

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

SHEILA CRISTINA ROCHA BRISCHILIARI

Câncer de mama: tendência da mortalidade no Brasil e distribuição espacial
do acesso ao tratamento no Estado do Paraná

Maringá

2017

SHEILA CRISTINA ROCHA BRISCHILIARI

Câncer de mama: tendência da mortalidade no Brasil e distribuição espacial
do acesso ao tratamento no Estado do Paraná

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde - Área de concentração: Saúde Humana.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Sandra Marisa Pelloso

Maringá

2017

FOLHA DE APROVAÇÃO

SHEILA CRISTINA ROCHA BRISCHILIARI

Câncer de mama: tendência da mortalidade no Brasil e distribuição espacial
do acesso ao tratamento no Estado do Paraná

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde pela Comissão Julgadora composta pelos membros:

COMISSÃO JULGADORA

Prof.^a Dr.^a Sandra Marisa Pelloso
Universidade Estadual de Maringá (Presidente)

Prof.^a Dr.^a Maria Dalva de Barros Carvalho
Universidade Estadual de Maringá

Prof.^a Dr.^a Ieda Harumi Higarashi
Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Luciano de Andrade
Universidade Estadual de Maringá

Prof.^a Dr.^a Maria do Carmo Lourenço Haddad
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Oscar Kenji Nihei
Universidade Estadual Oeste do Paraná (Suplente)

Prof.^a Dr.^a Vanessa Denardi Antoniassi Baldissera
Universidade Estadual de Maringá (suplente)

Aprovada em: 03 / 03 / 2017. Local de defesa: sala 01, bloco 126, *campus* da
Universidade Estadual de Maringá.

DEDICATÓRIAS

Dedico esta tese a minha mãe, Maria Aparecida Rocha, (Dona Fia) que nunca deixou de me incentivar em cada etapa do meu desenvolvimento acadêmico, de me apoiar e acreditar com tamanha força em meu potencial. Meu porto seguro e meu maior exemplo de ser humano.

Ao meu marido, Adriano Brischiliari, meu companheiro para todas as horas, que tem regado constantemente nossa relação com paciência, carinho e principalmente muito amor em suas atitudes. Te amo!

A minha filha, Liz, “uma verdadeira dádiva” em minha vida, um presente que Papai do céu e Nossa Senhora Aparecida me enviaram para completar e consolidar minha família. Ter você em minha vida me torna plena. Com você descobri verdadeiramente o que é amar.

AGRADECIMENTOS

A Deus que tem me oferecido a cada dia infinitas oportunidades de correr atrás de meus sonhos, dando-me saúde, sabedoria e força. Aprendi que a vontade dele é o que determina nossa realidade. Obrigada, meu Paizinho, por mais essa conquista em minha vida, por todos os ensinamentos e vitórias alcançadas. Também agradeço à Nossa Senhora Aparecida, minha protetora e a quem tenho grande respeito e fé.

À minha querida mãe, alicerce da minha vida, fonte de luz que ilumina meus caminhos, a grande incentivadora de todas as minhas conquistas, a dona dos ensinamentos mais essenciais da vida, da melhor palavra de conforto para minhas angústias e da teoria que a simplicidade é essencial para as pessoas. Posso afirmar que você é minha referência de ser humano, do significado de sentimentos nobres e de uma grandeza de alma maior ainda.

Ao meu marido, Adriano Brischiliari, pelo companheirismo, pelo incentivo e apoio incondicional nos momentos difíceis. Você, mais que ninguém, sabe o quanto idealizamos este momento juntos; faz parte do nosso show, né? Como está escrito em nossa placa de casamento: “juntos não há estrela que não podemos alcançar e nem sonhos que não podemos realizar” (Autor desconhecido). Obrigada por ser meu cúmplice nesse sonho que se concretiza hoje.

Meus sinceros agradecimentos à minha orientadora e amiga Prof^a. Dr^a. Sandra Marisa Pelloso, por sempre acreditar em meu potencial como aluna e também profissional. Obrigada pela confiança, carinho, preocupação e por me dar a oportunidade de colocar em prática meu desejo de crescer profissionalmente. Certamente, isso hoje se torna uma realidade, jamais esquecerei tudo que fez, faz e espero que continue fazendo por mim, ou melhor, nós (preciso ressaltar a sua sensibilidade por ter acolhido o Adriano também como orientando). Minha eterna gratidão e admiração pela excelente profissional e a pessoa que és, espero conseguir traçar um pouco o exemplo que sempre nos deu (competência, dedicação e responsabilidade), mas principalmente, por acima de tudo, mostrar que ser humano é o mais importante na nossa profissão e, claro, na vida. Deus te abençoe e Nossa Senhora

Aparecida te ilumine, guiando sempre pelos caminhos do bem, da alegria e da paz. Será sempre uma referência para mim!

Aos amigos que a pós-graduação me deu de presente, agradeço porque se tornaram verdadeiros amigos para vida: Angela Andréia França Gravena, Tiara Cristina Romeiro Lopes, Maricy Torres, Marcos Benatti, Marcela Demitto, Catia Millene Dell'Agnolo e Deise Pelloso. Sem vocês, isso tudo certamente ficaria muito mais difícil e sem graça.

Aos amigos de pesquisa: Rosana Rosseto, Luciano Andrade, Oscar Kenji Nihei, Jessica de Mattos Carvalho, obrigada pela parceria. Um dos aprendizados que a pós-graduação me ensinou é que no universo da pesquisa científica, estabelecer parceria é fundamental, somos muito melhores juntos. Deus abençoe vocês! Também estendo meus agradecimentos a Marieta Fernandes Santos, que sempre me incentivou, me ouviu no decorrer do processo dos percalços e dificuldades encontradas no decorrer da elaboração da tese, na ajuda em dividir comigo os caminhos rumo a Foz do Iguaçu e tantas outras coisas. Gratidão por tudo isso.

A todos os meus alunos da Unioeste e, principalmente meus orientandos (bolsistas) que certamente tiveram que ter paciência por parte da minha atenção estar destinada ao doutorado, não estando meus 100% com eles, mas certamente fiz o melhor que pude durante esses três anos. Ainda, em especial as minhas bolsistas recém-formadas do projeto Universidade sem fronteiras (USF-SETI) Michele, Amanda e Janiele, que me auxiliaram a conduzir as atividades do grupo de pesquisa Núcleo de Estudos em Saúde da Mulher e Criança – NESMAC.

A minha cachorrinha Mel, um animalzinho abençoado que entrou em minha vida para trazer felicidade e mais amor. Você certamente fez que os momentos de inquietude fossem mais amenos. Um amor incondicional que aprendi a valorizar nesse processo da realização do doutorado.

Agradecimento à colaboradora e colega Edna, que esteve juntamente comigo no desafio de fazer uma pesquisa em outro Estado, apesar de não ter tempo hábil para terminar a pesquisa por problemas institucionais, ela se findará em breve. Nem sei como agradecer a positividade e as palavras de conforto em vários momentos. Deus te

abençoe imensamente.

À Prof^a. Dr^a. Maria Dalva de Barros Carvalho, um exemplo de educadora e de ser humano. Obrigada pelos conselhos, sua visão de vida e conhecimento são incríveis. Obrigada ainda pelas valiosas dicas para trilhar um caminho profissional e de vida de sucesso.

À querida secretária do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Olivia Abeche, dona de uma serenidade, uma educação ímpar e de um carinho mais que especial para comigo e minha família.

À Universidade Estadual Oeste do Paraná – Unioeste, campus Foz do Iguaçu, que me proporciona melhorar minha carreira como professora e pesquisadora. Foi um desafio fazer doutorado e trabalhar ao mesmo tempo, mas consegui superar todas as dificuldades e fico feliz em poder estar conseguindo desempenhar meu papel de professora.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UEM – CCS/UEM pela oportunidade de contribuir para meu crescimento profissional e aos professores deste PPG pelos ensinamentos e pelos bons exemplos de professores que tem no programa.

À comissão julgadora (banca), meus sinceros agradecimentos pelas valiosas contribuições realizadas em minha tese, certamente irão contribuir para maior êxito nas publicações.

EPÍGRAFE

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”

(Simone de Beauvoir).

Câncer de mama: tendência da mortalidade no Brasil e distribuição espacial do acesso ao tratamento no Estado do Paraná

RESUMO

Câncer de mama é o diagnóstico de câncer mais comum em mulheres no Brasil e no mundo, sendo considerada uma grande ameaça para saúde pública, devendo superar as doenças cardíacas como a principal causa de morte nos próximos anos. Para avaliar o impacto da mortalidade por câncer de mama no Brasil, regiões e Estados brasileiros no período de 1996 a 2013 utilizou-se a análise de tendência. Devido à relevância de dados epidemiológicos do câncer de mama, em relação a sua incidência e mortalidade abordou-se esta temática em dois estudos. No primeiro estudo, o objetivo foi analisar a tendência temporal da mortalidade geral por câncer de mama no Brasil, regiões e Estados brasileiros. Trata-se de um estudo exploratório, de séries temporais, dos óbitos por câncer de mama constantes no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), de mulheres residentes no Brasil, regiões e Estados brasileiros, no período de 1996 a 2013. Para a análise de tendência, foi utilizado o modelo de regressão polinomial, considerando-se tendência significativa aquela cujo modelo estimado obtiver p valor $<0,05$. Houve tendência de aumento da mortalidade por câncer de mama nas mulheres brasileiras (aumento médio de 0,18 ao ano; $p<0,001$), com diferenças regionais, destacando-se as de 20 a 49 anos (0,07 ao ano; $p<0,001$). A faixa etária de 50 a 69 anos manteve-se constante, mas com taxas médias elevadas (37,14). Nota-se que existe a necessidade de um planejamento mais efetivo para diferentes cenários das regiões do Brasil, de modo a repensar estratégias de rastreamento, em relação à mortalidade por câncer de mama, sejam repensadas, principalmente nas faixas etárias de mulheres mais jovens. Em relação ao segundo estudo, o objetivo foi analisar as disparidades socioeconômicas e de acesso relacionadas à mortalidade por câncer de mama em 399 cidades no Estado do Paraná, Brasil. Trata-se de um estudo ecológico, descritivo e analítico, de corte transversal baseado em dados secundários do SIM, de 2009 a 2012 no Estado do Paraná. Utilizaram-se as análises de Moran Global e Local para verificar a presença de autocorrelação espacial e modelo de regressão espacial (Spatial Lag - SAR)

com o propósito de analisar a associação entre indicadores socioeconômicos, acesso e as taxas de mortalidade por câncer de mama. Encontrou-se uma autocorrelação espacial positiva significativa para as taxas de mortalidade por câncer de mama ($I = 0.5432$, $p = 0,001$). Na análise de regressão espacial, o modelo explicou em 58% a variância das taxas de mortalidade por câncer de mama. A taxa de mortalidade por câncer de mama associou-se negativamente com a taxa de analfabetismo ($I = -0,0983$) e positivamente com o índice de acesso ($I = 38.469$). Quanto menor a taxa de analfabetismo e maior o escore de acessibilidade ao serviço oncológico maior é a mortalidade específica por câncer de mama no Estado. Estas conclusões têm implicações políticas importantes sobre a organização e qualidade dos serviços de diagnóstico e tratamento do câncer de mama do Estado do Paraná. A partir dos resultados destacados nos estudos apresentados, conclui-se que existe a necessidade de uma revisão estratégica das políticas públicas de saúde por parte das autoridades de saúde e do Ministério da Saúde no sentido de adotar novas medidas de promoção e prevenção para o rastreamento e tratamento do câncer de mama. A primeira conduta seria adotar investigação para um rastreamento do câncer de mama para mulheres mais jovens (<50 anos) e reforçar a garantia do direito de rastreamento para as mulheres que já se enquadram neste processo de modo a torná-lo mais eficaz em todas as regiões brasileiras. Outrossim, os resultados sugerem que estas ações pudessem ser aplicadas por meio de condutas técnicas distintas, de acordo com a realidade de cada lugar, região e ou Estado, levando em consideração os fatores socioeconômicos e demográficos e outros fatores de risco, a fim de garantir que as disparidades regionais em relação ao acesso aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento do câncer de mama de um país continental possam ser amenizadas.

Palavras-chave: Neoplasias da mama; Mortalidade; Tendências; Análise espacial; Fatores socioeconômicos.

Breast cancer: trend of mortality in Brazil and spatial distribution of access to treatment in the State of Paraná

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer diagnosis in women in Brazil and worldwide and is considered a major threat to public health, and should overcome heart disease as the leading cause of death in the coming years. To evaluate the impact of breast cancer mortality in Brazil, regions and Brazilian states in the period from 1996 to 2013, it was used a trend analysis. Due to the relevance of epidemiological data on breast cancer, in relation to its incidence and mortality, this issue was addressed in two studies. In the first study, it was aimed to analyze a temporal trend of general breast cancer mortality in Brazil, regions and Brazilian states. This is an exploratory, time-series study of deaths by breast cancer contained in the Mortality Information System (SIM) of women living in Brazil, regions, and Brazilian states, from 1996 to 2013. For a Trend analysis, we used the polynomial regression model, considering a significant trend that the estimated model obtained p value <0.05 . There was a trend towards increased breast cancer mortality in Brazilian women (mean increase of 0.18 per year; $p < 0.001$), with regional differences, especially those aged 20 to 49 years (0.07 per year; $p < 0.001$). The age group of 50 to 69 years remained constant, but with high average rates (37.14). It is noted that there is a need for more effective planning for different scenarios in the regions of Brazil in order to rethink screening strategies in relation to breast cancer mortality, especially in the younger age groups. Regarding the second study, it aimed to analyze the socioeconomic and access disparities related to breast cancer mortality in 399 cities in the State of Paraná, Brazil. It is an ecological, descriptive and analytical cross-sectional study based on secondary data from SIM, from 2009 to 2012 in the State of Paraná. Global and Local Moran analyzes were used to verify the presence of spatial autocorrelation and spatial regression model (Spatial Lag - SAR) in order to analyze the association between socioeconomic indicators, access and mortality rates for breast cancer. Significant positive spatial autocorrelation was found for breast cancer mortality

rates ($I = 0.5432$, $p = 0.001$). In the spatial regression analysis, the model explained in 58% the variance of the mortality rates for breast cancer. The mortality rate due to breast cancer was negatively associated with the illiteracy rate ($I = -0.0983$) and positively with the access index ($I = 38.469$). The lower the illiteracy rate and the higher the accessibility score to cancer service the greater the specific mortality due to breast cancer in the State. These conclusions have important political implications on the organization and quality of breast cancer diagnosis and treatment services in the State of Paraná. Based on the results highlighted in the presented studies, it is concluded that there is a need for a strategic review of public health policies by the health authorities and the Ministry of Health to adopt new promotion and prevention measures for the screening and treatment of breast cancer. The first step would be to perform breast cancer screening for younger women (<50 years) and to strengthen the right of screening for women who already fit in in the process to make it more effective in all Regions. Moreover, the results suggest that these actions could be applied through different technical conducts, according to the reality of each place, region and/or State, taking into account socioeconomic and demographic factors and other risk factors, in order to guarantee that regional disparities in access to health services for diagnosis and treatment of breast cancer in a continental country can be mitigated.

Palavras-chave: Breast Neoplasms; Mortality; Trends; Spatial Analysis; Socioeconomic Factors.

LISTA DE SIGLAS

2SFCA	<i>Two-Step Floating Catchment Area</i> = Método de Área de Captação Flutuante em Duas Etapas
AEDE	Análise Exploratória de Dados espaciais
CA	Câncer
CID 10	Classificação Internacional de Doenças 10ª Revisão
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
EUA	Estados Unidos da América
GU	Grau de Urbanização
I	Índice Global de Moran
IARC	Agência Internacional para Pesquisa em Câncer
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPARDES	Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social
LISA	Indicadores Locais de Associação Espacial
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PR	Paraná
RS	Regional de Saúde
SHP	<i>Shapefile</i>
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
TME	Taxa de Mortalidade Específica
UNIOESTE	Universidade Estadual do Oeste do Paraná

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1– Incidência do câncer de mama por faixa etária na América Latina (A) e na América do Norte (B) e mortalidade por câncer de mama por faixa etária na América Latina (C) e na América do Norte (D).....23
- Figura 1 – Taxa de mortalidade por câncer de mama em mulheres, segundo o local de residência (Brasil e grandes regiões), 1996-2013.....42
- Figura 2 – Mortalidade por câncer de mama no Brasil em todos os grupos etários em três períodos (1996-1998, 2003-2005 e 2011-2013).....43
- Tabela 1 – Tabela 1 - Modelos de tendência das taxas de mortalidade por câncer de mama. Brasil, 1996 a 2013.44
- Tabela 2 – Modelos de tendência das taxas de mortalidade por câncer de mama, segundo faixa etária. Brasil, 1996 a 2013.....45
- Figura 3 – Distribuição das taxas de mortalidade por câncer de mama geral e por faixas etárias nos Estados brasileiros. Brasil, 1996-1998, 2003-2005 e 2011-2013.....46
- Figura 1 – **A)** Mapa do Estado do Paraná. **B)** Regionais de Saúde no Estado do Paraná e serviços de atenção oncológica com radioterapia e quimioterapia.....59
- Figure 2 – Análise espacial exploratória da Taxa de Mortalidade Específica (TME) dos casos de CA de mama nos 399 municípios do Estado do Paraná, Brasil, 2009-2012.....67
- Tabela 1 – Regressão espacial das variáveis socioeconômicas na mortalidade por câncer de mama, 2009-2012. Paraná, Brasil.....68
- Figure 3: Distribuição espacial das variáveis socioeconômicas relacionadas ao acesso aos serviços de oncologia nos 399 municípios do Estado do Paraná, Brasil, 2009 a 2012..... 69

Tese elaborada e formatada conforme as normas da ABNT (capítulo I) e das publicações científicas (capítulo II): Revista Plos One (artigo 1) disponível em: <<http://www.apocpcontrol.org/page/information.php>
Revista Plos One (artigo 2) disponível em: <<http://www.apocpcontrol.org/page/information.php>

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	18
1. INTRODUÇÃO	18
1.1 Aspectos gerais e magnitude do câncer no mundo	18
1.2 REVISÃO DE LITERATURA	19
1.2.1 Epidemiologia do câncer de mama no mundo e no Brasil	19
1.2.2 Câncer de mama em mulheres jovens	21
1.2.3 Fatores que podem influenciar o câncer de mama	23
1.2.4 Tendência do câncer de mama	26
1.2.5 Câncer de mama e sobrevida	28
1.2.6 Pesquisa de análise espacial	29
1.3 JUSTIFICATIVA	30
1.4 OBJETIVOS	31
1.4.1 Objetivo geral	31
1.4.2 Objetivos específicos	31
1.5 REFERÊNCIAS	31
CAPÍTULO II	38
2.1 Artigo 1: “Aumento da mortalidade por câncer de mama em mulheres jovens: análise de tendência no Brasil”	38
2.2 Artigo 2: “Distribuição espacial da mortalidade por câncer de mama: disparidades socioeconômicas e de acesso ao tratamento no Estado do Paraná, Brasil”	52
CAPÍTULO III	84
3.1 CONCLUSÃO	84
3.2 PERSPECTIVAS FUTURAS	85

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais e magnitude do câncer no mundo

O aumento na incidência de doenças crônicas não transmissíveis, especialmente o câncer, tornou-se um problema de saúde pública no mundo (TAHERI et al., 2012) (GHANADI et al., 2014). Atualmente, o câncer é a segunda principal causa de morte nos países desenvolvidos e a terceira em países em desenvolvimento (ZEINALZADEH et al., 2012). Nesse sentido, pesquisas revelam que o câncer gerou em torno de 8 milhões de mortes em todo o mundo em 2013, saindo da posição de terceira principal causa de morte em 1990, para a segunda principal causa, atrás apenas das doenças cardiovasculares no ano de 2013 (GBD, 2015; LOZANO et al., 2012).

Estima-se que em 2030, a carga global de câncer será de 21,4 milhões de casos novos com 13,2 milhões de mortes, em decorrência do aumento e do envelhecimento populacional, bem como da redução na mortalidade infantil e dos óbitos decorrentes de doenças infecciosas nos países em desenvolvimento (BRASIL, 2014).

Atualmente, nos Estados Unidos, é a segunda principal causa de morte e deve superar as doenças cardíacas, passando a ser a principal causa de morte nos próximos anos (SIEGEL et al., 2014), fato que deve se repetir em outros países, principalmente nos países em desenvolvimento (NG et al., 2015). Estimativas apontam que o número de novos casos de câncer passará de 10 milhões no ano 2000 para 15 milhões em 2020 (JEMAL et al., 2011), com uma estimativa para 2025, de 45% das mortes ocorrerem em decorrência do câncer nos países em desenvolvimento (AMOORI et al., 2014).

Essa tendência de aumento é uma ameaça particular para os países em desenvolvimento, em virtude de estes possuírem sistemas de saúde mal equipados para lidar com tratamentos complexos e onerosos para o câncer (EUROPE PMC FUNDERS GROUP, 2015). Segundo estudo realizado por Chatenoud et al (2014), tendências favoráveis foram registradas na maioria dos países ao longo das últimas três décadas, com exceção de Brasil e Cuba, para os quais foram observadas desfavoráveis tendências totais de mortalidade por câncer.

Segundo os últimos dados divulgados pela Agência Internacional para Pesquisa em

Câncer (IARC) em 2012, no mundo havia em torno de 14,1 milhões de novos casos de câncer, 8,2 milhões de mortes e 32,6 milhões de pessoas vivendo com câncer (com média de 5 anos após o diagnóstico), sendo que desse total 57% (8.000.000) correspondiam a novos casos de câncer, com 65% (5,3 milhões) de mortes e 48% (15,6 milhões) de pessoas vivendo com câncer após cinco anos do diagnóstico (IARC, 2012).

No mundo, os cinco tipos de cânceres mais comuns incluem pulmão, estômago, fígado, cólon e mama (FATEH ; EMAMIAN, 2013), estando o câncer de pulmão e mama os mais comuns em homens e mulheres (ZEINALZADEH et al., 2012). Ainda segundo Keyghobadi et al., (2015) os dez tipos mais comuns de câncer em ambos os sexos são câncer de pele, mama, bexiga, estômago, leucemia, colorretal, pulmão, linfoma, traqueia e próstata.

No Brasil, dados recentes do Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimaram 600 mil novos casos de câncer. É a segunda maior causa de morte no Brasil, com 190 mil óbitos por ano. Entre as mulheres, são esperados 300.870 novos casos de câncer (BRASIL, 2015). Nesse sentido, pesquisas sobre a temática têm sido incentivadas para compreender a distribuição da doença e o seu perfil epidemiológico, bem como sua associação a fatores biológicos, econômicos, culturais, entre outros (GONZAGA et al., 2015).

1.2 REVISÃO DE LITERATURA

1.2.1 Epidemiologia do câncer de mama no mundo e no Brasil

O câncer de mama foi o câncer com maior incidência para as mulheres em 161 países e a causa mais comum de morte por câncer em mulheres em 98 países. Nas últimas décadas, a incidência de câncer de mama na maioria dos países tem aumentado em 30% - 40% (ZHENG et al., 2015). Em 2013, de um total de 13,1 milhões de casos, 63% ocorreram em países em desenvolvimento e 37%, em países desenvolvidos, sendo que uma em cada 18 mulheres desenvolveram câncer de mama entre o nascimento e a idade de 79 anos (EUROPE PMC FUNDERS GROUP, 2015).

Segundo dados da Agência Internacional de Câncer (IARC), em 2012, a taxa de incidência de câncer de mama no mundo foi de 1,7 milhões de novos casos, o que corresponde a 25,1% de todos os casos de câncer no mundo, e a mortalidade por essa causa foi de 522 mil casos 14,7%. É ainda o câncer mais comum em mulheres, tanto nas regiões desenvolvidas (794.000) como nos países menos desenvolvidos (883.000 casos). As taxas de

incidência variam em até quase quatro vezes, de acordo com as das regiões do mundo, com taxas de 27 por 100.000 na África, Oriente Médio e Ásia, passando para 96 por 100.000 na Europa Ocidental. Já no Brasil, a taxa de incidência para o câncer de mama também é expressiva, com pouco mais de 67.000 (31,4%) de todos os tipos de câncer, e a mortalidade de aproximadamente 16.500 (15,8%) (IARC, 2012).

Pesquisa realizada por Siegel et al., (2015) demonstrou as estimativas dos números de novos casos de câncer invasivo esperado em 2015, com uma estimativa global de 1.658.370 novos casos, o equivalente a 4.500 novos casos de câncer diagnosticados a cada dia, representando 29% de todos os novos casos (IARC, 2012).

Globalmente, a incidência de câncer de mama se apresenta continuamente crescente, com aumento mais lento desde 2000. Embora a incidência de câncer seja menor em países em desenvolvimento, a mesma vem aumentando rapidamente em comparação a países desenvolvidos, que tiveram declínio e mantiveram-se estáveis desde o início da década de 2000 (EUROPE PMC FUNDERS GROUP, 2015). Assim, apesar da incidência do câncer de mama em países desenvolvidos ser maior, sua mortalidade é menor devido à melhor eficiência, tanto no rastreamento quanto no tratamento da doença (PINHEIRO et al., 2013).

As taxas de mortalidade entre regiões do mundo é menor do que para a incidência, por causa da sobrevivência mais favorável do câncer de mama em países desenvolvidos, com taxas que variam de 6 por 100.000 na Ásia Oriental para 20 por 100.000 na África Ocidental (IARC, 2012).

Prevê-se que em 2020, o câncer de mama será diagnosticado em mais de 1,97 milhões de mulheres em todo o mundo, e que 622 mil vão morrer desta doença. Nos Estados Unidos, para o ano de 2015 foi estimada uma mortalidade de 40.290 para o câncer de mama, que corresponderia a 15% de todos os tipos de câncer (SIEGEL et al., 2015).

No Brasil, o número de novos casos de câncer de mama em 2015 foi de 57.120, sendo mais frequente na maioria das regiões brasileiras Sudeste, Sul, Centro-Oeste e Nordeste. Na região Norte, ele é o segundo tumor mais incidente (BRASIL, 2015). Nesse sentido, nota-se que no Brasil, nos últimos anos, a incidência de casos de câncer de mama tem aumentado apesar do maior conhecimento dos fatores de risco, da ampliação dos serviços e da disponibilidade de aparatos para diagnóstico dessa enfermidade (AYALA, 2012).

Ainda, de acordo com o Fundo Mundial para Pesquisa do Câncer e do Instituto Americano de Pesquisa do Câncer (WCRF / AICR), estima-se que cerca de um quarto dos casos de câncer em países de alta e média renda são evitáveis por meio da adoção de estilos

de vida saudáveis em relação à dieta, atividade física e gordura corporal. No que diz respeito ao câncer de mama, a evidência publicada pela International Agency for Research on Cancer – IARC indica que entre 20% e 42% dos casos poderiam ser evitados em países como os EUA, Reino Unido, Brasil e China (WCRF/AICR, 2009).

1.2.2 Câncer de mama em mulheres jovens

Considera-se incomum a ocorrência do câncer de mama entre as mulheres mais jovens. Porém no mundo, 350.126 novos casos de câncer de mama foram diagnosticados em mulheres com menos de 44 anos em 2012 (IARC, 2012). As altas taxas de incidência entre as mulheres jovens podem ser reflexo da falta de triagem de rotina nesta faixa etária, por não ser instituída em planos de rastreio de CA de mama (RADZISZEWSKA et al., 2016).

Ainda, sabe-se que o câncer de mama em mulheres jovens apresenta um comportamento biológico mais agressivo em comparação com a doença em mulheres com mais idade (YAO et al., 2015). Sabe-se que o período de maior incidência para esta patologia situa-se entre os 50 e 65 anos de idade (DUTRA et al., 2009). Contudo, existem evidências de que as mulheres com 40 anos ou menos têm mais propensão a desenvolver piores características clínico-patológicas e subtipos mais agressivos do câncer de mama quando comparadas com mulheres com maior idade (RIBNIKAR et al., 2015; SCHNEIDER et al., 2009), o que significa dizer que mulheres mais jovens com diagnóstico de câncer de mama tem mau prognóstico em relação à taxa de sobrevida.

Em 2008, em nível mundial, uma em cada três mulheres (33%) com diagnóstico de câncer de mama foram estimadas como tendo menos de 50 anos no momento do diagnóstico (YOULDEN et al., 2014).

O câncer de mama na América Latina afeta mulheres mais jovens do que na Europa ou na América do Norte e o rastreamento mamográfico de base populacional frequentemente não é uma realidade (JUSTO et al., 2013). Ainda, é preciso destacar carência de informação na América Latina sobre características clínicas e histológicas, a expressão do gene, padrões moleculares, prognóstico, sobrevivência e fatores de risco entre pacientes mais jovens com câncer de mama em comparação com o que é conhecido nos EUA e em outros países desenvolvidos (VILLARREAL-GARZA et al., 2013).

Estudo de Pinheiro et al., (2013) evidenciou que mulheres muito jovens (até 34 anos), quando comparadas àquelas entre 35 e 40 anos, apresentaram ao diagnóstico maior volume

tumoral, maiores prevalências de axila clinicamente positiva e, de metástase, conferindo diagnóstico mais avançado, o que pode explicar a pior resposta terapêutica nesse grupo. Assim, quanto mais jovens as mulheres forem, maior será a propensão de malignidade.

Em contrapartida, estudos (MORAES et al., 2006; CHIA et al., 2004) divergem nos resultados dessa associação por idade. Assim, apesar de a literatura mais concordar do que contrapor uma associação positiva de menor tempo de sobrevida nas mulheres com idade igual ou inferior a 40 anos, ainda existem repercussões e controvérsias em relação a esta afirmação, principalmente por trabalharem com metodologias distintas.

O rastreamento reduz a mortalidade por câncer e, em alguns casos, a incidência de câncer (SUH et al., 2015). Contudo, apesar dos progressos no diagnóstico e tratamento, as mulheres jovens ainda são diagnosticadas tardiamente (RADZISZEWSKA et al., 2016). Isso pode estar relacionado ao fato de que, no Brasil, a faixa etária abaixo de 50 anos não está coberta por um programa de rastreamento específico, que inviabiliza diagnósticos em estádios precoces para mulheres jovens.

O diagnóstico de câncer de mama em mulheres jovens traz grandes desafios e impactos sociais, tendo em vista que essas mulheres representam importante parte da população economicamente ativa, as quais, muitas vezes, servem como apoio moral e financeiro principal para suas famílias. É também a idade em que a fase profissional, vida social e projetos familiares são consolidados (VILLARREAL-GARZA et al., 2013; PINHEIRO et al., 2013).

Dados disponíveis sugerem que o câncer de mama em mulheres mais jovens representa um encargo significativo nos países em desenvolvimento, pois mais de 20% dos casos de câncer de mama e mais de 20% das mortes ocorrem em mulheres com idade inferior a 45 anos, em contraste com países desenvolvidos, onde esses números correspondem a menos de 12% e 10%, respectivamente (KNAUL et al., 2009; KNAUL et al., 2008). (figura 1).

Nesse sentido, é relevante realizar ações a fim de propagar a informação para mulheres e profissionais de saúde, enfatizando que o câncer de mama pode afetar gravemente as mulheres jovens (RADZISZEWSKA et al., 2016).

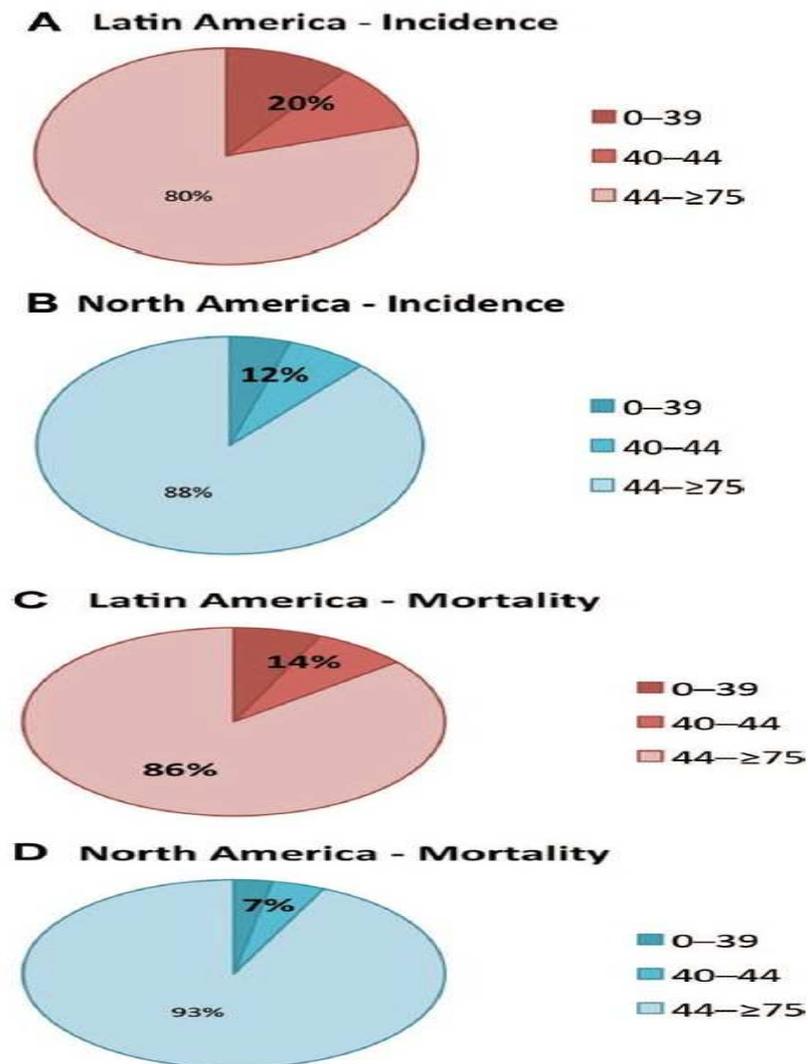


Figura 1: Incidência do câncer de mama por faixa etária na América Latina (A) e na América do Norte (B) e mortalidade por câncer de mama por faixa etária na América Latina (C) e na América do Norte (D). (KNAUL et al., 2009; KNAUL et al., 2008).

1.2.3 Fatores que podem influenciar o câncer de mama

A CA de mama é considerado uma doença de múltiplos estágios, altamente influenciada por fatores de risco e de proteção e/ou de ações preventivas (ARAB et al., 2014). Sabe-se que 30% dos casos de câncer estão relacionados a fatores de risco comportamentais e nutricionais, como o uso do tabaco (IARC, 2012). Assim, a carga global do câncer de mama está aumentando devido ao aumento da população de idosos, mudança no estilo de vida, como o aumento do consumo de tabaco, dieta inadequada, falta de atividade física, obesidade entre

outros fatores (MATHEW et al., 2016) (EUROPE PMC FUNDERS GROUP, 2015); (ATRKAR-ROUSHAN et al, 2013.; MORADPOUR E FATEMI, 2013). Os fatores de risco mais relevantes incluem variáveis demográficas, socioeconômicas, genéticas e fatores de risco relacionados com o estilo de vida, bem como o comportamento reprodutivo (JUSTO et al., 2013).

Estudos globais anteriores levantaram que a incidência e mortalidade por câncer variam de acordo com a distribuição por idade, sexo, localização e situação econômica de um país (JEMAL et al., 2011).

Tem-se observado aumento contínuo de mudanças no estilo de vida nos países em desenvolvimento. No passado, o Brasil era um país essencialmente agrícola, que teve desenvolvimento industrial e econômico apenas após o final do regime político militar, com a abertura econômica do país à aquisição de produtos importados. Desta forma, o aumento do poder de compra alterou os hábitos alimentares da população que passou a utilizar produtos manufaturados (CECÍLIO et al., 2015).

O câncer de mama é uma doença heterogênea, com diferentes predisposições genéticas subjacentes e moldada também por fatores ambientais, resultando em diferentes subtipos biológicos (DIAB et al., 2016). Essas diferenças nos tipos e nas taxas de incidência do câncer que estão presentes em áreas geográficas distintas é resultado de vários fatores. Estudo identificou pelo menos 500 tipos diferentes de agentes causadores de câncer, dos quais 5% a 10% são fatores genéticos e 90% a 95% fatores ambientais e estilo de vida (ZOLFAGHARI et al., 2013).

A incidência do câncer é diferente em várias regiões geográficas, principalmente por causa das diferenças no fator de risco (ROHANI-RASAF et al, 2013; ALMASI et al., 2015). Assim, as disparidades nas taxas de mortalidade de Ca de mama são evidenciadas por Estado, status socioeconômico e raça / etnia. (DESANTIS et al., 2011), podendo ter o comportamento da mortalidade associada a fatores contextuais – demográficos, históricos, econômicos, políticos – (TUMAS et al., 2015), e a mudanças no estilo de vida e hábitos alimentares, levando às crescentes tendências de mortalidade (LI et al., 2015).

A obesidade está entre os fatores relacionados com o risco de câncer de mama (BENEDETTO et al., 2015), e também está associada ao pior prognóstico dessa doença, com aumento do risco de recorrência e mortalidade da doença (KAMINENI et al., 2013). Existem evidências de que dietas caracterizadas por alta ingestão de alimentos de origem vegetal como frutas, verduras, legumes e grãos integrais, baixo consumo de carne vermelha e/ou

processada, baixa ingestão de alimentos açucarados, e baixa ingestão de sal, estão relacionadas a um menor risco de vários tipos de câncer (NORAT et al., 2015).

Falta de estrutura e acesso

Outro fator importante está associado à organização, estrutura e acesso aos serviços de saúde. Os países em desenvolvimento, como o Brasil, estão sujeitos a graves problemas em matéria de acesso aos serviços de saúde, diagnóstico e tratamentos modernos (CECILIO et al., 2015). Apenas de 20% a 50% dos pacientes nos países de baixa e média renda são diagnosticados em estágio I e II, enquanto nos países de alta renda este percentual alcança os 70% (UNGER- SALDAÑA, et al., 2014).

O acesso ao diagnóstico e ao tratamento no Brasil é marcado pelas imensas desigualdades de oferta de assistência especializada. Há grande concentração de serviços credenciados no SUS nas regiões Sudeste e Sul e uma ausência, quase total, na região Norte, que certamente afeta o prognóstico de mulheres acometidas pela doença fora dos grandes centros urbanos do país (AZEVEDO; SILVA et al., 2014), evidenciando que o diagnóstico tardio é um problema nacional de saúde pública (CECILIO et al., 2015) e relacionado à elevada mortalidade por câncer nos países em desenvolvimento (KAVANOS, 2006).

Essas disparidades visualizadas nas estatísticas do câncer de mama requerem esforços aprimorados para garantir que todas as mulheres tenham acesso à prevenção de forma adequada, detecção precoce e tratamento (DESANTIS et al., 2011). No entanto, as mulheres não são diagnosticadas com antecedência suficiente, o que resulta em altas taxas de morbidade, com elevados custos sociais associados (JUSTO et al., 2013).

Porém, a investigação sobre as barreiras de acesso e qualidade do diagnóstico e tratamento do câncer de mama é praticamente inexistente nos países de baixa e média renda, onde ela é mais necessária (UNGER- SALDAÑA et al., 2014).

História familiar e fatores reprodutivos

Não diferente de muitas outras doenças, no câncer de mama a história familiar da doença está associada com risco aumentado para seu desenvolvimento. Há grande

heterogeneidade dos riscos absolutos e relativos do câncer da mama associados com a história familiar, dependendo da idade da mulher, da idade no diagnóstico de seu familiar afetado e, da relação genética (TERRY et al., 2015). Porém, essa causa associada à gravidade no momento do diagnóstico, não é bem estabelecida e ainda é considerada escassa na literatura (MELVIN et al., 2016). Ademais, evidências epidemiológicas sugerem que fatores ambientais podem modificar o risco de câncer de mama em mulheres com histórico familiar (TERRY et al., 2015).

Por outro lado, existem dados controversos relacionados à história familiar. Estudo evidencia que, em relação à história familiar do câncer de mama, as mulheres com relação de primeiro grau apresentaram redução de 40% no risco de mortalidade, enquanto que mulheres com relação de segundo grau experimentaram resultados semelhantes aos das mulheres sem história familiar (MALONE et al., 2011). Ainda, estudos não relataram qualquer associação significativa entre os pacientes com história familiar de câncer de mama em relação ao risco de mortalidade (CHANG et al., 2009) (MELVIN et al., 2016). Portanto, uma maior clareza desta associação poderia ajudar na implementação de diretrizes apropriadas ao rastreio, diagnóstico e tratamento do câncer de mama (MELVIN et al., 2016).

De acordo com a literatura, em relação aos fatores reprodutivos, a idade precoce da menarca e menopausa tardia representam aumento do número de ciclos menstruais ao longo da vida e estão associados com o risco aumentado para o desenvolvimento do câncer de mama (COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER, 2012).

No Brasil, mudanças nos padrões reprodutivos como a idade avançada da primeira gestação, baixa paridade e amamentação por curtos períodos configuram importante fator de risco para o câncer de mama, devido à menor possibilidade de intervenções em nível de saúde pública, com destaque em sociedades modernas em que a participação profissional e social das mulheres é cada dia mais elevada (AZEVEDO; SILVA et al., 2014).

Existe também evidência substancial sugerindo que associações entre fatores reprodutivos e câncer de mama variam de acordo com os subtipos de tumor definidos por *status* de receptores hormonais e subtipo molecular (ANDERSON et al., 2014).

1.2.4 Tendência do câncer de mama

A Organização Mundial da Saúde estima que o número de novos casos de câncer de

mama deverá aumentar em cerca de 70% ao longo das próximas duas décadas (WHO, 2015a), sendo necessárias estimativas atuais, tanto em países como em regiões específicas, para implementar estratégias de controle locais da doença (EUROPE PMC FUNDERS GROUP, 2015).

Os estudos de tendência utilizam a taxa de mortalidade ao longo do tempo em diferentes idades e áreas geográficas (LØBERG et al., 2015) sendo um dos indicadores mais importantes para a monitorização do estado de saúde de pacientes com câncer de mama (LI et al., 2015).

Nesse sentido, estudo que avaliou a tendência de mortalidade dos principais tipos de câncer na América Latina destaca que maiores taxas de mortalidade por câncer de mama foram registradas no Uruguai 20/100.000 e na Argentina 19/100.000, enquanto que na América do Norte e Cuba, as taxas foram de 15/100.000. Na maioria dos outros países, as taxas ficaram entre 10 e 13/100.000; apenas Colômbia, México e Equador apresentaram taxas abaixo de 10/100.000. No Brasil, durante a última década, o aumento do câncer de mama registrado foi cerca de 1% (CHATNOUD et al., 2014).

Em um país com as dimensões do Brasil, a distribuição desigual da população e dos serviços de saúde no território representa um desafio a ser enfrentado (OLIVEIRA et al., 2011). Manter o controle do número de novos casos, mortes e sobrevida da doença ao longo do tempo (tendência) pode ajudar os cientistas a entenderem determinadas situações, relacionadas à ocorrência ou não de avanços, ou mesmo se há necessidade de investigações adicionais para o enfrentamento dos desafios, subsidiando propostas relacionadas à melhoria da triagem ou a busca por melhores tratamentos (SEER CANCER STATISTICS FACTSHEETS, 2016).

Nos Estados Unidos a taxa de novos casos de câncer de mama nas mulheres tem sido estável ao longo dos últimos dez anos e, as taxas de mortalidade vêm caindo, em média, 1,9% a cada ano (SEER CANCER STATISTICS FACTSHEETS, 2016). Assim, é amplamente reconhecido que as mortes por câncer de mama nos Estados Unidos diminuíram ao longo das últimas décadas, porém os determinantes desta mudança ainda estão sem maiores explicações (DESANTIS et al., 2014), demonstrando a necessidade de mais pesquisas que esclareçam esses fatos.

Neste sentido, para alocar adequadamente os recursos para prevenção, rastreio, diagnóstico, tratamento, cuidados paliativos e acompanhamento de sua eficácia, é necessário dispor de informações adequadas sobre a presença do câncer em cada país (EUROPE PMC

FUNDERS GROUP, 2015).

1.2.5 Câncer de mama e sobrevida

As taxas de sobrevida do câncer de mama são diferentes no mundo, no norte dos Estados Unidos estas chegam a mais de 80% e em países de baixa renda são inferiores a 40% (OMS, 2015a). Na América Latina, a taxa de sobrevivência ao câncer de mama dificilmente ultrapassa 70% (JUSTO et al., 2013). Essa baixa sobrevida em países não desenvolvidos é mais relacionada à falta de diagnóstico e de programas de rastreio e de tratamento adequados (OMS, 2015a).

Nesse sentido, estudo evidenciou que as taxas de sobrevida para o câncer de mama observadas em países de baixa e média renda em comparação com países de alta renda devem-se ao diagnóstico em estágios mais avançados (UNGER-SALDAÑA et al., 2014).

No Brasil, o aumento das taxas de sobrevida está ocorrendo nos tipos de câncer com maior mortalidade, como os cânceres de mama e próstata. E assim como a mortalidade, a sobrevida tem como objetivo desenhar as tendências da doença para os próximos anos. Nesse contexto, as taxas de mortalidade são de alta relevância para a análise de sobrevida (BRASIL, 2015).

Destacam-se recentemente publicações em relação à sobrevida ao câncer na literatura científica (ALLEMANI et al., 2015; HARLAN; WARREN, 2015). O estudo Vigilância global de sobrevivência de câncer de 1995-2009 realizou a análise de dados individuais de 25.676.887 pacientes de 279 registros de base populacional em 67 países. Os registros brasileiros representaram 80.113 dados de pacientes disponíveis para análise. Para o câncer, os dados disponíveis para análise foram de 5.486.928 mulheres. Para as mulheres diagnosticadas durante 2005-2009, a sobrevida de cinco anos padronizada por idade de câncer de mama foi de 80% ou mais em 34 países ao redor do mundo, sendo menor do que 70% na Malásia (68%) e Índia (60%) e muito baixa na Mongólia (57%) e África do Sul (53%). Entre 1995-1999 e 2005-2009, a sobrevida para o câncer de mama aumentou na América Central e América do Sul, particularmente no Brasil (de 78% para 87%), Colômbia (de 66% para 76%) e Equador (de 69% para 83%). Para América do Norte e Oceania a sobrevida de câncer de mama foi elevada, com um intervalo estreito entre os registros (84 - 89%) (ALLEMANI et al., 2015).

De acordo com os autores do estudo, a maior diversidade das taxas de sobrevivência do câncer pode ser atribuível à desigualdade no acesso aos serviços de diagnóstico e tratamento, entre os países ricos e pobres (ALLEMANI et al., 2015). Porém, apesar dos avanços tecnológicos e de melhora considerável em relação à assistência à mulher com câncer de mama nos últimos anos, a morbidade e a mortalidade pelo câncer de mama ainda são consideradas alarmante no Brasil e no mundo.

1.2.6 Pesquisa de análise espacial

As informações sobre os padrões geográficos e tendências temporais da carga da doença em diferentes escalas regionais são importantes para a concepção, implementação e avaliação de programas de controle do câncer (HERRMANN et al., 2015).

Realizar estudo de doenças a partir de sua localização espacial permite explorar possíveis relações causais, sejam estas relacionadas ao ambiente, à utilização de serviços de saúde ou à análise comportamental dos usuários (SANTOS; MELO, 2011). Analisar a rede de atenção, em função da distância em relação local do atendimento, pode fornecer indicação sobre a qualidade da regionalização feita pelos serviços de referência e as possíveis barreiras de acesso que estão sendo enfrentadas pelos indivíduos na busca de cuidado médico (SKABA et al., 2004).

Os serviços de referência de câncer e os especialistas da área estão concentrados nos grandes centros urbanos e pouco tem sido feito para aproximar oncologistas e infraestrutura adequada daqueles pacientes que não têm acesso a esses grandes centros (STRASSER-WEIPPL et al., 2015). Ainda, para melhores resultados nos programas de rastreamento do câncer de mama, é preciso analisar a utilização dos serviços de saúde, que está ligada a características da oferta e à conduta das pessoas frente à morbidade e aos serviços (SANTOS et al., 2009).

O estudo dessas possíveis barreiras de acesso é escasso e muito necessário nos países em desenvolvimento, onde os atrasos no tratamento do câncer e de outras doenças potencialmente fatais são muito comuns (UNGER-SALDAÑA, 2014).

Assim, para um diagnóstico oportuno e tratamento adequado, é importante levar em consideração outros fatores locais dos municípios, tais como suas características socioeconômicas (TIAN et al., 2011; CAMPBELL et al., 2009), a acessibilidade aos cuidados

de saúde e serviços de diagnóstico (ONITILLO et al., 2014) e comportamento reprodutivo da população (YANG et al., 2006).

1.3 JUSTIFICATIVA

A etiologia do câncer de mama está longe de ser completamente compreendida (SI et al., 2015) trazer uma potencial contribuição da temática para o campo do conhecimento científico é necessário. Dessa forma, estabelecer prioridades para os programas de controle do câncer, os governos devem ter informação suficiente referente ao câncer em seu país (HARLAN; WARREN, 2015)

Estudo incluindo revisão de literatura de 11 países latino-americanos com dados epidemiológicos da Organização Panamericana de Saúde (OPAS) e da Agência Internacional de Investigação de câncer, demonstrou claramente que mais investimentos são necessários nos sistemas de saúde da América Latina para o rastreamento do câncer de mama, o diagnóstico precoce, tratamento acessível e disponível para todas as mulheres (JUSTO et al., 2013).

O Brasil é exemplo de um país que desenvolveu um sistema de saúde pública bem-sucedida, contudo, o Sistema Único de Saúde (SUS) enfrenta uma vasta gama de desafios com relação ao câncer de mama em matéria de pleno acesso, diagnóstico precoce e terapêutica moderna, bem como no tocante à expansão de sua área de cobertura em todo o país (CECÍLIO et al., 2015).

Assim, apesar dos avanços nas políticas públicas de saúde no Brasil, o câncer de mama continua ascendente em relação à incidência e mortalidade, destacando-se como problema ainda a ser solucionado pelas autoridades de saúde do país. Neste sentido, Oliveira et al (2011) relatam que, apesar das neoplasias malignas serem a segunda causa de morte no país, estratégias para seu controle enfrentam problemas que afetam desde os mecanismos de formulação de políticas, até a mobilização da sociedade, incluindo a organização e o desenvolvimento das ações e serviços e de atividades de ensino e pesquisa. Estudos de abordagem socioeconômica e ecológicos, utilizando dados dos registros de câncer nos países em desenvolvimento, podem contribuir para o melhor conhecimento de suas desigualdades em saúde (RIBEIRO; NARDOCCI, 2013).

Novos estudos com foco em padrões epidemiológicos e enfatizando fatores de risco para cada tipo de câncer poderiam esclarecer e sugerir intervenções preventivas, planejamento

em saúde pública e uma tomada de decisão clínica mais efetiva para o câncer (ARAB et al., 2014).

Diante disso, os estudos originados desta tese se justificam por se proporem a ampliar a visão acerca do panorama atual do câncer de mama, a fim de trazer à tona novos elementos relacionados à elevada taxa de mortalidade do câncer de mama, destacando problemas que ainda não foram resolvidos pelas autoridades de saúde.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo geral

- Analisar a tendência temporal da mortalidade geral por câncer de mama no Brasil, regiões e Estados brasileiros.
- Analisar as disparidades socioeconômicas e de acesso relacionadas à mortalidade por câncer de mama em 399 cidades no Estado do Paraná, Brasil.

1.4.2 Objetivos específicos

- Levantar o número de óbitos por câncer de mama no Brasil, nos Estados e suas regiões entre os anos de 1996 a 2013.
- Verificar se o acesso aos serviços de referência para o diagnóstico e tratamento implica na mortalidade por câncer de mama.
- Verificar a associação das variáveis socioeconômicas dos municípios com a taxa mortalidade por câncer de mama no Estado do Paraná.

1.5 REFERÊNCIAS

ALLEMANI, C.; et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). **The Lancet**, v. 385, n. 9972, p. 977–1010, 2015.

ALMASI, Z.; RAFIEMANESH, H.; SALEHINIYA, H. Epidemiology characteristics and trends of incidence and morphology of stomach cancer in iran. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v.16, n.7, 2757-2761, 2015.

AMOORI, N.; MIRZAEI, M.; CHERAGHI, M. Incidence of cancers in Kuzestan province of Iran: Trend from 2004 to 2008. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v.15, n.19, p. 8345-8349, 2014.

ANDERSON, K. N.; SCHWAB, R. B.; MARTINEZ, M. E. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. **Breast Cancer Res Treat**, v.144, v.1, p.1-10, 2014.

ARAB, M.; NOGHABAEI, G. Comparison of Age- Standard Incidence Rate Trends of Gynecologic and Breast Cancer in Iran and Other Countries. **Iranian Journal of Public Health**, v. 43, n.10, p.1372-1379, 2014.

ATRKAR-ROUSHAN, Z.; et al. Trend analysis of gastrointestinal cancer Incidences in Guilan province: comparing rates over 15 years. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v.14, n. 12, p. 7587-7593, 2013.

AYALA, A. L. M . Sobrevida de mulheres com câncer de mama, de uma cidade no sul do Brasil. **Revista Brasileira de Enfermagem**. 2012; v.65, n4, p.566-70, 2012.

AZEVEDO E SILVA, G.; et al. Acesso à detecção precoce do câncer de mama no Sistema Único de Saúde: uma análise a partir dos dados do Sistema de Informações em Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 7, p. 1537-1550, 2014

BENEDETTO, C.; et al. Obesity and female malignancies. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, vol. 29, n.4, p.528-540, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014-2015. **Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro. 2014. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/comnect/tiposdecancer/site/home/mama>. Acesso: 12 nov. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016 – **Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2015. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>>. Acesso em: 4 dez. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. 2015. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2014/brasil_registra_queda_taxa_mortalidade_por_alguns_tipos_cancer>. Acesso em: 11 de fev 2016. INCA, 2015.

CAMPBELL, R. T.; et al. Economic, racial and ethnic disparities in breast cancer in the US: towards a more comprehensive model. **Health Place**, v.15, n.3, p.855-864, 2009.

- Câncer de mama e colo uterino. **Escola Anna Nery**, v.15, n.2. p. 410-416, 2011.
- CECILIO, A.P.; et al. Breast cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, v. 7, p. 43-49, 2015.
- CHANG, E. T.; et al. Family history of breast cancer and all-cause mortality after breast cancer diagnosis in the Breast Cancer Family Registry. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 117, n. 1, p. 167-76, 2009.
- CHATENOUD, L.; et al. Trends in mortality from major cancers in the Americas: 1980–2010. **Annals of Oncology**, v. 25, n.9, p. 1843-53, 2014.
- CHIA, K. S.; et al. Do younger female breast cancer patients have a poorer prognosis? Results from a population-based survival analysis. **Internatonal Journal Cancer**, v.108, n.5, p.761-765, 2004.
- COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. **The Lancet Oncology**, v. 13, n.11, p.1141-1151, 2012.
- DESANTIS, C.; et al. Breast câncer statistics, 2011. **CA: Cancer Journal Clinicians**, v. 61, n.6, p.408–418, 2011.
- DESANTIS, C.; et al. Breast câncer statistics, 2013. **CA: Cancer Journal Clinicians**, v. 64, n.1, p.52–62, 2014.
- DIAB, N.; et al. Impact of race and tumor subtype on second malignancy risk in women with breast câncer. **SpringerPlus**, v.5, n.14, p. , 2016.
- DUTRA, M. C.; et al. Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.31, n.2, p. 54-60, 2009.
- EUROPE PMC FUNDERS GROUP. The Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global Burden of Cancer 2013. **JAMA Oncology**, v1, n. 4, p. 505-527 , 2015.
- FATEH, M.; MOHAMMAD, H. E. Cancer incidence and trend analysis in Shahroud, Iran, 2000-2010. **Iranian Journal Cancer Prevention**, v 6, n.2. p. 85-94, 2013.
- GBD 2013 MORTALITY AND CAUSES OF DEATH COLLABORATORS. Global, regional, and national age-sexspecific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, 385 n. 9963, p.117-171, 2015.
- GHANADI, K.; et al. Characteristics of Colorectal Cancer in Khorramabad, Iran during 2013. **Middle East journal of digestive diseases**, v.6, n. 2, p. 81-86, 2014.
- GONZAGA, C.M.; et al. Temporal trends in female breast cancer mortality in Brazil and correlations with social inequalities: ecological time-series study. **BMC Public Health**, v. 15, n. 1, p. 96, 2015.

HARLAN, L. C.; WARREN, J. L. Global survival patterns: potential for cancer control. **The Lancet**, v. 385, no, p. 926-928, 2015.

HERRMANN, C.; et al. 40 years of progress in female cancer death risk: a Bayesian spatio-temporal mapping analysis in Switzerland. **BMC Cancer**, v. 15, n. 666, p.1660-1668, 2015.

IARC. INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH CANCER, World Health Organization. **GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012**. 2012. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr>>. Acesso em: 2 out. 2015.

INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH CANCER, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Cancer report 2008**. Lyon, França. Disponível em: http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf. Acesso em: 20 jan 2016.

JEMAL, A.; et al. Global Cancer Statistics. **CA Cancer Journal Clinicians**, v.61, n. 2, p. 69-90, 2011.

JUSTOS N.; et al. A Review of Breast Cancer Care and Outcomes in Latin America. **The Oncologist**, v.18, n.3, p. 248-256, 2013.

KAMINENI, A.; et al. Body mass index, tumor characteristics, and prognosis following diagnosis of early stage breast cancer in a mammographically-screened population. **Cancer Causes Control**, v.24, n.2, p. 305-312, 2013.

KAVANOS P. The rising burden of cancer in the developing world. **Ann Oncol**, v.17, suppl 8, p.15-23, 2006.

KEYGHOBADI N.; et al. Epidemiology and Trend of Cancers in the Province of Kerman: Southeast of Iran. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v.16, n. 4, p.1409-1413, 2015.

KNAUL, F.; ARREOLA-ORNELAS, H.; MÉNDEZ, O. **Distribución por edad del CaMa en países en vías de desarrollo: Introducción a los datos de GLOBOCAN 2008**. Disponível em: <http://www.scribd.com/doc/91316254/Breast-cancer-onset-age-distribution-in-developing-countries-Global-and-regional-patterns-of-age-at-onset-and-mortality-180811>. Acesso 1 Nov. 2015.

KNAUL, F.; et al. Breast cancer: Why link early detection to reproductive health interventions in developing countries? **Salud Pública de México**, v.51, suppl 2, p. 220-227, 2009.

LI, C.; YU, C.; WANG, P. An age-period-cohort analysis of female breast cancer mortality from 1990–2009 in China. **International Journal for Equity in Health**, v. 14, n.76, 2015.

LØBERG, M.; et al. Benefits and harms of mammography screening. **Breast Cancer Research**, v.17, n.1, p. 63, 2015.

LOZANO, R.; et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups

in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v, 380, n.9859, p. 2095–2128, 2012.

MALONE, K. E.; et al. Family history of breast cancer in relation to tumor characteristics and mortality in a population-based study of young women with invasive breast cancer. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev**, v. 20, n.12, p. 2560-2571, 2011.

MATHEW, A.; et al. Temporal Trends and Future Prediction of Breast Cancer Incidence Across Age Groups in Trivandrum, South India. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, vol. 17, n. 6, p. 2895-2899, 2016.

MELVIN, J. C.; et al. Family history of breast cancer and its association with disease severity and mortality. **Cancer Medicine**, v. 5, n. 5, p.942-949, 2016.

MORADPOUR, F.; FATEMI, Z. Estimation of the projections of the incidence rates, mortality and prevalence due to common cancer site in Isfahan, Iran. **Asian pacific journal of cancer prevention**, 14, 3581-5, 2013.

MORAES, A. B.; et al. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.22, n.10, p.2219-2228, 2006.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Defining cancer**. 2014. Disponível: <http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>. Acesso em: set. 2015.

NORAT, T.; et al. European Code against Cancer 4th edition: Diet and cancer. **The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection, and Prevention**, v. 39 Suppl 1, S56-S66, 2015.

NG C. J.; et al. Relationships between cancer pattern, country income and geographical region in Asia. **BMC Cancer**, v.15, p.613, 2015.

OLIVEIRA, E. X. G.; et al. Acesso à assistência oncológica: mapeamento dos fluxos origem-destino das internações e dos atendimentos ambulatoriais. O caso do câncer de mama. **Cadernos de Saúde Pública**, v.27, n.2, p. 317-326, 2011.

ONITILO A. A.; et al. Geographical and seasonal barriers to mammography services and breast cancer stage at diagnosis. **Rural Remote Health**, v.14, n. 3, p.2738, 2014.

PINHEIRO, A. B.; et al. Câncer de Mama em Mulheres Jovens: Análise de 12.689 casos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.59, n3, p. 351-359, 2013.

RADZISZEWSKA, A. U.; et al. The incidence of breast câncer in population of young women from Podkarpackie province in 2002-2011. **Contemporary oncology (Pozn)**, v.20, n. 2, p.176-184, 2016.

RIBEIRO, A. A.; NARDOCCI, A. C. Desigualdades socioeconômicas na incidência e mortalidade por câncer: revisão de estudos ecológicos, 1998-2008. **Saúde e Sociedade**, v.22, n.3, p.878-891, 2013.

RIBNIKAR, D.; et al. Breast cancer under age 40: a different approach. **Current Treatment**

Options in Oncology, v,16, n. 4, p. 334-338, 2015.

ROHANI-RASAF, M.; et al. Correlation of cancer incidence with diet, smoking and socio-economic position across 22 districts of Tehran in 2008. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v.14, n.3, 1669-1676, 2013.

SANTOS RS, MELO ECP. Mortalidade e assistência oncológica no rio de janeiro: câncer de mama e colo uterino. *Esc Anna Nery (impr.)* 2011, 15 (2): 410-416.

SANTOS, R.S.; ZAPONNI, A. L. B.; MELO, E. C. Análise espacial da mortalidade do câncer de mama e colo de útero no Brasil em 2004. **Revista de Pesquisa: cuidado é fundamental**, v.1, n.2, p. 210-216, 2009.

SCHNEIDER, I. J. C.; D'ORSI, E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v, 25, n. 6, p.1285-1296, 2009.

SEER CANCER STATISTICS FACTSHEETS: câncer de mama feminino. **National Cancer Institute**. Bethesda, MD. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Acesso em: 2 abr. 2016.

SEER CANCER STATISTICS FACTSHEETS: **Female Breast Cancer**. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Acesso em: 2 abr. 2016.

SI, W.; et al. Epidemiological and Clinicopathological Trends of Breast Cancer in Chinese Patients During 1993 to 2013. A Retrospective Study. **Medicine**, v. 94, n. 26: e820, 2015.

SIEGEL, R.; et al. Cancer statistics, 2014. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v.65, n. 1, p.9- 29, 2015.

SIEGEL, R.; et al. Cancer statistics, 2014. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v.64, n. 1, p.9- 29, 2014.

SKABA, D. A.; et al. Geoprocessamento dos dados da saúde: o tratamento dos endereços. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 20, N.6, p. 1753-56, 2004.

STRASSER-WEIPPL, K.; et al. Progress and remaining challenges for cancer control in Latin America and the Caribbean. **The Lancet Oncology**, v.16, n.14, p. 1405-1438, 2015.

SUH, M.; et al. Trends in Cancer Screening Rates among Korean Men and Women: Results of the Korean National Cancer Screening Survey, 2004-2013. **Cancer Research and Treatment**, v. 48, n.1, p. 1-10, 2015.

TAHERI, N. S.; et al. Epidemiological pattern of breast cancer in Iranian women: is there an ethnic disparity. **Asian Pacific journal of cancer prevention**, v.13, n. 9, p. 4517-20, 2012.

TERRY, M. B.; et al. Cohort Profile: The Breast Cancer Prospective Family Study Cohort (ProF-SC). **International Journal Epidemiology**, v. 45, n. 3, p. 683-92, 2015.

TIAN, N.; Wilson, J.G.; Zhan, F.B. Spatial association of racial/ethnic disparities between

late-stage diagnosis and mortality for female breast cancer: where to intervene? **International Journal Health Geographics**, v.10, n.24, 2011.

TUMAS, N.; et al. Tendencias de mortalidad por cáncer de mama en Córdoba, Argentina, 1986–2011: algunas interpretaciones sociohistóricas. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v.37, n.(4/5), p. 330-336, 2015.

UNGER-SALDAÑA, K. Challenges to the early diagnosis and treatment of breast cancer in developing countries. **World Journal Clinical Oncology**, v.5, n.3, p. 465-77, 2014.

VILLARREAL-GARZA, C.; et al. Breast Cancer in Young Women in Latin America: An Unmet, Growing Burden. **Oncologist**. **The Oncologist**, v.18, n.12, p.1298-306, 2013.

WCRF/AICR. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. **Policy and Action for Cancer Prevention**. Food, Nutrition, and Physical Activity: a Global Perspective. Washington DC: AICR; 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**. Fact sheet N°297. Updated February 2015 (a). Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em: 2 ago. 2015.

YANG, R.C.; MILLS, P.K.; DODGE, J.L. Cancer screening, reproductive history, socioeconomic status, and anticipated cancer-related behavior among Hmong adults. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 7, n.1, p.79-85, 2006.

YAO, Y.; et al. Breast cancer in 30-year-old or younger patients: clinicopathologic characteristics and prognosis. **World Journal of Surgical Oncology**, v.13, n.38, 2015.

YOULDEN, D. R.; et al. Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia-Pacific region. **Cancer Biology & Medicine**, v.11, n. 2, p.101-115, 2014.

ZEINALZADEH, A. H.; et al. Pattern of age distribution of different cancers in East Azerbaijan province, Iran. **J Kerman Univ Medical Sciences**, 19, p. 308-386, 2012.

ZENG, H. M.; et al. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study. **International Journal Cancer**, v. 136, n.8, p.1921-1930, 2015.

ZOLFAGHARI, M.; et al. The Life Style Risk Factors of Tehran Citizens Associated with Cancer Prevention. **Journal of Shahid Sadoughi University Medical Sciences**, v.21, n.1, p.28-36, 2013.

CAPÍTULO II

2.1 Artigo 1: “Aumento da mortalidade por câncer de mama em mulheres jovens: análise de tendência no Brasil”

(Artigo publicado na Revista Plos One - impact factor: 3,057)

RESEARCH ARTICLE

The Rise in Mortality from Breast Cancer in Young Women: Trend Analysis in Brazil

Sheila Cristina Rocha-Brischillari^{1,2,3,4,5}, Rosana Rosseto de Oliveira^{2,3,4,5}, Luciano Andrade^{3,4,5}, Adriano Brischillari^{2,3,4,5}, Angela Andreia França Gravena^{1,2,3,4,5}, Maria Dalva de Barros Carvalho^{4,5}, Sandra Marisa Peloso^{5,4,3,2,1}

1 Health Science Center, State University of Maringá, Maringá, Paraná, Brazil, **2** Department of Nursing, State University of Maringá, Maringá, Paraná, Brazil, **3** Department of Medicine, State University of Maringá, Maringá, Paraná, Brazil, **4** Department of Post Graduate in Health Science, State University of Maringá, Maringá, Paraná, Brazil, **5** Department of Post Graduate in Health Science and Nursing, State University of Maringá, Maringá, Paraná, Brazil

© These authors contributed equally to this work.

✉a Current address: Department of Health Science, State University of Maringá, Maringá, Paraná, Brazil

✉b Current address: Department of Nursing, State University of Maringá, Maringá, Paraná, Brazil

‡ These authors also contributed equally to this work.

* sheila.brischillari@gmail.com


 OPEN ACCESS

Citation: Rocha-Brischillari SC, Oliveira RRd, Andrade L, Brischillari A, Gravena AAF, Carvalho MDdB, et al. (2017) The Rise in Mortality from Breast Cancer in Young Women: Trend Analysis in Brazil. *PLoS ONE* 12(1): e0168950. doi:10.1371/journal.pone.0168950

Editor: Amir Ahmad, University of South Alabama Mitchell Cancer Institute, UNITED STATES

Received: August 26, 2016

Accepted: December 8, 2016

Published: January 3, 2017

Copyright: © 2017 Rocha-Brischillari et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Introduction

Breast cancer is the most common cause of cancer death among women.

Objective

The objective of this study was to analyze time trends in overall mortality from breast cancer in Brazil, Brazilian regions and States.

Methods

This is an exploratory study, of the time series of deaths from breast cancer contained in the Mortality Information System (SIM), of women living in Brazil, Brazilian regions and States, from 1996 to 2013. For the trend analysis, the polynomial regression model was used, and a significant trend was considered when the estimated model obtained a p value <0.05 .

Results

There was a tendency of increased mortality from breast cancer in Brazilian women (average increase of 0.18 per year; $p < 0.001$), with regional differences, particularly in the age group 20–49 years (0.07 per year; $p < 0.001$). The age group 50–69 years remained constant but had high average rates (37.14).

Conclusion

More effective planning is needed to focus on the different scenarios of the Brazilian regions. Screening strategies for the incidence and mortality from breast cancer must also be rethought according to age group in the country.

Introduction

Breast cancer is a public health problem and is classified as the most common type of cancer among women. It is predicted that by 2020, breast cancer will be diagnosed in more than 1.97 million women worldwide, and 622,000 will die from this disease [1]. In Brazil, according to the National Cancer Institute (INCA), the number of new cases of breast cancer expected in 2016 is 57,960, accounting for 28.1% of all types of cancer in women [2]; and in 2013, the mortality was 14,206 women [3].

Although breast cancer still remains high in developed countries, there is a shift in the global distribution of cases, pointing out that breast cancer continues to emerge as a major health problem for women in Asia, Africa and South America [4] due to the growth and aging of the global population, as well as risk factors such as smoking, obesity and eating habits [5].

In Latin American countries, the mortality from cancer is in general, approximately twofold higher than it is in the more developed countries [6] and the incidence and mortality are likely to continuously increase in the coming decades [7], because of unprepared health systems to meet this grievance [8].

Brazil has a total area of approximately 8.5 million square kilometers, representing 47% of South America. With the current estimated population of 206 million [9], it is the fifth most populous country on the planet. Considering its size and the disparities found among the regions of the country, the death rates may vary between regions [10] depending on the distribution by age, sex, location and economic situation [7]. To date, the context of Brazilian disparity has been discussed frequently, limiting further understanding of the impact of the disease [11,12], because knowing the cancer patterns in different populations is crucial to guide prevention efforts [8].

The mortality rate is one of the most important indicators for monitoring the health of patients with breast cancer [13], and trend analysis is a technique that aims to identify a pattern of changes or trends in several observations [14], both in countries and in specific regions, to inform local control strategies of the disease [5]. In this way, it aims to assume that the growth or decrease in cancer mortality has direct implications for the health assessment and may influence the review of prevention and control strategies [15] of cities, States or countries.

In this context, the aim of this study was to analyze the time trends in mortality from breast cancer in Brazil, regions and States. The analysis of timing trends contributes to gather epidemiological data that can be used to guide research and intervention programs of the early investigation of cancer determining factors. [5], reinforcing the potential of the health system for the early diagnosis and appropriate treatment of cancer [16], in the different regions of a country of continental dimensions such as Brazil.

Methods

This is an exploratory study of the time series of deaths from breast cancer listed in the Mortality Information System (SIM), of women living in Brazil, Brazilian regions and States in the period 1996–2013.

We chose to perform the analysis using data 1996, the year in which the Mortality Information System started to record the causes of death according to the rules of the tenth revision of the International Classification of Diseases and Related Health Problems Statistics (ICD 10).

For the calculation of the mortality rates of breast cancer, the ratio was determined between the number of deaths from breast cancer in women and the female population in that year and location, obtained from the demographic information Census 2000, 2010 and estimates, multiplied by 100,000. Files with the mortality data were extracted from the Department of the Unified Health System (DATASUS) [17]. The female breast cancer mortality rates were further

analyzed based on age groups: 20–49 years and 50–69 years. The choice to work with only women up to age 69 years was to prevent deaths due to other causes that could lead to false-positive results for mortality from this breast cancer.

For the trend analysis, the polynomial regression model was used in which the breast cancer rates were considered as dependent variables (y) and the years of study as an independent variable (x). The variable “year” was transformed into a year-centralized variable ($x-2003$), and the series were smoothed using a three-point moving average.

The polynomial regression models were tested as linear ($y = \beta_0 + \beta_1 x_1$), quadratic ($y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2$) and cubic ($y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3$), considering the significant trend that the estimated model obtained a p value < 0.05 . To choose the best model, analysis of scatter-plots, the value of the coefficient of determination (r^2) and residual analysis (real homoscedasticity assumption) were considered. When all of the criteria were significant for more than one model and the coefficient of determination was similar, the simplest model was chosen. Analyses were performed using SPSS software, version 20.1.

The cartographic basis of Brazil with States boundaries is publicly available online in shapefile (SHP) at the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) website. Choropleth maps were built to demonstrate the timeline distribution of the general mortality rates of breast cancer by age group among the Brazilian States. All of the figures were constructed using QGIS version 2.8 [18]. The spatial distribution of the breast cancer rates was presented in intervals, from the maximum to minimum rates, and the maps were depicted in green scales, setting the lighter colors for lower rates and darker colors for higher rates.

The research was approved by the Standing Committee on Ethics in Research of the State University of West Paraná—UNIOESTE (process number 1310870/2015). The data were obtained from public databases (<http://datasus.saude.gov.br/>).

Results

In total, 134,870 deaths from breast cancer were analysed from 1996 to 2013 in Brazilian women who were aged 20 to 69 years, white (57.25%), and married (49.96%), and who had an education less than eight years (38.3%). In 1996, the mortality rate from breast cancer in Brazil was 12.1, rising to 15.7 in 2013. Regarding the Brazilian regions, the Midwest and Northeast stood out increasing from 7.9 and 6.7 in 1996 to 14.5 and 13.0 in 2013, respectively (Fig 1).

Breast cancer mortality in Brazil over three time periods (1996–1998, 2003–2005 and 2011–2013) indicated in (Fig 2). The mortality remained high throughout the period.

The polynomial regression analysis showed an increasing trend of mortality from breast cancer in Brazil (increase of 0.18 each year; $r^2 = 0.92$), as well as in the Brazilian regions where the highest average rates were found in the South (16.40) and Southeast (16.27). However the Northeast had the highest average increase (0.40 per year; $r^2 = 0.97$) (Table 1).

Regarding the States of North, Rondônia had the highest average (6.98), and Amapá had the highest annual average increase (0.34, $r^2 = 0.78$); however, no significant trend was found in the States of Acre and Roraima (constant $-$; $p = 0.185$ and $p = 0.128$, respectively). In the Northeast, the State of Ceará had the highest average rate (11.4), and the State of Piauí presented the highest annual average increase among all Brazilian States (0.64, $r^2 = 0.99$). In the Southeast, Rio de Janeiro stood out, with an average rate of 21.35 per 100,000 women and the State of Espírito Santo had the highest annual average increase (0.43, $r^2 = 0.79$). It also showed that the State of São Paulo had a decrease in the year 2007, followed by an increase (-0.05 per year; $r^2 = 0.25$). In the South region, the State of Rio Grande do Sul had the highest average rate for the period (19.48), and Paraná had the highest annual average increase (0.24, $r^2 = 0.94$). In the Midwest, the Federal District had the highest average rate for the period (13.61),

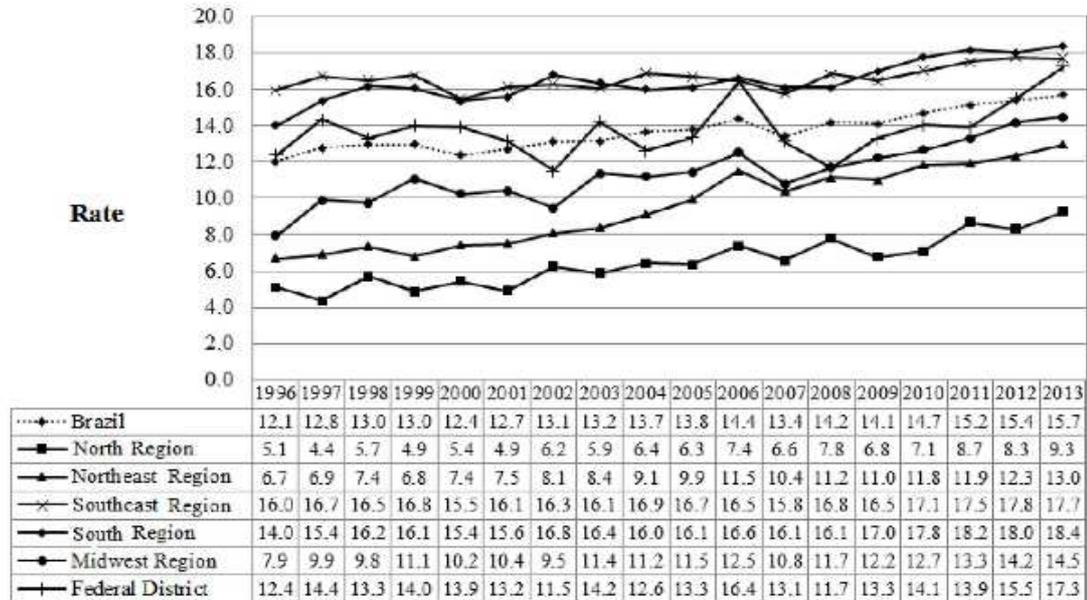


Fig 1. Mortality rate for breast cancer in women, according to place of residence, 1996–2013. (A) Presentation of mortality rate for breast cancer in Brazil and large regions along time period of eighteen years.

doi:10.1371/journal.pone.0168950.g001

but no significant trend was found (constant; $p = 0.121$), and Mato Grosso do Sul had the highest annual average increase (0.38 ; $r^2 = 0.70$) (Table 1).

Regarding age, in Brazil, there was a trend of increased mortality from breast cancer in women 20–49 years. The age group 50–69 years remained constant, but with high average rates. All of the regions showed an increasing trend in women 20–49 years, with the largest increase in the Northeast (0.19 , $r^2 = 0.97$) and higher average rates in the Southeast and South (7.64 and 7.40 , respectively). Regarding the States, in the North, the highest average was in Rondônia (4.04), and the highest average annual increase was in the Tocantins (0.22 , $r^2 = 0.60$). In the Northeast, the highest rate was in Pernambuco (6.52), and the highest average annual increase was in Paraíba (0.88 , $r^2 = 0.93$). In the Southeast the highest rate was in Rio de Janeiro (10.23), which showed a steady trend ($p = 0.230$), and the highest average annual increase was in the Espírito Santo (0.17 , $r^2 = 0.60$). In the South the highest rate was in Rio Grande do Sul (8.34), and the highest average annual increase was in Paraná (0.06 , $r^2 = 0.38$) and Rio Grande do Sul (0.06 , $r^2 = 0.42$). In the Central West region, the State of Mato Grosso do Sul stood out, with the highest rate and average annual increase in the region (7.05 ; 0.11 , $r^2 = 0.69$) (Table 2).

The breast cancer mortality trends in Brazil in the age group 50–69 years remained constant ($p = 0.05$). In Brazilian regions, the North, Northeast and Midwest showed a growing trend for women 50–69 years, with the highest increase in the Northeast (1.02 , $r^2 = 0.94$). In the Southeast, despite having the highest average rate for the period (34.35), there was a decreasing trend (-0.39 per year). In the South, the rates remained constant ($p = 0.439$).

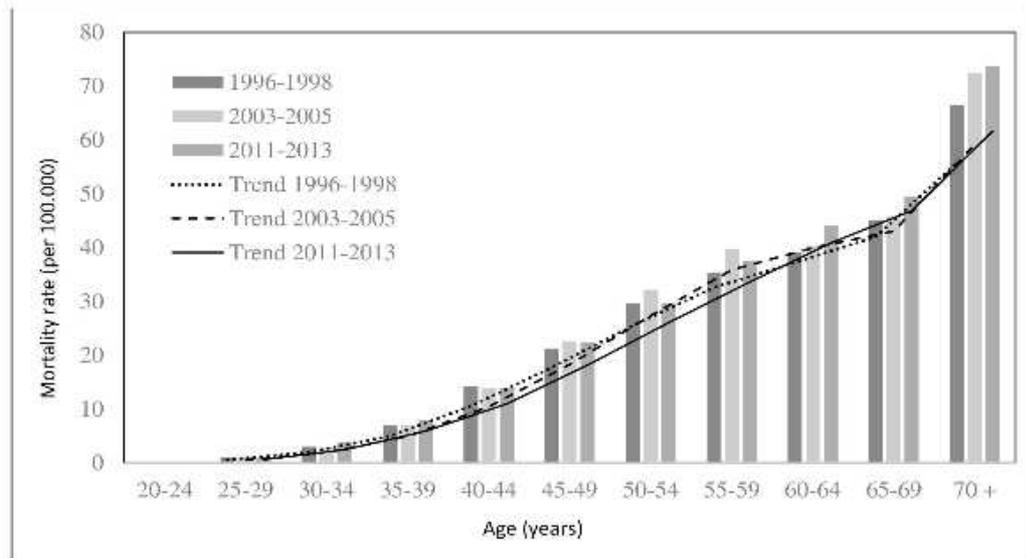


Fig 2. Breast cancer mortality in Brazil across age groups over three time periods. (A) The data of mortality from the evolution of breast cancer in Brazil were assembled by age group along three time periods.

doi:10.1371/journal.pone.0168950.g002

Regarding the States in the North, the highest average (23.62) and highest average annual increase occurred in Rondônia (0.77, $r^2 = 0.62$). In the Northeast, the highest average was in Pernambuco (34.18), and the highest annual average increase in Ceará (2.25, $r^2 = 0.87$). In the Southeast, the highest average was in Rio de Janeiro (53.96) and the highest annual average increase was in the Espírito Santo (0.81, $r^2 = 0.55$). However, in the States of São Paulo and Rio de Janeiro, there was a decrease in the death rates from breast cancer in 50 to 69 year old women (-0.77 and -0.30, respectively). In the South, the highest average was in Rio Grande do Sul (49.20) but with a greater annual decrease (-0.32). In the Midwest, the highest average was in the Federal District (46.04), with no significant trend, and the highest annual average increase occurred in Mato Grosso do Sul (0.08, $r^2 = 0.73$) (Table 2).

After visual inspection, it was observed that the highest rates were found in the last three years, indicating the increase in mortality from breast cancer in the country. It is clear that the regions and States that previously had low mortality from breast cancer in women had a significant increase (Fig 3).

Discussion

Mortality distribution studies for breast neoplasias by time trends, based on regional disparities in Brazil, are still scarce despite being essential to the understanding of the disease. This study showed the increasing trend of mortality from breast cancer in women in Brazil, especially among young women, with variations in the five regions of the country and among the

Table 1. Trend models of mortality rates from breast cancer. Brazil, 1996–2013.

Local	Model	R ²	p	Trend [†]
Brazil	y = 13.60+0.18x	0.92	<0.001	↑
North Region	y = 6.34+0.23x	0.95	<0.001	↑
Acre	y = 4.59+0.13x	0.12	0.185	-
Amazonas	y = 5.79+0.17x+0.05x ²	0.94	<0.001	↓/↑
Roraima	y = 6.40+0.16x	0.16	0.128	-
Pará	y = 6.28+0.21x	0.87	<0.001	↑
Amapá	y = 5.23–0.34x–0.02x ² +0.01x ³	0.78	<0.001	↑/↓/↑
Rondônia	y = 6.98+0.32x	0.74	<0.001	↑
Tocantins	y = 6.01+0.34x	0.74	<0.001	↑
Northeast Region	y = 9.28+0.40x	0.97	<0.001	↑
Maranhão	y = 4.61+0.37x	0.93	<0.001	↑
Piauí	y = 7.70+0.64x	0.99	<0.001	↑
Ceará	y = 11.04+0.36x	0.91	<0.001	↑
Rio Grande do Norte	y = 9.42+0.40x	0.85	<0.001	↑
Paraíba	y = 8.32+0.56x	0.89	<0.001	↑
Pernambuco	y = 13.01+0.33x	0.83	<0.001	↑
Bahia	y = 8.47+0.38x	0.96	<0.001	↑
Alagoas	y = 7.85+0.47x	0.96	<0.001	↑
Sergipe	y = 10.25+0.57x	0.97	<0.001	↑
Southeast Region	y = 16.27+0.06x+0.01x³	0.78	<0.001	↓/↑
Minas Gerais	y = 11.55+0.23x	0.83	<0.001	↑
Espírito Santo	y = 12.38+0.43x	0.79	<0.001	↑
Rio de Janeiro	y = 21.35+0.27x+0.02x ² –0.004x ³	0.75	<0.001	↓/↑
São Paulo	y = 17.08–0.05x	0.25	0.047	↓/↑
South Region	y = 16.40+16x	0.79	<0.001	↑
Paraná	y = 14.37+0.24x	0.94	<0.001	↑
Santa Catarina	y = 13.96+0.22x	0.71	<0.001	↑
Rio Grande do Sul	y = 19.48+0.07x	0.40	0.009	↑
Midwest Region	y = 11.24+0.25x	0.90	<0.001	↑
Mato Grosso do Sul	y = 13.00+0.38x	0.70	<0.001	↑
Mato Grosso	y = 8.81+0.32x	0.75	<0.001	↑
Goiás	y = 10.59+0.26x	0.87	<0.001	↑
Federal District	y = 13.61+0.06x	0.16	0.121	-

† ↑ Increment; ↓ Decrescent; - Constant; ↓/↑ Increment/Decrescent; ↓/↓ Decrescent/Increment; ↑/↓/↑ Increment/Decrescent/Increment.

doi:10.1371/journal.pone.0168950.t001

Brazilian States. Mortality from breast cancer among women 20–49 years showed a significant upward trend, while the rates of those 50 and 69 years remained constant but high.

The incidence of cancer is increasing in developing countries [4]. In this study, of the five Brazilian regions, two stood out with a more significant annual average increase in mortality from breast cancer (Northeast and Midwest), corroborating data that have been previously described in the national literature from 1980 to 2009 [12]. For other regions, contradictory data were found in a Brazilian study with decreasing rates for the Southeast and stable rates for the South [19]. Another research has shown compliance with the present study of stabilization in the Southeast, with conflicting results for the South region, which showed a decrease [12].

The variation in the breast cancer mortality rates in the country may have a direct relationship with an early diagnosis and timely treatment, with significant differences in the clinical

Table 2. Trend models of the mortality rates from breast cancer according to age, Brazil, 1996–2013.

Local	20–49 years				50–69 years			
	Model	R ²	p	Trend ⁻	Model	R ²	p	Trend ⁻
Brazil	$y = 6.55 + 0.07x$	0.91	<0.001	↑	$y = 37.14x$	0.25	0.055	-
North Region	$y = 3.53 + 0.12x$	0.90	<0.001	↑	$y = 19.43 + 0.60x$	0.92	<0.001	↑
Acre	$y = 2.58 + 0.08x$	0.10	0.238	-	$y = 14.23 + 0.22x$	0.05	0.396	-
Amazonas	$y = 3.21 + 0.08x + 0.03x^2$	0.88	<0.001	↑	$y = 19.57 + 0.46x + 0.15x^2$	0.79	<0.001	↑/↓
Roraima	$y = 3.40 + 0.13x$	0.23	0.059	-	$y = 24.14 - 0.11x$	0.004	0.816	-
Pará	$y = 3.49 + 0.10x$	0.80	<0.001	↑	$y = 18.67 + 0.61x$	0.73	<0.001	↑
Amapá	$y = 2.89 + 0.12x$	0.45	0.005	-	$y = 16.55 + 0.38x$	0.05	0.410	-
Rondônia	$y = 4.04 + 0.18x$	0.63	<0.001	↑	$y = 23.62 + 0.77x - 0.11x^2$	0.62	0.001	↑/↓
Tocantins	$y = 3.32 + 0.22x$	0.60	<0.001	↑	$y = 17.23 + 0.72x$	0.62	<0.001	↑
Northeast Region	$y = 4.87 + 0.19x$	0.97	<0.001	↑	$y = 24.42 + 1.02x$	0.94	<0.001	↑
Maranhão	$y = 2.74 + 0.22x$	0.92	<0.001	↑	$y = 11.63 + 0.94x$	0.91	<0.001	↑
Piauí	$y = 4.29 + 0.30x$	0.96	<0.001	↑	$y = 19.04 + 1.66x$	0.97	<0.001	↑
Ceará	$y = 5.69 + 0.17x$	0.83	<0.001	↑	$y = 28.98 + 0.88x$	0.87	<0.001	↑
Rio Grande do Norte	$y = 4.43 + 0.16x$	0.65	<0.001	↑	$y = 24.77 + 2.25x - 0.10x^2 - 0.03x^3$	0.96	<0.001	↑
Paraíba	$y = 4.12 + 0.88x$	0.93	<0.001	↑	$y = 21.11 + 1.34x$	0.81	<0.001	↑
Pernambuco	$y = 6.52 + 0.08x$	0.45	0.004	↑	$y = 34.18 + 0.95x$	0.79	<0.001	↑
Bahia	$y = 4.59 + 0.20x$	0.96	<0.001	↑	$y = 22.05 + 0.86x$	0.95	<0.001	↑
Alagoas	$y = 4.39 + 0.26x$	0.95	<0.001	↑	$y = 20.58 + 1.13x$	0.94	<0.001	↑
Sergipe	$y = 5.76 + 0.31x$	0.86	<0.001	↑	$y = 27.17 + 1.36x$	0.92	<0.001	↑
Southeast Region	$y = 7.64 + 0.01x + 0.01x^2$	0.72	<0.001	↑/↓	$y = 44.35 - 0.39x$	0.63	<0.001	↓
Minas Gerais	$y = 5.30 + 0.11 + 0.01x^2$	0.96	<0.001	↑/↓	$y = 30.63 + 0.21x$	0.36	0.014	↑
Espírito Santo	$y = 6.41 + 0.17x$	0.60	0.001	↑	$y = 33.46 + 0.81x$	0.55	0.001	↑
Rio de Janeiro	$y = 10.23 + 0.02x$	0.10	0.230	-	$y = 53.96 - 0.30x$	0.49	0.003	↓
São Paulo	$y = 7.88 - 0.04x$	0.64	<0.001	↓	$y = 47.24 - 0.77x$	0.80	<0.001	↓
South Region	$y = 7.40 + 0.004x + 0.01x^2$	0.66	0.001	↑/↓	$y = 43.10 - 0.07x$	0.04	0.439	-
Paraná	$y = 7.08 + 0.06x$	0.38	0.011	↑	$y = 39.90 - 0.06x$	0.66	<0.001	↑/↓
Santa Catarina	$y = 6.65 + 0.04x + 0.02x^2$	0.76	<0.001	↑/↓	$y = 37.27 + 0.13x$	0.10	0.223	-
Rio Grande do Sul	$y = 8.34 - 0.06x + 0.01x^2$	0.42	0.011	↑/↓	$y = 49.20 - 0.32x$	0.45	0.005	-
Midwest Region	$y = 5.79 + 0.07x$	0.62	<0.001	↑	$y = 33.71 + 0.46x$	0.60	0.001	↑
Mato Grosso do Sul	$y = 7.05 + 0.11x - 0.03x^2$	0.69	<0.001	↑/↓	$y = 41.34 + 1.08x - 0.20x^2$	0.73	<0.001	↑/↓
Mato Grosso	$y = 5.02 + 0.11x$	0.25	<0.047	↑/↓	$y = 25.88 + 0.79x$	0.92	<0.047	↑
Goiás	$y = 5.45 + 10x$	0.79	<0.001	↑	$y = 30.79 + 0.43x$	0.62	<0.001	↑
Federal District	$y = 6.70 - 0.05x$	0.19	0.087	-	$y = 46.04 - 0.34x$	0.13	0.169	-

↑ Increment; ↓ Decrement; - Constant; ↑/↓ Increment/Decrement; ↓/↑ Decrement/Increment; ↑/↓/↑ Increment/Decrement/Increment.

doi:10.1371/journal.pone.0168950.t002

stage at diagnosis among patients seen by the public health system in relation to private health insurance [20], as well as behavioral and lifestyle influences [21], especially because of differences in risk factors [22, 23]. One hypothesis for regional variation found in the breast cancer mortality rates in Brazilian women may still be related to the lack of available resources for treatment in less developed States or the inaccessibility of most of the population to the treatment [11]. Brazil is a country of continental dimensions, with wide regional and social inequalities [24], and differences also noted in the health sector through different health indicators between Brazilian regions and States.

A recent study in the West Bank also showed regional variations in cancer mortality due to differences in social and cultural environments, including lifestyle and race, as well as

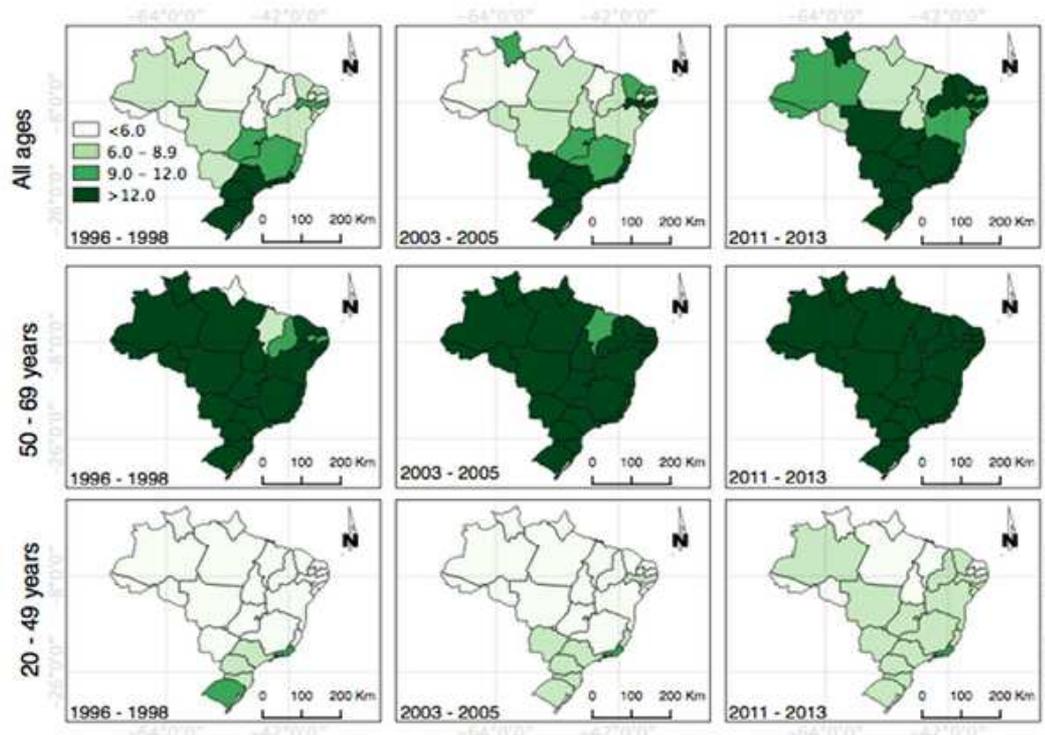


Fig 3. Distribution of the mortality rates from breast cancer in the Brazilian States. (A) Represents the thematic map of Brazil by regions and States and shows the distribution of the general mortality rates and age groups 20–49 years and 50–69 years in three-year periods (1996–1998, 2003–2005 and 2011–2013).

doi:10.1371/journal.pone.0168950.g003

variations in access to health services [25]. However, there are few publications that discuss issues of inequality in relation to the implementation of preventive practices based on regional characteristics [26].

A single Brazilian study that analyzed the trend of breast cancer to assess its association with social inequalities showed reductions in the rates in the more developed States, possibly reflecting better health care [11]. However, there are various factors that may contribute more to the increase or decrease in breast cancer than social inequality, especially in a country of large territorial extension.

A temporal trend study of mortality from breast cancer in the Northeast of Brazil found a strong upward trend with large developments in rates until 2030, making the structuring of promotion, surveillance and health care essential for this disease in this region [27]. As shown in this study, the Northeast and Midwest regions, which are economically disadvantaged, previously had a lower level of mortality from breast cancer in the country but had an abrupt

increase and could negatively impact the number of deaths from this cause in the country in a few years.

By contrast, greater access to mammography and specialized treatment services seems to benefit women diagnosed at the early stages of the disease and may be associated with reduction in death rates from breast cancer in the Southeast and South [28], which could explain the stabilization in the Southeast, especially in the State of São Paulo, but not confirmed data in the present study, for the South.

Despite the efforts to reduce the disparities in cancer treatment, significant barriers persist in Latin American countries [6]. There is a need for a national dialogue on regional disparities and the implementation of equal access and use of a quality treatment for cancer, with early detection, genetic and genomics research, molecular subtyping of breast cancer, sensitizing specific actions and appropriate therapy [29]. It must be considered that developing countries such as Brazil are subjected to serious problems in access to health services, diagnosis and modern treatments [30], which contributes to the increased mortality rates from breast cancer between regions and States.

In Brazil, factors that deserve attention are the changes in reproductive factors in recent decades, with the increase in nulliparous women, a low fertility rate and the postponement of pregnancy to an older age [31]. This is due to the professional investment and seeking better living conditions, being an important association for the development of breast cancer [32].

Regarding age, a trend is shown in increased mortality in all regions of Brazil in women 20–49 years. The high mortality from breast cancer in the younger population is consistent with that in other studies that show an increasing trend in young women [33,34]. On the other hand, research in the Asia-Pacific region showed significant differences in mortality trends for breast cancer by age group, with a greater reduction in mortality rates for women younger than 50 years [4], a trend that may be related to screening where the early detection of cancer is possible before symptoms appear, providing better results [35].

The increase in the incidence of and mortality from breast cancer among young Brazilian women is a call to action [36]. In Brazil, the public health service gives priority to screening women aged over 50 years, and the occurrence of breast cancer in young women is still poorly understood [37]. There is a shortage of information in Latin America on the clinical and histological characteristics, gene expression, molecular patterns, prognosis, survival and risk factors among young women with breast cancer compared with what is known in the US and other developed countries [36].

In this sense, the trend is that the new cases of the disease diagnosed in advanced stages continue to emerge in younger women [38]. Thus, the clinical protocols and public policies that encourage this form of detection for young women are recommended in Brazil [37].

Despite showing a high mortality trend from 1996 to 2013 for women aged 50–69 years in all Brazilian regions and States, there is a need to consider that the polynomial regression analysis in the Northeast, Midwest and North showed greater tendencies to increase, with higher growth in the Northeast. These data may reflect factors already mentioned, such as the deficit in access to screening, leading to a late diagnosis of the disease, a worse prognosis and a consequent increase in mortality from breast cancer in these regions. Therefore, the data signal the inefficiency of public health policies regarding the conduct of strategies to control the incidence and mortality from breast cancer in the country.

The literature also notes that the older Latin American population after 2020 will be over 100 million people, a fact that will contribute to the increased incidence of cancer [6]. The study of breast cancer in Argentina highlights the major impact of demographic change on variations in mortality from this cancer [33].

According to a World Health Organization (WHO) report, the increase in income and improvements in living standards in developing countries have been accompanied by an increase in the incidence of breast cancer. This may be due to a longer life, greater exposure to risk factors, more fatty intake, obesity rise and lower pregnancy rates [39].

In this sense, personal, contextual and environmental factors need to be investigated in depth, and it is important that health records contain reliable and complete information so that they can become an adequate source of information as a tool for health policies and practices [25]. Identifying risk factors is important for future studies to elucidate the causes of any increasing or decreasing trend in each country [40].

One limitation of the study was the deficit of the information system in relation to factors associated with mortality from breast cancer that are restricted in the death record. However, performing mortality trend research for breast cancer in a country with large territorial proportions is essential to view the existing nuances between the variations of this causality.

It must also be considered that the collection of secondary data can be seen as a source of sensitive data, but the completeness of epidemiological variables in the Mortality Information System has shown improvement in deaths from breast cancer [41] and are fundamental for ecological studies in the country as the only source of available data on mortality. In this sense, the study of mortality data sets an important ally, as it allows us to describe the magnitude of the disease and serves as a tool to identify gaps in patient access to health services and indicate advances in treatment [42].

Conclusion

Mortality from breast cancer showed a growing trend in Brazil, with increased emphasis on the Brazilian Northeast and Midwest, which until a decade ago had no significant relationship to this cause. However, Brazil's Northeast region had the largest increase among young women and among women of higher ages.

It was evidenced by the results of this study that mortality in younger women in the country (20–49 years) is gaining relevance and, in turn, the high rates in women ages 50–69 years persist. Thus, it is necessary to reconsider the recommendations of public health policies that establish the screening of breast cancer in relation to age, looking at the reality of each region. It is also necessary to consider the frequent changes that have occurred in people's habits and in socio-economic status and cultural development, as well as issues about access to diagnosis, treatment and strategic local planning, mainly for the early detection among younger women so mortality trends in breast cancer may decline in the country.

Supporting Information

S1 Database. According to the PLOS data policy, the authors provide the database as Support Information, containing the mortality rates from breast cancer in Brazil, by age and Brazilian region states.
(XLSX)

Author Contributions

Conceptualization: SCR-B RRO LA SMP.

Formal analysis: SCR-B RRO LA.

Investigation: SCR-B RRO LB AB AAFG MDBC SMP.

Methodology: SCR-B RRO LA AB SMP.

Project administration: SCR-B SMP.

Resources: SCR-B RRO LA AB AAFG MDBC SMP.

Software: RRO LA.

Supervision: SMP.

Visualization: SCR-B RRO LA AB MDBC SMP.

Writing – original draft: SCR-B RRO LA AB MDBC SMP.

Writing – review & editing: SCR-B RRO LA AB MDBC SMP.

References

1. International Agency of Research Cancer, World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2012. <http://globocan.iarc.fr>. Accessed 27 October 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2015. Acesso em [2016 10 Maio]. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>. Accessed 10 May 2016.
3. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) / Ministério da Saúde. Monitoramento das ações de controle do câncer de mama. Linha de Cuidado e Rede de Atenção ao Câncer de Mama. Boletim ano 6, n° 3, setembro/dezembro 2015. http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/informativo_numero3_2015.versao_2016.pdf. Accessed 27 October 2016.
4. Youlten DR, Cramb SM, Yip CH, Baade PD. Incidence and mortality of female breast cancer in the Asia-Pacific region. *Cancer Biol Med*. 2014; 11(2):101–15. doi: 10.7497/ijasn.2095-3941.2014.02.005 PMID: 25009752
5. Europe PMC Funders Group (Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, Macintyre MF, et al.). The Global Burden of Cancer 2013. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *JAMA Oncol*. 2015; 1(4):505–27. *AMA Oncol*. 2015 01 de julho; 1 (4): 505–527. PMID: 26181261
6. Strasser-Weippl K, Chavani-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Bychkovsky BL, Deblasi M, Liedke PE, et al. Progress and remaining challenges for cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol*. 2015; 16(14):1405–38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00218-1 PMID: 26522157
7. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. 2011. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 61:69–90. doi: 10.3322/caac.20107 PMID: 21296855
8. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(8):790–801. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70211-5 PMID: 22658655
9. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Séries estatísticas & séries históricas. Rio de Janeiro: Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/>. Acesso em: [2016 Jun 01].
10. Guo P, Huang ZL, Yu P, Li K. Trends in cancer mortality in China: an update. *Ann Oncol* 2012; 23 (10):2755–2762. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22492700>. Accessed 15 January 2016. doi: 10.1093/annonc/mds069 PMID: 22492700
11. Gonzaga CMR, Freitas-Junior R, Curado MP, Sousa AL, Souza-Neto JA, Souza MR. Temporal trends in female breast cancer mortality in Brazil and correlations with social inequalities: ecological time-series study. *BMC Public Health*. 2015; 15:96. doi: 10.1186/s12889-015-1445-7 PMID: 25886146
12. Freitas-Junior R, Gonzaga CM, Freitas NM, Martins E, Dardes RC. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67(7):731–7.
13. Li C, Yu C, Wang P. An age-period-cohort analysis of female breast cancer mortality from 1990–2009 in China. *International Journal for Equity in Health* (2015) 14:76. Available: <https://equityinhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12939-015-0211-x>. Accessed 17 January 2016. doi: 10.1186/s12939-015-0211-x PMID: 26369689
14. Si W, Li Y, Han Y, Zhang F, Wang Y, Li Y, et al. Epidemiological and Clinicopathological Trends of Breast Cancer in Chinese Patients During 1993 to 2013. A Retrospective Study. *Medicine*. 2015; 94 (26):e820. PMID: 26131834
15. Silva GA, Gamarra CJ, Girianelli VR, Valente JG. Tendência da mortalidade por cânceres capitais e interior do Brasil entre 1980 e 2006. *Rev Saúde Pública* 2011; 45(6):1009–18.

16. Unger-Saldarña K. Challenges to the early diagnosis and treatment of breast cancer in developing countries. *World J Clin Oncol*. 2014; 5(3): 465–477. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127616/>. Accessed 08 November 2016. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.465 PMID: 25114860
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Informática do SUS (Datasus). Sistema de Informações sobre Mortalidade—SIM. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>. Accessed 10 December 2015.
18. QGIS Development Team. <YEAR>. QGIS Geographic Information System. Open Source Geospatial Foundation Project. 2016. <http://qgis.osgeo.org>. Accessed 26 April 2016.
19. Kluthcovsky AC, Faria TN, Carneiro FH, Strona R. Female breast cancer mortality in Brazil and its regions. *Rev Assoc Med Bras*. 2014; 60(4):387–93. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.60.04.019> PMID: 25211424
20. Liedke PE, Finkelstein DM, Szymonifka J, Barrios CH, Chavarri-Guerra Y, Bines J, et al. Outcomes of breast cancer in Brazil related to health care coverage: a retrospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(1):126–133. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0693 PMID: 24165578
21. Liu L, Zhang J, Wu AH, Pike MC, Deapen D. Invasive Breast Cancer Incidence Trends by Detailed Race/Ethnicity and Age. *Int J Cancer*. 2012; 130(2):395–404. doi: 10.1002/ijc.26004 PMID: 21351091
22. Rohani-Rasaf M, Abdollahi M, Jazayeri S, Kalantari N, Asadi-Lari M. Correlation of cancer incidence with diet, smoking and socio-economic position across 22 districts of Tehran in 2008. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(3):1669–76. PMID: 23679254
23. Almasi Z, Rallemanesh H, Salehiniya H. Epidemiology characteristics and trends of incidence and morphology of stomach cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(7):2757–61.
24. Palm J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. O sistema de saúde brasileiro: história, avanços e desafios. *The Lancet*. 2011. Available: http://scifbr.org.br/uploads/contendo/925_brazil1.pdf Accessed 25 January 2016.
25. Abu-Fmeleh NME, Gianicolo EAL, Brunl A, Mitwalli S, Portaturi M, Bitar J, et al. Cancer mortality in the West Bank, Occupied Palestinian Territory. *BMC Public Health*. 2016; 16:76. Available: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-016-2715-8>. Accessed 17 March 2016. doi: 10.1186/s12889-016-2715-8 PMID: 26812960
26. Lataza P, Gandarillas AM, Ordoñas M. Tendencias y desigualdades sociales en el cribado de cáncer de cérvix y cáncer de mama en la Comunidad de Madrid durante el periodo 1995–2010 a partir del Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo de enfermedades no transmisibles (SIVFRENT-A). *An. Sist. Sanit. Navar*. 2015; 38(1):21–31. Available: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272015001100003. Accessed 23 June 2016.
27. Barbosa IR, Costa ICC, Pérez MMB, Souza DLB. Mortalidade por câncer de mama nos estados do nordeste do Brasil: tendências atuais e projeções até 2030. *Revista Ciência Plural*. 2015; 1(1):4–14. Available: <https://periodicos.ufrn.br/rp/article/view/7318>. Accessed 23 May 2016.
28. Girianelli VR, Gamarra CJ, Silva GA. Os grandes contrastes na mortalidade por câncer do colo uterino e de mama no Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2014; 48(3):459–467. Available: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048005214>. Accessed 23 February 2016.
29. Warner WA, Morrison RL, Lee TY, Williams TM, Ramnarine S, Roach V, et al. Associations among ancestry, geography and breast cancer incidence, mortality, and survival in Trinidad and Tobago. *Cancer Medicine*. 2015; 4(11):1742–53. doi: 10.1002/cam.4.503 PMID: 26338451
30. Cecilio AP, Takakura ET, James JJ, Santos JW, Herrera AC, Victorino VJ, et al. Breast cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2015; 7: 43–49.
31. Gravena AAF, Sassi A, Marcon SS, Peloso SM. Outcomes in late-age pregnancies. *Rev. esc. enferm. USP*. 2012; 46(1):15–21. Available: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342012000100002&lng=en&nm=iso&lng=en. Accessed 27 October 2016. PMID: 22441260
32. Azevedo e Silva G, Bustamante-Teixeira MT, Aquino EML, Tomazelli JG, Santos-Silva I. Access to early breast cancer diagnosis in the Brazilian Unified National Health System: an analysis of data from the Health Information System. *Cad. Saúde Pública* 2014; 30(7):1537–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00156513>. Accessed 28 October 2016. PMID: 25166949
33. Tumas N, Niblic C, Osella A, Díaz MP, Carbonetti A. Tendencias de mortalidad por cáncer de mama en Córdoba, Argentina, 1986–2011: algunas interpretaciones sociohistóricas. *Rev Panam Salud Publica*. 2015; 37(4/5):330–6. <http://goo.gl/R2dGW>
34. Alsharfar A, Mozaffar M, Orang E, Tahmasbpour E. Trends in Epidemiology, Clinical and Histopathological Characteristics of Breast Cancer in Iran: Results of a 17 Year Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013; 14(11):6905–11. PMID: 24377624

35. Suh M, Choi KS, Park B, Lee YY, Jun JK, Lee DH, et al. Trends in Cancer Screening Rates among Korean Men and Women: Results of the Korean National Cancer Screening Survey, 2004–2013. *Cancer Res Treat*. 2015; 48(1):1–10. doi: [10.4143/crt.2014.204](https://doi.org/10.4143/crt.2014.204) PMID: [25943324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25943324/)
36. Villareal-Garza C, Aguilera C, Magallanes-Hoyos MC, Mohar A, Bargalló E, Meneses A, et al. Breast Cancer in Young Women in Latin America: An Unmet, Growing Burden. *Oncologist*. 2013; 18(12):1298–306. doi: [10.1634/theoncologist.2013-0321](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0321) PMID: [24277771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24277771/)
37. Gravina AAF, Lopes TCR, Demitto MO, Agnolo CMD, Mello WA, Peloso DH, et al. Breast Cancer in Young Brazilian Women: Challenge for the Oncology Care. *Epidemiology Research International*. 2014; p. 1–6.
38. Gravina AA, Brischillari SCR, Gil LM, Lopes TC, Demitto MO, Agnolo CM, et al. Years of potential life lost due to breast and cervical cancer: a challenge for Brazilian public policy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(23):10313–7. PMID: [25556467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25556467/)
39. WHO. The breast cancer conundrum. *Bulletin of the World Health Organization*, 2013; 91:626–7. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.020913> PMID: [24101777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24101777/)
40. Arab M, Noghabaei G. Comparison of Age-Standard Incidence Rate Trends of Gynecologic and Breast Cancer in Iran and Other Countries. *Iranian J Publ Health*. 2014; 43(10):1372–1379. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4441890/>
41. Felix JD, Zandonade E, Amorim MHC, Castro DS. Avaliação da completude das variáveis epidemiológicas do Sistema de Informação sobre Mortalidade em mulheres com óbitos por câncer de mama na Região Sudeste—Brasil (1998 a 2007). *Cien Saude Colet*. 2012; 17(4): 945–953. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232012000400016>
42. Albrecht CAM, Amorim MHC, Zandonadel E, Viana K, Calheiros JO. Mortalidade por câncer de mama em hospital de referência em oncologia, Vitória, ES. *Rev Bras Epidemiol* 2013; 16(3):582–91. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2013000300003>

2.2 Artigo 2: “Distribuição espacial da mortalidade por câncer de mama: disparidades socioeconômicas e de acesso ao tratamento no Estado do Paraná, Brasil”

(Artigo redigido de acordo com as normas da Revista Plos One - factor impact: 3,057)

Distribuição espacial da mortalidade por câncer de mama: disparidades socioeconômicas e de acesso ao tratamento no Estado do Paraná, Brasil

Sheila Cristina Rocha-Brischiliari^{1*,#a}, Sandra Marisa Pelloso^{2:#a,#b}.

¹ Health Science Center, State University of Maringa, Maringa, Parana, Brazil. E-mail: sheila.brischiliari@gmail.com

² Department of Post Graduate in Health Science and Nursing, State University of Maringa, Maringa, Parana, Brazil. E-mail: smpelloso@gmail.com

#a Current Address: Department of Health Science, State University of Maringa, Maringa, Parana, Brazil.

#b Current Address: Department of Nursing, State University of Maringa, Maringa, Paraná, Brazil.

* Corresponding author

E-mail: sheila.brischiliari@gmail.com (SCRB)

[¶]These authors contributed equally to this work.

[&]These authors also contributed equally to this work.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama continua sendo um importante problema de saúde pública, responsável por elevados índices de morbi-mortalidade, principalmente em países em desenvolvimento.

Objetivo: Analisar as disparidades socioeconômicas e de acesso relacionadas à mortalidade por câncer de mama em 399 cidades no Estado do Paraná, Brasil. **Métodos:** Estudo ecológico, descritivo e analítico, de corte transversal baseado em dados secundários do Sistema de Informações sobre Mortalidade, de 2009 a 2012 no Estado do Paraná. Utilizou-se as análises de Moran Global e Local para verificar a presença de autocorrelação espacial e modelo de regressão espacial (Spatial Lag - SAR) com o propósito de analisar a associação entre indicadores socioeconômicos, acesso e as taxas de mortalidade por câncer de mama.

Resultados: Encontrou-se uma autocorrelação espacial positiva significativa para as taxas de mortalidade por câncer de mama ($I = 0.5432$, $p = 0,001$). Na análise de regressão espacial, o modelo explicou em 58% a variância das taxas de mortalidade por câncer de mama. A taxa de mortalidade por câncer de mama se associou negativamente com a taxa de analfabetismo ($I = -0,0983$) e positivamente com o índice de acesso ($I = 38.469$).

Conclusão: A taxa de analfabetismo menor não têm sido suficientes para reduzir as TME por CA de mama e maior o escore de acessibilidade ao serviço oncológico, maior é a mortalidade específica por câncer de mama. Os resultados demonstram que o problema não está relacionado no Estado do Paraná com a falta de escolaridade dos pacientes e com a distância percorrida, mas com a organização dos serviços. Estas conclusões têm implicações políticas importantes sobre a organização e qualidade dos serviços de diagnóstico e tratamento do câncer de mama do Estado do Paraná.

Palavras chaves: Análise espacial, Neoplasias de mama, Fatores socioeconômicos.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer remains a major public health problem, as it is responsible for high rates of morbidity and mortality, especially in developing countries. Objective: To analyze the socioeconomic and access disparities related to breast cancer mortality in 399 cities in the State of Paraná, Brazil.

Methods: Ecological, descriptive and analytical cross-sectional study based on secondary data from the Mortality Information System from 2009 to 2012 in the State of Paraná. We used the analyzes of Moran Global and Local to verify the presence of spatial autocorrelation and spatial regression model (Spatial Lag - SAR) in order to analyze the association between socioeconomic indicators, access and mortality rates for breast cancer.

Results: Significant positive spatial autocorrelation was found for breast cancer mortality rates ($I = 0.5432$, $p = 0.001$). In the spatial regression analysis, the model explained in 58% the variance of the mortality rates due to breast cancer. The mortality rate due to breast cancer was negatively associated with the illiteracy rate ($I = -0.0983$) and positively with the access index ($I = 38,469$).

Conclusion: The lower illiteracy rate has not been sufficient to reduce the specific mortality rates by CA of breast and the greater the score of accessibility to cancer service, the greater the specific mortality by breast cancer in the State. The results demonstrate that the problem is not related in the State of Paraná with the lack of schooling of the patients and with the distance covered, but with the organization of the services. These conclusions have important political implications on the organization and quality of breast cancer diagnosis and treatment services in the State of Paraná.

Keywords: Spatial analysis; Breast neoplasms; Socioeconomic Factors.

INTRODUÇÃO

O câncer (CA) de mama continua sendo a principal causa de morte entre as mulheres em todo o mundo [1-3]. Na América Latina, a taxa de sobrevivência do CA de mama dificilmente ultrapassa 70% [4]. Os países em desenvolvimento como o Brasil estão sujeitos a graves problemas de acesso aos serviços de saúde, diagnóstico e tratamentos modernos, apenas 20% a 50% dos pacientes de países de baixa e média renda, são diagnosticados em estágio I e II, enquanto nos países de alta renda, 70% dos casos são diagnosticados nessas fases iniciais [5-6].

Enquanto as disparidades raciais têm sido investigadas extensivamente, pouco se sabe sobre a variação de mortalidade por CA de mama em diferentes contextos socioeconômicos e regiões geográficas, especialmente considerando pequenas áreas, como nos casos dos municípios [7,3]. Dois fatores contribuem para as disparidades em saúde, o acesso aos serviços de saúde e as desigualdades nos cuidados recebidos [8]. Para o sistema de saúde de cada país, considerando suas regiões e sub-regiões, as barreiras de acesso específicas precisam ser identificadas, a fim de resolvê-las e otimizar o tempo para o cuidado [6].

Apesar dos dados demográficos sobre os fatores que contribuem para a mortalidade por CA de mama estarem disponíveis, os padrões e informações locais são muitas vezes esquecidos [9]. Estudos sobre barreiras de acesso são escassos apesar de fundamentais em países em desenvolvimento, onde os atrasos no tratamento do CA e outras doenças potencialmente fatais são muito comuns [6].

As informações sobre padrões geográficos e tendências temporais da doença em diferentes escalas regionais são importantes para a concepção, implementação e avaliação de

programas de controle do CA [10].

Estudos sobre doenças a partir de sua localização espacial permitem levantar as relações causais que podem ser relacionadas ao ambiente, à utilização de serviços de saúde ou à análise comportamental dos usuários [11]. Nesse sentido, a investigação sobre as barreiras de acesso e qualidade dos cuidados para o diagnóstico e tratamento do CA de mama é praticamente inexistente nos países em desenvolvimento [6].

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) realiza atendimento oncológico especializado, com rede de referência para diagnóstico e tratamento, distribuído nos diversos locais do território nacional [12]. Uma análise espacial sobre essa rede pode fornecer uma representação precisa e geográfica da variação espacial para o tratamento do CA de mama no Estado do Paraná – Brasil, e poderá apontar para um planejamento mais eficaz, quanto à acessibilidade no diagnóstico e tratamento do CA de mama, não só no estado, mas também em todo país.

Assim, representar graficamente a distribuição espacial da mortalidade por CA de mama e investigar a influência de fatores externos como o acesso para realizar o tratamento e as variáveis sociodemográficas dos municípios, pode desvendar relações ainda pouco exploradas com a mortalidade por CA de mama. Pode ainda, suscitar estratégias para o entendimento efetivo de ações e intervenções que venham minimizar a incidência da mortalidade por essa causa. Dessa forma, o objetivo dessa pesquisa foi analisar espacialmente as taxas de mortalidade por CA de mama e sua relação com disparidades socioeconômicas e de acesso ao cuidado especializado em 399 cidades no estado do Paraná, Brasil.

MÉTODOS

Desenho do estudo e população

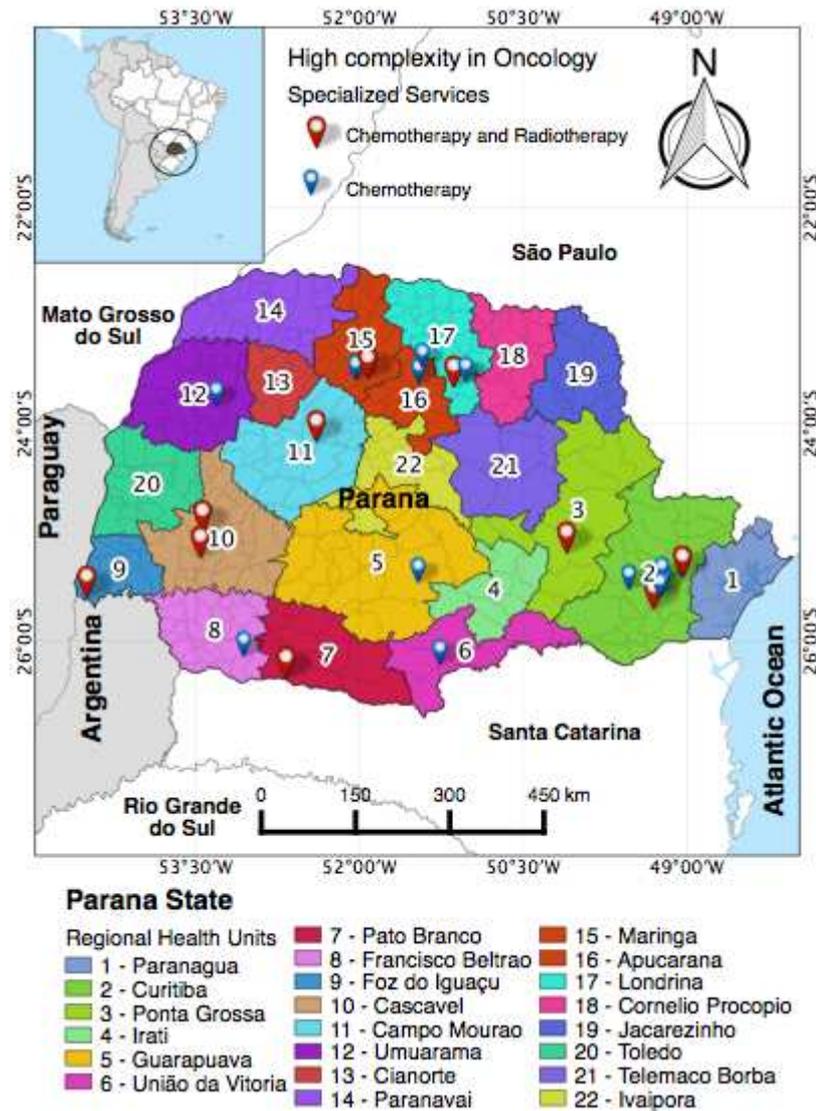
Estudo ecológico, descritivo, analítico e transversal, utilizando técnicas de análise espacial com base em dados secundários de mortalidade por CA de mama de 2009 a 2012 no estado do Paraná, Brasil.

Características do Estado do Paraná

O Estado do Paraná conta com uma área territorial de 199.880 km², dividido em 399 municípios, com população estimada em 10.444.526 habitantes, a maioria deles (85,3%) vivendo em área urbana, tornando-o o 6º Estado mais populoso do Brasil (5,5% da população total). Ainda tem como característica que aproximadamente 10% dos municípios tem população acima de 150.000 habitantes e o restante 10% até 20.000 habitantes [13,14]. Em 2010, seu Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) foi de 0,749 (5º do país) [15].

Os municípios do estado encontram-se distribuídos em 22 Regionais de Saúde (Figura 1). O tratamento do CA de mama no SUS é centralizado em alguns hospitais de referência do Estado, com 10 serviços de atendimentos para tratamento de quimioterapia e radioterapia, localizados nas regionais de saúde 2, 3, 7, 9, 10, 11, 15 e 17 (Mapa 1, pontos em vermelho); e 11 serviços que apresentam apenas quimioterapia, localizados nas regionais de saúde 2, 5, 6, 8, 12, 15, 16 e 17 [16]. (Figura 1). De forma que, das 22 regionais de saúde apenas 13 são contempladas com serviços especializados para o tratamento de CA (Figura 1).

Figura 1 – Mapa do Estado do Paraná.



A) Mapa do estado do Paraná. **Fonte:** Atlas geográfico do Estado do Paraná de 2008 [17].
 B) Regionais de Saúde no Estado do Paraná e serviços de atenção oncológica com radioterapia e quimioterapia. Os pontos em vermelho indicam serviços de radioterapia e quimioterapia e os pontos em azul indicam serviços apenas com quimioterapia. **Fonte:** Secretaria de Saúde do Estado do Paraná, 2012 [16].

Fonte de dados

Os dados sobre mortalidade por CA de mama foram obtidos junto ao Sistema de Informação de Mortalidade do Ministério da Saúde (SIM/MS) [18], e os dados demográficos foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [13]. A população alvo foi calculada considerando o número total de mulheres em cada cidade durante todo o

período, dividindo o resultado pelo número de anos definido para o estudo. Assim, obteve-se o número médio de mulheres por cidade para os anos de 2009 a 2012. Os dados socioeconômicos municipais foram obtidos por consulta ao banco de dados público on-line do IBGE [13], e do Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social (IPARDES) [14].

O mapa com a base cartográfica, contendo a divisão político-administrativa do estado do Paraná foi obtido livremente em formato *shapefile* (SHP) por meio de acesso online ao website do Instituto de Cartografia e Terra Geociências [19].

Para estabelecer um perfil de morte relacionado ao CA de mama, foram avaliados fatores socioeconômicos e demográficos de acordo com o município de residência das pacientes. Foram analisados cinco indicadores socioeconômicos e demográficos para cada cidade: Analfabetismo (percentual de pessoas analfabetas de 15 anos de idade ou mais), Renda [13]. Grau de Urbanização (GU) [14]. Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do município (mede o desempenho da gestão e ações públicas da cidade, considerando três dimensões em quatro indicadores (emprego, renda, saúde, educação) [15], e a distância percorrida para o acesso ao tratamento de câncer de mama (quimioterapia e/ou radioterapia) e para o exame de mamografia para fins de diagnóstico.

Em relação à distância para acesso ao tratamento, foram considerados os atendimentos ambulatoriais (quimioterapia ou radioterapia) para CA de mama no Estado segundo o município de residência das pacientes e sua distância até o serviço de referência oncológico mais próximo.

A identificação das referências para o tratamento do câncer de mama no Estado foi analisada segundo plano diretor de regionalização do Estado do Paraná que expressa o desenho final do processo de identificação e reconhecimento da rede de atenção à saúde, em suas diversas linhas de cuidado, organizada dentro dos territórios dos Pólos Estaduais, das

macrorregiões, regiões e microrregiões de saúde, em termos, do fluxo de acesso ao diagnóstico e ao tratamento do câncer [16].

A origem-destino, entre local de residência e de atendimento, define uma ligação e o número de pessoas que se deslocam configura o fluxo de atendimento para determinação das distâncias percorridas, foi utilizado o Google Maps [20], com mensuração do centróide de cada município até os serviços de referência em oncologia.

Foram incluídos no estudo os casos de mortalidade por CA de mama com a classificação C50 (mortalidade por CA de mama), segundo a 10^a revisão da Classificação Internacional de Doenças – CID-10) [21], em mulheres com mais de 20 anos, no período de 2009 a 2012.

Na presente pesquisa, a taxa de mortalidade específica (TME) por CA de mama nos municípios do estado do Paraná foi obtida pela divisão do número total de óbitos de mulheres por CA de mama acima de 20 anos pela população feminina total do município, multiplicando-se o resultado por 100.000.

Foi utilizado um estimador espacial Bayes empírico para minimizar as variações aleatórias nas taxas de mortalidade por CA de mama por cidade, em municípios com populações e áreas pequenas, eliminando as discrepâncias decorrentes da variação populacional. Esse estimador calcula uma média ponderada da taxa bruta da localidade e da taxa global da região (relação entre o número total de casos e a população total) [22].

Análise de 2SFCA (*Two-Step Floating Catchment Area*)

O método de área de captação flutuante em duas etapas (2SFCA) é um método que permite avaliar o acesso à saúde através de uma medida de acessibilidade espacial (disponibilidade e proximidade) em um único índice. Este índice permite comparações em

diferentes localidades com diversas estruturas entre oferta e demanda de serviços de saúde [23]. Este método utiliza áreas de cobertura flutuante que cruzam limites estáticos (399 municípios do Estado do PR) e sobreposição, permitindo a modelagem e medição do acesso à saúde por proximidade e disponibilidade da área geográfica [23].

O 2SFCA tem basicamente duas etapas: Na primeira etapa, se considera quais áreas de concentração de populações estão localizadas dentro da captação de um determinado prestador de cuidados de saúde, estabelecendo o alcance em termos de atendimentos que é capaz de atingir esse provedor dentro de determinado tempo de condução ou raio de distância (*buffer*). Para este estudo, este dado foi representado pela cobertura de atendimento oncológico de acordo com o plano diretor de regionalização de Saúde, que compreende a cobertura de atendimento nas 22 regionais de saúde do estado. Sendo assim, calculou-se a proporção entre a capacidade de atendimentos de um determinado provedor para determinadas comunidades (relação provedor-população), baseando-se na distância geográfica entre o endereço do centro de referência oncológica até o município (centróide) de residência da paciente.

Na segunda etapa, foi criado um *buffer* (raio) de 50 km a partir de um centróide de cada município, determinando assim quais serviços de referência estão localizados dentro da captação de cada área de concentração populacional, obtendo assim uma proporção previamente calculada de prestador por população que reside dentro desse raio. Desta forma, foi calculado o índice de acessibilidade resumindo todas as proporções provedor-população [24].

Análise espacial

Foram analisados dados espaciais agrupados por áreas geográficas (polígonos), para

avaliar a presença de autocorrelação espacial [25-26]. Realizou-se a análise exploratória de dados espaciais (AEDE) utilizando-se o software livre GeoDa™, versão 0.9.5-i (Laboratório de Análise Espacial da Universidade de Illinois, Urbana-Champaign, IL, EUA) e determinaram-se as medidas de autocorrelação espacial global e local (LISA - indicadores locais de associação espacial) [27]. Para avaliar a existência de autocorrelação espacial, definiu-se um peso da matriz espacial - W. Esta matriz permite a medição da associação não aleatória entre o valor de uma variável observada numa determinada unidade geográfica, com o valor das variáveis observadas em unidades vizinhas. A matriz utilizada para este estudo foi do tipo Rainha, que atribui um valor de um para os vizinhos em qualquer localização espacial dentro da região analisada [28].

A autocorrelação espacial foi obtida por meio da análise univariada do (I) Índice Global de Moran [28-29]. Esse índice mede tanto a autocorrelação espacial e a matriz de vizinhança ponderada, indicando que as taxas de mortalidade por CA de mama de uma determinada região podem ser semelhantes aos das regiões vizinhas. Os valores de I de Moran variam entre -1 e +1. Valores maiores ou menores do que o valor esperado de I de Moran [$I = -1 / (n - 1)$] indicam uma autocorrelação positiva ou negativa, respectivamente. Se o valor do I de Moran é 0 (zero), as áreas (polígonos) analisadas apresentam independência espacial [28-29].

I de Moran com valores entre 0 e 1 indica associação espacial positiva. Isso indica que as regiões (polígonos) com taxas altas estão rodeadas por regiões que também têm taxas altas (Alto/Alto) e regiões com taxas baixas estão cercadas por regiões vizinhas, que também têm taxas baixas (Baixo/Baixo). Valores negativos de I de Moran (0 a -1) indicam associação espacial negativa. Portanto, as regiões com taxas altas estão rodeadas por regiões com taxas baixas e vice-versa [25, 28-29].

Uma limitação da análise de I de Moran Global é que ele pode esconder padrões locais

de associação espacial [29]. Para identificar padrões de associação espacial que foram significativos e específicos de cada área analisada, foram utilizados indicadores locais de associação espacial (LISA). A análise LISA permitiu identificar a existência de aglomerados espaciais ou regiões com valores altos ou baixos para as variáveis analisadas. Em última análise, a metodologia permite identificar as regiões que contribuem para autocorrelação espacial [28].

Mapas coropléticos foram gerados através do software de acesso livre QGIS versão 2.16 [30], para a visualização dos aglomerados de municípios segundo a taxa de mortalidade por CA de mama. Estes valores foram divididos por intervalos de classe (quantis). Os coeficientes de correlação espacial global e local foram consideradas significativas quando $p < 0,05$. Estes coeficientes foram analisados por níveis de permutação de áreas, em outras palavras, eles foram confirmados por meio da redistribuição de valores simulados (testes de permutação) [31].

Análise Multivariada de Regressão Espacial

Para identificar quais variáveis socioeconômicas e geográficas tiveram o maior impacto na distribuição espacial de TME por CA de mama no estado do Paraná, foi realizado análise de regressão espacial multivariada [32-33]. Foi utilizado um modelo de autorregressivo espacial misto (SAR ou Spatial Lag Model) que permitiu estimar os coeficientes de regressão em relação à variável dependente (TME por CA de mama) como uma média ponderada com uma variável espacialmente deduzida (lag), através de uma matriz de peso espacial. Dessa forma, este modelo avaliou a influência do Grau de Urbanização (GU); Renda; Analfabetismo (percentual de pessoas analfabetas de 15 anos de idade ou mais); Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) dos municípios e o acesso ao diagnóstico e

tratamentos em relação a TME por CA de mama.

Ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Brasil. (processo número 1.310.870/2015).

RESULTADOS

Durante o período de 2009 a 2012, houve 2215 óbitos por CA de mama, uma média de 553,8 +/- 17,3 óbitos/ano no estado do Paraná. Deste total, 1278 óbitos (57,7%), a maioria dos casos, envolveram mulheres com escolaridade superior a 8 anos de estudo.

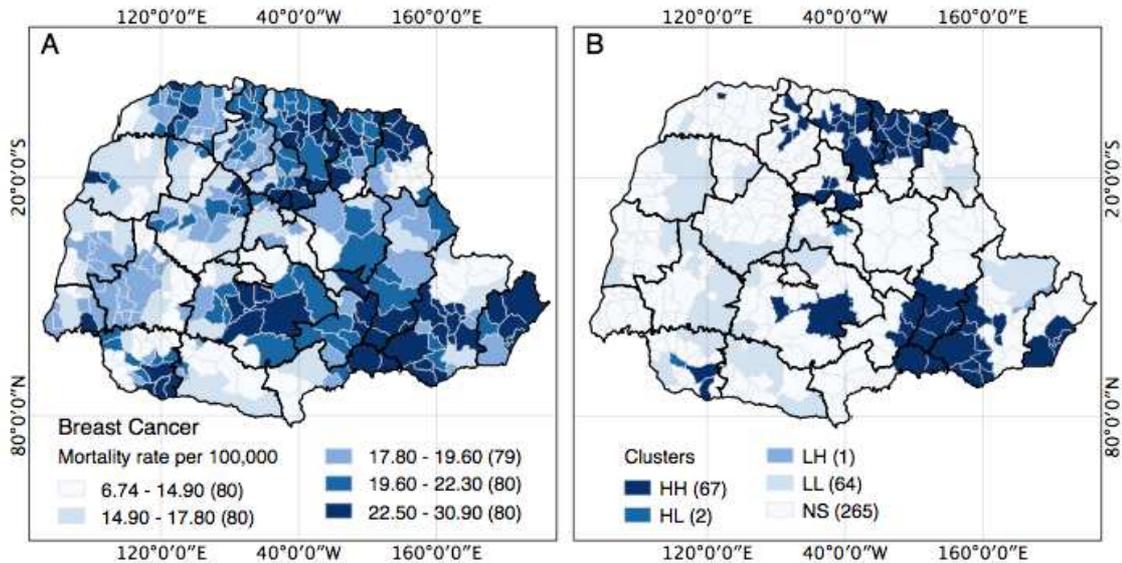
Em relação aos padrões espaciais de distribuição de morte por CA de mama em 399 municípios no estado do Paraná, em média, houve taxa de mortalidade específica (TME) de 18,7 óbitos/100.000 habitantes, relacionado a pacientes com idade acima de 20 anos de idade. No período analisado, 80 (20,05%) municípios apresentaram TME por CA de mama entre 22,50 e 30,90 óbitos por 100.000 habitantes (Figura 2A). Esses municípios estão localizados principalmente nas regiões Sudeste, Norte, Nordeste e Centro-Sul do estado do Paraná. Também foram encontrados 80 (20,05%) municípios com TME por CA de mama de 19,60 a 22,30 óbitos/100.000 mil habitantes, 79 (19,80%) municípios tiveram TME por CA de mama de 17,80 a 19,60 óbitos/100.000 mil habitantes, 80 (20,05%) municípios tiveram TME por CA de mama de 14,90 a 17,80 óbitos/100.00 mil habitantes e 80 (20,05%) municípios tiveram TME por CA de mama de 6,74 a 14,90 óbitos/100.000 mil habitantes (Figura 2A).

A análise de Moran Global univariada da TME por CA de mama indicou a presença de autocorrelação espacial positiva significativa ($I = 0.543284$, $p = 0.001$), demonstrando que os municípios com taxas altas de TME por CA de mama não se encontram distribuídos aleatoriamente no espaço e que estes municípios com altas TME por CA de mama estão rodeados por outros municípios também com altas TME por CA de mama.

Análise LISA permitiu a detecção de agrupamentos com base em semelhanças entre os municípios de acordo com a TME por CA de mama (Figura 2B). Por meio dessa análise, foram classificados os agrupamentos de municípios segundo as seguintes categorias: 1) Alto-Alto (HH), ou seja, cidades com altas taxas de morte por CA de mama com áreas vizinhas exibindo também altas taxas de morte por CA de mama; 2) Baixo-Baixo (LL), ou seja, cidades com baixas taxas de mortalidade por CA de mama com os vizinhos, com baixas taxas de mortalidade por CA de mama; 3) Baixo-Alto (LH), ou seja, cidades com baixas taxas de mortalidade por CA de mama com os vizinhos com altas taxas de mortalidade por CA de mama e 4) Alto-Baixo (HL), cidades com altas taxas de mortalidade por CA de mama com os vizinhos com baixas taxas de mortalidade por CA de mama (Figura 2B).

Foram identificados 67 municípios envolvidos na formação de agrupamentos do tipo Alto-Alto (HH) (Figura 2B), localizadas nas seguintes Regionais de Saúde (URS): 1a RS (quatro cidades), 2a RS (dez cidades), 3a RS (quatro cidades), 4a RS (três cidades); 5a RS (duas cidades), 6a RS (duas cidades); 8a RS (duas cidades), 14a RS (uma cidade), 15a RS (cinco cidades); 16a RS (quatro cidades), 17a RS (dez cidades); 18a RS (quinze cidades); 19a RS (quatro cidades) e 22a RS (uma cidade).

Figura 2 – Análise espacial exploratória da Taxa de Mortalidade Específica (TME) dos casos de CA de mama nos 399 municípios do estado do Paraná, Brasil, 2009-2012.



A) Distribuição espacial dos municípios de acordo com sua TME por CA de mama, categorizados segundo faixa de quartis segundo as taxas de mortalidade por CA de mama; o número de municípios em cada intervalo encontra-se entre parênteses; B) Análise LISA univariada segundo a TME por CA de mama e identificação de agrupamentos de municípios dos seguintes tipos: alto-alto (HH), baixo-baixo (LL), Baixo-Alto (LH) e Alto-Baixo (HL).

Além disso, neste estudo foram encontrados 64 municípios envolvidos na formação de agrupamentos do tipo Baixo-Baixo (LL) (Figura 2B), envolvendo municípios das seguintes RS: 2^a, 5^a, 7^a, 8^a, 10^a, 11^a, 12^a, 13^a, 14^a, 19^a, 20^a e 22^a. Um município representou o agrupamento do tipo Baixo-Alto (LH), presente na 2^a RS (Figura 2B) e dois municípios foram identificados formando agrupamento do tipo Alto-Baixo (HL), localizados na 8^a RS e 22^a RS, respectivamente (Figura 2B).

Na Tabela 1 encontram-se os resultados da análise de regressão espacial para identificação das variáveis socioeconômicas relacionadas com as TME por CA de mama. Por meio dessa análise, constatou-se que de cinco preditores analisados, dois associaram-se significativamente com a TME por CA de mama ($p < 0,05$). Além disso, o modelo aplicado explicou 58% da variância na dependência espacial para a mortalidade por CA de mama. A correlação positiva para o 'Escore de acessibilidade' ($I = 38,469$; $p = 0,01$) indica que

municípios que apresentam altas TME por CA de mama, apresentam maior acessibilidade geográfica para radioterapia ou quimioterapia. Esse resultado demonstra que a mortalidade por TME por CA de mama não está associada à falta de acesso geográfico aos serviços especializados. Dessa forma, nesses locais, outros fatores como o fluxo de atendimento, densidade populacional e/ou organização dos serviços de saúde podem ser mais preponderantes para a mortalidade do que a oferta de cuidado (Tabela 1). Houve correlação negativa para a variável ‘Taxa de analfabetismo’ ($I = -0,0983$; $p = 0,04$) (Tabela 1). Esse resultado indica que cidades com altas taxas de mortalidade por CA de mama apresentam baixas taxas de analfabetismo. Essa evidência demonstra que o alto nível de escolaridade não é fator de proteção para a doença.

Dito de outra forma, fatores socioeconômicos influenciam significativamente a TME por CA de mama nestas cidades e, portanto, podem estar relacionadas com o padrão de agrupamento observado no estudo.

Tabela 1. Regressão espacial das variáveis socioeconômicas na mortalidade por câncer de mama, 2009-2012. Paraná, Brasil.

Modelo de <i>Spatial Lag</i>	Coefficientes	Valor de p
Grau de Urbanização	0,0076	0,39
Renda	0,0008	0,62
Taxa de analfabetismo	-0,0983	0,04*
IDH municipal	-7,5947	0,27
Escore de acessibilidade	38,469	0,01*
R-quadrado/ valor de p do modelo		0,58

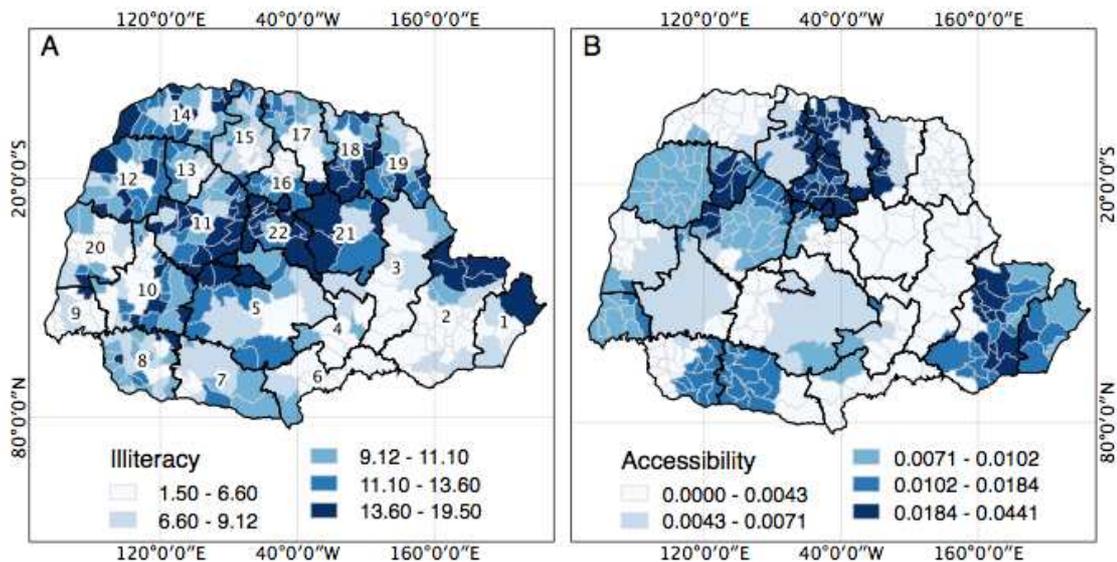
* Estatisticamente significante ($p < 0.05$)

A Figura 3 apresenta a distribuição espacial da taxa de analfabetismo (Figura 3A) e do escore de acessibilidade aos serviços de saúde (radioterapia e quimioterapia) (Figura 3B) nos 399 municípios do estado do Paraná. No período de 2009 a 2012, verificou-se que os municípios com altas taxas de analfabetismo localizaram-se principalmente em regiões

geográficas com municípios com baixa TME por CA de mama (Figura 3A), conforme o dado apresentado na Tabela 1, onde a taxa de analfabetismo apresentou correlação inversa com a TME por CA de mama.

Além disso, verificou-se que os municípios com altos escores de acessibilidade estavam localizados geograficamente próximos das regiões do Estado onde se encontram municípios com altas TME por CA de mama (Figura 3B), conforme indicou os dados da Tabela 1, onde se constatou correlação positiva entre o escore de acessibilidade e a TME por CA de mama.

Figura 3 –Distribuição espacial das variáveis socioeconômica e relacionado ao acesso ao serviço de oncologia nos 399 municípios do estado do Paraná, Brasil, 2009 a 2012.



A) Distribuição espacial dos municípios de acordo com sua taxa de analfabetismo, categorizados segundo faixa de quartis; B) Distribuição espacial dos municípios de acordo com seu escore de acessibilidade ao serviço de quimioterapia e radioterapia, categorizados segundo faixas de quantis.

DISCUSSÃO

Em países em desenvolvimento, até onde se conhece, mais especificamente na América Latina, este é o primeiro estudo a avaliar a relação entre os óbitos por CA de mama e condições socioeconômicas, demográficas e de acesso ao serviço especializado de oncologia, por meio de metodologias relacionadas a estudos ecológicos.

A análise espaço-temporal dos dados de CA de mama pode ajudar a identificar novas hipóteses de exposição que merecem futuras investigações epidemiológicas [34], ao mesmo tempo que pode auxiliar na elaboração de melhores intervenções e políticas de saúde baseado na realidade encontrada.

Os dados de registro de CA são valiosos por fornecer oportunidade de identificar informações geográficas, utilizando tecnologias de mapeamento, para identificar locais onde é necessário maior investigação e intervenção para reduzir a incidência e mortalidade do CA de mama [35]. As análises espaciais podem revelar diferentes fatores de risco e contribuir significativamente para estabelecer políticas de luta contra o CA em diferentes áreas e grupos populacionais [36].

O presente estudo demonstrou presença de dependência espacial positiva significativa entre os 399 municípios do estado do Paraná, Brasil, em relação à TME por CA de mama, ou seja, cidades com alta TME de CA de mama foram cercadas por cidades com altas TME por CA de mama, determinando um padrão de agrupamento espacial do tipo Alta-Alta. Além disso, foram identificados municípios envolvidos com agrupamentos do tipo Baixo-Baixo, indicando, portanto a presença de discrepância espaciais quanto às taxas de óbitos por CA de mama no estado.

Estudo anterior indicou que o status socioeconômico desempenha um papel relevante na mortalidade por CA de mama [37]. O presente estudo encontrou uma associação negativa entre a taxa de analfabetismo da população e a TME por CA de mama. Dessa forma,

indicando que possivelmente melhores condições educacionais podem estar relacionadas a variáveis que podem estar influenciando a TME por CA de mama. Estes dados revelam um cenário distinto de alguns estudos anteriores. Como exemplo, a pobreza elevada e a baixa escolaridade tem sido relacionada com menor acesso aos serviços de saúde [38]. Assim, o baixo nível socioeconômico resulta em baixa frequência de rastreamento para esse grupo de mulheres, podendo ser alvo para a intervenção e políticas de saúde que visam reduzir as desigualdades socioeconômicas [39], uma vez que, contribui para elevar a morbidade e mortalidade por essa causa.

Recente estudo que investigou a desenvolvimento socioeconômico nacional verificado pelo Índice Global de Desenvolvimento Humano (IDH) demonstrou que o status socioeconômico baixo teve efeito negativo sobre os resultados do CA de mama, especialmente em países em desenvolvimento com menor IDH [40]. Na Califórnia foi encontrado que o baixo status socioeconômico foi um fator de risco significativo para mortalidade por CA de mama em todo estado e outras variáveis relacionadas variam de acordo com a localização [41].

Dessa forma, o resultado encontrado no presente estudo difere dos dados de pesquisas anteriores. Tendo em vista que o Brasil, país continental, apresenta diferentes cenários regionais, o resultado obtido no estado do Paraná, localizado na região Sul do país, pode refletir um cenário onde as taxas de analfabetismo são, na média, reduzidas, e podem indicar na realidade a influência de outras variáveis indiretamente associadas com a CA de mama.

No presente estudo, alto escore de acessibilidade ao serviço de oncologia (radioterapia e quimioterapia) correlacionou-se positivamente com a TME por CA de mama. O fato do presente estudo indicar que o escore de acessibilidade associa-se positivamente com a TME por CA de mama, indica que os municípios com maiores TME por CA de mama encontram-se próximos dos serviços de tratamento especializado em oncologia e em locais com maior

densidade populacional para referência.

No entanto, esse resultado difere dos achados de estudo anterior que investigou a relação entre disparidades geográficas e o estágio final do diagnóstico para incidência do CA de mama e evidenciou que foram mais comuns em áreas com população predominantemente negra, em locais onde a alfabetização foi menor e a disponibilidade de triagem era baixa [35].

Percebe-se que as mulheres que vivem em áreas que têm maior concentração populacional tem maior dificuldade na disponibilidade de acesso ao tratamento do câncer de mama, podendo resultar em uma relação direta com a mortalidade por CA de mama nesses locais. Dados semelhantes já foram relatados em estudo de rastreamento do CA de mama entre nativos indígenas e nativos do Alasca [42].

Ainda em relação ao acesso, estudo realizado na América do Sul e Central evidenciou, dentre outros fatores, que desigualdades no acesso e cobertura, baixos recursos e inadequada infraestrutura são determinantes para elevar a mortalidade por CA de mama [43].

No entanto, apesar dos estudos existentes, é preciso levar em consideração que não está estabelecido até que ponto as disparidades em relação aos cuidados dos serviços de saúde afetam a mortalidade por CA de mama em mulheres [40]. Porém, à medida que se avança para o aumento da conscientização das doenças relacionadas à mama, em especial ao CA de mama, em países com recursos limitados, deve-se ter capacidade administrativa e clínica para gerenciar todos os atendimentos necessários em locais de referência [44].

Nesses locais, identificados com alta prioridade, o acesso a serviços especializados deve ser aumentado a fim de reduzir as disparidades [10] em relação à mortalidade e igualar as condições de acesso aos serviços de outros centros. Assim, uma vez que os problemas foram identificados, os recursos específicos podem ser direcionados para minimizar os fatores de risco que contribuem para mortalidade de forma específica na comunidade, aumentando assim a probabilidade de um resultado benéfico para a população como um todo [9].

Embora as políticas de controle do CA de mama priorizem o acesso, deixam de apontar estratégias específicas sobre a adesão ao tratamento [45]. Oferecer tratamento especializado para o CA de mama é uma das prioridades vivenciadas por gestores de saúde no Brasil e no mundo, mas estudos que analisam os determinantes sociais da saúde [42], como o impacto do status socioeconômico e o acesso aos serviços oncológicos ainda são escassos [46].

Para reduzir a mortalidade por CA de mama em todos os segmentos da população, é necessário definir quais populações têm maiores necessidades de intervenções e caracterizar as disparidades dos fatores de risco que estão subjacentes contribuindo para o aumento da mortalidade [9]. Assim, o mapeamento das distribuições espaciais e temporais da doença está diretamente relacionada com as intervenções humanas [34], podendo desse modo contribuir para medidas de controle do CA de mama.

Assim, aumentar a disponibilidade e melhorar o acesso para a terapia adjuvante de CA de mama para as mulheres que estão em maior risco de não receber esse tratamento devido à etnia, geografia ou posição socioeconômica, deve ser priorizados, o que pode ajudar a minimizar as iniquidades de CA de mama [47].

Como no presente estudo constatou que o escore de acessibilidade ao serviço especializado apresentou correlação positiva com a TME por CA de mama nos municípios do estado do Paraná, esse resultado levanta a questão a respeito da qualidade dos serviços prestados, disponibilidade de acesso, número de profissionais disponíveis e sua capacitação. Aspectos que podem constituir importantes focos de pesquisa futura sobre o impacto dos serviços prestados no setor público de saúde na TME por CA de mama.

Conclui-se que a maior escolaridade nos municípios avaliada pela taxa de analfabetismo, foi maior é a mortalidade específica por câncer de mama no Estado. Em relação o acesso aos centros de referência em terapia oncológica foi associado positivamente

com a TME por CA de mama, isto é, quanto maior o escore de acessibilidade ao serviço oncológico maior é a mortalidade específica por câncer de mama no Estado. Esta conclusão tem implicações políticas importantes não apenas na distribuição do acesso nas redes de cuidados no tratamento disponível ao CA de mama no país, mas também relacionado à qualidade dos serviços oferecidos e capacitação dos profissionais da rede de atenção em oncologia no Estado. É preciso visualizar com mais rigor científico se os centros de referência de oncologia estão sendo capazes de suprir a necessidade de atendimento e, além disso, se existe qualidade necessária desses serviços no país em relação a sua infraestrutura e demandas. Além disso, baseado nos resultados obtidos no presente trabalho, evidencia-se a necessidade de se investigar outras variáveis que potencialmente também podem estar relacionadas com as altas TME por CA de mama no estado do Paraná, tais como fatores comportamentais relacionadas à procura do serviço de saúde e à adesão ao tratamento por parte da população feminina do estado.

Aspectos esses fundamentais para o diagnóstico precoce da doença e tratamento adequado em cenários onde o acesso ao serviço de atenção oncológica encontra-se facilitado, que é o caso dos municípios paranaenses com altas TME por CA de mama e alta densidade populacional.

REFERÊNCIAS

1. International Agency of Research Cancer, World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2012. Available: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed 27 October 2016.

2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2014; v.65, n. 1, p.9- 29. doi: [10.3322/caac.21208](https://doi.org/10.3322/caac.21208).
3. Khan-Gates JÁ, Ersek JL, Eberth JM, Adams SA, Pruitt SL. Geographic Access to Mammography and Its Relationship to Breast Cancer Screening and Stage at Diagnosis: A Systematic Review. *Womens Health Issues*, 2015; Sep-Oct; 25(5):482-93. PMID: [PMC4933961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26219677/). doi:[10.1016/j.whi.2015.05.010](https://doi.org/10.1016/j.whi.2015.05.010). Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26219677>. Accessed 11 Nov 2016.
4. Justo N, Wilking N, Jönsson B, Luciani S, Cazap E. A Review of Breast Cancer Care and Outcomes in Latin America. *The Oncologist*, 2013; 18(3): 248-256. PMID: [PMC3607519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23442305/) DOI:[10.1634/theoncologist.2012-0373](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0373) Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23442305>. Accessed 11 Nov 2016.
5. Cecilio AP, Takakura ET, Jumes JJ, Santos JW, Herrera AC, Victorino VJ, et al. Breast cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. *Breast Cancer: Targets and Therapy* 2015; 7: 43–49. doi:[10.2147 / BCTT.S50361](https://doi.org/10.2147/BCTT.S50361). Accessed 11 Nov 2016.
6. Unger-Saldaña K. Challenges to the early diagnosis and treatment of breast cancer in developing countries. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10; 5(3): 465–477. doi: [10.5306/wjco.v5.i3.465](https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.465). Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127616/>. Accessed 12 Nov 2016.
7. Chien L-C, Yu H-L, Schootman M. Efficient Mapping and Geographic Disparities in Breast Cancer Mortality at the County-level by Race and Age in the U.S. *Spat Spatiotemporal Epidemiol.*, 2013; June; 0: 27–37. doi: [10.1016/j.sste.2013.03.002](https://doi.org/10.1016/j.sste.2013.03.002). Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3671497/>. Accessed 12

Nov 2016.

8. Markossian TW, Hines RB, Bayakly R. Geographic and Racial Disparities in Breast Cancer–Related Outcomes in Georgia. *Health Services Research*, 2014; 49:2. PMID: [PMC3976183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23909950/) doi: [10.1111/1475-6773.12096](https://doi.org/10.1111/1475-6773.12096) Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23909950>. Accessed 13 Nov 2016.
9. Brantley-Sieders DM, Fan K-H, Deming-Halverson SL, Shyr Y, Cook RS. Local Breast Cancer Spatial Patterning: A Tool for Community Health Resource Allocation to Address Local Disparities in Breast Cancer Mortality. *PLoS One*, 2012; 7(9): e45238. PMID: [PMC3460936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23028869/) doi: [10.1371 / journal.pone.0045238](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045238). Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23028869>. Accessed 12 Nov 2016.
10. Herrmann C, Ess S, Thürlimann B, Probst-Hensch N, Vounatsou P. 40 years of progress in female cancer death risk: a Bayesian spatio-temporal mapping analysis in Switzerland. *BMC Cancer*, 2015; 15: 666. doi: [10.1186/s12885-015-1660-8](https://doi.org/10.1186/s12885-015-1660-8). Available: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1660-8>. Accessed 12 Nov 2016.
11. Santos RS, Melo ECP. Mortalidade e assistência oncológica no rio de janeiro: câncer de mama e colo uterino. *Esc Anna Nery (impr.)* 2011; 15 (2): 410-416. doi: Available: <https://dx.doi.org/10.1590/S1414-81452011000200026>
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-81452011000200026&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Accessed 12 Nov 2016.
12. Aguiar FP, Melo ECP, Oliveira EXG, Carvalho MS, Pinheiro RS. Confiabilidade da informação sobre município de residência no Sistema de Informações Hospitalares – Sistema Único de Saúde para análise do fluxo de pacientes no atendimento do câncer

- de mama e do colo do útero. Cad. saúde colet., 2013; 21 (2): 197-200. doi:<https://dx.doi.org/10.1590/S1414-462X2013000200015>. Available: <http://www.scielo.br/pdf/cadsc/v21n2/15.pdf> Acesso em:10 de junho de 2016.
13. Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). Estados. 2010. Available: <http://ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=pr#>. Accessed 03 May 2016.
14. Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social (IPARDES). Tipologia dos municípios paranaenses segundo indicadores demográficos e socioeconômicos. 2009. Disponível em: <http://www.ipardes.gov.br>. Acesso em: 20 de maio de 2015.
15. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA). Atlas do desenvolvimento humano no Brasil. IPEA, 2016. Available: <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/perfil UF/parana>. Accessed 08 Nov 2016.
16. Parana. Government of State of Parana. Secretary of State for Health of Parana. Plano Diretor de Regionalização. 2009. Available: http://www.sesa.pr.gov.br/arquivos/File/PDR_atualizado_Edson.pdf. Accessed 10 Nov 2016.
17. Espírito Santo Júnior C, Silveira MAT. Atlas Geográfico do Paraná: O uso de novas tecnologias. Secretaria de Estado da Educação do Paraná - SEED/PR. 2008. Available: http://www.educadores.diaadia.pr.gov.br/arquivos/File/2010/artigos_teses/2011/geografia/artigos/atlas_parana.pdf. Accessed 05 Oct 2016.
18. Brazil. Ministry of Health (2010) Department of the Unified Health System (Datasus) Health Information System. Vital Statistics of the Mortality. Available: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10pr.def>. Accessed: 14 Jun

- 2016.
19. Institute of Cartography and Land Geosciences. Political-Administrative Division of Parana. 2010. Available: <http://www.itcg.pr.gov.br>. Accessed 20 Oct 2016.
 20. Google Maps. 2012. Available: www.maps.google.com. Accessed 12 Oct 2016.
 21. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. 2010. Available: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/I20-I25>. Accessed 28 Jan 2016.
 22. Santos AE, Rodrigues AL, Lopes DL. Empirical Bayesian estimators applications for spatial analysis of mortality rates. In: VII Brazilian Symposium on Geoinformatics. Campos do Jordão - SP. 2005. Available: <http://www.geoinfo.info/geoinfo2005/papers/P63.PDF>. Accessed 30 Set 2016.
 23. Luo W, Wang F. Measures of spatial accessibility to health care in a GIS environment: synthesis and a case study in the Chicago region. *Environ Plann B Plann Des.* 2003; 30(6):865-884.doi:10.1068/b29120. Available: <http://epb.sagepub.com/content/30/6/865.abstract>. Accessed 11 Nov 2016.
 24. Vo A, Plachkinova M, Bhaskar R. Assessing Healthcare Accessibility Algorithms: A Comprehensive Investigation of Two-Step Floating Catchment Methodologies Family. Twenty-first Americas Conference on Information Systems, Puerto Rico, 2015. Available: <http://aisel.aisnet.org/cgi/viewcontent.cgi?article=1028&context=amcis2015>. Accessed 11 Nov 2016.

25. Druck S, Carvalho MS, Câmara G, Monteiro AVM. Análise Espacial de Dados Geográficos. Brasília: EMBRAPA. 2004, 206 p.
26. Krempi AP. Exploring spatial statistics tools for an accessibility analysis in the city of Bauru. Dissertation - Engineering School of São Carlos, University of São Paulo. 2004, 94 f. Available: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/18/18137/tde-10032005-064613/fr.php>. Accessed 29 Set 2016.
27. Anselin L, Syabri I, Kho Y. GeoDa: an introduction to spatial data analysis. *Geogr Anal*, 2006; 38: 5–22. doi: 10.1111/j.0016-7363.2005.00671.x
28. Anselin L. Interactive techniques and exploratory spatial analysis. In: Longley PA, Goodchild MF, Maguire DJ, Rhind DW, editors. *Geographical information systems: principles, techniques, management and applications*. Wiley: New York. 1998, p. 253–265.
29. Perobelli FS, Haddad EA. Padrões de comércio interestadual no Brasil, 1985 e 1997. *Rev Econ. Contemp.*, 2006; 10: 61–88. doi: 10.1590/s1415-98482006000100003. Available: <http://www.scielo.br/pdf/rec/v10n1/03.pdf> Accessed 25 Jan 2016.
30. QGIS Development Team. QGIS - A Free and Open Source Geographic Information System. 2016. Available: <http://qgis.osgeo.org>. Accessed 07 Nov 2016.
31. Campos FG, Barrozo LV, Ruiz T, César CL, Barros MB, Carandina L, Goldbaum M. Spatial distribution of elderly individuals in a medium-sized city in São Paulo State, Brazil, according to key socio-demographic and morbidity characteristics. *Cad Saude Publica*, 2009; 25(1): 77–86. Doi: <https://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000100008>. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19180289> Accessed 25 Jan 2016.

32. Anselin L. Spatial econometrics: methods and models. Springer Science & Business Media; 2013 Mar 9.
33. Chi G, Zhu J. Spatial regression models for demographic analysis. *Popul Res Policy Rev*, 2008; 27(1): 17-42. doi:10.1007/s11113-007-9051-8. Available: <http://link.springer.com/journal/11113>. Accessed 25 Jan 2016.
34. Madhu B, Srinath KM, Rajendran V, Devi MP, Ashok NC, Balasubramanian S. Spatio-Temporal Pattern of Breast Cancer - Case Study of Southern Karnataka, India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016; 10(4): LC20-LC24. Accessed 25 Nov 2016.
35. Tatalovich Z, Zhu L, Rolin A, Lewis DR, Harlan LC, Winn DM. Geographic disparities in late stage breast cancer incidence: results from eight states in the United States. *Int J Health Geogr*, 2015; 14:31. PMID: [PMC4619382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497363/) doi:[10.1186/s12942-015-0025-5](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497363/). Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26497363>. Accessed 25 Oct 2016.
36. López-Abente G, Aragónés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, García-Pérez J, Ramis R, Fernández-Navarro P. Time trends in municipal distribution patterns of cancer mortality in Spain. *BMC Cancer*, 2014; 14:535. doi: 10.1186/1471-2407-14-535. Available: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-14-535>. Accessed 25 Aug 2016.
37. Parise CA, Caggiano V. Disparities in race/ethnicity and socioeconomic status: risk of mortality of breast cancer patients in the California Cancer Registry, 2000–2010. *BMC Cancer*, 2013; 13:449. doi: [10.1186/1471-2407-13-449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497363/) PMID: PMC3850736

- Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3850736/> Accessed 20 Jan 2017.
38. World Health Organization (WHO): Health Impact Assessment (HIA). The determinants of health. 2016. Available: <http://www.who.int/hia/evidence/doh/en/>. Accessed 10 Oct 2016.
39. Lundqvist A, Andersson E, Ahlberg I, Nilbert M, Gerdtham Ulf. Socioeconomic inequalities in breast cancer incidence and mortality in Europe—a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Public Health*, 2016 Vol. 26, No. 5, 804–813. doi: [10.1093/eurpub/ckw070](https://doi.org/10.1093/eurpub/ckw070) PMID: PMC5054273 Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5054273/> Accessed 25 Set 2016.
40. Hu K, Lou L, Tian W, Pan Tao, Ye J, Zhang S. The Outcome of Breast Cancer Is Associated with National Human Development Index and Health System Attainment. *PLoS ONE*, 2016; 11:7: e0158951. doi: [10.1371/journal.pone.0158951](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158951). Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4938431/>. Accessed: 10 Jan 2017.
41. Parise CA, Caggiano V. Regional Variation in Disparities in Breast Cancer Specific Mortality Due to Race/Ethnicity, Socioeconomic Status, and Urbanization. *Racial and Ethnic Health Disparities*. 2016 doi: 10.1007/s40615-016-0274-4 doi: [10.1007/s40615-016-0274-4](https://doi.org/10.1007/s40615-016-0274-4) Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604380>. Accessed: 20 Jan 2017.
42. Towne-Jr SD, Smith ML, Ory MG. Geographic variations in access and utilization of cancer screening services: examining disparities among American Indian and Alaska Native Elders. *International Journal of Health Geographics*, 2014; 13:18. doi:10.1186/1476-072X-13-18. Available: <https://ij->

- healthgeographics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-072X-13-18. Accessed: 11 Nov 2016.
43. Sibio AD, Abriata G, Forman D, Sierra MS. Sierra MS. Female breast cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiology*, 2016; Volume 44, Supplement 1: S110–S120. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2016.08.010> Available: [http://www.cancerepidemiology.net/article/S1877-7821\(16\)30124-2/pdf](http://www.cancerepidemiology.net/article/S1877-7821(16)30124-2/pdf) Accessed 14 Jan 2017.
44. Rayne S, Lince-Deroche N, Hendrickson C, Shearer K, Moyo F, Michelow P, Rubin G, Benn C, Firnhaber C. Characterizing breast conditions at an open-access breast clinic in South Africa: a model that is more than cancer care for a resource-limited setting. *BMC Saúde Serv Res* . 2017; 17 (1): 63. doi: [10.1186/s12913-016-1959-4](https://doi.org/10.1186/s12913-016-1959-4). Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5251303/> Accessed 07 Jan 2017.
45. Rêgo IKP, Nery IS. Acesso e adesão ao tratamento de mulheres com câncer de mama assistidas em um hospital de oncologia. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2013; 59(3): 379-390. Available: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_59/v03/pdf/08-artigo-acesso-adesao-tratamento-mulheres-cancer-mama-assistidas-hospital-oncologia.pdf Accessed: 19 Set 2016.
46. Zhou Hai-Bin, Liu Sheng-Yuan, Lei L, Chen Zhong-Wei, Peng J, Yang Ying-Zhou, Liu Xiao-Li. Spatio-temporal analysis of female breast câncer incidence in Shenzhen, 2007–2012. *Chin J Cancer*. 2015; 34:13. doi: [10.1186/s40880-015-0013-y](https://doi.org/10.1186/s40880-015-0013-y). Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4593368/>. Accessed 15 Jan 2017.
47. Seneviratne S, Campbell I, Scott N, Lawrenson R. A cohort study of ethnic differences

in use of adjuvant chemotherapy and radiation therapy for breast cancer in New Zealand. BMC Health Serv Res, 2017; 17: 64. doi: [10.1186/s12913-017-2027-4](https://doi.org/10.1186/s12913-017-2027-4)

Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5251337/> Accessed 25

Jan 2017.

CAPÍTULO III

3.1 CONCLUSÃO

Com os resultados apresentados em ambos os artigos pode-se concluir que o risco de morte por câncer de mama continua alarmante no país, com tendência de aumento significativo no futuro. Evidencia-se com os resultados de um dos estudos apresentados que a mortalidade em mulheres mais jovens no país (20-49 anos) vem ganhando relevância e, por sua vez, ainda mantém-se elevadas às taxas entre mulheres de 50 a 69 anos.

Assim, é necessário repensar as recomendações de políticas públicas de saúde que estabelecem o rastreamento do câncer de mama em relação à idade, vislumbrando a realidade de cada região. É preciso considerar ainda, as frequentes mudanças que vem ocorrendo nos hábitos da população, no desenvolvimento socioeconômico, cultural e em questões do acesso ao diagnóstico, tratamento e no planejamento local estratégico, principalmente para detecção precoce entre as mulheres mais jovens para que a tendência da mortalidade por câncer de mama possa vir a regredir no país.

Nosso estudo também mostrou que a maior escolaridade avaliada pela taxa de analfabetismo, maior é a mortalidade específica por câncer de mama no Estado. Em relação o acesso aos centros de referência em terapia oncológica foi associado positivamente com a TME por CA de mama, isto é, quanto maior o escore de acessibilidade ao serviço oncológico maior é a mortalidade específica por câncer de mama no Estado. Dessa forma, ultrapassar os limites das observações e dar mais atenção às peculiaridades observadas diante das diversidades enfrentadas dentro de um país, Estados e/ou municípios que atendem a uma mesma diretriz para o cuidado oncológico, mas vivenciam realidades diferenciadas para assistência são fundamentais.

Estas conclusões têm implicações políticas importantes, não apenas sobre a distribuição do acesso nas redes de cuidados e tratamento disponível ao câncer de mama para o Estado do Paraná, mas também sobre a necessidade de avaliar constantemente a qualidade e efetividade deste acesso. Além disso, mais estudos futuros relacionados ao acesso e que investiguem as variáveis socioeconômicas e demográficas são necessários para comprovar as hipóteses evidenciadas no presente estudo.

3.2 PERSPECTIVAS FUTURAS

Percebe-se que a mortalidade por câncer de mama cresce também entre as mulheres mais jovens e que as políticas de saúde brasileiras de promoção e prevenção para controle do câncer de mama no país ainda não são efetivas para essa faixa etária. Ainda, que as diretrizes técnicas determinadas pelo Ministério da Saúde para se realizar o rastreamento (faixa etária \geq 50 anos) não tem apresentado resultados satisfatórios em relação à mortalidade. Estes são pontos determinantes a serem visualizados e discutidos por representantes de saúde do país.

Os dados epidemiológicos evidenciam que no Brasil, mesmo sendo um país em desenvolvimento, a incidência do câncer é menor que em muitos países desenvolvidos, porém apresenta mortalidade maior. Esse dado nos leva a inferir que as políticas de saúde brasileiras podem estar defasadas ou com problemas para sua funcionalidade. Esse achado pode estar também relacionado à grande disparidade existente em um país continental como o Brasil, mas também chama a atenção para a falta de ações que possam implementar o rastreio do câncer de mama entre as mulheres mais jovens, bem como as dificuldades para amenizar e controlar os índices de câncer entre as mulheres de forma geral.

Ainda é preciso destacar que o país vivencia uma transição demográfica e epidemiológica. A expectativa de vida vem aumentando ano a ano com incremento maior nas mulheres e os fatores reprodutivos em comparação com as décadas passadas tiveram uma mudança abrupta, onde as mulheres não só diminuíram o número de filhos (taxa de fecundidade), mas também mudaram o padrão da idade para tê-los.

Também devem ser evidenciadas mudanças no padrão de vida da população brasileira que incluem estilo de vida, como hábitos nutricionais inadequados e baixo nível de atividade física, que é considerado determinante para elevar as doenças crônicas não transmissíveis, entre elas a obesidade que, de acordo com a literatura científica, é risco para o desenvolvimento do câncer de mama.

Assim, de acordo com o visualizado na literatura internacional, nacional e também nos estudos aqui apresentados, um dos principais problemas dos países em desenvolvimento como o Brasil, está relacionado ao acesso ao diagnóstico e ao tratamento que diminui a sobrevivência da mulher com câncer de mama e eleva a mortalidade por essa causa em um país continental com grandes disparidades como o Brasil.

É preciso visualizar com mais rigor científico se os centros de referência de oncologia

estão sendo capazes de suprir a necessidade de atendimento e, além disso, se existe qualidade necessária desses serviços no país em relação a sua infraestrutura e demandas. Dessa forma, ultrapassar os limites das observações e dar mais atenção às peculiaridades observadas diante das diversidades enfrentadas dentro de um país, Estados e/ou municípios que atendem a uma mesma diretriz para o cuidado oncológico, mas vivenciam realidades diferenciadas para assistência são fundamentais.

Nesse sentido, novos estudos que propõe visualizar as disparidades e a assistência de saúde para câncer de mama devem ser encorajados no Brasil, sejam eles por fonte de dados secundários ou de campo, objetivando avaliar a qualidade da atenção oncológica e efetividade dos programas disponibilizados para a atenção pública de saúde no Brasil.