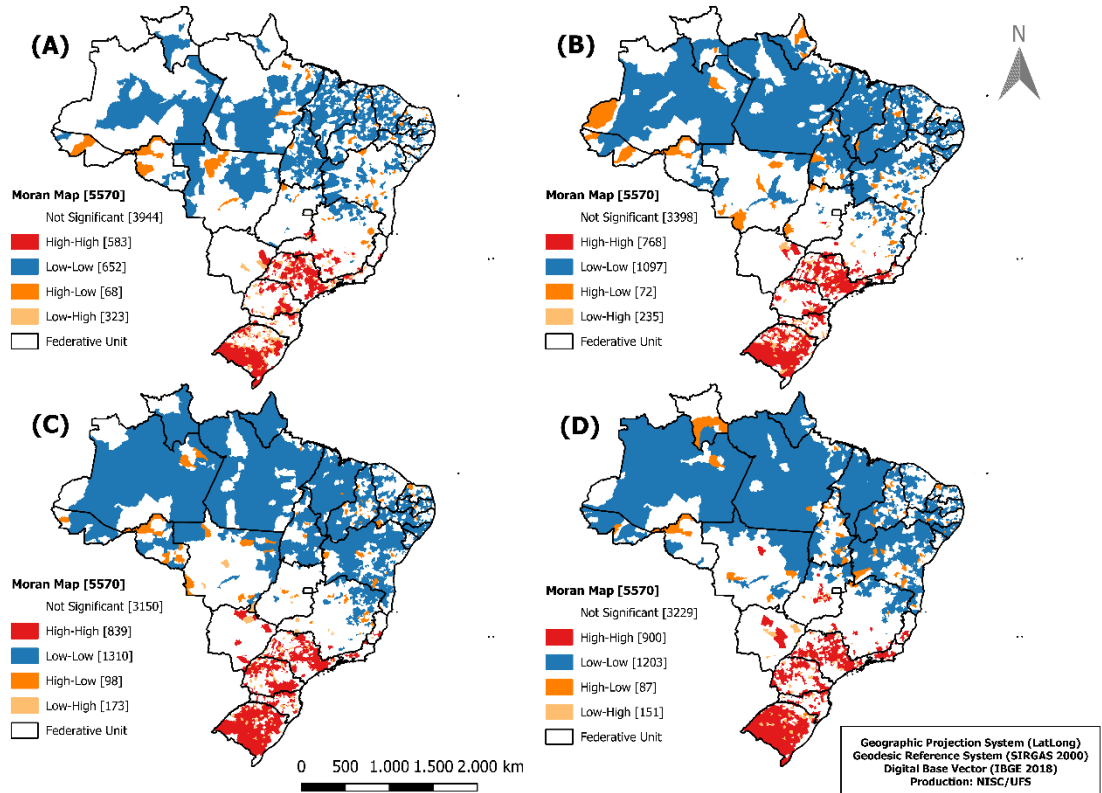
Em seguida analisamos a autocorrelação espacial através do Índice de Moran Global para os 4 períodos de análise. A Figura 4 demonstra que houve autocorrelação espacial durante as quatro décadas (P1 = 0.30; p-value = 0.001; P2 = 0.41; p-value = 0.001; P3 = 0.46; p-value = 0.001 e P4 = 0.49; p-value = 0.001). Os mapas coropléticos (Figura 5 A-D) revelam a existência de dependência quanto à mortalidade por CCR em municípios semelhantes, com uma concentração de municípios de alto risco (high-high – em vermelho) nos estados do Sul do Brasil (Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná), Sudeste (São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e Espírito Santo) e Centro-Oeste (Goiás e Mato Grosso do Sul). Ainda, nota-se um aumento gradual de clusters de alto risco nestas regiões nos intervalos de tempo analisados (P1 = 583; P2 = 768; P3 = 839 e P4 = 900), principalmente nos estados do Rio Grande do Sul, Paraná, São Paulo, Rio de Janeiro e Mato Grosso do Sul.

Figure 4. Gráfico de dispersão do vetor de desvios em relação aos valores observados versus vetor da média local ponderada para os 5570 municípios



Z = vetor de desvios em relação aos valores observados; Wz = vetor da média local ponderada.

Figura 5. Análise de cluster LISA da taxa de mortalidade padronizada por idade do CCR no Brasil, em quatro décadas



(A) = 1980-1989; (B) = 1990-1999; (C) = 2000-2009 and (D) = 2010-2021

Por fim, conduzimos uma análise espaço-tempo usando a estatística de varredura espaço-temporal para a identificação de clusters de alto risco nos municípios brasileiros. Foram identificados dois clusters no P1 (1980-1989), dois no P2 (1990-1999), um no P3 (2000-2009) e quatro no P4 (2010-2021). Os clusters foram estatisticamente significativos para a mortalidade por CCR na população geral, conforme evidenciado na Figura 6 A-D e Tabela 3.

Nesses termos, percebe-se que o cluster primário de mortalidade formado por estados da região Sul, Sudeste e Centro-Oeste merece atenção especial. Como observado, o mesmo apresenta uma dinâmica inicial de aumento da taxa de mortalidade padronizada anual entre o P1 (Ano = 1985-1989; ASMR = 1.73/100.000; RR = 2.16; p-value <0.001) e P2 (Ano = 1995-1999; ASMR = 1.77/100.000; RR = 2.37; p-value <0.001). Em contraste ao aumento observado nas duas primeiras décadas, observa-se uma queda entre o P3 (Ano = 2005-2009; ASMR = 1.66/100.000; RR = 2.12; p-value <0.001) e o P4 (Ano = 2016-2021; ASMR = 1.53/100.000; RR = 1.84; p-value <0.001). Os aglomerados observados corroboram os achados identificados nos mapas anteriores quanto à permanência do cluster primário ao longo das quatro últimas

décadas, mas também sinaliza clusters secundários de alto-risco nos estados da BA, PE e RN localizados na região Nordeste do Brasil (Tabela 3).

Figura 6. Distribuição espaço-temporal da taxa de mortalidade padronizada por idade do CCR no Brasil, em quatro décadas

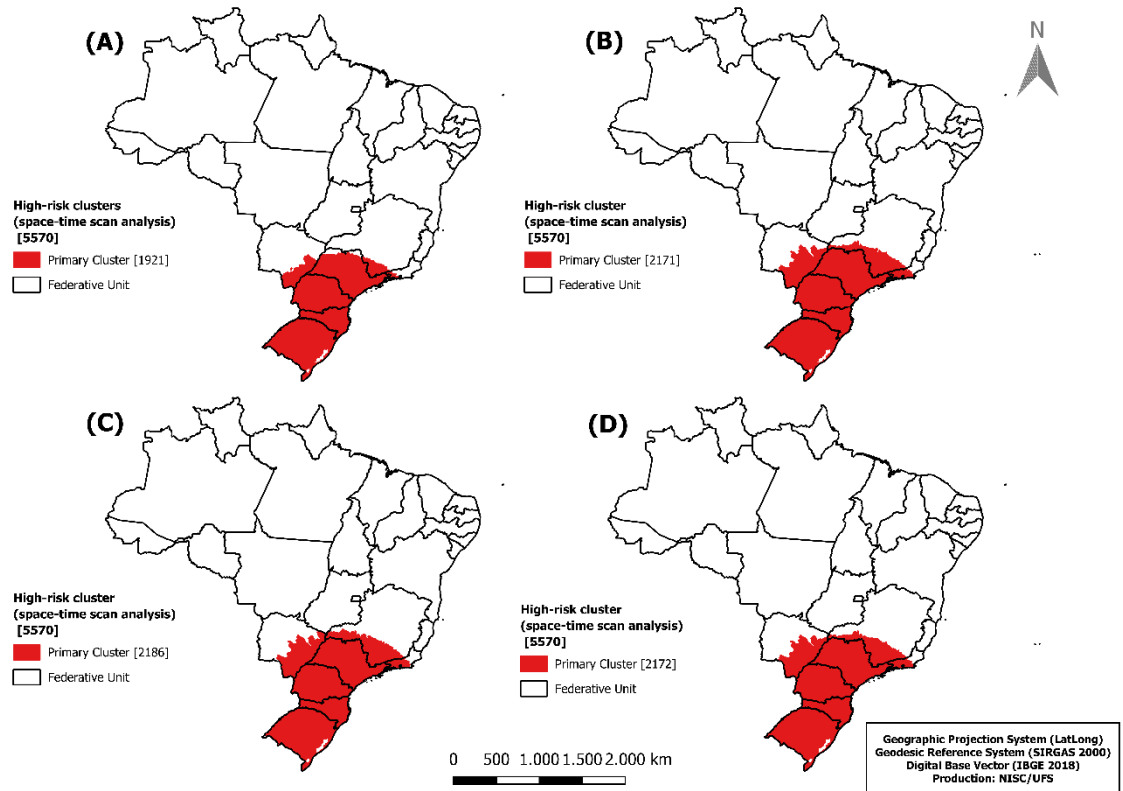


Tabela 3. Agrupamentos espaço-temporais das taxas de mortalidade padronizadas por idade da CRC em municípios do Brasil, de 1980 a 2021

Variáveis	Cluster	Período	Número de municípios	Estados	Número de óbitos	Número esperado de novos casos	ASMR	RR	LLR	p-value
Período 1 (1980 a 1989)	1	1985-1989	1921	RS, SC, PR, MS, SP, MG, RJ	14038	8112.84	1.73	2.16	2408	<0.001
	2	1985-1989	1	BA	366	255.44	1.43	1.43	21.23	<0.001
Período 2 (1990 a 1999)	1	1995-1999	2171	RS, SC, PR, MS, SP, MG, RJ	24780	13933.62	1.77	2.37	4905.4	<0.001
	2	1995-1999	1	PE	348	246.87	1.40	1.41	18.44	<0.002
Período 3 (2000 a 2009)	1	2005-2009	2186	RS, SC, PR, MS, SP, MG, RJ	40118	24066.84	1.66	2.12	6327.74	<0.001
Período 4 (2010 a 2021)	1	2016-2021	2172	RS, SC, PR, MS, SP, MG, RJ	74445	48616.70	1.53	1.84	8198.63	<0.001
	2	2017-2021	1	BA	1510	1189.90	1.27	1.27	39.90	<0.001
	3	2017-2021	2	PE	1088	844.50	1.29	1.29	32.29	<0.001
	4	2017-2020	1	RN	401	292.06	1.37	1.37	18.21	<0.005

RR - Risco relativo para o aglomerado em comparação com o restante da região; LLR - Razão de verossimilhança; ASMR – Taxa de mortalidade ajustada pela idade

RS – Rio Grande do Sul; SC – Santa Catarina; PR – Paraná; MS – Mato Grosso do Sul; SP – São Paulo; MG – Minas Gerais; RJ – Rio de Janeiro; BA – Bahia; PE – Pernambuco; RN –Grande do Norte

Discussão

Este se trata do primeiro estudo a investigar tendências temporais e distribuição espacial da mortalidade por CCR no Brasil em um extenso período de quatro décadas (42 anos). Nossos resultados identificaram tendências crescentes na mortalidade por CCR em todas as regiões do país, sexo e faixas etárias. Além disso, a análise espacial demonstrou que em termos geográficos houve uma expansão da mortalidade em todo o território nacional, principalmente no Sul e Sudeste do país, compreendendo estados economicamente mais desenvolvidos. Além disso, a análise espaço-temporal identificou clusters de alto-risco para a doença em capitais e municípios metropolitanos da região Nordeste, para além das áreas de alto-risco já identificadas no Sul do país na análise espacial.

Os resultados encontrados são consistentes com as estimativas de câncer fornecidas pelo INCA no Brasil (INCA, 2022) e por estudos multicêntricos como o GLOBOCAN (Sung *et al.*, 2020). Países que passaram por uma rápida transição econômica, como é o caso do Brasil, tendem a apresentar maior risco de mortalidade por CCR em consequência de aspectos como hábitos de vida, acesso ao diagnóstico, tratamento precoce, estadiamento do câncer e acesso ao serviço de saúde (Rawla; Sunkara; Barsouk, 2019; Smith *et al.*, 2018).

Estimativas indicam o crescimento geral da tendência de mortalidade por CCR na América Latina em mais de 60% até 2035 (Araghi *et al.*, 2019). Recentemente, Wong e colaboradores (2021) identificaram o aumento nestas tendências em países asiáticos e na América Latina com AAPC variando de 0.8 a 8.0. Em contraponto, regiões que apresentam historicamente altas taxas de mortalidade por CCR, como o norte da Europa, passaram a apresentar tendência decrescente, com AAPC variando de -0.6 a -2,8. Nesse sentido, no Brasil, em razão da transição demográfica, com inversão da pirâmide etária nos últimos anos, apresentando população mais idosa, houve um aumento da mortalidade por doenças como o câncer que possuem uma forte associação idade-dependente (Barreto; Carreira; Marcon, 2015). Esse apontamento corrobora nossos achados quanto às regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul, estados de maiores IDHM do Brasil, e que concentram os centros geográficos mais afetados pelo CCR de acordo com o nosso estudo (Atlas Brasil, 2022).

Em nossa análise, identificamos tendência crescente na mortalidade em todas as faixas etárias. Este achado diverge da realidade dos outros países, uma vez que nas últimas décadas, os países mais desenvolvidos apresentaram aumento na tendência de mortalidade especialmente no grupo menor ou igual a 50 anos, enquanto apresentam decréscimo ou estabilização na população geral (Siegel *et al.*, 2020; Arnold *et al.*, 2017). Entretanto, a maioria dos estudos

concentram-se na incidência da doença, evidenciando poucos dados acerca da mortalidade em faixas etárias menores que 60 anos. Desse modo, são necessários mais estudos que expliquem os fatores que resultam nesse desfecho.

Ainda, sabe-se que o surgimento do CCR está intimamente relacionado com alguns hábitos de vida, como sedentarismo, obesidade, etilismo, tabagismo, baixo consumo de fibras e alto consumo de alimentos ultraprocessados (Rawla; Sunkara; Barsouk, 2019). Nessa perspectiva, a Pesquisa Nacional de Saúde (2019) indica que a população brasileira apresenta altos índices de tabagismo (12.8%) e consumo de bebida alcoólica ao menos uma vez por semana (23.9%) e baixos níveis de práticas adequadas de atividade física (22.7%). Para além, a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO), refere em 19.8% a prevalência da obesidade na população brasileira (ABESO, 2024). Shin e colaboradores (2012) verificaram que em adultos coreanos o sedentarismo é o maior fator carcinogênico, seguido da obesidade. Nesse sentido, é válido citar que os hábitos de vida articulam relação direta com a incidência e indireta com a mortalidade. Desse modo, espera-se que em países com uma estrutura deficitária quanto aos serviços de saúde, espera-se que a alta incidência reflita em maiores taxas de mortalidade.

Por outro lado, o consumo de dietas ricas em fibras e micronutrientes, como vitamina D, têm sido identificadas como fatores protetivos (Vernia *et al.*, 2021). Nesse sentido, pode-se atribuir a tendência crescente dos óbitos no sexo masculino observadas nesse estudo em razão da não adesão a práticas dietéticas protetivas. O padrão de consumo alimentar brasileiro é um fator que influencia diretamente no estado de saúde da população. Dados recentes identificaram o baixo consumo de frutas e hortaliças em toda a população, mas com piores índices no sexo masculino (VIGITEL, 2022). Aune e colaboradores (2011) realizaram uma metanálise com 19 estudos prospectivos e encontraram uma associação inversa entre o consumo de frutas e vegetais e o surgimento do CCR. Esses resultados reforçam a importância de aspectos nutricionais e comportamentais na relação com o CCR.

Países como Japão e Estados Unidos aplicam o rastreio como política de saúde. Nesse sentido, métodos como a colonoscopia, retossigmoidoscopia flexível e o teste de sangue oculto fecal aparentam ser estratégias válidas para a redução da mortalidade por CCR (Edwards *et al.*, 2010). Em paralelo, mesmo em países em que o rastreio está disponível, menos de 35% dos casos de CCR diagnosticados estão no estágio inicial (Cancer Statistics Working Group, 2022). No entanto, a literatura ainda apresenta divergências sobre a efetividade de alguns desses métodos para a redução da mortalidade, sinalizando a necessidade da condução de novos

estudos sobre o tema para a consolidação de uma política pública nacional de rastreio como ocorre em outros tipos de câncer.

De forma complementar, a diferença de mortalidade entre as regiões também pode ser explicada pela estrutura do sistema de saúde relacionado à capacidade de diagnóstico, estadiamento e opções de tratamento. McQuade e colaboradores (2017) relataram que pacientes em estágio III sobrevivem, em média, 10% nos 5 anos seguintes, enquanto pacientes I e II sobrevivem 60%. A cirurgia é o tratamento de maior indicação quando o CCR é diagnosticado em estágio inicial (Kekelidze *et al.*, 2013). Entretanto, a mortalidade após o primeiro ano está diretamente relacionada com o CID, estágio e idade do paciente (Bahadoer *et al.*, 2021). Sob essa ótica, regiões que apresentam predominância de estadiamentos mais avançados e maior proporção de idosos tendem a possuir taxas de mortalidade maiores. Ademais, estudos que abordem a distribuição espacial do estadiamento do CCR no Brasil ainda são escassos, sendo necessários para a vigilância desse tipo de câncer e priorização de políticas públicas equânimes.

Com relação a distribuição da mortalidade no espaço ao longo dos 42 anos, observou-se a predominância da região Sul do país como a zona de maior distribuição das taxas. Nesse sentido, acreditamos que no Brasil, o fato da região Sul possuir proporcionalmente mais idosos, reflete diretamente na mortalidade por doenças como o câncer que possuem uma forte associação idade-dependente. Além disso, a maior incidência nessa região, em consequência de um maior IDH, explica a distribuição observada. Ademais, considerando a predominância dos grandes centros urbanos no Sul do país, é possível relacionar a dinâmica da vida nesses centros com a maior prevalência de fatores de risco associados ao CCR, como a diminuição nas refeições dentro de casa e o sucessivo aumento do consumo de alimentos ultraprocessados fora de casa (Andrade *et al.*, 2019).

Além disso, mesmo com a predominância espacial do Sul-Sudeste no número de óbitos e risco relativo espaço-temporal, percebemos o surgimento de outras zonas de risco, principalmente nas capitais da região Nordeste indicando áreas de transição epidemiológicas relacionadas a maiores IDHs. Nesse sentido, Silva e colaboradores (2020) justificam esse aumento pela estrutura do serviço de saúde, como acesso a consultas, e pela mudança global no estilo e hábitos de vida dessas populações, como o aumento do sedentarismo e obesidade (Silva *et al.*, 2020). Para além, um estudo recente identificou os maiores crescimentos no consumo de alimentos ultraprocessados na região Norte e Nordeste, sendo este um fator que pode explicar parcialmente a expansão das zonas de risco na última década para essas regiões (Louzada *et al.*, 2023).

A aplicação dos métodos e os resultados demonstrados permitiram identificar padrões temporais e geográficos a respeito dos óbitos por CCR e insights sobre a qualidade do serviço de atenção oncológico, bem como possíveis fatores comportamentais e de acesso aos serviços de saúde que contribuem para o aumento da mortalidade pela doença. As limitações atribuídas a esse estudo estão relacionadas ao tipo de estudo. Ou seja, por se tratar de um estudo ecológico com utilização de dados secundários, a fidedignidade das análises está diretamente relacionada com a adequada notificação da doença a partir do Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Ademais, por se tratar de um estudo que compreende um extenso período em todos os municípios do país, não foi possível realizar uma referência cruzada das informações com registros oncológicos estaduais e regionais.

Conclusão

Este estudo investigou a tendência temporal e a distribuição espacial da mortalidade por CCR no Brasil de 1980 a 2021. Os resultados indicaram que ao longo das últimas quatro décadas houve uma expansão do ponto de vista temporal e espacial na mortalidade por CCR no Brasil. Apesar da região Sul e Sudeste permanecerem como as áreas mais afetadas, cabe ressaltar que foram observados aglomerados espaço-temporais em capitais da região Nordeste. Os resultados ainda sublinham a importância de políticas públicas integradas que abordem tanto os determinantes socioeconômicos quanto os comportamentais da saúde. A implementação de programas de rastreamento amplos e acessíveis, campanhas de conscientização sobre a importância de hábitos de vida saudáveis e o fortalecimento da infraestrutura de saúde são medidas essenciais para reduzir as disparidades na mortalidade por CCR. Em suma, a compreensão detalhada da tendência temporal e distribuição espacial é crucial para o desenvolvimento de intervenções eficazes e sustentáveis, que possam, a longo prazo, diminuir a carga do CCR no Brasil.

Referências

Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 1-35. doi:10.3322/caac.21834.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estimativas 2023: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 14 jul. 2023.

SMITH, R. A. et al. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, n. 4, p. 297–316, jul. 2018.

CLINTON, S. K.; GIOVANNUCCI, E. L.; HURSTING, S. D. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *Journal of Nutrition Oxford University Press*, 1 abr. 2020.

ARNOLD, M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, v. 66, n. 4, p. 683–691, 1 abr. 2017.

WONG, M. C. S. et al. Differences in Incidence and Mortality Trends of Colorectal Cancer Worldwide Based on Sex, Age, and Anatomic Location. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 19, n. 5, p. 955- 966.e61, 1 maio 2021.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Brasil). Portal Cidades. Rio de Janeiro: IBGE, 2023. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>.

Brasil. Ministério da Saúde – Informações de Saúde (TabNet), (2023). <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil. Portal Cidades. Rio de Janeiro: IBGE, 2023. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/home>.

R. Doll, P. Payne, J. Waterhouse. *Cancer Incidence in Five Continents: a Technical Report*, Springer-Verlag (for UICC), 1966.

- Kim, H. J., Fay, M. P., Feuer, E. J., & Midthune, D. N. (2000). Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in medicine*, 19(3), 335-351.
- Goovaerts, P. (2005). Geostatistical analysis of disease data: estimation of cancer mortality risk from empirical frequencies using Poisson kriging. *International Journal of Health Geographics*, 4, 1-33.
- Chen Y. New approaches for calculating Moran's index of spatial autocorrelation. *PLoS One*. 2013;8(7):e68336. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068336>
- ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association-LISA. *Geographical Analysis*, New York, v. 27, n. 2, p. 93–115, abr. 1995. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x>
- Kulldorff M. SaTScan user guide for version 10.0. Updated July 2021. Accessed November 8, 2021. https://www.satscan.org/cgi-bin/satscan/register.pl/SaTScan_Users_Guide.pdf?todo=process_userguide_download.
- RAWLA, P.; SUNKARA, T.; BARSOUK, A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przegląd Gastroenterologiczny* Termedia Publishing House Ltd., 2019.
- ARAGHI, M. et al. Global trends in colorectal cancer mortality: projections to the year 2035. *International Journal of Cancer*, v. 144, n. 12, p. 2992–3000, 15 jun. 2019.
- BARRETO, M. et al. Envelhecimento populacional e doenças crônicas: Reflexões sobre os desafios para o Sistema de Saúde Pública. *Revista Kairós Gerontologia*, v. 18, n. 1, 2015.
- Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. Pnud Brasil, Ipea e FJP, 2022.
- SIEGEL, R. L. et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 70, n. 3, p. 145–164, maio 2020.
- Pesquisa nacional de saúde: 2019: ciclos de vida: Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro: IBGE, 2021. 139p.
- Mapa da obesidade do Brasil. Associação Brasileira para o estudo da obesidade e síndrome metabólica – São Paulo, 2024. <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>
- SHIN, A. et al. Increasing trend of colorectal cancer incidence in Korea, 1999-2009. *Cancer Research and Treatment*, v. 44, n. 4, p. 219–226, 2012.

VERNIA, F. et al. Dietary Factors Modulating Colorectal Carcinogenesis. 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2006-2021. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

AUNE, D. et al. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies. *Gastroenterology*, v. 141, n. 1, p. 106–118, 2011.

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*, 1 fev. 2010.

Cancer Statistics Working Group. U.S. Cancer Statistics Data Visualizations Tool, based on 2021 submission data (1999–2019): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; www.cdc.gov/cancer/dataviz, released in November 2022.

McQuade, R.M.; Stojanovska, V.; Bornstein, J.C.; Nurgali, K. Colorectal cancer chemotherapy: The evolution of treatment and new approaches. *Curr. Med. Chem.* 2017, 24, 1537–1557.

KEKELIDZE, M. et al. Colorectal cancer: Current imaging methods and future perspectives for the diagnosis, staging and therapeutic response evaluation. *World Journal of Gastroenterology*, v. 19, n. 46, p. 8502–8514, 14 dez. 2013.

BAHADOER, R. R. et al. One-year excess mortality and treatment in surgically treated patients with colorectal cancer: A EURECCA European comparison. *European Journal of Surgical Oncology*, v. 47, n. 7, p. 1651–1660, 1 jul. 2021.

ANDRADE, G. C. et al. The consumption of ultra-processed foods according to eating out occasions. *Public Health Nutrition*, v. 23, n. 6, p. 1041–1048, 1 abr. 2020.

SILVA, G. A. et al. Cancer mortality in the Capitals and in the interior of Brazil: a four-decade analysis. *Revista de Saude Publica*, v. 54, p. 1–18, 2020.

LOUZADA. Consumption of ultra-processed foods in Brazil: distribution and temporal evolution 2008–2018. *Revista de Saúde Pública*, [S. l.], v. 57, n. 1, p. 12, 2023. DOI: 10.11606/s1518-8787.2023057004744. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/209656>.. Acesso em: 2 apr. 2024.

5.2 Artigo 2: Impacto da pandemia da COVID-19 no acesso ao tratamento do CCR

Introdução

O câncer colorretal (CCR) representa o terceiro tipo de câncer mais prevalente e configura-se como a segunda principal causa de mortalidade relacionada ao câncer em ambos os sexos globalmente¹. Em 2020, estimou-se aproximadamente 1,9 milhão de novos diagnósticos de CCR e 903.000 óbitos em todo o mundo¹. No Brasil, esse cenário é refletido nas projeções nacionais para o triênio 2023–2025, que apontam uma incidência anual de 21,1 casos novos por 100.000 habitantes e 20.245 mortes em 2020². Ressalta-se, ainda, o crescimento acelerado da incidência de CCR em países de baixa e média renda, a exemplo do Brasil, contexto no qual frequentemente se observa escassez de recursos destinados à oncologia e persistem desafios históricos quanto ao acesso oportuno aos serviços de tratamento³.

A pandemia de COVID-19 impactou de forma significativa a prestação de cuidados oncológicos globalmente, incluindo o manejo do CRC. A necessidade de redistribuição de recursos em saúde, suspensão de procedimentos eletivos e medidas para conter a transmissão viral resultaram em atrasos ou interrupções nos tratamentos terapêuticos relevantes⁴. Sociedades internacionais de oncologia publicaram diretrizes clínicas provisórias para triagem e priorização de intervenções curativas, frequentemente recomendando terapias neoadjuvantes ou alternativas de tratamento de curto prazo visando a redução de riscos^{5,6}. Entretanto, estudos populacionais demonstram um padrão internacional de diagnósticos tardios, diminuição da adesão ao rastreamento e adiamento de tratamentos⁷⁻⁹.

No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi registrado em fevereiro de 2020, seguido por uma rápida escalada de infecções e mortes. Em resposta, um conjunto fragmentado de medidas de saúde pública foi implementado, com estados e municípios gerenciando independentemente as restrições de serviço¹⁰. *Lockdowns* nacionais introduzidos em março de 2020 levaram à suspensão do atendimento não urgente, e dados administrativos nacionais relataram fortes reduções na prestação de serviços oncológicos durante as primeiras ondas da pandemia¹¹. Embora os relatórios preliminares confirmem diminuição do rastreamento e diagnóstico de CRC¹², permanece uma lacuna crítica de evidência sobre como modalidades específicas de tratamento, como cirurgia, quimioterapia e radioterapia, afetaram, especialmente em relação ao intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento.

O acesso oportuno ao tratamento do câncer é um fator crítico para os desfechos, pois atrasos no diagnóstico ou início da terapia contribuem para a progressão da doença e diminuição da sobrevivência¹³. No CRC, as interrupções relacionadas à pandemia intensificaram esses riscos, amplificando vulnerabilidades pré-existentes em nível de sistema e comprometendo o cuidado centrado no paciente¹⁴. Compreender a extensão dessas interrupções é essencial para informar estratégias futuras de resiliência do sistema de saúde e mitigar as consequências oncológicas a longo prazo. Avaliar esses impactos destaca o papel essencial da análise com dados de vigilância sobre câncer, que oferecem a escala e continuidade necessárias para acompanhar os atrasos no tratamento com precisão, especialmente durante emergências sanitárias.

Este estudo tem como objetivo avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 no acesso ao tratamento da CRC no Brasil, por meio de dados administrativos nacionais. Ao combinar análises espaciais e temporais, este trabalho busca identificar desigualdades regionais e vulnerabilidades específicas de cada modalidade terapêutica de acordo com o tempo entre o diagnóstico até o tratamento, oferecendo *insights* críticos sobre como grandes sistemas de saúde descentralizados podem ser fortalecidos para preservar o cuidado oncológico durante futuras crises de saúde pública.

Métodos

Tipo de estudo e período

Foi conduzido um estudo ecológico de base populacional utilizando análise espacial e abordagens de séries temporais interrompidas (STI). A análise incluiu dados agregados sobre o tratamento com CRC no Brasil de 2018 a 2022, baseados nos códigos do CID-10: C18–C20. Esse período abrange os dois anos pré-pandemia e os anos subsequentes da pandemia, permitindo a avaliação das mudanças temporais associadas à emergência da COVID-19. Não foi necessária aprovação do comitê de ética, pois o estudo utilizou dados agregados e disponíveis publicamente, sem possibilidade de identificação individual.

Área de estudo

O Brasil, o quinto maior e mais populoso país do mundo, está dividido em 27 unidades federativas e 5.570 municípios, agrupados em cinco macrorregiões: Norte, Nordeste, Sudeste,

Sul e Centro-Oeste, cada uma com características geográficas e socioeconômicas distintas¹⁵. Para o planejamento da saúde, esses municípios são organizados em 450 Regiões de Saúde, que são unidades territoriais criadas para integrar a prestação de serviços de saúde em áreas social e infraestruturalmente conectadas. Esse planejamento estrutural visa garantir acesso oportuno e equitativo a serviços de saúde abrangentes dentro do Sistema Unificado de Saúde (SUS)¹⁶.

Fontes de dados

Os dados sobre o acesso ao tratamento do CRC foram obtidos do Painel de Oncologia, um banco de dados nacional mantido pelo Departamento de Informática do Sistema Unificado de Saúde do Brasil (DATASUS)¹⁷. Esta plataforma compila informações sobre o diagnóstico e tratamento de neoplasias malignas e é usada para monitorar o cumprimento da Lei nº 12.732/2012¹⁸, que determina o início do tratamento contra o câncer em até 60 dias após o diagnóstico. Os dados foram coletados para as modalidades terapêuticas de cirurgia, quimioterapia, radioterapia e quimioterapia e radioterapia combinadas, e foram categorizados por intervalos entre diagnóstico e início de tratamento: dentro de 30 dias, 31–60 dias e mais de 60 dias. Estimativas anuais e mensais da população, bem como shapefile para os limites das Regiões de Saúde, foram obtidas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), utilizando uma projeção geográfica baseada em latitude e longitude.

Análise estatística

Primeiro descrevemos a distribuição das variáveis sociodemográficas e clínicas, incluindo sexo atribuído ao nascer, faixa etária, código CID-10 (C18–C20), ano de tratamento, modalidade de tratamento, estadiamento no diagnóstico e tempo desde o diagnóstico até o início do tratamento. Os dados foram resumidos em termos de frequências absolutas e relativas para o Brasil e suas cinco macrorregiões.

Para as análises subsequentes, foram calculadas taxas de acesso ao tratamento padronizadas por idade (TATPI) por 100.000 habitantes para cada Região de Saúde usando o método de padronização direta baseado na população padrão mundial proposta pela Segi-Doll^{19,20}. As taxas específicas por idade foram estimadas em intervalos de 5 anos (0–4, 5–9, ..., 75–79, ≥80 anos). Essa abordagem permite comparações nacionais e internacionais, levando em conta as diferenças nas estruturas etárias da população ao longo do tempo.

Para avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 no acesso ao tratamento do CRC em 2020, calculamos a variação percentual (% de variação) da TATIP por modalidade terapêutica e tempo de espera até o tratamento. A variação percentual foi calculada considerando a diferença relativa entre a taxa média pré-pandemia (2018 a 2019) e a taxa média pós-pandemia (2020). Valores positivos indicam um aumento, e valores negativos uma diminuição do acesso em relação à linha de base.

$$\text{Percentage change (\%)} = \left(\frac{\text{Post-pandemic rate} - \text{Pre-pandemic rate}}{\text{Pre-pandemic rate}} \right) \times 100$$

As análises foram estratificadas por Região de Saúde. Os resultados foram visualizados usando mapas coropletos divididos em sete categorias de intervalo igual baseadas em valores percentuais de variação. Regiões de Saúde com dados de tratamento ausentes tanto para períodos pré quanto pós-pandemia foram excluídas e destacados como 0%.

Para determinar se as mudanças no acesso ao tratamento do CRC após o início da pandemia de COVID-19 se desviaram das tendências pré-pandemias, aplicamos uma análise STI. A variável de desfecho foi a TATPI mensal. Estimativas mensais da população foram geradas por interpolação linear dos dados anuais de 2018 a 2022 para garantir cálculos precisos das taxas na ausência de estimativas mensais oficiais. O ponto de intervenção foi definido como abril de 2020, considerando que março foi o mês em que a pandemia se estabeleceu no Brasil. A significância estatística foi definida em $p < 0,05$.

Também calculamos o impacto da pandemia de COVID-19 na taxa de acesso ao tratamento, definida como a razão entre a taxa padronizada de atraso observada em 2020 e a taxa esperada baseada nas tendências pré-pandemia. Intervalos de confiança (ICs 95%) foram estimados para avaliar a incerteza estatística, e o modelo estimado foi criado por um modelo de regressão segmentada. Resultados menores que 1 significam uma diminuição no acesso ao tratamento enquanto maior que 1 indicam um aumento, refletindo o impacto potencial da pandemia.

$$\text{ITAR (\%)} = \left(\frac{\text{Observed age-adjusted access rate}}{\text{Estimated age-adjusted access rate}} \right) \times 100$$

O Microsoft Excel²¹ foi usado para tabulação de dados, padronização de taxas e cálculo de variações percentuais no acesso ao tratamento. O processamento de dados espaciais e a geração de mapas coropléticos foram realizados no software QGIS (versão 3.18.3)²². Análises

de séries temporais interrompidas, incluindo modelagem de tendências e cálculo do impacto direto da pandemia, foram realizadas no software R (versão 4.2.2)²³, que permitiu modelagem estatística avançada e visualização temporal.

Resultados

De 2018 a 2022, 118.720 pacientes com CCR foram tratados no Brasil, majoritariamente nas regiões Sudeste (47,71%) e Sul (25,38%). Houve leve predominância masculina (50,44%). A maioria tinha entre 45 e 64 anos (46,29%), com tumores de cólon (62,12%) e reto (33,49%) mais frequentes. O volume de tratamentos cresceu até 2022, sendo a quimioterapia (53,35%) e a cirurgia (35,85%) as modalidades principais, com variações regionais no acesso. Diagnóstico avançado foi comum (estágios III: 24,57%; IV: 23,96%). Após o diagnóstico, 43,27% iniciaram tratamento em até 30 dias, enquanto 38,23% enfrentaram atrasos superiores a 60 dias, especialmente no Norte (48,41%).

Disparidades regionais foram observadas na variação percentual da TATIP para CCR nas Regiões de Saúde do Brasil devido à emergência de saúde da COVID-19. Para todos os tratamentos combinados, reduções superiores a 40% foram concentradas em diversas regiões do Norte e Centro-Oeste, notadamente no centro do Pará e norte de Mato Grosso, em todos os intervalos de tempo. Em contraste, aumentos significativos no acesso (até 326%) foram observados em partes do Sul e Sudeste, especialmente para pacientes tratados dentro de 30 dias. A quimioterapia foi a modalidade mais afetada, com quedas acentuadas (até 100%) na janela inicial de tratamento (≤ 30 dias) em várias Regiões de Saúde do Norte, incluindo o oeste do Amazonas. Essas reduções persistiram em intervalos de 31–60 dias e > 60 dias, embora de forma menos intensa (Figura 1).

O acesso à radioterapia mostrou mudanças moderadas no geral, mas declínios notáveis foram detectados em regiões de saúde selecionadas do Sudeste e Sul, especialmente para tratamentos iniciados dentro de 60 dias. O acesso combinado à quimiorradioterapia tem apresentado uma queda especialmente no Centro-Oeste, Sudeste e Sul, com reduções superiores a 40% durante a pandemia em pacientes que iniciaram o tratamento após 60 dias. Por fim, o acesso cirúrgico apresentou um padrão distinto, com variação heterogênea em todo o país. Várias Regiões de Saúde no Nordeste apresentaram reduções consideráveis, especialmente para procedimentos iniciais (≤ 30 dias). Em contraste, aumentos substanciais no acesso cirúrgico oportuno foram observados nos estados do Sul e Sudeste durante a janela de tratamento inicial (≤ 30 dias) (Figura 1).

Com base na análise de STI, os efeitos mais pronunciados da pandemia de COVID-19 foram observados entre pacientes que iniciaram o tratamento dentro de 30 e 60 dias, com padrões distintos entre as modalidades de tratamento. Para tratamentos iniciados em até 30 dias, a pandemia esteve associada a uma queda significativa nas taxas de acesso para todos os tratamentos combinados (estimativa: -0,058; IC 95%: -0,108 a -0,008; $R^2 = 0,235$), quimioterapia (-0,076; IC 95%: -0,124 a -0,028; $R^2 = 0,271$) e cirurgia (-0,076; IC 95%: -0,124 a -0,028; $R^2 = 0,271$). Essas categorias apresentaram declínio no ponto de intervenção (Figura 2 e Tabela 2).

Entre os tratamentos iniciados após 60 dias, reduções significativas nos níveis foram observadas para todos os tratamentos combinados (-0,039; IC 95%: -0,065 a -0,013; $R^2 = 0,546$), quimioterapia (-0,031; IC 95%: -0,052 a -0,009; $R^2 = 0,545$) e combinando quimioterapia e radioterapia (-0,039; IC 95%: -0,065 a -0,013; $R^2 = 0,546$). Esses desfechos foram precedidos por tendências ascendentes no período pré-pandemia e estabilizaram ou diminuíram ligeiramente depois disso. Em contraste, os tratamentos iniciados entre 31 e 60 dias não mostraram mudanças significativas nos níveis na maioria das modalidades. Para esse intervalo de tempo, a maioria das tendências permaneceu estacionária durante todo o período do estudo (Figura 2 e Tabela 2).

Por fim, foram observadas interrupções no acesso ao tratamento do câncer colorretal em todas as modalidades e intervalos de tempo. Para tratamentos iniciados em até 30 dias, foram observadas reduções significativas no acesso, bem abaixo de 1, especialmente para quimioterapia e cirurgia (ambos 0,77; IC 95%: 0,74–0,79), refletindo uma redução de 23% no acesso em relação às expectativas. Por outro lado, a radioterapia mostrou aumento para a iniciação precoce, (1,30; IC 95%: 1,01–1,64), representando um aumento de 30% em relação ao esperado. No intervalo de 31–60 dias, a radioterapia continuou a apresentar elevação (1,35; IC 95%: 1,16–1,51), enquanto o acesso à quimioterapia superou ligeiramente as expectativas (1,02; IC 95%: 0,96–1,06). A cirurgia, em contraste, esteve associada a uma redução em intervalos de até 30 dias (0,77; IC 95% 0,74–0,79) e intervalos intermediários (0,76; IC 95%: 0,68–0,83). Nos tratamentos iniciados após 60 dias, o acesso geralmente se aproximava dos níveis esperados, com resultado próximo de 1,0 em todas as modalidades, embora ainda tenham sido observadas diminuições na cirurgia (0,75; IC 95%: 0,66–0,84) e na quimioterapia (0,87; IC 95%: 0,83–0,93) (Tabela 3).

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes tratados para CRC no Brasil, 2018 a 2022

	Norte 3,459 (2·92)	Nordeste 19,668 (16·56)	Sudeste 56,631 (47·71)	Sul 30,137 (25·38)	Centro-Oeste 8,825 (7·43)	Brazil 118,720 (100·0)
Sexo						
Masculino	1,678 (48·50)	9,373 (47·65)	28,556 (50·42)	15,805 (52·46)	4,455 (50·47)	59,867 (50·44)
Feminino	1,781 (51·50)	10,295 (52·35)	28,075 (49·58)	14,332 (47·54)	4,370 (49·53)	58,853 (49·56)
Faixa etária						
≤ 19	15 (0·43)	396 (2·01)	515 (0·91)	528 (1·75)	138 (1·56)	1,592 (1·34)
20-44	601 (17·38)	3,034 (15·42)	5,452 (9·63)	3,332 (11·06)	1,246 (14·12)	13,665 (11·52)
45-64	1,705 (49·29)	8,872 (45·10)	26,633 (47·03)	13,403 (44·49)	4,362 (49·43)	54,975 (46·29)
≥ 65	1,138 (32·90)	7,366 (37·47)	24,031 (42·43)	12,874 (42·70)	3079 (34·89)	48,488 (40·85)
CID-10						
C18	1,813 (52·41)	12,252 (62·30)	35,135 (62·06)	19,048 (63·22)	5,522 (62·58)	73,770 (62·12)
C19	230 (6·65)	551 (2·80)	2,568 (4·53)	1,453 (4·81)	399 (4·52)	5,201 (4·39)
C20	1,416 (40·94)	6,865 (34·90)	18,928 (33·41)	9636 (31·97)	2,904 (32·90)	39,749 (33·49)
Ano de tratamento						
2018	566 (16·36)	3,451 (17·54)	9,967 (17·61)	5,149 (17·09)	1,424 (16·14)	20,557 (17·32)
2019	626 (18·10)	3,830 (19·47)	11,330 (20·01)	5,926 (19·67)	1,685 (19·10)	23,397 (19·71)
2020	669 (19·35)	3,900 (19·83)	11,234 (19·83)	6,032 (20·01)	1,757 (19·91)	23,592 (19·87)
2021	737 (21·30)	4,231 (21·52)	11,947 (21·09)	6,226 (20·66)	1,794 (20·32)	24,935 (21·00)
2022	861 (24·89)	4,256 (21·64)	12,153 (21·46)	6,804 (22·57)	2,165 (24·53)	26,239 (22·10)
Modalidade terapêutica						
Cirurgia	968 (27·98)	5,786 (29·42)	21,261 (37·53)	11,342 (37·63)	3,204 (36·31)	42,561 (35·85)
Quimioterapia	1,975 (57·09)	11,158 (56·73)	29,013 (51·24)	16,206 (53·79)	4,981 (56·44)	63,333 (53·35)
Radioterapia	432 (12·49)	2,239 (11·39)	5,118 (9·04)	2,185 (7·24)	476 (5·39)	10,450 (8·80)
Ambos (Quimiorradioterapia)	84 (2·44)	485 (2·46)	1,239 (2·19)	404 (1·34)	164 (1·86)	2,376 (2·00)
Estadiamento						
0	29 (0·84)	261 (1·32)	1,244 (2·20)	522 (1·73)	90 (1·02)	2,146 (1·81)
1	63 (1·83)	284 (1·44)	960 (1·70)	986 (3·27)	104 (1·18)	2,397 (2·02)
2	586 (16·94)	2,852 (14·51)	6,551 (11·57)	3,125 (10·37)	874 (9·90)	13,988 (11·79)
3	974 (28·15)	5,723 (29·09)	13,827 (24·42)	6,641 (22·05)	2,010 (22·78)	29,175 (24·57)
4	839 (24·26)	4,762 (24·21)	12,788 (22·58)	7,521 (24·95)	2,543 (28·81)	28,453 (23·96)
Não se aplica*	968 (27·98)	5,786 (29·43)	21,261 (37·53)	11,342 (37·63)	3,204 (36·31)	42,561 (35·85)
Tempo até o tratamento						
≤ 30 dias	1,162 (33·58)	7,708 (39·21)	23,711 (41·88)	14,732 (48·89)	4,068 (46·10)	51,381 (43·27)
31 a 60 dias	623 (18·01)	3,974 (20·21)	9,611 (16·97)	6,000 (19·91)	1,748 (19·81)	21,956 (18·50)
> 60 dias	1,674 (48·41)	7,986 (40·58)	23,309 (41·13)	9,405 (31·20)	3,009 (34·09)	45,383 (38·23)

*Refere-se a pacientes tratados com cirurgia. A cirurgia não possui informações de estadiamento porque esse tratamento é retirado do Sistema de Informação Hospitalar (SIH), que não contém essas informações.

Figura 1. Distribuição espacial da variação percentual da taxa de acesso ao tratamento padronizado por idade para CRC nas regiões de saúde do Brasil em 2020.

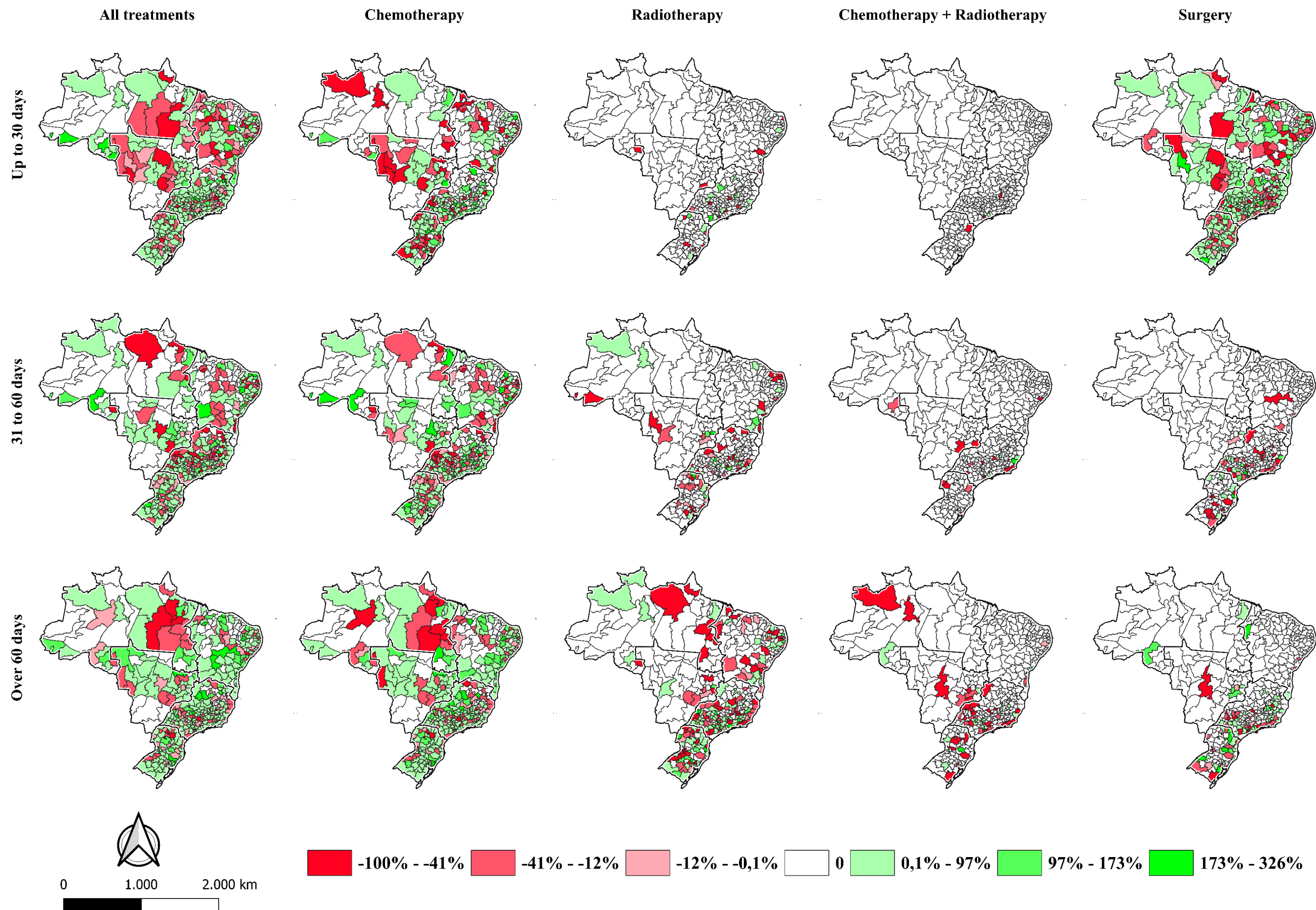


Figura 2. Análise de séries temporais interrompidas da taxa de acesso ao tratamento padronizada por idade para câncer colorretal no Brasil

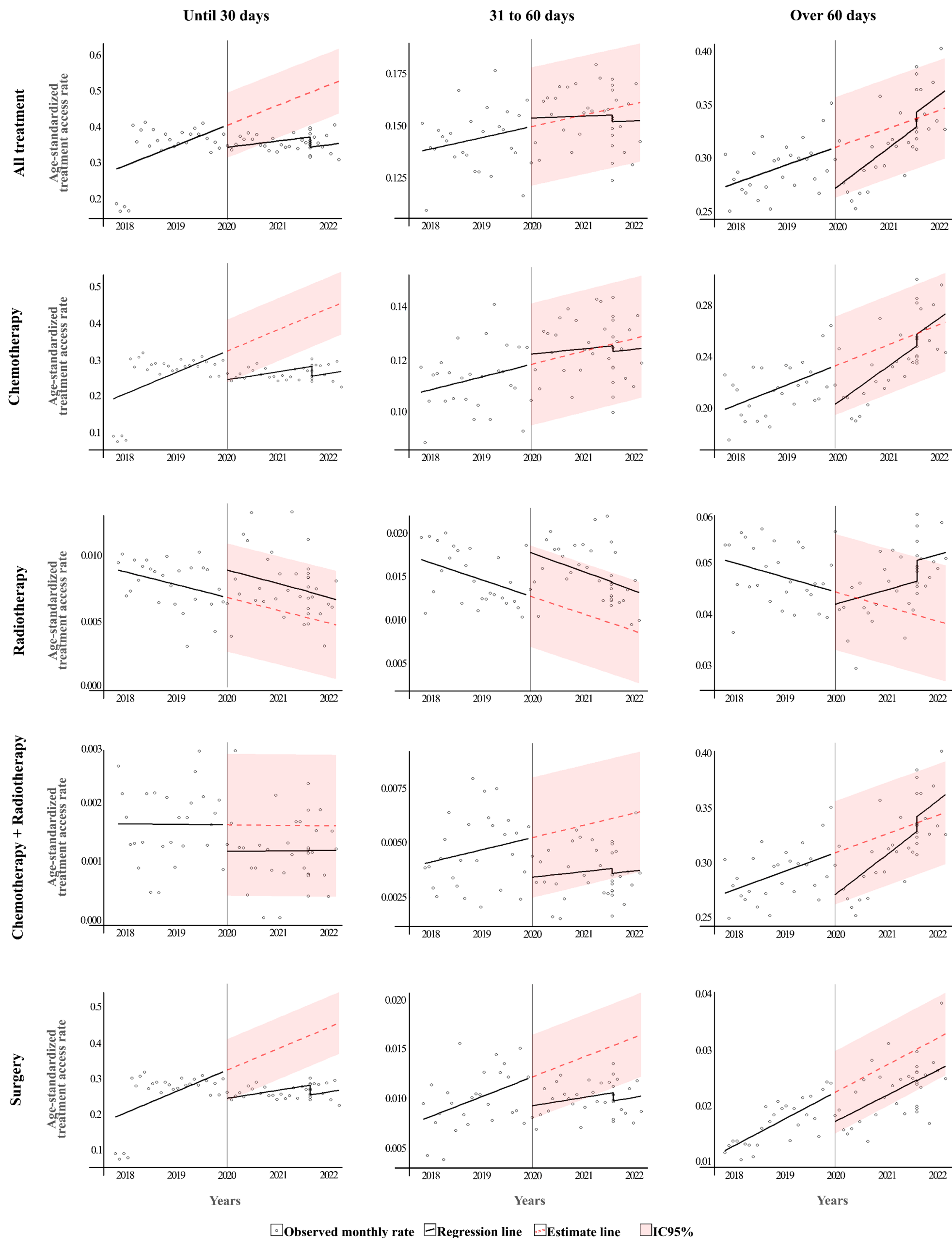


Tabela 2. Análise de séries temporais interrompidas da taxa de acesso ao tratamento padronizada por idade para câncer colorretal no Brasil

Tempo até o tratamento	Variáveis	Todos os tratamentos		Quimioterapia		Radioterapia		Quimiorradioterapia		Cirurgia	
		Estimativa	IC 95%	Estimativa	IC 95%	Estimativa	IC 95%	Estimativa	IC 95%	Estimate	IC 95%
≤ 30 dias	Intercept	0.132*	(0.027; 0.237)	0.028	(-0.072; 0.129)	0.011***	(0.007; 0.016)	0.002*	(0,000; 0,003)	0.028	(-0.071; 0.128)
	Tendência antes da COVID-19	0.004***	(0.002; 0.006)	0.004***	(0.002; 0.007)	-0.000	(-0.000; 0.000)	-0.000	(-0,000; 0,000)	0.004***	(0.002; 0.007)
	COVID-19	-0.058*	(-0.108; -0.008)	-0.076**	(-0.124; -0.028)	0.002	(0.000; 0.004)	-0.000	(-0,001; 0,000)	-0.076**	(-0.124; -0.028)
	Pós-pandemia	-0.003**	(-0.005; -0.001)	-0.003**	(-0.005; -0.001)	-0.000	(-0.000; 0.000)	0.000	(-0,000; 0,000)	-0.003***	(-0.005; -0.001)
	R-quadrado	0.235		0.271		0.087		0.122		0.271	
	p-valor Global	0.001		0.000		0.137		0.047		0.000	
31 a 60 dias	Intercept	0.122***	(0.089; 0.156)	0.095***	(0.069; 0.121)	0.022***	(0.015; 0.029)	0.003	(-0.001; 0.006)	0.003	(-0.002; 0.008)
	Tendência antes da COVID-19	0.000	(-0.000; 0.000)	0.000	(-0.000; 0.000)	-0.000*	(-0.000; -0.000)	0.000	(-0.000; 0.000)	0.000	(0.000; 0.000)
	COVID-19	0.004	(-0.011; 0.020)	0.004	(-0.008; 0.016)	0.005**	(0.001; 0.008)	-0.002	(-0.003; -0.000)	-0.003	(-0.005; -0.000)
	Pós-pandemia	-0.000	(-0.001; 0.000)	-0.000	(-0.000; 0.000)	-0.000	(-0.000; 0.000)	-0.000	(-0.000; 0.000)	-0.000	(-0.000; 0.000)
	R-quadrado	0.135		0.207		0.162		0.133		0.139	
	p-valor Global	0.032		0.002		0.013		0.033		0.028	
> 60 dias	Intercept	0.227***	(0.172; 0.281)	0.155***	(0.110; 0.199)	0.058***	(0.045; 0.072)	0.227***	(0.172; 0.281)	-0.001	(-0.001; 0.007)
	Tendência antes da COVID-19	0.001*	(0.000; 0.002)	0.001**	(0.000; 0.002)	-0.000	(-0.000; 0.000)	0.001*	(0.000; 0.002)	0.000	(0.000; 0.000)
	COVID-19	-0.039**	(-0.065; -0.013)	-0.031**	(-0.052; -0.009)	-0.003	(-0.009; 0.003)	-0.039**	(-0.065; -0.013)	-0.005	(-0.009; -0.001)
	Pós-pandemia	0.001**	(0.000; 0.002)	0.001*	(0.000; 0.001)	0.000***	(0.000; 0.001)	0.001**	(0.000; 0.002)	-0.000	(-0.000; 0.000)
	R-quadrado	0.546		0.545		0.191		0.546		0.551	
	p-valor Global	0.000		0.000		0.005		0.000		0.000	

p-valor: *<0.05; **<0.01; ***<0.001; ”= não significante (p>0.05);

Tabela 3. Impacto da pandemia de COVID-19 na taxa de acesso ao tratamento (ITAR) em todas as modalidades de tratamento do câncer colorretal

Tempo até o tratamento									
Modalidades terapêuticas	Up to 30 days			31 to 60 days			> 60 days		
	ITAR	95% CI	Relative Change (%)	ITAR	95% CI	Relative Change (%)	ITAR	95% CI	Relative Change (%)
Todo o tratamento	0·86	(0·83 - 0·87)	14% (↓)	1·0	(0·95 - 1·05)	(↔)	0·88	(0·84 - 0·92)	12% (↓)
Quimioterapia	0·77	(0·74 - 0·79)	23% (↓)	1·02	(0·96 - 1·06)	2% (↑)	0·87	(0·83 - 0·93)	13% (↓)
Radioterapia	1·30	(1·01 - 1·64)	30% (↑)	1·35	(1·16 - 1·51)	35% (↑)	0·96	(0·86 - 1·07)	4% (↓)
Quimiorradioterapia	0·80	(0·58 - 1·11)	20% (↓)	0·58	(0·45 - 0·71)	42% (↓)	0·88	(0·84 - 0·92)	12% (↓)
Cirurgia	0·77	(0·74 - 0·79)	23% (↓)	0·76	(0·68 - 0·83)	24% (↓)	0·75	(0·66 - 0·84)	25% (↓)

↑: aumento; ↓: diminuição; ↔: igual*

Discussão

Este estudo de base populacional é o primeiro a avaliar de forma abrangente o impacto da pandemia de COVID-19 no acesso ao tratamento de CCR no Brasil, utilizando análise espacial e modelagem de STI. Nossas análises espaciais mostraram uma queda no tratamento em Regiões de Saúde localizadas no Norte e Centro-Oeste, especialmente no tratamento inicial. Além disso, os achados revelam interrupções, com cirurgias precoces e quimioterapia apresentando reduções de acesso de 23% em comparação com os níveis esperados, enquanto a radioterapia demonstrou um aumento de 30%. Embora tenha sido observada recuperação parcial em algumas modalidades, o acesso geral ao tratamento permaneceu consistentemente abaixo das projeções pré-pandemia até 2022.

Disparidades geográficas marcantes no acesso ao tratamento do CCR em todo o Brasil refletem desigualdades antigas na distribuição dos serviços oncológicos e das tecnologias de saúde. Nossos resultados demonstraram que as Regiões de Saúde do Sul e Sudeste, especialmente aquelas com infraestrutura urbana mais desenvolvida, apresentaram maior acesso de base e maior resiliência durante a pandemia. Essas regiões concentram uma parcela maior das unidades especializadas de atendimento oncológico do Brasil, beneficiando-se de uma melhor organização territorial dos serviços^{24,25}. Em contraste, o Norte e Centro-Oeste apresentaram quedas mais substanciais no acesso ao tratamento, especialmente para modalidades de alta complexidade, como cirurgia e radioterapia. Essas disparidades são influenciadas por vastas áreas geográficas com baixa densidade populacional, desafios logísticos na distribuição de serviços e uma concentração de infraestrutura de saúde nas capitais costeiras, deixando populações do interior e remotas com acesso limitado a cuidados oncológicos em tempo hábil^{26,27}.

Apesar da adoção formal das Regiões de Saúde como estratégia territorial para garantir acesso equitativo por meio do Sistema Unificado de Saúde (SUS), a pandemia expôs lacunas críticas na operacionalização desse modelo. O princípio da territorialização, que é fundamental para organizar os fluxos regionais de cuidados e reduzir barreiras de acesso, foi prejudicado pela subvalorização crônica da capacidade regional, especialmente em áreas carentes^{28,29}. Padrões semelhantes foram observados em outros grandes países de renda média e alta com sistemas de saúde universais. No Canadá e no Reino Unido, por exemplo, estudos identificaram desigualdades espaciais no acesso ao tratamento oncológico, especialmente em regiões remotas ou rurais^{30,31}. Mesmo na Inglaterra, onde a política de alvos de tratamento do câncer de 62 dias está em vigor, os dados sugerem variação regional persistente na conformidade, refletindo

restrições na prestação de serviços e escassez de mão de obra³². Essas descobertas reforçam que, em grandes e diversos sistemas de saúde, uma governança territorial eficaz é fundamental para alcançar um cuidado oncológico equitativo, especialmente em tempos de estresse sistêmico, como a emergência de saúde pública da COVID-19.

As mudanças observadas no acesso ao tratamento da CRC no Brasil são consistentes com relatos de países com sistemas de saúde distintos. Na Índia, a quimioterapia para CRC diminuiu 70% durante a pandemia³³, enquanto reduções de 17,1% e 11% foram documentadas na China e no Reino Unido, respectivamente^{34,35}. Análises de base populacional também confirmaram essa tendência. Na Inglaterra, o volume de cirurgias de CCR caiu 31% em relação às expectativas pré-pandemia, enquanto os procedimentos de radioterapia de curto prazo cresceram 41%, refletindo mudanças na priorização clínica⁹. Nesse contexto, o Brasil registrou seu primeiro caso de COVID-19 em fevereiro de 2020, com uma rápida escalada de infecções e mortes culminando em um pico em maio do mesmo ano. Notavelmente, a ausência de uma estratégia federal coordenada para gerenciar a crise de saúde devido ao descrédito da pandemia por meio de notícias falsas e atrasos na compra oportuna das vacinas levou a uma resposta fragmentada, com estados e municípios implementando medidas de contenção de forma independente, incluindo lockdowns¹⁰. Órgãos nacionais emitiram orientações emergenciais, como a Sociedade Brasileira de Coloproctologia, que recomendou no início de 2020 que as intervenções cirúrgicas fossem limitadas a casos com intenção curativa, incentivando abordagens neoadjuvantes como a radioterapia de curto prazo. Essa mudança na tomada de decisão clínica pode explicar em parte o aumento observado no uso de radioterapia durante o período pandêmico no Brasil.

A pandemia de COVID-19 desestabilizou os protocolos de tratamento de CRC em todo o mundo, levando a uma mudança das intervenções cirúrgicas para o maior uso de terapias neoadjuvantes, como quimioterapia e radioterapia. Essa tendência é consistente com achados de estudos internacionais recentes, incluindo um que documentou uma tendência generalizada para modalidades não cirúrgicas durante o período da pandemia⁶. No Brasil, diretrizes nacionais de tratamento de CCR, como o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas para Oncologia, priorizam a ressecção cirúrgica, seja como intervenção primária ou após quimioterapia neoadjuvante³⁶. Sequências de tratamento semelhantes são adotadas em países como Coreia do Sul e Japão, onde também foram observadas reduções acentuadas nos procedimentos cirúrgicos para CRC durante a pandemia^{8,37}. Em conjunto, esses achados sugerem que emergências de saúde pública como a COVID-19 não apenas distorcem a capacidade de serviço, mas também

provocam mudanças estratégicas no sequenciamento de tratamentos, especialmente em modalidades de alta complexidade.

Uma queda significativa no rastreamento de CCR e nos testes diagnósticos foi relatada globalmente durante a pandemia de COVID-19, contribuindo para diagnósticos atrasados e possíveis mudanças nos padrões de tratamento. Estima-se que 7,4 milhões de testes imunoquímicos fecais não tenham sido realizados em 2020, potencialmente resultando em mais de 13.000 casos adicionais de CRC projetados até 2050³⁸. No geral, as taxas de rastreamento de CCR caíram 44,3% em todas as modalidades³⁹, com reduções mais severas relatadas em alguns países como os Estados Unidos, onde as taxas diminuíram 79,3%, equivalendo a 3,8 milhões de testes perdidos somente em 2020⁴⁰. No Brasil, a ausência de um programa nacional de rastreamento de CCR implementado no sistema público de saúde, aliada a iniciativas fragmentadas impulsionadas pelos municípios, limitou ainda mais o acesso e dificultou a coleta consistente de dados¹². Essas interrupções provavelmente contribuíram para os padrões observados em nosso estudo, incluindo a queda acentuada nas intervenções cirúrgicas em tempo hábil e o aumento no início do tratamento após 60 dias. Como o diagnóstico de CRC foi adiado, o tratamento começou em estágios mais avançados ou após intervalos prolongados, ressaltando como as interrupções a montante na triagem se transformam em impactos significativos no acesso terapêutico.

Este estudo apresenta limitações inerentes ao seu desenho ecológico. Primeiro, os dados foram derivados exclusivamente de serviços e instalações públicas de oncologia afiliados ao Sistema Unificado de Saúde do Brasil (SUS), o que pode subestimar as tendências nacionais de tratamento ao excluir indivíduos tratados no setor privado. Além disso, embora a consistência dos dados tenha melhorado após 2018 devido à mudança nos protocolos de relatório, a obtenção de dados diagnósticos determinísticos antes de 2018, especialmente resultados anatomopatológicos (exceto para cânceres de mama e útero), permanece inconsistente⁴¹. Adicionalmente, observa-se que a qualidade dos dados apresenta variações regionais no país: os registros tendem a ser mais completos e precisos em áreas de saúde com centros de referência para câncer, especialmente nas regiões Sul e Sudeste, enquanto a subnotificação é mais frequente em localidades com menor desenvolvimento socioeconômico. Por fim, embora esse desenho de estudo permita correlações em nível populacional, os achados não podem ser extrapolados para cenários clínicos individuais.

Conclusão

Este estudo oferece a primeira avaliação de base populacional sobre como a pandemia de COVID-19 afetou o acesso ao tratamento do câncer colorretal no Brasil em modalidades terapêuticas, intervalos de tratamento e regiões geográficas. Essas interrupções abrangem todo o caminho do cuidado oncológico e provavelmente terão implicações duradouras para o prognóstico da doença e para a equidade nos desfechos do câncer. Como visto em outros grandes sistemas de saúde, a pandemia expôs vulnerabilidades sistêmicas na infraestrutura de atendimento ao câncer e enfatizou a necessidade de políticas de planejamento territorial, modelos resilientes de prestação de serviços e estratégias robustas de monitoramento. Esforços sustentados para restaurar a capacidade de tratamento, fortalecer as redes regionais de oncologia e expandir os programas de detecção precoce serão essenciais para mitigar os impactos de longo prazo. A vigilância contínua em nível populacional também é fundamental para garantir que a recuperação seja equitativa e que futuras emergências de saúde pública não ampliem ainda mais as lacunas existentes no acesso a cuidados oncológicos em tempo hábil.

Referências

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
2. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Estimativas 2023: Incidência de Câncer no Brasil, Rio de Janeiro, 2022. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>.
3. Khan SZ, Lengyel CG. Challenges in the management of colorectal cancer in low- and middle-income countries. *Cancer Treat Res Commun* 2023; 35:100705. doi: 10.1016/j.ctarc.2023.100705.
4. Mazidimoradi A, Hadavandsiri F, Momenimovahed Z, Salehiniya H. Impact of the COVID-19 Pandemic on Colorectal Cancer Diagnosis and Treatment: a Systematic Review. *J Gastrointest Cancer* 2023; 54: 171-187. doi:10.1007/s12029-021-00752-5.
5. Campos FG, Sarubbi Fillmann H. General recommendations to the colorectal surgeon during the COVID-19 pandemic. *J Coloproctol* 2020; 40: 192–195. doi:10.1016/j.jcol.2020.06.001.
6. Freund MR, Wexner SD. Trends in Colorectal Surgery During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* 2022; 5:e2211071. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.11071.
7. Pararas N, Pikouli A, Papaconstantinou D, Bagias G, Nastos C, Pikoulis A, et al. Colorectal Surgery in the COVID-19 Era: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 1229. <https://doi.org/10.3390/cancers14051229>.

8. Fujita M, Yamaguchi K, Nagashima K, Suzuki K, Kasai T, Hashimoto H, et al. Changes in colorectal cancer treatment during the COVID-19 pandemic in Japan: Interrupted time-series analysis using the National Database of Japan. *Cancer Epidemiology* 2023; 85: 102391-102391. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2023.102391>.
9. Morris EJA, Goldacre R, Spata E, Mafham M, Finan PJ, Shelton J, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the detection and management of colorectal cancer in England: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 199–208. doi:10.1016/S2468-1253(21)00005-4.
10. Ribeiro CM, Atty AT de M. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Care in Brazil: From Screening to Treatment. *Rev Bras Cancerol* 2025; 71: e-074848. doi:10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n1.4848.
11. Oliveira HF, Yoshinari GH, Veras IM, de Almeida WJ, Freitas NMA, Castilho MS, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Radiation Oncology Departments in Brazil. *Adv Radiat Oncol* 2022; 7: 100667. doi: 10.1016/j.adro.2021.100667.
12. Toledo C, de Almeida L, Averbach M, Barbosa J. Analysis of the tracking initiatives of colorectal cancer in Brazil. *Arq Gastroenterol* 2023; 60: 450–62. doi:10.1590/s0004-2803.230402023-93.
13. Hartman HE, Sun Y, Devasia TP, Chase EC, Jairath NK, Dess RT, et al. Integrated survival estimates for cancer treatment delay among adults with cancer during the COVID-19 pandemic. *JAMA Oncol* 2020; 6: 1881-1889. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.5403.
14. Elamin D, Ozgur I, Steele SR, Khorana AA, Jia X, Gorgun E. Impact of COVID-19 pandemic on treatment of colorectal cancer patients. *Am J Surg* 2023; 225: 934-936. doi: 10.1016/j.amjsurg.2023.01.028.
15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Portal Cidades, Rio de Janeiro, 2025. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>.
16. Brasil. Decreto n. 7.508, de 28 de junho de 2011. Diário Oficial da União. Brasília DF, 2011 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/D7508.htm.
17. Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde, Informações de Saúde, Distrito Federal, 2024. <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>.
18. Brasil. Lei n. 12.732, de 22 novembro de 2012. Diário Oficial da União. Brasília DF, 2012. https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/l12732.htm.
19. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950–57). Sendai, Japan: Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, 1960.
20. Doll R, Payne P, Waterhouse J. Cancer incidence in five continents—a technical report. 1st ed. Springer, 1966.
21. Microsoft Corporation. Microsoft Excel. Office 365 version. Redmond (WA): Microsoft; 2025.
22. QGIS. QGIS Geographic Information System, 2021. <https://qgis.org/>.

23. RStudio Team, RStudio: Integrated Development for R, 2025. <https://www.rstudio.com>.
24. Fonseca BP, Albuquerque PC, Saldanha RF, Zicker F. Geographic accessibility to cancer treatment in Brazil: a network analysis. *Lancet Reg Health Am* 2022; 7: 100153. doi: 10.1016/j.lana.2021.100153.
25. Saldanha RF, Xavier DR, Carnavalli KM, Lerner K, Barcellos C. Analytical study of the breast cancer patient flow network in Brazil from 2014 to 2016. *Cad Saude Publica* 2019; 35: e00090918. doi:10.1590/0102-311X00090918.
26. Silva MJS, O'Dwyer G, Osorio-de-Castro CGS. Cancer care in Brazil: structure and geographical distribution. *BMC Cancer* 2019; 19: 987. doi:10.1186/s12885-019-6190-3.
27. Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Bychkovsky BL, Debiase M, Liedke PER, et al. Progress and remaining challenges for cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1405–38. doi:10.1016/S1470-2045(15)00218-1.
28. Iosti P. Territorialization of care and proximities in a community-based primary care system: what are the results on access to care and resident satisfaction? A case study from São Paulo. *Health Place* 2020; 66: 102451. doi:10.1016/j.healthplace.2020.102451.
29. Botega LA, Andrade MV, Guedes GR, Nogueira D. Spatial reorganization of the Brazilian Unified National Health System's inpatient care supply. *Cad Saude Publica* 2022; 38: e00124222. doi:10.1590/0102-311XEN012422.
30. Chan J, Polo A, Abdel-Wahab M, Hirata D, Bourque JM, Zubizarreta E. Disparities in accessibility to radiation therapy in a high-income country: the case of Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102: e406. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.07.1196.
31. Møller H, Coupland VH, Tataru D, Peake MD, Møller H, Round T, et al. Geographical variations in the use of cancer treatments are associated with survival of lung cancer patients. *Thorax* 2018; 73: 530–7. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-210710.
32. Cancer Research UK. Cancer waiting times: latest updates and analysis. London: Cancer Research UK; 2025 Apr 10. <https://news.cancerresearchuk.org/2025/04/10/cancer-waiting-times-latest-updates-and-analysis/>
33. Raj Kumar B, Pandey D. An observational study of the demographic and treatment changes in a tertiary colorectal cancer center during the COVID-19 pandemic. *J Surg Oncol* 2020; 122: 1271–1275. doi:10.1002/jso.26193.
34. Xu Y, Huang ZH, Zheng CZ, Li C, Zhang YQ, Guo TA, et al. The impact of COVID-19 pandemic on colorectal cancer patients: a single-center retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2021; 21:185. doi:10.1186/s12876-021-01768-8.
35. Merchant J, Lindsey I, James D, Symons N, Boyce S, Jones O, et al. Maintaining Standards in Colorectal Cancer Surgery During the Global Pandemic: A Cohort Study. *World J Surg* 2021; 45: 655–661. doi:10.1007/s00268-020-05928-x.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia. Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/sms-9812>.

37. Choi J, Park I, Lee H, Cho E, Kim Y, Kim C. Impact of the COVID-19 Pandemic on Surgical Treatment Patterns for Colorectal Cancer in a Tertiary Medical Facility in Korea. *Cancers* 13: 2221. <https://doi.org/10.3390/cancers13092221>.
38. Nodora J, Gupta S, Howard N, Motadel K, Propst T, Rodriguez J, et al. The COVID-19 pandemic: identifying adaptive solutions for colorectal cancer screening in underserved communities. *J Natl Cancer Inst* 2021; 113: 962–968. doi:10.1093/jnci/djaa117.
39. Teglia F, Angelini M, Astolfi L, Casolari G, Boffetta P. Global association of COVID-19 pandemic measures with cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2022; 8: 1287–1293. doi:10.1001/jamaoncol.2022.2617.
40. Chen RC, Haynes K, Du S, Barron J, Katz AJ. Association of cancer screening deficit in the United States with the COVID-19 pandemic. *JAMA Oncol.* 2021; 7: 878–84. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0884.
41. Atty ATDM, Jardim BC, Dias MBK, Santos AMR, Tomazelli JG. PAINEL-Oncologia: uma ferramenta de gestão. *Rev Bras Cancerol* 2020; 66:1-10. doi:10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n2.827.

5.3 Artigo 3: Incidência estimada de câncer colorretal e associação com determinantes sociais da saúde no Brasil: um estudo espacial de base populacional

Introdução

O câncer colorretal (CCR) figura entre as neoplasias malignas mais incidentes em nível global, com cerca de 1,9 milhão de novos casos e aproximadamente um milhão de óbitos estimados em 2020, configurando-se como um relevante problema de saúde pública mundial¹. No Brasil, a taxa de incidência ajustada por idade para o período de 2026-2028 foi estimada em 25,11 casos por 100.000 habitantes². O CCR representa uma carga expressiva para o Sistema Único de Saúde (SUS), particularmente em contextos caracterizados por maior vulnerabilidade social e restrições na capacidade dos serviços de saúde³. Apesar dos avanços nas políticas nacionais de controle do câncer, incluindo a ampliação do acesso ao tratamento e o fortalecimento da vigilância oncológica, persistem marcadas desigualdades regionais na incidência do CCR no país⁴.

Para além dos fatores biológicos e individuais de risco, a distribuição espacial do câncer colorretal reflete a complexa interação entre determinantes sociais, econômicos, ambientais e relacionados ao sistema de saúde⁵. Aspectos como renda, escolaridade, condições de emprego, qualidade da habitação, ambientes alimentares e acesso aos serviços de saúde moldam a exposição aos fatores de risco para o CCR e influenciam desfechos como a incidência⁶. Em um país social e territorialmente heterogêneo como o Brasil, esses determinantes apresentam ampla variação entre os municípios, contribuindo para expressivas desigualdades espaciais na incidência do câncer. Assim, compreender o CCR à luz dos determinantes sociais da saúde (DSS) é fundamental para subsidiar políticas de controle do câncer mais eficazes e equitativas⁷.

Essa perspectiva está em estreita consonância com a Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável⁸. Nesse sentido, a prevenção e o controle do câncer colorretal articulam-se com diversos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), em especial o ODS 3 (Saúde e Bem-Estar), que propõe a redução da mortalidade prematura por doenças crônicas não transmissíveis, bem como com ODS relacionados à redução da pobreza, à educação, ao trabalho decente, a sistemas alimentares sustentáveis e à diminuição das desigualdades⁹. O avanço em direção a esses objetivos depende do enfrentamento das condições estruturais e contextuais que moldam o risco de câncer e o acesso ao cuidado em nível local, reforçando a necessidade de abordagens de políticas públicas sensíveis às especificidades territoriais¹⁰.

Análises epidemiológicas tradicionais têm contribuído para a identificação de determinantes da incidência do câncer colorretal, porém, em geral, assumem estacionariedade espacial, desconsiderando a possibilidade de que os determinantes sociais atuem de maneira diferenciada entre distintos contextos geográficos¹¹. A heterogeneidade espacial, nesse sentido, oferece uma oportunidade para explorar como fatores contextuais influenciam a incidência do câncer colorretal em diferentes escalas espaciais e para identificar determinantes específicos de determinados territórios, potencialmente mais sensíveis à intervenção por meio de políticas públicas¹². Abordagens analíticas espaciais avançadas, como os modelos de regressão geograficamente ponderada e multiescalar, permitem examinar associações que variam no espaço, bem como identificar processos locais e globais subjacentes aos padrões espaciais da incidência do câncer colorretal¹³.

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo examinar a variação geográfica da incidência do CCR nos municípios brasileiros e avaliar sua associação com múltiplas dimensões dos determinantes sociais da saúde. Ao aplicar métodos analíticos espaciais e multiescalares, o estudo busca gerar evidências relevantes para a formulação de políticas públicas, capazes de subsidiar estratégias de controle do câncer orientadas pela equidade e sensíveis às especificidades territoriais no Brasil, em consonância com as políticas nacionais de controle do câncer e com os compromissos globais estabelecidos pelos ODS.

Métodos

Desenho do estudo e período

Trata-se de um estudo ecológico, de base populacional, que utilizou ferramentas de análise espacial. O estudo incluiu estimativas da incidência de câncer colorretal para todos os municípios brasileiros no ano de 2024, derivadas de registros de mortalidade e de informações provenientes de registros populacionais de câncer. As análises foram conduzidas em nível municipal, com o objetivo de avaliar os padrões espaciais e a variação geográfica da incidência do câncer colorretal no Brasil.

Local do estudo

O Brasil está localizado na América do Sul e caracteriza-se por marcantes diferenças em termos de clima, padrões de urbanização, desenvolvimento socioeconômico e acesso aos

serviços de saúde. O país é composto por 5.571 municípios distribuídos em cinco macrorregiões: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul¹⁴. Essas variações contextuais contribuem para desigualdades territoriais expressivas na incidência do câncer e em seus determinantes. A utilização de estimativas em nível municipal possibilita a avaliação de disparidades relevantes para o planejamento do controle do câncer e para a formulação de políticas públicas de saúde.

Fonte dos dados

Os dados de mortalidade utilizados para a estimativa da incidência municipal foram obtidos a partir do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), acessado por meio do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)^{15,16}. Os dados brutos incidência de CCR em nível estadual foram provenientes dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), coordenados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), que disponibilizam informações de alta qualidade sobre a incidência de câncer no país^{17,18}. As populações foram obtidas a partir dos censos nacionais realizados entre 1980 e 2022, bem como de projeções oficiais, enquanto as estimativas populacionais municipais e os limites geográficos foram fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), com todas as bases espaciais referenciadas ao sistema SIRGAS 2000¹⁴. Os indicadores dos determinantes sociais da saúde foram coletados de diferentes fontes, incluindo o Projeto de Avaliação do Desempenho do Sistema de Saúde (PROADESS)¹⁹, o Atlas da Vulnerabilidade Social²⁰, o Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil²¹, o Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN)²² e estudo específicos sobre o consumo de alimentos ultraprocessados²³. Em conjunto, essas bases de dados forneceram indicadores padronizados e abrangentes em nível municipal, relevantes para a análise da incidência do câncer colorretal no Brasil.

Amostra

Os casos e óbitos por câncer colorretal foram definidos de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID), utilizando-se os códigos CID-9 153–154 para o período de 1980 a 1995 e os códigos CID-10 C18–C20 a partir de 1996. Os denominadores populacionais corresponderam às populações municipais oficiais, abrangendo todas as faixas etárias. Por se tratar de um estudo ecológico baseado em dados secundários agregados, não houve acesso a

registros individuais de pacientes, nem a informações sobre estadiamento clínico, trajetórias de tratamento ou histórico individual de residência.

Variáveis dependentes

- (a) Taxas brutas estimadas de incidência de CCR por 100.000 habitantes;
- (b) Taxas estimadas de incidência de CCR ajustadas por idade por 100.000 habitantes;
- (c) Taxas brutas de mortalidade por CCR por 100.000 habitantes/ano;
- (d) Taxas de mortalidade por CCR ajustadas por idade por 100.000 habitantes/ano.

O ajuste por idade foi realizado por meio do método de padronização direta, adotando-se a população padrão mundial de Segi-Doll^{24,25}. Esse procedimento possibilita comparações válidas entre municípios, regiões e países, ao controlar diferenças nas estruturas etárias das populações. As taxas específicas por idade foram calculadas utilizando intervalos etários de cinco anos (0–4, 5–9, ..., 75–79, ≥80 anos).

Variáveis independentes

As variáveis independentes foram selecionadas com base no referencial conceitual dos DSS e na plausibilidade contextual de sua relação com a incidência do CCR, considerando também a disponibilidade de dados para análises em nível municipal²⁶. Foi construída uma matriz de determinantes organizada em 11 domínios teóricos: acesso aos serviços de saúde, condições ambientais, desenvolvimento humano, educação, efetividade dos serviços de saúde, moradia, fatores nutricionais, recursos do sistema de saúde, renda, trabalho e vulnerabilidade social. A descrição detalhada das variáveis selecionadas e de seus respectivos domínios está apresentada no [Material Suplementar, Tabela S1 \(https://l1nk.dev/tQczA\)](https://l1nk.dev/tQczA).

Estimação da incidência do câncer colorretal

Inicialmente, foram estimadas as taxas de mortalidade por câncer colorretal, brutas e padronizadas por idade, para cada município brasileiro no período de 1980 a 2023. Para reduzir potenciais instabilidades e vieses de classificação nos dados de mortalidade, especialmente aqueles decorrentes de declarações de óbito incompletas ou preenchidas de forma imprecisa, foi aplicado um método de redistribuição²⁷. Essa abordagem corrige os óbitos atribuídos a

causas mal definidas ou desconhecidas por meio do cálculo de um fator de correção baseado na razão entre óbitos por causas mal definidas e óbitos por causas bem definidas em nível municipal. O coeficiente de correção resultante foi então aplicado ao número de óbitos por câncer colorretal registrados em cada município.

Após o cálculo das taxas de mortalidade a nível municipal, procedeu-se à projeção da mortalidade para o ano de referência de 2024, uma vez que os dados completos para esse ano ainda não estavam totalmente disponíveis nos registros nacionais. Para esse fim, as taxas de mortalidade municipais brutas e padronizadas por idade para 2024 foram estimadas por meio de regressão linear, utilizando toda a série histórica disponível (1980–2023). A seleção do modelo de projeção mais adequado baseou-se na inspeção visual dos gráficos de dispersão, na avaliação da homocedasticidade e no coeficiente de determinação (R^2). Nos municípios em que os modelos de regressão linear não atenderam aos critérios de adequação, utilizou-se como estratégia alternativa a média das taxas de mortalidade brutas e padronizadas por idade referentes ao quinquênio mais recente disponível (2018-2022)^{28,29}.

Os óbitos e os casos de CCR, bem como os dados populacionais referentes ao ano de 2024, foram utilizados como parâmetros de referência para a derivação das razões incidência/mortalidade (I/M) para cada estado brasileiro, considerando a cobertura dos RCBPs no país e as diferentes metodologias empregadas para estimativa da incidência. A I/M constitui o método oficial utilizado pelo INCA para estimar a incidência de câncer no Brasil. A I/M foi calculada como a razão entre o número de novos casos de câncer colorretal e o número de óbitos por essa neoplasia, ambos padronizados pela raiz quadrada do tamanho da população^{28,29}.

$$I/M = \frac{(\text{Número de novos casos} / \sqrt{\text{População}})}{(\text{Número de óbitos} / \sqrt{\text{População}})}$$

As I/M estimadas para cada estado foram aplicadas às taxas municipais de mortalidade por câncer colorretal, tanto brutas quanto padronizadas por idade, projetadas para o ano de 2024. Esse procedimento permitiu a obtenção das taxas estimadas de incidência de câncer colorretal, brutas e padronizadas por idade, para cada município brasileiro em 2024, de acordo com a seguinte equação^{28,29}:

$$\text{Taxa de incidência estimada}_{2024} = \text{Taxa de mortalidade}_{2024} \times I/M \text{ razão}$$

Por se tratar de um estudo ecológico, a normalidade não foi considerada um pressuposto estrito para a modelagem por regressão. Ainda assim, visando aumentar a confiabilidade das

estimativas dos parâmetros, foi aplicada a transformação logarítmica das taxas de incidência nos municípios que apresentaram elevada dispersão dos dados, identificada por meio de gráficos quantil-quantil (Q-Q plot). Após as análises, as estimativas transformadas foram reconvertidas para a escala original para fins de interpretação e apresentação dos resultados.

Análise espacial

A distribuição espacial das estimativas das taxas padronizadas por idade de incidência do CCR foi analisada nos municípios brasileiros por meio do Índice Global de Moran (I), com o objetivo de avaliar a autocorrelação espacial global das taxas de incidência. O I, que varia de -1 a $+1$, foi utilizado para mensurar a dependência espacial antes da aplicação de técnicas de regressão local. Em seguida, empregaram-se os Indicadores Locais de Associação Espacial (Local Indicators of Spatial Association – LISA), por meio do Índice Local de Moran, para identificar aglomerados locais e padrões espaciais específicos. Os resultados foram visualizados em diagramas de dispersão em quatro quadrantes, nos quais Q1 e Q2 (alto/alto e baixo/baixo) indicam concordância espacial, enquanto Q3 e Q4 (alto/baixo e baixo/alto) representam áreas de transição³⁰.

Um modelo de regressão linear global foi ajustado por meio de Mínimos Quadrados Ordinários (Ordinary Least Squares – OLS) para examinar a associação entre as taxas de incidência estimadas padronizadas por idade de câncer colorretal e os indicadores selecionados referentes aos determinantes sociais de saúde. Esse modelo forneceu coeficientes de regressão, erros-padrão e valores de p, servindo como linha de base para análises espaciais subsequentes. A autocorrelação espacial dos resíduos do modelo foi avaliada por meio do índice de Moran. As covariáveis foram organizadas em domínios analíticos que refletem dimensões centrais dos determinantes sociais da saúde conforme o [Material Suplementar Tabela S1 \(https://11nk.dev/tQczA\)](https://11nk.dev/tQczA). A multicolinearidade foi avaliada utilizando o Fator de Inflação da Variância (Variance Inflation Factor – VIF); variáveis com valores de VIF inferiores a 5 foram mantidas, enquanto aquelas com VIF entre 5 e 10 foram incluídas apenas quando fortemente respaldadas pela literatura. Essa estratégia permitiu identificar as variáveis contextuais mais informativas para modelar a relação da incidência estimada e os determinantes sociais em nível municipal.

A dependência espacial foi formalmente avaliada por meio dos diagnósticos do Multiplicador de Lagrange (Lagrange Multiplier – LM), aplicados aos resíduos do modelo OLS após a detecção de autocorrelação espacial pelo índice de Moran. Os testes LM foram utilizados

para identificar se a dependência espacial ocorria por meio de um efeito de defasagem espacial, indicando efeitos de transbordamento na variável dependente, ou por meio de um processo de erro espacial, associado a fatores não observados com estrutura espacial. Com base na significância estatística das estatísticas LM e na comparação entre modelos utilizando o Critério de Informação de Akaike (AIC), foram estimados os modelos de defasagem espacial (Spatial Autoregressive Model – SAR) e de erro espacial (Spatial Error Model – SEM). A especificação com o menor valor de AIC foi selecionada como o modelo mais adequado para capturar a dependência espacial e produzir estimativas globais não viesadas dos parâmetros de regressão³¹.

Posteriormente, foram estimados os modelos de Regressão Geograficamente Ponderada (Geographically Weighted Regression – GWR) e de Regressão Geograficamente Ponderada Multiescalar (Multiscale Geographically Weighted Regression – MGWR). Enquanto a GWR pressupõe que todas as covariáveis operam na mesma escala espacial, aplicando uma única largura de banda (bandwidth) a todo o modelo, a MGWR flexibiliza essa suposição ao permitir que cada covariável atue em uma escala espacial distinta. Essa característica possibilita a identificação simultânea de processos globais e locais, capturando a heterogeneidade espacial nas associações entre os determinantes sociais e a incidência do CCR. Assim a MGWR é uma técnica analítica espacial avançada que incorpora ponderação baseada na distância em modelos de regressão local, permitindo que a magnitude e a direção dos efeitos das covariáveis variem ao longo do espaço geográfico, diferenciando as escalas espaciais por meio da estimação de larguras de banda específicas para cada covariável³¹.

Softwares

O Microsoft Excel³² foi utilizado para estimar a incidência de CCR, enquanto as análises estatísticas espaciais foram realizadas no TerraView (versão 4.2.2)³³. A elaboração dos mapas foi conduzida no software QGIS (versão 3.12)³⁴, e o R³⁵ foi empregado para a projeção dos dados de mortalidade por CCR e no processo de seleção das variáveis independentes. O software MGWR 2.2 foi utilizado para regressão espacial.

Resultados

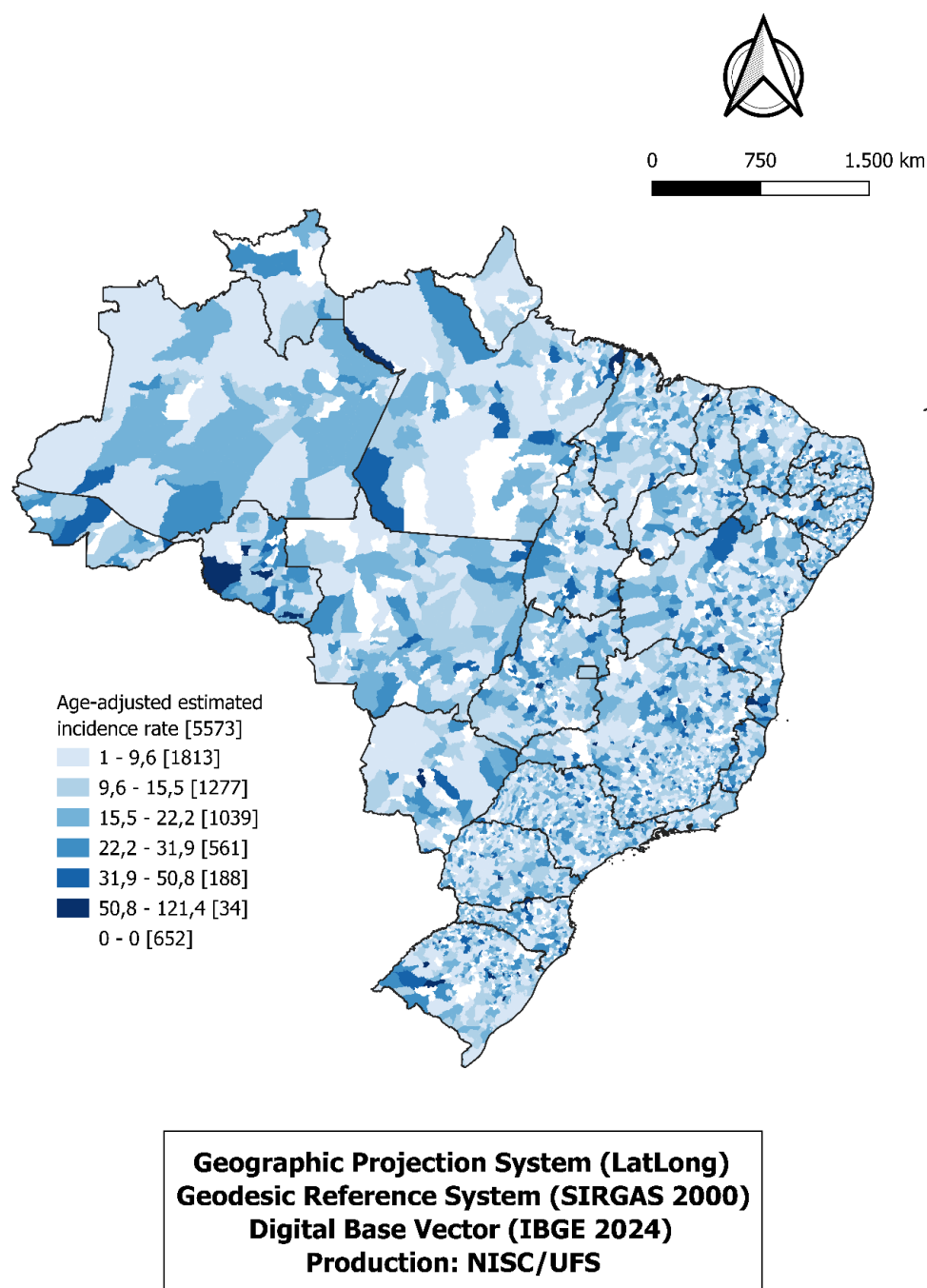
A distribuição espacial das taxas estimadas de incidência de CCR padronizadas por idade nos municípios brasileiros em 2024 revelou uma estruturada heterogeneidade geográfica (Figura 1). As maiores taxas de incidência concentraram-se predominantemente em municípios localizados nas regiões Sul e Sudeste do Brasil. Na região Sul, valores elevados foram

amplamente observados em municípios do Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraná, formando áreas contíguas com maior incidência estimada. No Sudeste, municípios dos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo e partes de Minas Gerais apresentaram taxas padronizadas de incidência consistentemente mais altas, com destaque para áreas metropolitanas e seus entornos.

Na região Centro-Oeste, foram identificadas taxas intermediárias a elevadas em diversos municípios, especialmente nos estados de Mato Grosso do Sul, Mato Grosso e Goiás. Esses estados também apresentaram padrões espaciais heterogêneos, com municípios exibindo maior incidência estimada intercalados com outros de valores moderados. Em contraste, as regiões Norte e Nordeste foram caracterizadas pelo predomínio de municípios com estimativas mais baixas. Estados como Amazonas, Acre, Rondônia, Pará, Maranhão, Piauí, Ceará e grandes áreas da Bahia apresentaram extensas áreas com baixa incidência estimada.

Apesar dessas tendências regionais destacadas, observou-se expressiva variabilidade intrarregional e intraestadual. Municípios isolados com taxas mais elevadas foram identificados em regiões predominantemente caracterizadas por valores mais baixos, especialmente no Nordeste e no Norte, indicando desvios locais em relação aos padrões regionais. Por outro lado, municípios com menor incidência estimada também estiveram presentes em regiões de alta incidência, evidenciando a natureza heterogênea da incidência do câncer colorretal no nível municipal. A análise LISA identificou clusters espaciais localizados da incidência estimada de câncer colorretal ajustada por idade nos municípios brasileiros ([Figura S1](#)). Por fim, a distribuição espacial dos valores locais de R^2 derivados do modelo GWR foi mapeada com o objetivo de avaliar a variabilidade geográfica do poder explicativo do modelo entre os municípios brasileiros ([Figura S2](#)).

Figura 1. Distribuição espacial das taxas estimadas de incidência de câncer colorretal ajustadas por idade nos municípios brasileiros em 2024



Buscou-se explicar os padrões espaciais da incidência de câncer colorretal por meio da comparação do coeficiente de determinação entre os fatores de risco e as taxas de incidência utilizando o modelo autorregressivo espacial (SAR) e o modelo MGWR. Os resultados comparativos entre as especificações OLS, SAR e SEM, que fundamentaram a escolha do modelo SAR, são apresentados no Material Suplementar, [Tabela S2 \(https://11nk.dev/tQczA\)](https://11nk.dev/tQczA).

No modelo SAR (Tabela 1), observou-se associação global positiva e estatisticamente significativa com o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal ($\beta = 1,48$; $p < 0,001$), a proporção da população residente em domicílios com eletricidade ($\beta = 0,007$; $p = 0,003$), o total de leitos hospitalares ($\beta = 0,023$; $p = 0,002$), a mortalidade prematura por neoplasias ($\beta = 0,002$; $p < 0,001$) e a participação calórica de alimentos ultraprocessados ($\beta = 0,027$; $p < 0,001$).

Por outro lado, foram identificadas associações globais negativas com a proporção da população residente em domicílios com abastecimento inadequado de água e esgotamento sanitário ($\beta = -0,003$; $p = 0,023$), a taxa de mortalidade em menores de um ano ($\beta = -0,009$; $p = 0,004$), a razão de dependência ($\beta = -0,013$; $p < 0,001$), a densidade de médicos da Estratégia Saúde da Família ($\beta = -0,001$; $p = 0,027$) e a taxa de internações hospitalares ($\beta = -0,002$; $p < 0,001$). Como análise secundária, foi ajustado um modelo de Regressão Geograficamente Ponderada (GWR) para avaliar associações locais sob a suposição de uma única escala espacial, cujos resultados são apresentados na [Tabela S3](#).

Os resultados do modelo MGWR evidenciaram variabilidade espacial na magnitude das associações entre os determinantes e a incidência estimada de câncer colorretal entre os municípios (Tabela 2). O Índice de Desenvolvimento Humano Municipal apresentou coeficiente mediano de 0,143 (variação: 0,128–0,145), com estimativas locais estatisticamente significativas em 100% dos municípios. A participação calórica de alimentos ultraprocessados também demonstrou associação positiva, com coeficiente mediano de 0,103 (variação: 0,084–0,120), permanecendo significativa em todo o território nacional.

Coeficientes medianos negativos foram observados para a razão de dependência (β mediano = $-0,075$; variação: $-0,076$ a $-0,072$; 100%) e para a taxa de mortalidade em menores de um ano (β mediano = $-0,062$; variação: $-0,064$ a $-0,053$; 98%). O total de leitos hospitalares apresentou coeficiente mediano positivo de 0,049 (variação: 0,045–0,054), com significância em todos os municípios. A taxa de internações hospitalares manteve associação mediana negativa ($\beta = -0,043$; variação: $-0,047$ a $-0,038$; 100%). Outras variáveis, incluindo a taxa de envelhecimento populacional, a mortalidade prematura por neoplasias e a mortalidade prematura por doenças crônicas não transmissíveis, apresentaram intervalos mais amplos de coeficientes e menores proporções de estimativas locais estatisticamente significativas, indicando maior heterogeneidade espacial em seus efeitos.

Tabela 1. Resultados do SAR e medidas de impacto da associação entre os determinantes sociais da saúde e a incidência estimada de câncer colorretal nos municípios brasileiros

County variable	SAR					
	Parâmetros da regressão			Impacto		
	β	Erro Padrão	p-valor	Impacto Direto	Impacto Indireto	Total
Intercept	1.554***	0.211	<0.001	NA	NA	NA
Índice Municipal de Desenvolvimento Humano (MHDI)	1.478***	0.289	<0.001	1.525	0.216	1.742
% da população vivendo com água e saneamento inadequados	-0.003*	0.001	0.023	-0.003	0	-0.004
% da população em domicílios urbanos sem coleta de resíduos	-0.001	NA	NA	0	0	-0.001
Taxa de mortalidade abaixo de 1 ano	-0.009**	0.003	0.004	-0.009	-0.001	-0.01
% da população de 18 a 20 anos com ensino médio completo	-0.001	NA	NA	-0.002	0	-0.002
Razão de dependência	-0.013***	0.002	<0.001	-0.013	-0.002	-0.015
Razão de envelhecimento	0.015	NA	NA	0.015	0.002	0.017
População em domicílios vulneráveis com idosos	0.000*	0	0.036	0	0	0
% da população em domicílios com eletricidade	0.007**	0.002	0.003	0.007	0.001	0.008
Índice de Gini	-0.168	NA	NA	-0.174	-0.025	-0.199
Enfermeiros por 100.000 habitantes	0	0	0.138	0	0	0
Médicos de saúde da família por 100.000 habitantes	-0.001*	0.001	0.027	-0.001	0	-0.002
Gastroenterologistas por 100.000 habitantes	0.005	0.009	0.56	0.005	0.001	0.006
Equipamentos de ultrassom	-0.001	0.001	0.24	-0.001	0	-0.001
Tomógrafos computadorizados	0.004	0.002	0.073	0.003	0	0.004
Total de leitos hospitalares	0.023**	0.008	0.002	0.024	0.003	0.027
Mortalidade prematura devido a neoplasias por 100.000 habitantes	0.002***	0	<0.001	0.002	0	0.002
Mortalidade prematura devido a DCNTs por 100.000 habitantes	0.000***	0	<0.001	0	0	0.001
% da cobertura pela Estratégia de Saúde da Família	-0.001	0.001	0.329	-0.001	0	-0.001
Taxa de internação hospitalar	-0.002***	0	<0.001	-0.002	0	-0.002
% Ingestão calórica dos alimentos ultraprocessados	0.027***	0.004	<0.001	0.028	0.004	0.032
Critério de Avaliação do Modelo						
AIC	14060.7					
Log-likelihood						

Tabela 2. Estimativas do MGWR para a associação entre os determinantes sociais da saúde e a incidência estimada de câncer colorretal nos municípios brasileiros

	MGWR				
	β (Desvio Padrão)	Min-Max	T-value ajustado (95%)	Largura da banda	n (%)
County variable					
Intercept	0.067 (0.172)	-0.586 – 0.626	3.478	160	-
Índice Municipal de Desenvolvimento Humano (MHDI)	0.143 (0.002)	0.128 – 0.145	2.033	5569	5571 (100%)
% da população vivendo com água e saneamento inadequados	-0.012 (0.023)	-0.076 – 0.008	2.283	3930	500 (9%)
% da população em domicílios urbanos sem coleta de resíduos	0.003 (0.002)	-0.004 – 0.005	2.068	5569	-
Taxa de mortalidade abaixo de 1 ano	-0.062 (0.002)	-0.064 – -0.053	2.025	5569	5460 (98%)
% da população de 18 a 20 anos com ensino médio completo	-0.009 (0.008)	-0.021 – 0.002	2.134	5255	-
Razão de dependência	-0.075 (0.000)	-0.076 – -0.072	2.091	5569	5571 (100%)
Razão de envelhecimento	0.025 (0.049)	-0.033 – 0.113	2.406	3397	2008 (36%)
População em domicílios vulneráveis com idosos	0.013 (0.001)	0.010 – 0.018	2.131	5569	-
% da população em domicílios com eletricidade	0.037 (0.040)	-0.039 – 0.103	2.479	2987	-
Índice de Gini	-0.010 (0.002)	-0.016 – -0.006	2.115	5569	-
Enfermeiros por 100.000 habitantes	-0.005 (0.038)	-0.095 – 0.051	2.72	1796	67 (1%)
Médicos de saúde da família por 100.000 habitantes	-0.034 (0.004)	-0.041 – -0.025	2.2	5505	4580 (82%)
Gastroenterologistas por 100.000 habitantes	0.001 (0.032)	-0.036 – 0.055	2.373	3812	344 (6%)
Equipamentos de ultrassom	-0.009 (0.002)	-0.017 – -0.007	2.096	5569	-
Tomógrafos computadorizados	0.006 (0.003)	0.001 – 0.011	2.12	5569	-
Total de leitos hospitalares	0.049 (0.003)	0.045 – 0.054	2.106	5569	5571 (100%)
Mortalidade prematura devido a neoplasias por 100.000 habitantes	0.124 (0.083)	-0.064 – 0.334	3.052	648	1985 (36%)
Mortalidade prematura devido a DCNTs por 100.000 habitantes	0.036 (0.023)	-0.003 – 0.112	2.424	3411	1086 (19%)
% da cobertura pela Estratégia de Saúde da Família	-0.034 (0.036)	-0.122 – 0.028	2.513	2595	521 (9%)
Taxa de internação hospitalar	-0.043 (0.003)	-0.047 – -0.038	2.13	5569	5571 (100%)
% Ingestão calórica dos alimentos ultraprocessados	0.103 (0.011)	0.084 – 0.120	2.028	5523	5571 (100%)
Critério de Avaliação do Modelo					
Moran I dos resíduos (p-valor)			-0.024*		
R ²			0.324		
Log-likelihood			-6729.195		
AIC			13790.858		

Os resultados do MGWR evidenciaram acentuada heterogeneidade espacial nas associações entre a incidência do CCR e os determinantes contextuais nos municípios brasileiros. Para as variáveis estimadas em todos os municípios (Figura 2), o Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) apresentou associação positiva com a incidência de CCR em todo o território nacional, com coeficientes β mais elevados predominantemente nas regiões Sul, Sudeste e em partes do Centro-Oeste. Em contraste, a taxa de mortalidade em menores de 1 ano e a razão de dependência mostraram associações negativas com a incidência de CCR em todos os municípios, com coeficientes negativos mais intensos concentrados nas regiões Norte e Nordeste. O total de leitos hospitalares apresentou associação positiva com a incidência de CCR em todo o país, com maiores coeficientes observados principalmente nas regiões Norte e Centro-Oeste. As taxas de internação hospitalar mantiveram associação negativa em âmbito nacional, com efeitos mais pronunciados nas regiões Sul e Sudeste. Por fim, a participação calórica de alimentos ultraprocessados esteve positivamente associada à incidência de CCR em todos os municípios, com valores de β mais elevados concentrados nas regiões Sul e Sudeste.

As variáveis que apresentaram associações mais localizadas exibiram variabilidade geográfica e um número menor de municípios com coeficientes estatisticamente significativos (Figura 3). O percentual da população residente em domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário inadequados mostrou associação negativa com a incidência de CCR em aglomerados concentrados principalmente na região Norte e em partes do Nordeste. A taxa de envelhecimento apresentou associação positiva com a incidência de CCR em municípios predominantemente localizados nas regiões Norte, Nordeste e em porções do Centro-Oeste, enquanto extensas áreas das regiões Sul e Sudeste exibiram estimativas não significativas. A densidade de enfermeiros por 100.000 habitantes esteve negativamente associada à incidência de CCR em um conjunto restrito de municípios, sobretudo no Centro-Oeste. De forma semelhante, a densidade de médicos da Estratégia Saúde da Família apresentou associação negativa em municípios concentrados no Nordeste e em partes da região Norte.

A disponibilidade de gastroenterologistas por 100.000 habitantes apresentou associação positiva com a incidência de CCR em um número restrito de municípios, localizados predominantemente na região Nordeste. A mortalidade prematura por neoplasias esteve positivamente associada à incidência de CCR em aglomerados que se estenderam pelas regiões Norte, Centro-Oeste e partes do Nordeste, enquanto a mortalidade prematura por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) mostrou associações positivas principalmente em municípios das regiões Norte e Centro-Oeste. Por fim, a cobertura da Estratégia Saúde da

Família apresentou associação negativa com a incidência de CCR em municípios concentrados no Nordeste e em partes da região Norte, ao passo que associações não significativas predominaram nas regiões Sul e Sudeste.

Figura 2. Distribuição espacial dos coeficientes do MGWR para determinantes associados à incidência estimada do CCR padronizada por idade com efeito global

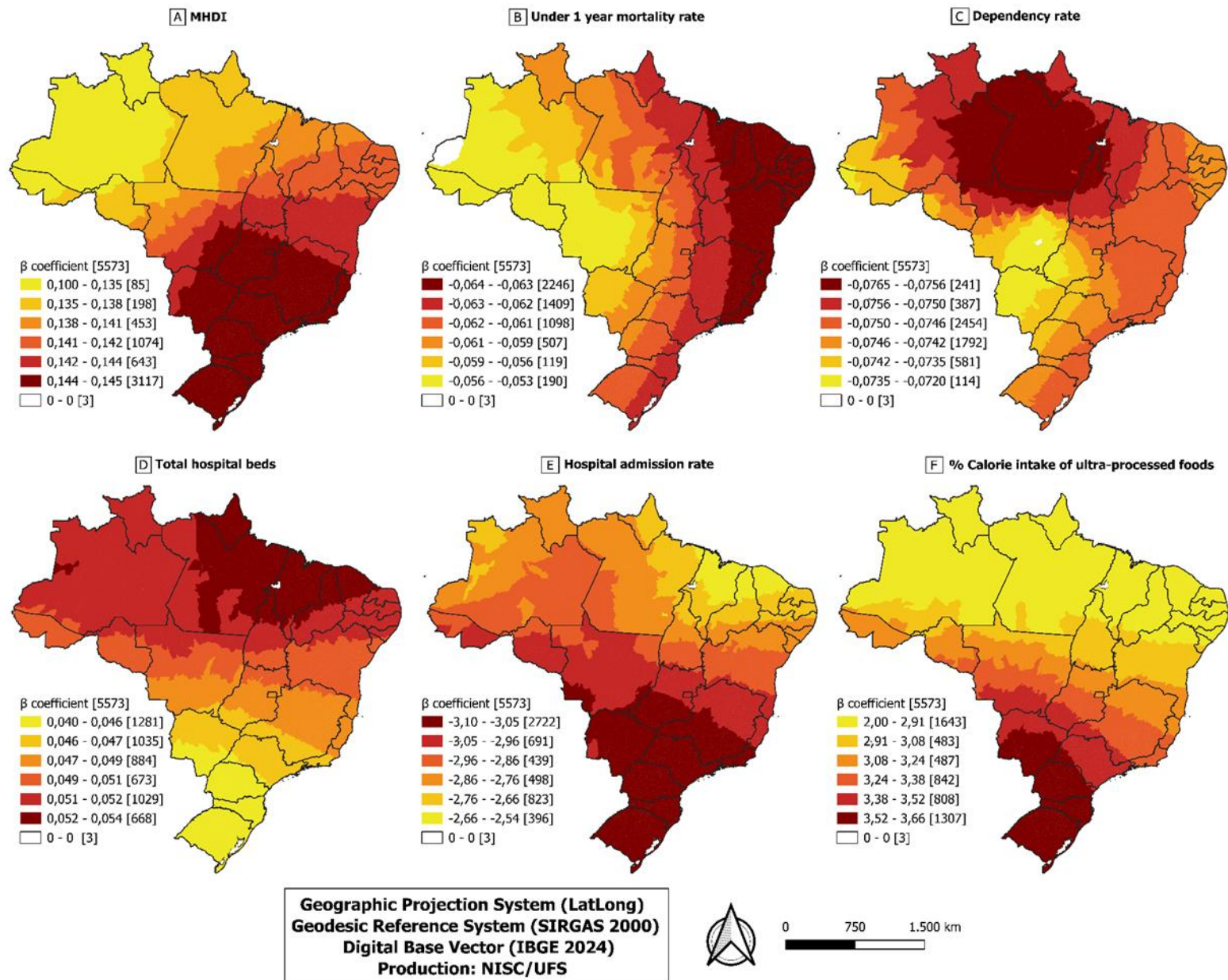
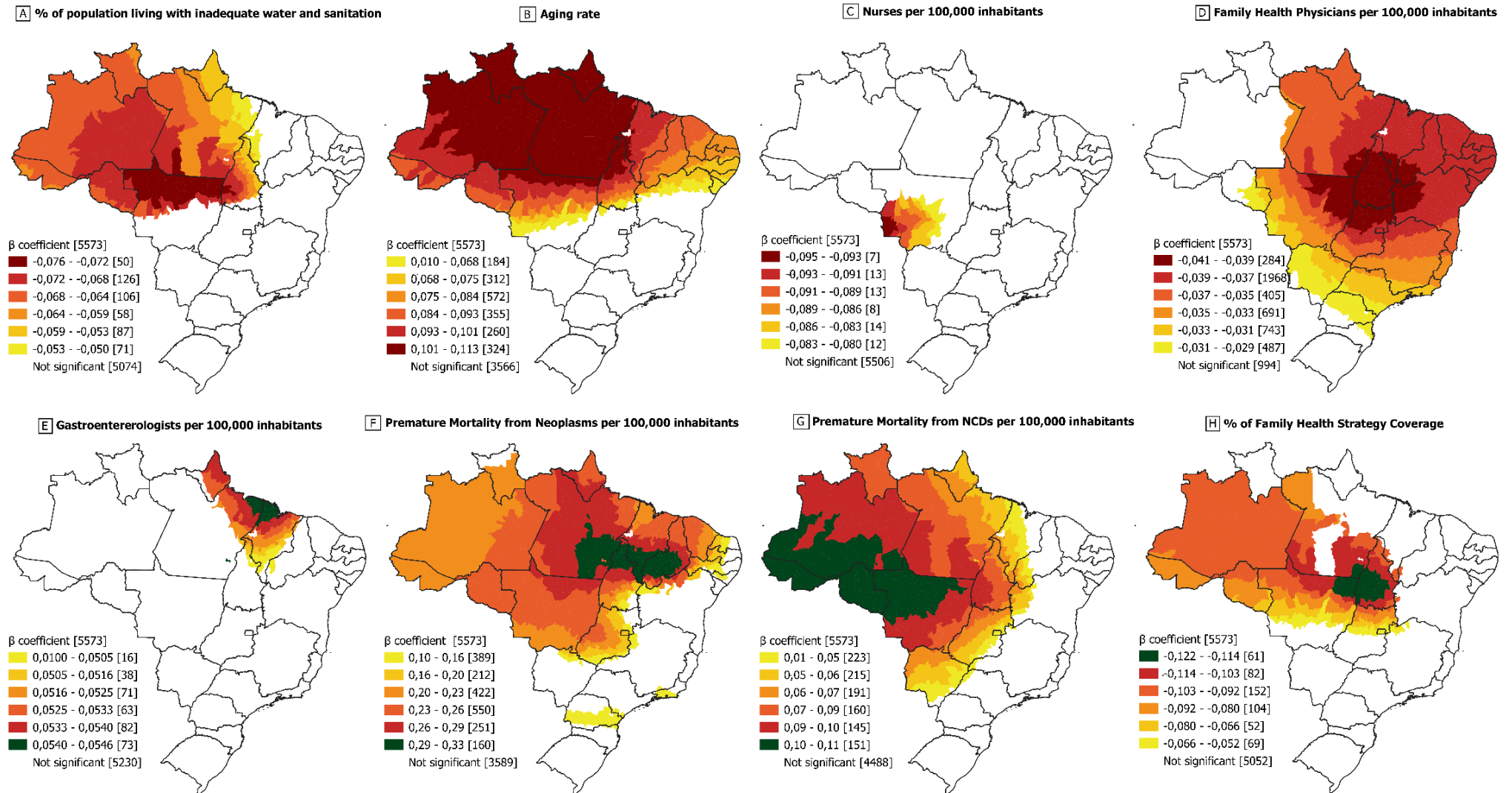


Figure 3. Distribuição espacial dos coeficientes do MGWR para determinantes associados à incidência estimada do CCR padronizada por idade com efeito localizado



Geographic Projection System (LatLong)
Geodesic Reference System (SIRGAS 2000)
Digital Base Vector (IBGE 2024)
Production: NISC/UFS



0 750 1.500 km

Discussão

Este estudo apresenta a primeira estimativa nacional da incidência de CCR em nível municipal no Brasil, empregando uma abordagem MGWR para avaliar as variações espaciais e associações entre a incidência estimada de câncer colorretal e determinantes sociais da saúde. Ao integrar uma estratégia de estimação baseada na razão I/M E técnicas avançadas de modelagem espacial, os achados evidenciam importantes desigualdades regionais na incidência do câncer colorretal, bem como a influência concomitante de fatores sociais, demográficos e do sistema de saúde, tanto de alcance global quanto de natureza localizada. Esses resultados oferecem subsídios fundamentais para o aprimoramento e o redirecionamento das políticas públicas relacionadas ao câncer no âmbito do SUS.

A distribuição espacial da incidência estimada e ajustada por idade demonstra taxas elevadas em municípios das regiões Sul, Sudeste e em determinadas áreas do Centro-Oeste, em contraste com taxas consistentemente mais baixas observadas nas regiões Norte e Nordeste. Esses resultados estão alinhados com estimativas nacionais recentes de incidência de câncer no Brasil, que apontam as maiores taxas de câncer colorretal entre homens e mulheres nas regiões Sul e Sudeste³⁶. Em vez de indicar uma menor carga da doença, essas disparidades provavelmente refletem desigualdades persistentes no acesso a serviços diagnósticos, à atenção especializada e a sistemas de informação em saúde mais robustos^{37,38}. Do ponto de vista das políticas públicas, essas observações ressaltam a importância de interpretar a incidência não apenas como uma métrica epidemiológica, mas também como um indicador da capacidade e do desempenho dos sistemas de saúde.

Na escala global do MGWR, a associação positiva observada entre o IDHM e a incidência estimada do CCR evidencia a influência do desenvolvimento socioeconômico sobre a detecção da doença. Municípios com maiores níveis de desenvolvimento tendem a apresentar sistemas de saúde mais organizados, maior disponibilidade de tecnologias diagnósticas e instrumentos de vigilância do câncer mais consolidados^{39,40}. Esses achados reforçam a relevância de políticas intersetoriais em consonância com a Política Nacional de Promoção da Saúde (PNPS), que reconhece educação, renda, desenvolvimento urbano e proteção social como determinantes centrais da saúde⁴¹. O fortalecimento desses eixos contribui, ainda que indiretamente, para o aprimoramento da detecção, do monitoramento e do manejo do câncer no âmbito do SUS.

A associação positiva entre o número total de leitos hospitalares e a incidência estimada

de CCR evidencia o papel da capacidade do sistema de saúde na formação de padrões da doença. Esse achado sugere que, em regiões historicamente marcadas por limitada infraestrutura diagnóstica, melhorias mesmo modestas na capacidade hospitalar podem ter um impacto desproporcional na detecção do CCR, como observado em municípios das regiões Norte e Nordeste⁴². Em contraste, em sistemas de saúde mais estruturalmente consolidados, como os do Sudeste, a ampliação adicional do número de leitos parece contribuir de forma menos expressiva para o aumento da incidência observada, refletindo um possível efeito de saturação do acesso diagnóstico⁴³. Esses resultados evidenciam assimetrias regionais na forma como a capacidade instalada do sistema de saúde se traduz em detecção do câncer e reforçam a necessidade de políticas oncológicas territorialmente sensíveis^{44,45}. Nesse sentido, a expansão da infraestrutura em áreas historicamente subatendidas tende a produzir maiores ganhos em equidade diagnóstica do que investimentos nacionais uniformes, devendo ser acompanhada do fortalecimento da atenção primária e da organização de fluxos eficientes de referência para casos suspeitos de câncer colorretal.

Por outro lado, a associação positiva entre o consumo de alimentos ultraprocessados e a incidência estimada de câncer colorretal reflete as desigualdades regionais no processo de transição alimentar no Brasil, em que municípios mais urbanizados e economicamente desenvolvidos das regiões Sul e Sudeste experimentaram uma incorporação mais precoce e intensa desses produtos na dieta cotidiana⁴⁶. Nesses contextos, a exposição alimentar parece estar mais fortemente alinhada à incidência do CCR, reforçando a relevância da regulação do ambiente alimentar como estratégia central de prevenção do câncer⁴⁷. Em contraste, a atenuação dos coeficientes nas regiões Norte e Nordeste pode indicar menor exposição populacional a esses produtos ou, alternativamente, a predominância de restrições estruturais que limitam o impacto dos fatores dietéticos sobre a detecção do CCR⁴⁶. Esse achado sustenta o fortalecimento de debates regulatórios em curso relacionados à rotulagem de alimentos, restrições à publicidade e tributação de alimentos ultraprocessados, medidas que contribuem diretamente para o alcance do ODS 3, voltado à promoção da saúde e do bem-estar, e do ODS 2, relacionado à segurança alimentar e a sistemas alimentares sustentáveis⁸.

As associações negativas observadas entre a mortalidade em menores de um ano, a razão de dependência e as taxas de internação hospitalar no nível municipal sugerem que regiões com perfis demográficos e de saúde mais favoráveis tendem a apresentar maior incidência estimada de CCR. Taxas mais baixas de mortalidade infantil refletem melhores condições de saúde materno-infantil e um desempenho mais robusto do sistema de saúde como um todo, o que se associa a maior capacidade para a detecção de doenças crônicas, incluindo o CCR⁴⁹. De modo

semelhante, razões de dependência reduzidas indicam menor pressão demográfica sobre os sistemas locais de saúde, favorecendo maior investimento em serviços diagnósticos especializados⁵⁰. Adicionalmente, menores taxas de internação hospitalar podem refletir menor sobrecarga por demandas agudas, permitindo o redirecionamento de recursos e esforços para ações preventivas e para o diagnóstico do câncer⁵¹. Em conjunto, esses achados sustentam a interpretação de que as incidências elevadas de câncer colorretal observadas em determinados municípios são mais provavelmente atribuíveis a sistemas de saúde mais estruturados e com maior capacidade diagnóstica, e não necessariamente a um risco intrínseco mais elevado da doença.

Na escala local do MGWR, padrões regionais distintos ilustram de forma ainda mais clara a complexidade dos determinantes do CCR. A associação positiva entre a taxa de envelhecimento e a incidência de CCR, especialmente nas regiões Norte e Nordeste, reflete a transição demográfica desigual no Brasil e reforça a urgência de adaptar as estratégias de rastreamento e diagnóstico precoce do câncer a populações em processo acelerado de envelhecimento⁵²⁻⁵³. Embora o rastreamento do CCR ainda não esteja universalmente implementado no país, esses achados sustentam a retomada do debate sobre estratégias de rastreamento populacional sensíveis aos perfis demográficos regionais⁵⁴.

A associação positiva a nível local com a densidade de gastroenterologistas evidenciam como a disponibilidade de especialistas molda a capacidade diagnóstica, apontando para desigualdades persistentes na distribuição da força de trabalho em saúde no SUS³⁸. Esse resultado ressalta a necessidade de políticas direcionadas de recursos humanos no âmbito do SUS, incluindo incentivos para a alocação de especialistas em regiões subatendidas, bem como investimentos em telessaúde e modelos de cuidado compartilhado para ampliar o acesso a especialistas⁵⁵. De forma semelhante, a concentração de associações positivas com a mortalidade prematura por neoplasias e por DCNT indica que a incidência de CCR está inserida em um contexto mais amplo de carga de doenças crônicas. Esse achado reforça a importância de políticas integradas para DCNT e do fortalecimento de sistemas de vigilância capazes de lidar com multimorbidade e fatores de risco compartilhados, em consonância com os planos nacionais de enfrentamento das DCNT e com as metas do ODS 3⁸.

As associações negativas localizadas envolvendo indicadores da atenção primária à saúde, como a cobertura da ESF, a densidade de médicos da ESF e a densidade de enfermeiros, refletem que, em muitos municípios, os serviços de atenção primária podem carecer de suporte adequado de recursos, capacidade resolutiva para encaminhamentos e integração efetiva com as redes especializadas em oncologia⁵⁶. Esses achados evidenciam a necessidade de fortalecer

o papel da APS nos itinerários do cuidado oncológico, não apenas por meio da ampliação da cobertura, mas também mediante investimentos em qualificação profissional, ampliação do acesso a exames diagnósticos, coordenação do cuidado e integração entre a atenção primária e os serviços especializados em câncer⁵⁷. Por outro lado, a associação negativa com a proporção de domicílios com abastecimento inadequado de água e saneamento ilustra como contextos de extrema privação social se relacionam, em nível populacional, com padrões de incidência do CCR, possivelmente mediada por barreiras estruturais de acesso ao diagnóstico⁵⁸. Esse resultado reforça o papel central de políticas estruturais para além do setor saúde, particularmente aquelas alinhadas ao ODS 6 (Água Potável e Saneamento), como componentes essenciais de estratégias de longo prazo para o controle do câncer.

Entre os principais pontos fortes deste estudo destacam-se sua abrangência a nível municipal e a aplicação do modelo MGWR para desagregar processos espaciais que operam em múltiplas escalas e influenciam a incidência do CCR. Ao alinhar os métodos de estimação da incidência às práticas nacionais de vigilância do câncer, o estudo fornece evidências relevantes para a formulação de políticas públicas, ancoradas no contexto do sistema de saúde brasileiro. No entanto, algumas limitações devem ser consideradas. A estimação da incidência de CCR em nível municipal a partir de dados de mortalidade pode introduzir imprecisões, especialmente em municípios de pequeno porte e em regiões historicamente marcadas por sub-registro ou preenchimento inadequado das declarações de óbito. Embora tenham sido aplicados métodos de correção, erros residuais de mensuração podem persistir. Além disso, o delineamento ecológico impede inferências em nível individual, e as associações observadas não devem ser interpretadas como causais. Por fim, embora o MGWR seja capaz de captar a heterogeneidade espacial, o modelo não incorpora dinâmicas temporais nem fatores contextuais não mensurados. Ainda assim, os achados oferecem uma compreensão abrangente e orientada a políticas sobre como a incidência do CCR é moldada por determinantes sociais, demográficos e do sistema de saúde no Brasil. Ao articular explicitamente a epidemiologia espacial com a formulação de políticas de saúde e os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável, este estudo fornece evidências acionáveis para o fortalecimento de estratégias de controle do câncer mais equitativas e sensíveis às especificidades territoriais no âmbito do SUS.

Conclusão

Esta análise nacional evidenciou acentuadas desigualdades espaciais na incidência estimada de CCR no Brasil, com taxas mais elevadas concentradas nas regiões Sul, Sudeste e

em partes do Centro-Oeste, e valores consistentemente mais baixos no Norte e Nordeste. Ao empregar uma modelagem MGWR, o estudo demonstra que as associações entre a incidência de câncer colorretal e os determinantes sociais, demográficos e do sistema de saúde variam no espaço em escala global e local, refletindo tanto diferenças no risco subjacente quanto desigualdades no acesso a serviços diagnósticos e assistenciais. Esses achados reforçam a importância de interpretar a incidência do câncer não apenas como expressão da ocorrência da doença, mas também como um indicador da capacidade e organização dos sistemas de saúde, destacando a necessidade de estratégias de saúde pública territorialmente sensíveis e intersectoriais, voltadas ao fortalecimento da vigilância do câncer, da equidade no acesso ao diagnóstico e da organização dos serviços de saúde, em consonância com as prioridades nacionais de saúde e com os ODS orientados à redução das desigualdades em saúde.

Referências

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2026. 168 p. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/17914>.
3. Fonseca BP, Albuquerque PC, Saldanha RF, Zicker F. Geographic accessibility to cancer treatment in Brazil: a network analysis. *Lancet Reg Health Am* 2022; 7: 100153. doi: 10.1016/j.lana.2021.100153.
4. DANTAS, Amanda Almeida Gomes et al. Distribuição espacial da morbimortalidade por câncer colorretal no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 30, p. e01492024, 2025.
5. DANTAS, Amanda Almeida Gomes et al. Multilevel analysis of social determinants of advanced stage colorectal cancer diagnosis. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 9667, 2024.
6. COUGHLIN, S. S. Social determinants of colorectal cancer risk, stage, and survival: a systematic review. *International Journal of Colorectal Disease*, v. 35, n. 6, p. 985–995, abr. 2020.
7. LORENTSEN, Michael K.; SANOFF, Hanna K. Social determinants of health and the link to colorectal cancer outcomes. *Current Treatment Options in Oncology*, v. 25, n. 4, p. 453-464, 2024.
8. United Nations (2015a) Transforming our world: the 2030 Agenda for sustainable development. A/RES/70/1. Available at: <https://digitallibrary.un.org/record/1654217/files/21252030%2520Agenda%2520for%2520Sustainable%2520Development%2520web.pdf>. Accessed 2 Mar 2022.
9. DE CAMARGO CANCELA, Marianna et al. Can the sustainable development goals for cancer be met in Brazil? A population-based study. *Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 1060608, 2023.
10. FUENTES-GARCÍA, Alejandra; FLORES-FIGUEROA, Carla; CASTILLO-DELGADO, Alondra. Sociodemographic, political, and policy contexts of cancer care: A comparative analysis of countries

with the highest survival rates. *Journal of cancer policy*, v. 43, p. 100559, 2025.

11. SOFFIAN, S. S. S. et al. Area-level determinants in colorectal cancer spatial clustering studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 19, p. 1–20, 2021.

12. SIFAKI-PISTOLLA, D. et al. Evidence-based methods for spatial epidemiology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 19, p. 1–11, 2022.

13. Fotheringham AS, Yang W, Kang W. Multiscale geographically weighted regression (MGWR). *Ann Am Assoc Geogr*. 2017; 107(6):1247-1265. doi:10.1080/24694452.2017.1352480.

14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Portal Cidades, Rio de Janeiro, 2025. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>.

15. Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde, Informações de Saúde, Distrito Federal, 2024. <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>.

16. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Declaração de Óbito: manual de instruções para preenchimento. Brasília: MS; 2022.

17. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Vigilância e Análise da Situação. Manual de rotinas e procedimentos para registros de câncer de base populacional. 2a ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA; 2012. acessado em 21 nov 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//manual-de-rotinas-e-procedimentos-para-registros-de-cancer-de-base-populacional.pdf>

18. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Sistema de Registro de Câncer de Base Populacional – BasePop.Web. Rio de Janeiro: INCA; 2005. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/BasePopIncidencias/Home.action>.

19. Viacava F, Ugá MAD, Porto S, et al. Avaliação de desempenho de sistemas de saúde: um modelo de análise. *Ciênc. Saúde Colet*. 2012 [acesso em 2019 set 9]; 17(4):921-934. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232012000400014>.

20. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Atlas da vulnerabilidade social nos municípios brasileiros [Internet]. Brasília: IPEA; 2015 [citado 2020 abr. 25]. Disponível em: http://ivs.ipea.gov.br/images/publicacoes/Ivs/publicacao_atlas_ivs.pdf

21. Atlas of Human Development in Brazil. [Cited in 2019 Nov 12]. Available from <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/home/>

22. Brasil. Portaria nº 1.156, de 31 de agosto de 1990. Institui o Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN. Brasília: Diário Oficial da República Federativa do Brasil; 1990 (Seção 1). Disponível em: http://189.28.128.100/nutricao/docs/legislacao/portaria_sisvan.pdf

23. Cacao, L. T., Benicio, M. H. D. A., Levy, R. B., & Louzada, M. L. D. C. (2025). Estimativa da participação de alimentos ultraprocessados nos municípios brasileiros. *Revista de Saúde Pública*, 59, e22.

24. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950–57). Sendai, Japan: Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, 1960.

25. Doll R, Payne P, Waterhouse J. Cancer incidence in five continents—a technical report. 1st ed. Springer, 1966.

26. Coughlin SS. Social determinants of colorectal cancer risk, stage, and survival: a systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(6):985–95.
27. Mathers CD, Bernard C, Iburg KM, Inoue M, Fat DM, Shibuya K, Stein C, Tomijima N, Xu H. Global burden of disease in 2002: data sources, methods and results. Global Programme on Evidence for Health Policy. Geneva: World Health Organization (WHO); 2003. (Discussion Paper No. 54)
28. Pena, G. P., & Ribeiro, S. O. (2025). Cálculos de Estimativas de Câncer Regionais pela Razão Incidência/Mortalidade: Tutorial com Apoio de Scripts do Software R. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 71(1), e-154836.
29. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893-917.
30. Anselin L. Local indicators of spatial association—LISA. *Geogr Anal.* 1995;27(2):93-115. doi:10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x
31. Fotheringham AS, Yang W, Kang W. Multiscale Geographically Weighted Regression (MGWR). *Ann Am Assoc Geogr.* 2017;107(6):1247-1265. doi:10.1080/24694452.2017.1352480
32. Microsoft Corporation. Microsoft Excel. Office 365 version. Redmond (WA): Microsoft; 2025.
33. Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE), TerraView, Rio de Janeiro, 2024. <https://www.obt.inpe.br/OBT/assuntos/projetos/terralib-terraview>.
34. QGIS. QGIS Geographic Information System, 2021. <https://qgis.org/>.
35. RStudio Team, RStudio: Integrated Development for R, 2025. <https://www.rstudio.com>
37. Silva da MJS, Lima de FLT, O'Dwyer G, Osorio-de-Castro CGS. Cancer care policy in Brazil after creation of unified health system. *Rev Bras Cancerol* 2017: 177–87.
38. de Paula Fonseca, B., Albuquerque, P. C., de Freitas Saldanha, R., & Zicker, F. (2022). Geographic accessibility to cancer treatment in Brazil: A network analysis. *The Lancet Regional Health–Americas*.
39. Darmadi, D., Mohammadian-Hafshejani, A., & Kheiri, S. (2025). Global Disparities in Colorectal Cancer: Unveiling the Present Landscape of Incidence and Mortality Rates, Analyzing Geographical Variances, and Assessing the Human Development Index. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 65(4), E499.
40. DRAGANIC, Dajana; WANGEN, Knut R. Spatial analysis of colorectal cancer outcomes: investigating the impact of place-specific factors using causal inference methods for spatial data. *Journal of Public Health*, p. fda044, 2025.
41. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Política Nacional de Promoção da Saúde. 1ª revisão. Brasília: MS; 2014.
42. Sirohi B, Chalkidou K, Pramesh CS, et al. Developing institutions for cancer care in low-income and middle-income countries: from cancer units to comprehensive cancer centres. *Lancet Oncol* 2018;19:e395–406.
43. Silva MJS, O'Dwyer G, Osorio-de-Castro CGS. Cancer care in Brazil: structure and geographical distribution. *BMC Cancer* 2019;19:987.

44. Silva MJS, O'Dwyer G, Osorio-de-Castro CGS. Cancer care in Brazil: structure and geographical distribution. *BMC Cancer* 2019;19: 987. doi:10.1186/s12885-019-6190-3.
45. Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Bychkovsky BL, Debiasi M, Liedke PER, et al. Progress and remaining challenges for cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1405–38. doi:10.1016/S14702045(15)00218-1.
46. LOUZADA, Maria Laura da Costa et al. Consumption of ultra-processed foods in Brazil: distribution and temporal evolution 2008–2018. *Revista de Saúde Pública*, v. 57, p. 12, 2023.
47. Wang, P., Song, M., Eliassen, A. H., Wang, M., & Giovannucci, E. L. (2023). Dietary patterns and risk of colorectal cancer: a comparative analysis. *International journal of epidemiology*, 52(1), 96-106.
48. JAIME, Patricia Constante; BRAGA, Murilo Bomfim Lobo. Ten years of the The Dietary Guidelines for the Brazilian Population: history, science and policy. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 34, p. e20240267, 2025.
49. Liang, C. Y., Kornas, K., Bornbaum, C., Shuldiner, J., De Prophetis, E., Buajitti, E., ... & Rosella, L. C. (2023). Mortality-based indicators for measuring health system performance and population health in high-income countries: a systematic review. *IJQHC Communications*, 3(2), lyad010.
50. Lei, S., & Shen, C. (2025). Cancer diagnosis and business investment. *Journal of Financial Services Marketing*, 30(1), 9.
51. Glasgow, T. E., Miller, C. A., McGuire, K. P., Freudenberger, D. C., & Fuemmeler, B. F. (2022). Support for cancer prevention public health policies: results from a nationally representative sample of residents in the United States. *Translational Behavioral Medicine*, 12(12), 1124-1132.
52. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q*. 1971;49(4):509-38. doi: <https://doi.org/10.2307/3349375>.
53. Martins TCF, Silva JHCM, Máximo GC, et al. Transição da morbimortalidade no Brasil: um desafio aos 30 anos de SUS. *Ciênc saúde coletiva*. 2021;26(10):4483-96. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-812320212610.10852021>.
54. Toledo, C. M., ALMEIDA, L. M. P. R. D., & Averbach, M. (2023). Analysis of the tracking initiatives of colorectal cancer in Brazil. *Arquivos de gastroenterologia*, 60, 450-462.
55. Burton, C., O'Neill, L., Oliver, P., & Murchie, P. (2020). Contribution of primary care organisation and specialist care provider to variation in GP referrals for suspected cancer: ecological analysis of national data. *BMJ Quality & Safety*, 29(4), 296-303.
56. Hardy, V., Yue, A., Archer, S., Merriel, S. W. D., Thompson, M., Emery, J., ... & Walter, F. M. (2022). Role of primary care physician factors on diagnostic testing and referral decisions for symptoms of possible cancer: a systematic review. *BMJ open*, 12(1), e053732.
57. Chan, R. J., Milch, V. E., Crawford-Williams, F., Agbejule, O. A., Joseph, R., Johal, J., ... & Hart, N. H. (2023). Patient navigation across the cancer care continuum: an overview of systematic reviews and emerging literature. *CA: a cancer journal for clinicians*, 73(6), 565-589.
58. Fuemmeler, B. F., Shen, J., Zhao, H., & Winn, R. (2023). Neighborhood deprivation, racial segregation and associations with cancer risk and outcomes across the cancer-control continuum. *Molecular psychiatry*, 28(4), 1494-1501

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Os resultados desta dissertação mostram, de forma integrada, que o CCR representa um crescente problema de saúde pública no Brasil, caracterizado por notáveis desigualdades ao longo do tempo, nas regiões e no acesso aos serviços de saúde. A análise de mortalidade em longo prazo apontou um aumento constante das taxas e uma ampliação dos riscos em diferentes áreas nas últimas quatro décadas, com aglomerados de alto risco persistindo nas Regiões Sul e Sudeste, além do surgimento recente de agrupamentos espaço-temporais em capitais do Nordeste. Esse padrão indica uma interiorização e regionalização progressiva da carga do CCR, destacando um cenário preocupante influenciado fortemente por fatores socioeconômicos, comportamentais e estruturais.

A análise nacional da incidência estimada em nível municipal aprofundou o entendimento ao destacar significativas desigualdades espaciais, evidenciando maiores taxas no Sul, Sudeste e determinadas regiões do Centro-Oeste, bem como valores persistentemente inferiores no Norte e Nordeste. A utilização do modelo de regressão espacial MGWR revelou que as associações entre a incidência de CCR e os determinantes sociais, demográficos e do sistema de saúde apresentam variação espacial a nível global e localizado, refletindo simultaneamente diferenças nos riscos subjacentes e nas desigualdades de acesso aos serviços diagnósticos e assistenciais. Os resultados obtidos reforçam que a incidência do câncer deve ser analisada não apenas como expressão da ocorrência da doença, mas também como indicador da capacidade instalada, da organização dos serviços e do grau de desenvolvimento dos sistemas locais de saúde.

O cenário estrutural vigente foi significativamente agravado pela pandemia de COVID-19, que afetou de maneira heterogênea o acesso ao tratamento do CCR entre diferentes regiões de saúde, modalidades terapêuticas e etapas do cuidado. As interrupções mais pronunciadas em regiões de saúde socioeconomicamente vulneráveis evidenciaram fragilidades históricas na organização e na distribuição regional dos serviços oncológicos em um sistema de saúde amplo e descentralizado. A pandemia enfatizou como choques sistêmicos podem aprofundar desigualdades já existentes, comprometendo a continuidade do cuidado e impactando potencialmente os desfechos do CCR em médio e longo prazos.

De forma geral, os resultados apontam para a necessidade de formulação de políticas públicas integradas e sensíveis às especificidades territoriais, com ênfase no fortalecimento das redes regionais de atenção oncológica, na expansão equitativa das estratégias de rastreamento e detecção precoce, na promoção de hábitos de vida saudáveis e no enfrentamento dos

determinantes sociais da saúde. É imprescindível avançar no planejamento territorial da oferta de serviços, assegurar a capacidade de resposta em situações de emergência sanitária, garantir o acesso oportuno às distintas modalidades terapêuticas e aprimorar a integração entre os níveis de atenção à saúde. Nesse cenário, destaca-se a importância do fortalecimento de sistemas de vigilância a nível populacional com aplicação de métodos espacial e temporais, fundamentais para a identificação de gargalos persistentes e suporte à tomada de decisões baseada em evidências científicas. Apenas por meio de estratégias intersetoriais, equitativas e sustentáveis será viável reduzir, em longo prazo, a carga do câncer colorretal e as inequidades associadas no Brasil, alinhando-se às prioridades nacionais de saúde e aos ODS referentes à diminuição das desigualdades em saúde.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- A. Reinacher-Schick et al., "Effects of the pandemic on the care of patients with colorectal cancer," *Deutsches Ärzteblatt International*, vol. 120, pp. 481-488, 2023. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0139>
- A. Reinacher-Schick et al., "Effects of the pandemic on the care of patients with colorectal cancer," *Deutsches Ärzteblatt International*, vol. 120, pp. 481-488, 2023. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0139>
- ABEDIZADEH, Roya et al. Colorectal cancer: a comprehensive review of carcinogenesis, diagnosis, and novel strategies for classified treatments. *Cancer and Metastasis Reviews*, v. 43, n. 2, p. 729-753, 2024.
- AHMAD, O. B.; BOSCHI-PINTO, C.; LOPEZ, A. D.; MURRAY, C. J. L.; LOZANO, R.; AIDERUS, Aziz; BARKER, Nick; TERGAONKAR, Vinay. Serrated colorectal cancer: preclinical models and molecular pathways. *Trends in Cancer*, v. 10, n. 1, p. 76-91, 2024.
- Aloysius, M. M., et al. "Impact of Race and Socioeconomics Disparities on Survival in Young-Onset Colorectal Adenocarcinoma-A SEER Registry Analysis." *Cancers*, 2021. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13133262>
- AMERICAN CANCER SOCIETY (United States). Tests to diagnose and stage colorectal cancer. Chicago: American Cancer Society, 2023.
- AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (United States). Colon and rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- Amri et al., "Treatment Delay in Surgically-Treated Colon Cancer: Does It Affect Outcomes?," *Annals of Surgical Oncology*, 2014. DOI: 10.1245/S10434-014-3800-9
- Anamika, F., et al. "1456 Colorectal cancer disparities: a systematic review." 2023. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-sitc2023.1456>
- Andersen, S. W., et al. "Abstract 3587: Identifying clinical and lifestyle factors which mediate the association between socioeconomic status and colorectal cancer mortality." *Cancer Research*, 2025. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2025-3587>
- ANDERSON, Joseph C.; SRIVASTAVA, Amitabh. Colorectal cancer screening for the serrated pathway. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, v. 30, n. 3, p. 457-478, 2020.
- ANDRADE, G. C. et al. The consumption of ultra-processed foods according to eating out occasions. *Public Health Nutrition*, v. 23, n. 6, p. 1041–1048, abr. 2020.
- ANDRES, Sarah F.; WILLIAMS, Kathy N.; RUSTGI, Anil K. The molecular basis of metastatic colorectal cancer. *Current colorectal cancer reports*, v. 14, n. 2, p. 69-79, 2018.
- Anselin L. Local indicators of spatial association—LISA. *Geogr Anal*. 1995;27(2):93-115. doi:10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x
- ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. Using time series analysis in epidemiological studies. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 24, n. 3, p. 565–576, set. 2015.

ARAGHI, M. et al. Global trends in colorectal cancer mortality: projections to the year 2035. *International Journal of Cancer*, v. 144, n. 12, p. 2992–3000, jun. 2019.

Araghi, M., et al. (2021). Colon and rectal cancer survival in seven high-income countries 2010–2014: variation by age and stage at diagnosis (the ICBP SURVMARK-2 project). *Gut*. DOI: 10.1136/GUTJNL-2020-320625

ARNOLD, M. et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, v. 66, n. 4, p. 683–691, abr. 2017.

ASSUNÇÃO, R. M.; BARRETO, S. M.; GUERRA, H. L.; SAKURAI, E. Mapas de taxas ATLAS do Desenvolvimento Humano no Brasil. Brasília: PNUD; IPEA; FJP, 2022. Atlas of Human Development in Brazil. [Cited in 2019 Nov 12]. Available from <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/home/>

ATTY, A. T. D. M. et al. PAINEL-Oncologia: uma ferramenta de gestão. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 66, n. 2, p. 1–10, 2020.

AUNE, D. et al. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies. *Gastroenterology*, v. 141, n. 1, p. 106–118, 2011.

BAHADOER, R. R. et al. One-year excess mortality and treatment in surgically treated patients with colorectal cancer: a EURECCA European comparison. *European Journal of Surgical Oncology*, v. 47, n. 7, p. 1651–1660, jul. 2021.

Bangera, "Kolorektal Kansere Moleküler Yaklaşım," 2023. <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub80.c189>

BARRETO, M. et al. Envelhecimento populacional e doenças crônicas: reflexões sobre os desafios para o sistema de saúde pública. *Revista Kairós Gerontologia*, v. 18, n. 1, 2015.

Barzi, A., et al. (2017). Trends in colorectal cancer mortality in hispanics: a SEER analysis. *Oncotarget*. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.21938

Bevan, R., & Rutter, M. D. (2018). Colorectal Cancer Screening-Who, How, and When? *Clinical Endoscopy*, 51(1), 37-49. <https://doi.org/10.5946/CE.2017.141>

BILLER, L. H.; SCHRAG, D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *JAMA*, v. 325, n. 7, p. 669–685, fev. 2021.

BOTEGA, L. A. et al. Spatial reorganization of the Brazilian Unified National Health System's

BRASIL. Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2011.

BRASIL. Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2012.

Brasil. Ministério da Saúde (MS). Declaração de Óbito: manual de instruções para preenchimento. Brasília: MS; 2022.

Brasil. Ministério da Saúde (MS). Política Nacional de Promoção da Saúde. 1ª revisão. Brasília: MS; 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2006–2021. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

Brasil. Portaria nº 1.156, de 31 de agosto de 1990. Institui o Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN. Brasília: Diário Oficial da República Federativa do Brasil; 1990 (Seção 1). Disponível em: http://189.28.128.100/nutricao/docs/legislacao/portaria_sisvan.pdf

Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834

BRETTTHAUER, Michael et al. Effect of colonoscopy screening on risks of colorectal cancer and related death. *New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 17, p. 1547-1556, 2022.

Brouwer, N. P. M., et al. (2018). An overview of 25 years of incidence, treatment and outcome of colorectal cancer patients. *International Journal of Cancer*. DOI: 10.1002/IJC.31785

BROUWER, Nelleke PM et al. Transcriptomics and proteomics reveal distinct biology for lymph node metastases and tumour deposits in colorectal cancer. *The Journal of Pathology*, v. 261, n. 4, p. 401-412, 2023.

Burton, C., O'Neill, L., Oliver, P., & Murchie, P. (2020). Contribution of primary care organisation and specialist care provider to variation in GP referrals for suspected cancer: ecological analysis of national data. *BMJ Quality & Safety*, 29(4), 296-303.

C. C. Lin et al., "Association between geographic access to cancer care and receipt of radiation therapy for rectal cancer," *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2016. DOI: 10.1016/J.IJROBP.2015.12.012

C. Constantinou et al., "Focusing on colorectal cancer in young adults (Review)," *Molecular and Clinical Oncology*, 2023. <https://doi.org/10.3892/mco.2023.2706>

C. Duta-Ion et al., "Redefining Therapeutic Approaches in Colorectal Cancer: Targeting Molecular Pathways and Overcoming Resistance," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 23, 2024. <https://doi.org/10.3390/ijms252312507>

C. Gambardella et al., "Impact of Covid 19 Pandemic after the End of the Pandemic: Tsunami Effect in Colorectal Cancer Description of 25 Continuous Cases of Colorectal Cancer Treated in A Single Center," *Journal of Surgery*, 2023. <https://doi.org/10.29011/2575-9760.001811>

C. González et al., "Host genetics-associated mechanisms in colorectal cancer," *Advances in Genetics*, 2024. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2024.08.003>

C. González et al., "Host genetics-associated mechanisms in colorectal cancer," *Advances in Genetics*, 2024. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2024.08.003>

C. Tarta et al., "The Challenges of Colorectal Cancer Surgery during the COVID-19 Pandemic in Romania: A Three-Year Retrospective Study," *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 19, no. 21, p. 14320, 2022.

<https://doi.org/10.3390/ijerph192114320>

Cacau, L. T., Benicio, M. H. D. A., Levy, R. B., & Louzada, M. L. D. C. (2025). Estimativa da participação de alimentos ultraprocessados nos municípios brasileiros. *Revista de Saúde Pública*, 59, e22.

CAMPOS, F. G.; SARUBBI FILLMANN, H. General recommendations to the colorectal surgeon during the COVID-19 pandemic. *Journal of Coloproctology*, v. 40, p. 192–195, 2020.

CANCER RESEARCH UK. Cancer waiting times: latest updates and analysis. London, 2025.
CANCER STATISTICS WORKING GROUP. U.S. cancer statistics data visualizations tool (1999–2019). Atlanta: CDC; NCI, 2022.

Carethers, J. M. "Racial and ethnic disparities in colorectal cancer incidence and mortality." *Advances in Cancer Research*, 2021. <https://doi.org/10.1016/BS.ACR.2021.02.007>

CARVALHO, Thayana Calixto de et al. Time trends in colorectal cancer incidence in four regions of Latin America: 1983-2012. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, n. 10, p. e00175720, 2021.

CHAN, J. et al. Disparities in accessibility to radiation therapy in a high-income country: the case of Canada. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, v. 102, p. e406, 2018.

Chan, R. J., Milch, V. E., Crawford-Williams, F., Agbejule, O. A., Joseph, R., Johal, J., ... & Hart, N. H. (2023). Patient navigation across the cancer care continuum: an overview of systematic reviews and emerging literature. *CA: a cancer journal for clinicians*, 73(6), 565-589.

CHEN, R. C. et al. Association of cancer screening deficit in the United States with the COVID-19 pandemic. *JAMA Oncology*, v. 7, p. 878–884, 2021.

CHEN, Y. New approaches for calculating Moran's index of spatial autocorrelation. *PLoS One*, Chernyavskiy, P., et al. (2019). Heterogeneity of colon and rectum cancer incidence across 612 SEER counties, 2000-2014. *International Journal of Cancer*, 144(8), 1786-1795. <https://doi.org/10.1002/IJC.31776>

CHOI, J. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on surgical treatment patterns for colorectal cancer in a tertiary medical facility in Korea. *Cancers*, v. 13, p. 2221, 2021.

CLINTON, S.; GIOVANNUCCI, E. L.; HURSTING, S. D. The World Cancer Research Coughlin SS. Social determinants of colorectal cancer risk, stage, and survival: a systematic review. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(6):985–95.

COUGHLIN, S. S. Social determinants of colorectal cancer risk, stage, and survival: a systematic review. *International Journal of Colorectal Disease*, v. 35, n. 6, p. 985–995, abr. 2020.

D. Gaston et al., "Genomics of Colorectal Cancer," in *Genomic and Personalized Medicine*, 2nd ed., 2014. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396967-5.00015-3>

Danos, D., et al. (2022). Geographic determinants of colorectal cancer in Louisiana. *Cancer Causes & Control*, 33(1), 73-81. <https://doi.org/10.1007/s10552-021-01546-7>

DANTAS, Amanda Almeida Gomes et al. Multilevel analysis of social determinants of advanced stage colorectal cancer diagnosis. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 9667, 2024.

Darmadi, D., Mohammadian-Hafshejani, A., & Kheiri, S. (2025). Global Disparities in Colorectal Cancer: Unveiling the Present Landscape of Incidence and Mortality Rates, Analyzing Geographical Variances, and Assessing the Human Development Index. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 65(4), E499.

DATASUS. Informações de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

DE CAMARGO CANCELA, Marianna et al. Can the sustainable development goals for cancer be met in Brazil? A population-based study. *Frontiers in Oncology*, v. 12, p. 1060608, 2023.

DE MELO, Luís Ricardo Santos et al. Spatial and temporal dynamic of colorectal cancer mortality in Brazil: A nationwide population-based study of four decades (1980–2021). *Cancer Epidemiology*, v. 95, p. 102766, 2025.

DE PALMA, Fatima Domenica Elisa et al. The molecular hallmarks of the serrated pathway in colorectal cancer. *Cancers*, v. 11, n. 7, p. 1017, 2019.

de Paula Fonseca, B., Albuquerque, P. C., de Freitas Saldanha, R., & Zicker, F. (2022). Geographic accessibility to cancer treatment in Brazil: A network analysis. *The Lancet Regional Health–Americas*.

Demb, J., et al. "Abstract A074: Contribution of neighborhood and clinical factors to differences in early-onset colorectal cancer mortality across different racial and ethnic groups." 2023. <https://doi.org/10.1158/1538-7755.disp22-a074>

Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) do Ministério da Saúde, Informações de Saúde, Distrito Federal, 2024. <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>.

Doll R, Payne P, Waterhouse J. Cancer incidence in five continents—a technical report. 1st ed. Springer, 1966.

Dong, W., et al. (2023). Geographic Variation and Risk Factor Association of Early Versus Late Onset Colorectal Cancer. *Cancers*, 15(4), 1006. <https://doi.org/10.3390/cancers15041006>

DRAGANIC, Dajana; WANGEN, Knut R. Spatial analysis of colorectal cancer outcomes: investigating the impact of place-specific factors using causal inference methods for spatial data. *Journal of Public Health*, p. fdaf044, 2025.

E. J. Morris et al., "Impact of the COVID-19 pandemic on the detection and management of colorectal cancer in England: a population-based study," *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 6, no. 3, pp. 199-208, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00005-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00005-4)

E. Zgurova et al., "Pathways of colorectal carcinogenesis," *Varna Medical Forum*, vol. 8, no. 1, 2019. <https://doi.org/10.14748/VMF.V8I1.5641>

EDWARDS, B. K. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2006. *Cancer*, ELAMIN, D. et al. Impact of COVID-19 pandemic on treatment of colorectal cancer patients. *American Journal of Surgery*, v. 225, p. 934–936, 2023.

Emile SH, Silva-Alvarenga E, Horesh N, Freund MR, Garoufalia Z, Wexner SD. Concordance between clinical and pathologic assessment of T and N stages of rectal adenocarcinoma patients who underwent surgery without neoadjuvant therapy: a National Cancer Database analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2023;49(2):426–32. 10.1016/j.ejso.2022.09.014.

epidemiológicas: uma abordagem Bayesiana. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 14, n. 4, p. 713–723, out. 1998.

F. Grass et al., "Impact of delay to surgery on survival in stage I-III colon cancer," *Ejso*, 2020. DOI: 10.1016/J.EJSO.2019.11.513

FENG, Xiaoshuang et al. Cancer stage compared with mortality as end points in randomized clinical trials of cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, v. 331, n. 22, p. 1910-1917, 2024.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893-917.

Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *Int J Cancer*. 2025;156(7):1336-1346. doi:10.1002/ijc.35278

Firouraghi, N., et al. (2020). A spatial database of colorectal cancer patients and potential nutritional risk factors in an urban area in the Middle East. *BMC Research Notes*, 13, 489. <https://doi.org/10.1186/S13104-020-05310-Z>

FLECCHIA, Clemence et al. MSI colorectal cancer, all you need to know. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, v. 46, n. 9, p. 101983, 2022.

Fonseca BP, Albuquerque PC, Saldanha RF, Zicker F. Geographic accessibility to cancer treatment in Brazil: a network analysis. *Lancet Reg Health Am* 2022; 7: 100153. doi: 10.1016/j.lana.2021.100153.

Fotheringham AS, Yang W, Kang W. Multiscale Geographically Weighted Regression (MGWR). *Ann Am Assoc Geogr*. 2017;107(6):1247-1265. doi:10.1080/24694452.2017.1352480

FREUND, M. R.; WEXNER, S. D. Trends in colorectal surgery during the COVID-19 pandemic. *JAMA Network Open*, v. 5, e2211071, 2022.

Fuemmeler, B. F., Shen, J., Zhao, H., & Winn, R. (2023). Neighborhood deprivation, racial segregation and associations with cancer risk and outcomes across the cancer-control continuum. *Molecular psychiatry*, 28(4), 1494-1501.

FUENTES-GARCÍA, Alejandra; FLORES-FIGUEROA, Carla; CASTILLO-DELGADO, Alondra. Sociodemographic, political, and policy contexts of cancer care: A comparative

analysis of countries with the highest survival rates. *Journal of cancer policy*, v. 43, p. 100559, 2025.

FUJITA, M. et al. Changes in colorectal cancer treatment during the COVID-19 pandemic in Japan. *Cancer Epidemiology*, v. 85, p. 102391, 2023.

Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report. *The Journal of Nutrition*, v. 150, n. 4, p. 663–671, abr. 2020.

G. Jurkeviciūtė et al., "Changes of Colorectal Cancer Diagnostics and Hospitalizations during First Wave of COVID-19 Pandemic in Lithuania," *Acta Medica Lituanica*, vol. 30, no. 1, pp. 35-41, 2023. <https://doi.org/10.15388/amed.2023.30.1.4>

G. Malietzis et al., "Factors Implicated for Delay of Adjuvant Chemotherapy in Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies," *Annals of Surgical Oncology*, 2015. DOI: 10.1245/S10434-015-4479-2

GASPARINI, Brenda et al. Análise do efeito idade-período-coorte na mortalidade por câncer colorretal no Estado do Rio de Janeiro, Brasil, no período 1980 a 2014. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 34, p. e00038017, 2018.

Gastroenterologiczny, v. 14, n. 2, p. 79–87, 2019.

Giannakou, K., et al. (2022). Small-Area Geographic and Socioeconomic Inequalities in Colorectal Cancer in Cyprus. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(1), 341. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010341>

GIMENO-GARCIA, Antonio Z.; QUINTERO, Enrique. Role of colonoscopy in colorectal cancer screening: Available evidence. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v. 66, p. 101838, 2023.

Glasgow, T. E., Miller, C. A., McGuire, K. P., Freudenberger, D. C., & Fuemmeler, B. F. (2022). Support for cancer prevention public health policies: results from a nationally representative sample of residents in the United States. *Translational Behavioral Medicine*, 12(12), 1124-1132.

GOOVAERTS, P. Geostatistical analysis of disease data. *International Journal of Health Geographics*, v. 4, p. 1–33, 2005.

GÖRAN, D.; WHITEHEAD, M. Policies and strategies to promote social equity in health. Stockholm: Institute for Futures Studies, 1991.

H. Yamagishi et al., "Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers," *Chinese Journal of Cancer*, 2016. <https://doi.org/10.1186/S40880-015-0066-Y>

Hardy, V., Yue, A., Archer, S., Merriel, S. W. D., Thompson, M., Emery, J., ... & Walter, F. M. (2022). Role of primary care physician factors on diagnostic testing and referral decisions for symptoms of possible cancer: a systematic review. *BMJ open*, 12(1), e053732.

HAREWOOD, Rhea et al. Adenoma characteristics associated with post-polypectomy proximal colon cancer incidence: a retrospective cohort study. *British Journal of Cancer*, v. 126, n. 12, p. 1744-1754, 2022.

Hari DM, Leung AM, Lee JH, Sim MS, Vuong B, Chiu CG, Bilchik AJ. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition criteria for colon cancer: do the complex modifications improve prognostic assessment? *J Am Coll Surg*. 2013;217:181–190.

HARTMAN, H. E. et al. Integrated survival estimates for cancer treatment delay during the COVID-19 pandemic. *JAMA Oncology*, v. 6, p. 1881–1889, 2020.

Herms, F., et al. "Real-world social determinants of health (SDOH) and outcomes of early-onset colorectal cancer (EO-CRC): An analysis of a large, nationally representative US community oncology network." *Journal of Clinical Oncology*, 2025. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.16_suppl.11005

Hill, C. M., et al. "Abstract A101: Associations of neighborhood environment with colorectal cancer risk across race and ethnicity in the Multiethnic Cohort." *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2025. <https://doi.org/10.1158/1538-7755.disp25-a101>

Holowatyj, A. N., et al. (2020). Community health behaviors and geographic variation in early-onset colorectal cancer survival among women. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 11(11), e00266. <https://doi.org/10.14309/CTG.0000000000000266>

IBGE. Portal Cidades. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2025.

INCA. Estimativas 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2022.

INOUE, M. Age standardization of rates: a new WHO standard. *World Health Organization*, Geneva, v. 9, n. 10, p. 1–14, jan. 2001.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Portal Cidades, Rio de Janeiro, 2025. <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/panorama>.

Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Atlas da vulnerabilidade social nos municípios brasileiros [Internet]. Brasília: IPEA; 2015 [citado 2020 abr. 25]. Disponível em: http://ivs.ipea.gov.br/images/publicacoes/Ivs/publicacao_atlas_ivs.pdf

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Vigilância e Análise da Situação. Manual de rotinas e procedimentos para registros de câncer de base populacional. 2a ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA; 2012. acessado em 21 nov 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//manual-de-rotinas-e-procedimentos-para-registros-de-cancer-de-base-populacional.pdf>

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2026. 168 p. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/17914>.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Sistema de Registro de Câncer de Base Populacional – BasePop.Web. Rio de Janeiro: INCA; 2005. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/BasePopIncidencias/Home.action>.

Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE), TerraView, Rio de Janeiro, 2024. <https://www.obt.inpe.br/OBT/assuntos/projetos/terralib-terraview>.

IOSTI, P. Territorialization of care and proximities in a community-based primary care system. *Health & Place*, v. 66, p. 102451, 2020.

IPEA. Atlas da vulnerabilidade social nos municípios brasileiros. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2015.

Ireland, M. J., et al. (2017). A systematic review of geographical differences in management and outcomes for colorectal cancer in Australia. *BMC Cancer*. DOI: 10.1186/S12885-017-3067-1

J. L. Marshall et al., "Colorectal cancer care disparities in an urban diverse population: A tale of two hospitals in the nation's capital," *Journal of Clinical Oncology*, 2025. DOI: 10.1200/jco.2025.43.4_suppl.38

J. M. Loree et al., "Impact of travel distance and urban-rural status on the multidisciplinary management of rectal cancer," *Journal of Rural Health*, 2017. DOI: 10.1111/JRH.12219

Jackson, C. S., et al. "Health disparities in colorectal cancer among racial and ethnic minorities in the United States." *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 2016. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2078-6891.2015.039>

Jacquez, G. M., et al. (2003). Geographic boundaries in breast, lung and colorectal cancers in relation to exposure to air toxics in Long Island, New York. *International Journal of Health Geographics*, 2, 4. <https://doi.org/10.1186/1476-072X-2-4>

JAIME, Patricia Constante; BRAGA, Murilo Bomfim Lobo. Ten years of the The Dietary Guidelines for the Brazilian Population: history, science and policy. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 34, p. e20240267, 2025.

K. Eklöv et al., "Trends in Treatment of Colorectal Cancer and Short-term Outcomes During the First Wave of the COVID-19 Pandemic in Sweden," *JAMA Network Open*, vol. 5, no. 5, 2022. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.11065>

KAUL, Arunima et al. Global burden and trend of colorectal cancer and its attributable risk factors in Latin America and Caribbean from 1990-2021: A benchmarking secondary analysis. 2025.

KEKELIDZE, M. et al. Colorectal cancer: current imaging methods and future perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, v. 19, n. 46, p. 8502–8514, 2013.

Khan, S. A., Zahid, M. F., Akram, M., Riaz, M., Naz, S., Hanif, F., ... & Baig, M. (2026). From Evidence to Action: Reinforcing FIT as the Cornerstone of Colorectal Cancer Prevention Worldwide. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 27(1), 1. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2026.27.1.1>

KHAN, S. Z.; LENGYEL, C. G. Challenges in the management of colorectal cancer in low- and middle-income countries. *Cancer Treatment and Research Communications*, v. 35, p. 100705, 2023.

KIM, H. J. et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in Medicine*, v. 19, n. 3, p. 335–351, 2000.

KULLDORFF, M. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics: Theory and Methods*, Kuo, T. M., et al. (2019). Examining determinants of geographic variation in colorectal cancer mortality in North Carolina: a spatial analysis approach. *Cancer Epidemiology*, 59, 8–14. <https://doi.org/10.1016/J.CANEP.2019.01.002>

L. de Jonge et al., "Impact of the COVID-19 pandemic on faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening programmes in Australia, Canada, and the Netherlands: a comparative modelling study," *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 6, no. 4, pp. 304–314, 2021. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00003-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00003-0)

L. Weiss, "ESMO 2021—highlights in colorectal cancer," *Memo – Magazine of European Medical Oncology*, vol. 15, pp. 226–230, 2022. <https://doi.org/10.1007/s12254-022-00808-7>

L. Yang et al., "Molecular Complexity of Colorectal Cancer: Pathways, Biomarkers, and Therapeutic Strategies," *Cancer Management and Research*, 2024. <https://doi.org/10.2147/cmar.s481656>

LADABAUM, Uri et al. Strategies for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*, v. 158, n. 2, p. 418–432, 2020.

LAWLER, M. et al. Colorectal cancer. In: NIEDERHUBER, J. E. et al. *Abeloff's Clinical Oncology*, Lee, J., et al. "Social determinants of health, health behaviors, and general health among colorectal cancer survivors: A cross-sectional study." *PLOS ONE*, 2025. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0329752>

Lei, S., & Shen, C. (2025). Cancer diagnosis and business investment. *Journal of Financial Services Marketing*, 30(1), 9.

LI, C. et al. Progress on application of spatial epidemiology in ophthalmology. *Frontiers in Public Health*, v. 10, p. 1–9, 2022.

Li, J., Wang, Y., Wu, Y., Li, J., & Che, G. (2024). Colorectal cancer screening: The value of early detection and modern challenges. *World Journal of Gastroenterology*, 30(20), 2726.

Liang, C. Y., Kornas, K., Bornbaum, C., Shuldiner, J., De Prophetis, E., Buajitti, E., ... & Rosella, L. C. (2023). Mortality-based indicators for measuring health system performance and population health in high-income countries: a systematic review. *IJQHC Communications*, 3(2), lyad010.

LoConte, N. K., et al. "Higher levels of neighborhood deprivation and risk for incident colorectal cancer and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis." *JCO Oncology Practice*, 2024. https://doi.org/10.1200/op.2024.20.10_suppl.131

LORENTSEN, Michael K.; SANOFF, Hanna K. Social determinants of health and the link to colorectal cancer outcomes. *Current Treatment Options in Oncology*, v. 25, n. 4, p. 453–464, 2024.

LOUZADA, Maria Laura da Costa et al. Consumption of ultra-processed foods in Brazil: distribution and temporal evolution 2008–2018. *Revista de Saúde Pública*, v. 57, p. 12, 2023.

Lui, R. N., et al. "Global Increasing Incidence of Young-Onset Colorectal Cancer Across 5 Continents: A Joinpoint Regression Analysis of 1,922,167 Cases." *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2019. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-1111>

M. Castonguay et al., "COVID-19 Impact on Diagnosis and Staging of Colorectal Cancer: A Single Tertiary Canadian Oncology Center Experience," *Current Oncology*, vol. 29, no. 5, pp. 3365-3376, 2022. <https://doi.org/10.3390/curroncol29050268>

M. J. Domper-Arnal, A. Ferrández, and A. Lanas, "The impact of COVID-19 pandemic in the diagnosis and management of colorectal cancer patients," *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, vol. 15, 2022. <https://doi.org/10.1177/17562848221117636>

M. R. Freund et al., "Trends in Colorectal Surgery During the COVID-19 Pandemic," *JAMA Network Open*, vol. 5, no. 5, 2022. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.11071>

M. Rottoli et al., "The impact of COVID-19 on the oncologic outcomes of 3236 patients undergoing ColoRectal Cancer surgery in Northern Italy in 2019 and 2020 (COVID-CRC): results of a multicentric comparative cohort study," *medRxiv*, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.04.19.21255730>

M. Trepanier et al., "The impact of delays to definitive surgical care on survival in colorectal cancer patients," *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2020. DOI: 10.1007/S11605-019-04328-4

Mansori, K., et al. (2018). Spatial Inequalities in the Incidence of Colorectal Cancer and Associated Factors in the Neighborhoods of Tehran, Iran: Bayesian Spatial Models. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 51(1), 33-42. <https://doi.org/10.3961/JPMMPH.17.167>

Martins TCF, Silva JHCM, Máximo GC, et al. Transição da morbimortalidade no Brasil: um desafio aos 30 anos de SUS. *Ciênc saúde coletiva*. 2021;26(10):4483-96. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-812320212610.10852021>.

Mathers CD, Bernard C, Iburg KM, Inoue M, Fat DM, Shibuya K, Stein C, Tomijima N, Xu H. Global burden of disease in 2002: data sources, methods and results. *Global Programme on Evidence for Health Policy*. Geneva: World Health Organization (WHO); 2003. (Discussion Paper No. 54)

MAZIDIMORADI, A. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on colorectal cancer diagnosis and treatment. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, v. 54, p. 171–187, 2023.

MCQUADE, R. M. et al. Colorectal cancer chemotherapy: the evolution of treatment and new approaches. *Current Medicinal Chemistry*, v. 24, p. 1537–1557, 2017.

MEIRA, Karina Cardoso; GUIMARÃES, Raphael Mendonça; GUIMARÃES, Nathalia Sernizon. Temporal Trends in Stomach and Colorectal Cancer Mortality by Racial Groups in Brazil (2000–2023): A Longitudinal Ecological Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 22, n. 2, p. 208, 2025.

MERCHANT, J. et al. Maintaining standards in colorectal cancer surgery during the global pandemic. *World Journal of Surgery*, v. 45, p. 655–661, 2021.

Microsoft Corporation. Microsoft Excel. Office 365 version. Redmond (WA): Microsoft; 2025.

MICROSOFT CORPORATION. Microsoft Excel. Redmond: Microsoft, 2025.

Mohammed, A., et al. (2023). Geographic and Demographic Disparities in Colorectal Cancer: A National Cancer Database Analysis. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. DOI: 10.56875/2589-0646.1061

MOJARAD, Ehsan Nazemalhosseini et al. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, v. 6, n. 3, p. 120, 2013.

MONDSCHNEIN, Susana et al. Colorectal cancer trends in Chile: A Latin-American country with marked socioeconomic inequities. *PLoS One*, v. 17, n. 11, p. e0271929, 2022.

Moreno, C. C., Mittal, P. K., Sullivan, P. S., & Rutherford, R. (2016). Colorectal cancer initial diagnosis: screening colonoscopy, diagnostic colonoscopy, or emergent surgery, and tumor stage and size at initial presentation. *Clinical Colorectal Cancer*, 15(1), 67-73.

MORRIS, E. J. A. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on colorectal cancer management in England. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 6, p. 199–208, 2021.

Musselwhite, L. W., et al. "Colorectal Cancer: In the Pursuit of Health Equity." 2021. https://doi.org/10.1200/EDBK_321071

MUZI, Camila D.; BANEGAS, Matthew P.; GUIMARÃES, Raphael M. Colorectal cancer disparities in Latin America: Mortality trends 1990–2019 and a paradox association with human development. *PLoS One*, v. 18, n. 8, p. e0289675, 2023.

N. M. Pirozzi et al., "Influence of COVID-19 Pandemic on Colorectal Cancer Presentation, Management and Outcome during the COVID-19 Pandemic," *Journal of Clinical Medicine*, vol. 12, no. 4, p. 1425, 2023. <https://doi.org/10.3390/jcm12041425>

N. Pararas et al., "Colorectal Surgery in the COVID-19 Era: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Cancers*, vol. 14, no. 5, p. 1229, 2022. <https://doi.org/10.3390/cancers14051229>

Nerguizian, D. "Sociocultural Factors, Access to Healthcare, and Lifestyle: Multifactorial Indicators in Association with Colorectal Cancer Risk." *Cancer Prevention Research*, 2022. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-22-0090>

NGUYEN, L. H.; GOEL, A.; CHUNG, D. C. Pathways of colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology*, v. 158, n. 2, p. 291–302, 2020.

NODORA, J. et al. Adaptive solutions for colorectal cancer screening during COVID-19. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 113, p. 962–968, 2021.

Nuhu, F. T. "Colorectal Cancer, Socioeconomic Distribution and Behavior: A Comparative Analysis of Urban and Rural Counties in the USA." *Epidemiology, Biostatistics, and Public Health*, 2015. <https://doi.org/10.2427/11604>

NUNES, Luís et al. Prognostic genome and transcriptome signatures in colorectal cancers. *Nature*, v. 633, n. 8028, p. 137-146, 2024.

O. Dosunmu et al., "Colorectal Cancer: Genetic Underpinning and Molecular Therapeutics for

Precision Medicine," *Genes*, vol. 15, no. 5, 2024. <https://doi.org/10.3390/genes15050538>

O. Gbolahan et al., "Impact of Time to Treatment Initiation on Real-World (RW) Outcomes in Metastatic Colorectal Cancer (mcr) in the United States," *Journal of Clinical Oncology*, 2021. DOI: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.3595

Oh, B., et al. "Changes in Colorectal Cancer 5-Year Survival Disparities in California, 1997–2014." *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2020. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-1544>

OLIVEIRA, C. C. M. et al. Effectiveness of mobile emergency medical services using interrupted time series. *Revista de Saúde Pública*, v. 53, p. 1–11, 2019.

OLIVEIRA, H. F. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on radiation oncology departments in Brazil. *Advances in Radiation Oncology*, v. 7, p. 100667, 2022.

Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q.* 1971;49(4):509-38. doi: <https://doi.org/10.2307/3349375>.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. Objetivos de desenvolvimento sustentável. Nova York, 2015.p. 209–249, 2021.

PARARAS, N. et al. Colorectal surgery in the COVID-19 era: a systematic review and meta-analysis. *Cancers*, v. 14, p. 1229, 2022.

PAZ, W. S. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of leprosy in Brazil. *The Lancet Regional Health – Americas*, v. 9, p. 1–10, 2022.

Pena, G. P., & Ribeiro, S. O. (2025). Cálculos de Estimativas de Câncer Regionais pela Razão Incidência/Mortalidade: Tutorial com Apoio de Scripts do Software R. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 71(1), e-154836.

PESQUISA nacional de saúde: 2019. Rio de Janeiro: IBGE, 2021.

PINO, Maria S.; CHUNG, Daniel C. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*, v. 138, n. 6, p. 2059-2072, 2010.

Q. Huai et al., "Time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in patients with stage II and III rectal cancer not receiving total neoadjuvant therapy," *Oncologie*, 2024. DOI: 10.1515/oncologie-2023-0585

Q. Li et al., "Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer," *Genes & Development*, 2021. <https://doi.org/10.1101/GAD.348226.120>.

QASEEM, Amir et al. Screening for colorectal cancer in asymptomatic average-risk adults: a guidance statement from the American College of Physicians (version 2). *Annals of internal medicine*, v. 176, n. 8, p. 1092-1100, 2023.

QGIS. QGIS Geographic Information System, 2021. <https://qgis.org/>.

R. J. Bergin et al., "Concordance between Optimal Care Pathways and colorectal cancer care:

Identifying opportunities to improve quality and reduce disparities," *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 2020. DOI: 10.1111/JEP.13231

RAJ KUMAR, B.; PANDEY, D. Demographic and treatment changes in a tertiary colorectal cancer center during the COVID-19 pandemic. *Journal of Surgical Oncology*, v. 122, p. 1271–1275, 2020.

Ramphul, R., et al. (2025). Abstract B004: Persistent poverty and geographic disparities in colorectal cancer risk: A Bayesian spatial analysis in Texas. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 34(3_Supplement), B004. <https://doi.org/10.1158/1538-7755.disp25-b004>

RANJAN, R. et al. A systematic review of the time of progression of colorectal polyps to symptomatic malignancy. *Endoscopy*, v. 57, n. S 02, p. eP087, 2025.

RAO, Chinthalapally V.; ASCH, Adam S.; YAMADA, Hiroshi Y. Emerging links among Chromosome Instability (CIN), cancer, and aging. *Molecular Carcinogenesis*, v. 56, n. 3, p. 791-803, 2017.

RAWLA, P.; SUNKARA, T.; BARSOUK, A. Epidemiology of colorectal cancer. *Przegląd RIBEIRO, C. M.; ATTY, A. T. M. Impact of the COVID-19 pandemic on cancer care in Brazil. Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 71, e074848, 2025.

Rogers, C. R., et al. (2020). Examining factors underlying geographic disparities in early-onset colorectal cancer survival among men in the United States. *American Journal of Cancer Research*, 10(5), 1592-1606.

RStudio Team, RStudio: Integrated Development for R, 2025. <https://www.rstudio.com>

S. A. García-Botello et al., "Does delaying curative surgery for colorectal cancer influence long-term disease-free survival? A cohort study," *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2021. DOI: 10.1007/S00423-021-02251-4

S. N. Hong, "Genetic and epigenetic alterations of colorectal cancer," *Intestinal Research*, vol. 16, no. 3, pp. 327-337, 2018. <https://doi.org/10.5217/IR.2018.16.3.327>.

SALDANHA, R. F. et al. Analytical study of the breast cancer patient flow network in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 35, e00090918, 2019.

Sánchez-Santiesteban, J., et al. "Socioeconomic inequalities of 3-year survival in formal employees with colorectal cancer between 2012 and 2019 in Colombia." *PLOS ONE*, 2025. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0316061>

SANTORO, G. A. et al. Delayed colorectal cancer care during COVID-19 pandemic. *Surgery, Santos MO, Lima FCS, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM, Cancela MC. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. Rev Bra Cancerol* 2023; 69(1):e-213700.

Sarkar, S., et al. (2025). Racial and Geographic Disparities in Colorectal Cancer Incidence and Associated County-Level Risk Factors in Mississippi, 2003–2020: An Ecological Study. *Cancers*, 17(2), 192. <https://doi.org/10.3390/cancers17020192>

Schneider, J. L., et al. Variation in Colorectal Cancer Stage and Mortality Across Large Community-Based Populations: PORTAL Colorectal Cancer Cohort. DOI: 10.7812/tpp/19-182

Schreuders EH, Grobbee EJ, Spaander MC, Kuipers EJ. Advances in fecal tests for colorectal cancer screening. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2016;14:152–162.

Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950–57). Sendai, Japan: Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, 1960.

Shah, S. A., et al. (2021). The impact of socioeconomic status on stage at presentation, receipt of diagnostic imaging, receipt of treatment and overall survival in colorectal cancer patients. *International Journal of Cancer*. DOI: 10.1002/IJC.33622

SHIN, A. et al. Increasing trend of colorectal cancer incidence in Korea, 1999–2009. *Cancer Research and Treatment*, v. 44, n. 4, p. 219–226, 2012.

SHU, Yefei et al. Asymptomatic primary tumor resection in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in oncology*, v. 12, p. 836404, 2022.

Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*. 2025;75(1):10-45. doi:10.3322/caac.21871

SIEGEL, R. L. et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 70, n. 3, p. 145–164, 2020.

SIFAKI-PISTOLLA, D. et al. Evidence-based methods for spatial epidemiology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 19, p. 1–11, 2022.

Silva da MJS, Lima de FLT, O'Dwyer G, Osorio-de-Castro CGS. Cancer care policy in Brazil after creation of unified health system. *Rev Bras Cancerol* 2017: 177–87.

Silva MJS, O'Dwyer G, Osorio-de-Castro CGS. Cancer care in Brazil: structure and geographical distribution. *BMC Cancer* 2019;19:987.

SILVA, G. A. et al. Cancer mortality in Brazil: a four-decade analysis. *Revista de Saúde Pública*, v. 54, p. 1–18, 2020.

SILVA, M. J. S. et al. Cancer care in Brazil: structure and geographical distribution. *BMC Cancer*, v. 19, p. 987, 2019.

Singh, H., et al. (2018). Geographic variation and factors associated with colorectal cancer incidence in Manitoba. *Canadian Journal of Public Health*, 109(1), 68–78. <https://doi.org/10.17269/CJPH.108.6091>

Sirohi B, Chalkidou K, Pramesh CS, et al. Developing institutions for cancer care in low-income and middle-income countries: from cancer units to comprehensive cancer centres. *Lancet Oncol* 2018;19:e395–406.

SMITH, R. A. et al. Cancer screening in the United States, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, n. 4, p. 297–316, 2018.

Snider, N. G., et al. "Abstract 3456: The role of particulate matter exposure in racial differences in colorectal cancer mortality in metropolitan Detroit." *Cancer Research*, 2024. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2024-3456>

Snider, N. G., et al. "Abstract A056: Assessment of environmental injustice in racial disparities of colorectal cancer mortality in metropolitan Detroit." 2024. <https://doi.org/10.1158/1538-7755.disp24-a056>

SOFFIAN, S. S. S. et al. Area-level determinants in colorectal cancer spatial clustering studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 18, n. 19, p. 1–20, 2021.

Stone, L. N. (2017). Colorectal cancer FIT screening in the hope vi population of Jefferson County, Kentucky. <https://doi.org/10.18297/ETD/2709>.

Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Bychkovsky BL, Debiase M, Liedke PER, et al. Progress and remaining challenges for cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1405–38. doi:10.1016/S14702045(15)00218-1.

STRASSER-WEIPPL, K. et al. Cancer control in Latin America and the Caribbean. *The Lancet Oncology*, v. 16, p. 1405–1438, 2015.

SULLIVAN, Brian A.; NOUJAIM, Michael; ROPER, Jatin. Cause, epidemiology, and histology of polyps and pathways to colorectal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, v. 32, n. 2, p. 177-194, 2022.

SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 71, n. 3
TARIQ, Kanwal; GHAS, Kulsoom. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer biology & medicine*, v. 13, n. 1, p. 120-135, 2016.

TEGLIA, F. et al. Global association of COVID-19 measures with cancer screening. *JAMA Oncology*, v. 8, p. 1287–1293, 2022.

TEODORIDIS, Jens M.; HARDIE, Catriona; BROWN, Robert. CpG island methylator phenotype (CIMP) in cancer: causes and implications. *Cancer letters*, v. 268, n. 2, p. 177-186, 2008.

Thatcher, E., et al. (2021). Spatial analysis of colorectal cancer outcomes and socioeconomic factors in Virginia. *BMC Public Health*, 21, 1955. <https://doi.org/10.1186/S12889-021-11875-6>

TOLEDO, C. et al. Tracking initiatives of colorectal cancer in Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 60, p. 450–462, 2023.

Toledo, C. M., ALMEIDA, L. M. P. R. D., & Averbach, M. (2023). Analysis of the tracking initiatives of colorectal cancer in Brazil. *Arquivos de gastroenterologia*, 60, 450-462.

Torres, M., et al. "Unraveling Early Onset Disparities and Determinants: An Analysis of Colorectal Cancer Outcomes and Trends in Texas." *Cureus*, 2025. <https://doi.org/10.7759/cureus.83124>

Torres-Velázquez, B., et al. (2025). Abstract 6228: Spatial regression analysis for colorectal cancer mortality rates in Puerto Rico: 2012-2016 and 2017-2021. *Cancer Research*, 85(7_Supplement), 6228. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2025-6228>

Tørring M.L., et al., Evidence of advanced stage colorectal cancer with longer diagnostic intervals: a pooled analysis of seven primary care cohorts comprising 11 720 patients in five

countries. *British journal of cancer*, 2017. 117(6): p. 888–897. pmid:28787432

TOSS, A. et al. Impact of mammographic screening interruption during COVID-19. *ESMO Open*, v. 6, n. 2, p. 1–6, 2021.

United Nations (2015a) Transforming our world: the 2030 Agenda for sustainable development. A/RES/70/1. Available at: <https://digitallibrary.un.org/record/1654217/files/21252030%2520Agenda%2520for%2520Sustainable%2520Development%2520web.pdf>. Accessed 2 Mar 2022.

VAN TOLEDO, David EFWM et al. Serrated polyp detection and risk of interval post-colonoscopy colorectal cancer: a population-based study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*, v. 7, n. 8, p. 747-754, 2022.

VERNIA, F. et al. Dietary factors modulating colorectal carcinogenesis. 2021.

Viacava F, Ugá MAD, Porto S, et al. Avaliação de desempenho de sistemas de saúde: um modelo de análise. *Ciênc. Saúde Colet.* 2012 [acesso em 2019 set 9]; 17(4):921-934. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232012000400014>.

Virk, R. K., et al. (2018). Staging and survival of colorectal cancer (CRC) in octogenarians: Nationwide Study of US Veterans. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. DOI: 10.21037/JGO.2018.09.01

WALJEE, Akbar K. et al. Artificial intelligence and machine learning for early detection and diagnosis of colorectal cancer in sub-Saharan Africa. *Gut*, v. 71, n. 7, p. 1259-1265, 2022.

Wang, P., Song, M., Eliassen, A. H., Wang, M., & Giovannucci, E. L. (2023). Dietary patterns and risk of colorectal cancer: a comparative analysis. *International journal of epidemiology*, 52(1), 96-106.

WASSIE, Mulugeta; BESHAN, Debrework Tesgera; TIRUNEH, Yenework Mulu. Advanced stage presentation and its determinant factors among colorectal cancer patients in Amhara regional state Referral Hospitals, Northwest Ethiopia. *Plos one*, v. 17, n. 10, p. e0273692, 2022.

WONG, M. C. S. et al. Differences in incidence and mortality trends of colorectal cancer worldwide. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 19, n. 5, p. 955–966, 2021.

WOOLDRAGE, Kate et al. Long-term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: 21-year follow-up of the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v. 9, n. 9, p. 811-824, 2024.

Wu S, Zhang Y, Lin Z, Wei M. Global burden of colorectal cancer in 2022 and projections to 2050: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *BMC Cancer*. 2025 Nov 14;25(1):1770. doi: 10.1186/s12885-025-15138-0. PMID: 41239247; PMCID: PMC12619147.

Wu, S., et al. (2019). Racial disparities in young-onset patients with colorectal, breast and testicular cancer. *Journal of Cancer*. DOI: 10.7150/JCA.32435

XU, Hong et al. Artificial intelligence–assisted colonoscopy for colorectal cancer screening: a

multicenter randomized controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 21, n. 2, p. 337-346. e3, 2023.

XU, Y. et al. Impact of COVID-19 pandemic on colorectal cancer patients. *BMC Gastroenterology*, v. 21, p. 185, 2021.

Y. Choi et al., "Impact of the COVID-19 pandemic on surgical treatment patterns for colorectal cancer in a tertiary medical facility in Korea," *Cancers*, vol. 13, no. 9, p. 2221, 2021. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13092221>

Y. J. Lee et al., "Effect of length of time from diagnosis to treatment on colorectal cancer survival: A population-based study," *PLOS ONE*, 2019. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0210465

Yang, Y., Misra, B. B., Liang, L., Bi, D., Weng, W., Wu, W., ... & Zeng, X. (2023). A Multi-Omics Overview of Colorectal Cancer to Address Mechanisms of Disease, Metastasis, Patient Disparities and Outcomes. *Cancers*, 15(11), 2934. <https://doi.org/10.3390/cancers15112934>

YANG, Zhou et al. Analysis of risk factors for colon cancer progression. *OncoTargets and therapy*, p. 3991-4000, 2019.

YIN, W. et al. Cancer and stem cells. *Experimental Biology and Medicine*, v. 246, n. 16, p. 1791–1801, 2021.

Zhang, Y., et al. "Distinct time trends in colorectal cancer incidence in countries with SDI levels from 1990 to 2019: an age–period–cohort analysis for the Global Burden of Disease 2019 study." *Frontiers in Public Health*, 2024. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1370282>

ZHANG, Yue et al. Methods and biomarkers for early detection, prediction, and diagnosis of colorectal cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy*, v. 163, p. 114786, 2023.



ANEXOS

ANEXO A – ARTIGO 1

Cancer Epidemiology 95 (2025) 102766



Contents lists available at ScienceDirect

Cancer Epidemiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/canep

Spatial and temporal dynamic of colorectal cancer mortality in Brazil: A nationwide population-based study of four decades (1980–2021)

Luís Ricardo Santos de Melo^{a,b,*}, Júlio dos Santos Pereira^{b,c}, Matheus Santos Melo^{b,d},
Lucas Almeida Andrade^{b,e}, Márcio Bezerra-Santos^{b,e,f,g}, Carlos Anselmo Lima^{h,i},
Allan Dantas dos Santos^{a,b,j}

^a Nursing Graduate Program, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil

^b Center for Research in Public Health, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil

^c Department of Pharmacy, Federal University of Sergipe, Lagarto, Sergipe, Brazil

^d Department of Health and Environmental Surveillance, Ministry of Health, Distrito Federal, Brasília, Brazil

^e Health Sciences Graduate Program, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil

^f Health Sciences Graduate Program, Federal University of Alagoas, Maceió, Alagoas, Brazil

^g Medical and Nursing Science Complex Federal University of Alagoas, Maceió, Alagoas, Brazil

^h University Hospital, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil

ⁱ Aracaju Cancer Registry, Aracaju, Sergipe, Brazil

^j Department of Nursing, Federal University of Sergipe, Lagarto, Sergipe, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords

Colorectal Neoplasms
Mortality
Spatial Analysis
Spatio-Temporal Analysis
Epidemiology

ABSTRACT

Background: Regardless of being preventable through screening strategies and prompt diagnosis, deaths from colorectal cancer (CRC) still represent a serious public health concern in Brazil, with more than 20 thousand deaths annually. Herein, we aimed to assess the temporal trends and spatiotemporal patterns of CRC mortality in all Brazilian states.

Methods: An ecological study using temporal and spatial analysis techniques on deaths due to CRC as the underlying cause in Brazil from 1980 to 2021 was conducted. Death certificate and population data were provided by the Department of Informatics of the Unified Health System (DATASUS) and by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), respectively.

Results: A total of 395,782 deaths from CRC were recorded in this period and most of them were in female (205,479; 51.92 %), ≥ 65 years old (233,059; 58.89 %), diagnosed with malignant neoplasm of the colon (212,277; 53.63 %), with 1–7 years of education (157,564; 39.81 %), married (192,276; 48.58 %), hospital as place of death (331,393; 83.73 %) and white (212,666; 65.07 %). Moreover, there was an increasing temporal trend in the Northeast region (APC: 2.6; $p < 0.05$), men (APC: 1.5; $p < 0.05$) and 45–64 years old (APC: 1.2; $p < 0.05$). Also, the spatial analysis showed positive spatial autocorrelation in all periods, with the South and Southeast regions presenting the highest concentration of high-risk clusters CRC deaths. Nevertheless, high-risk clusters were also observed in capitals and municipalities in metropolitan regions in the Northeast region.

Conclusions: In general, a temporal and spatial expansion of CRC mortality has been observed in Brazil over the last few decades.

1. Introduction

Cancer is considered one of the most important and severe global public health concerns worldwide. This represents one of the main causes of illness and death and also causes an overload on health systems

and leads to a substantial socioeconomic burden. Among the different types of cancer, CRC is the third most common globally, accounting for approximately 10 % of cases and the second leading cause of death related to neoplasms [1].

In Brazil, CRC is the third leading cause of death from cancer among

* Correspondence to: Nursing Graduate Program, Federal University of Sergipe. Cidade Universitária Prof. José Aloísio de Campos, Av. Marcelo Deda Chagas, s/n, Bairro Rosa Elze, São Cristóvão, SE CEP 49107-230, Brazil.

E-mail address: luísricardo01@academico.ufs.br (L.R.S. de Melo).

<https://doi.org/10.1016/j.canep.2025.102766>

Received 2 August 2024; Received in revised form 19 January 2025; Accepted 4 February 2025

Available online 8 February 2025

1877-7821/© 2025 Elsevier Ltd. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

ANEXO B – ARTIGO 2

The Lancet Regional Health - Americas

The early impact of the COVID-19 pandemic on access to colorectal cancer treatment in Brazil: a spatial and interrupted time-series analysis
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	TLRHAMERICAS-D-25-00492
Article Type:	Article (Original Research)
Section/Category:	
Keywords:	colorectal cancer; COVID-19; treatment access; Health Disparities; Interrupted time series.
Corresponding Author:	Luis Ricardo Santos de Melo, MSN Universidade Federal de Sergipe BRAZIL
First Author:	Luis Ricardo Santos de Melo, MSN
Order of Authors:	Luis Ricardo Santos de Melo, MSN Júlio dos Santos Pereira, BSci Matheus Santos Melo, MSN Carlos Dornels Freire de Souza, PhD Caíque Jordan Nunes Ribeiro, PhD Carlos Anselmo Lima, PhD Allan Dantas dos Santos, PhD
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	Background The COVID-19 pandemic has caused unprecedented disruptions in cancer care globally, disproportionately affecting access in low- and middle-income countries. In Brazil, data on how specific treatment modalities and delays have evolved during the pandemic remain limited. This study aims to evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on access to colorectal cancer treatment in Brazil, with a focus on the time from diagnosis to treatment initiation across therapeutic modalities. Methods We conducted a nationwide, population-based ecological study using data from the Oncology Panel of the Brazilian Unified Health System (SUS) between 2018 and 2022. Therapeutic modalities included surgery, chemotherapy, radiotherapy, and combined chemotherapy and radiotherapy categorized by treatment initiation intervals: within 30 days, 31–60 days, and over 60 days. Spatial analyses were used to examine regional disparities in access across Health Regions. An interrupted time-series analysis was performed with the age-standardized treatment access rates to evaluate trends before and after the onset of the COVID-19 pandemic. The impact on the treatment access rate was calculated to compare the observed and expected delay rates in 2020. Findings A total of 118,720 CRC treatment records were analyzed. The most pronounced disruptions occurred in the Health Regions in the North, Northeast, and Midwest. Interrupted time-series analysis revealed significant level after March 2020 for early access to all the treatments combined (-0.058; 95% CI: -0.108 to -0.008; $R^2 = 0.235$), chemotherapy (-0.076; 95% CI: -0.124 to -0.028; $R^2 = 0.271$) and surgery (-0.076; 95% CI: -0.124 to -0.028; $R^2 = 0.271$). In 2020, a marked decline in access to early treatment was observed: surgery and chemotherapy initiated within 30 days decreased by 23% compared with the expected levels (0.77; 95% CI: 0.74–0.79 for both). Conversely, the rate of radiotherapy within 30 days increased by 30% (ITAR = 1.30; 95% CI: 1.01–1.64). Overall, access rates remained below pre-pandemic trends until 2022. Interpretation The COVID-19 pandemic substantially disrupted access to colorectal cancer treatment in Brazil, particularly for timely surgical and chemotherapeutic interventions. Regional inequalities were exacerbated, disproportionately affecting underserved areas with historical structural limitations. Although partial recovery occurred with some modalities, treatment rates remained below expected levels through 2022. These findings highlight the vulnerability of oncology care pathways during public health crises and underscore the need for