

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

Livia do Nascimento Grossi

**Carga do câncer de mama feminino e risco atribuível ao uso de álcool na
América Latina, 1990 e 2017**

Juiz de Fora
2019

Lívia do Nascimento Grossi

**Carga do câncer de mama feminino e risco atribuível ao uso de álcool na
América Latina, 1990 e 2017**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre. Área de concentração: Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Maximiliano Ribeiro Guerra

Co-Orientador: Prof. Dr. Mario Círio Nogueira

Juiz de Fora

2019

LÍVIA DO NASCIMENTO GROSSI

“Carga do câncer de mama feminino e risco atribuível ao uso de álcool na América Latina, 1990 e 2017”.

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Aprovado em / /

Prof. Dr. Maximiliano Ribeiro Guerra - UFJF

Prof.^a Dr^a Isabel Cristina Gonçalves Leite - UFJF

Prof.^a Dr^a Valéria Maria de Azeredo Passos

Algumas pessoas foram fundamentais para a conclusão desta etapa,
Por isso dedico carinhosamente esse trabalho à:
Luiz Carlos e Mariza, meus pais e Cássio, meu esposo,
pelo apoio incondicional e incentivo constante.

AGRADECIMENTOS

À DEUS, em primeiro lugar, por seu amor infinito e por guiar todos os meus passos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, pela oportunidade de crescimento;

Aos professores do Programa, pelas contribuições e ensinamentos;

Ao Professor Mario Círio Nogueira, por suas contribuições relevantes;

Ao Professor Maximiliano Ribeiro Guerra por suas orientações e compreensão;

À Professora Maria Teresa Bustamante-Teixeira por seus ensinamentos;

À Professora Deborah Carvalho Malta por sua pertinente contribuição;

À Professora Valéria Passos por sua generosidade e contribuição;

À Professora Isabel Cristina Leite por suas contribuições;

A todos, que mesmo não citados aqui, estiveram em minha vida, orando e me incentivando a seguir adiante para a realização deste sonho.

“A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”.

(Albert Einstein, físico alemão)

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é a neoplasia maligna feminina mais frequente no mundo e representa a principal causa de morte por câncer em mulheres em regiões menos desenvolvidas e a segunda causa de morte por câncer em regiões mais desenvolvidas, após apenas o câncer de pulmão. **Objetivo:** Avaliar a carga do câncer de mama feminino e risco atribuível ao uso de álcool na América Latina em 1990 e 2017. **Metodologia:** Foram analisadas as taxas padronizadas de mortalidade, incidência e DALY, no geral e segundo o uso de álcool, para os 20 países da América Latina. Os dados foram extraídos do Estudo de Carga Global de Doença – GBD 2017, do *Institute for Health Metrics and Evaluation* - IHME. **Resultados:** As maiores taxas de incidência foram observadas no Uruguai e Cuba em 2017. A maioria dos países apresentou aumento da incidência, quando comparados 1990 e 2017. As maiores taxas de mortalidade e DALY por câncer de mama em 2017 foram observadas no Uruguai, Haiti e Argentina. Apenas nove países apresentaram mudança em suas taxas de mortalidade, quando comparados 1990 e 2017, com redução no Brasil (-4,45%), Chile (-16,78%), Colômbia (-21,14%) e Uruguai (-17,22%) e aumento na Rep. Dominicana (+69,23%), El Salvador (+38,72%), Paraguai (+33,34%), Equador (+25,52%), e México (+8,06%). As razões mortalidade/incidência dos países variaram de 0,27 a 0,65 em 2017, mas todos apresentaram redução quando comparados aos anos de 1990 e 2017. Com relação à mortalidade e DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool em 2017, as maiores taxas foram observadas na Argentina. O Índice Sociodemográfico (SDI) apresentou crescimento para todos os países estudados de 1990 para 2017. **Discussão:** o aumento percentual da incidência para todos os países entre os anos considerados podem sugerir tanto maior exposição aos fatores de risco da doença quanto a melhoria da capacidade de diagnosticar a doença. Em consequência do aumento da incidência, o Uruguai também apresentou as maiores taxas de mortalidade por câncer de mama em 2017, mas apresentou redução da mortalidade, DALY e da razão mortalidade por incidência de 1990 para 2017. As altas taxas de mortalidade e DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool podem estar relacionadas ao crescente consumo do álcool pelas mulheres. Os achados sugerem que a carga da doença aumenta na medida em que aumenta o nível de desenvolvimento do país. **Considerações Finais:** Este trabalho possibilitou maior

entendimento sobre a carga do câncer de mama e fatores de risco relacionados na América Latina. A prevenção dos problemas relacionados ao álcool é um dos maiores desafios da saúde pública, visto que o uso de bebidas alcoólicas está enraizado na América Latina, fazendo parte das festividades, da cultura e da economia da região. Tais achados podem servir como instrumento para os gestores na priorização das ações de prevenção em saúde.

Palavras-chave: Câncer de mama. Estudo da Carga Global da Doença. Estimativas de saúde.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most common female malignant neoplasm in the world and represents the leading cause of cancer death in women in less developed regions and the second leading cause of cancer death in more developed regions after lung cancer alone. **Objective:** To evaluate the burden of female breast cancer and the risk attributable to alcohol use in Latin America in 1990 and 2017. **Methodology:** The standardized rates of mortality, incidence and DALY, in general and according to alcohol use, were analyzed. 20 countries in Latin America. Data were extracted from the Global Disease Burden Study - GBD 2017, from the Institute for Health Metrics and Evaluation - IHME. **Results:** The highest incidence rates were observed in Uruguay and Cuba in 2017. Most countries showed an increase in incidence when compared to 1990 and 2017. The highest mortality rates and DALY for breast cancer in 2017 were observed in Uruguay, Haiti and Argentina. Only nine countries showed a change in their mortality rates when compared to 1990 and 2017, with a reduction in Brazil (-4.45%), Chile (-16.78%), Colombia (-21.14%) and Uruguay (- 17.22%), and in the Dominican Republic (+ 69.23%), El Salvador (+ 38.72%), Paraguay (+ 33.34%), Ecuador (+ 25.52%) and Mexico + 8.06%). Mortality / incidence ratios for countries ranged from 0.27 to 0.65 in 2017, but all declined when compared to 1990 and 2017. With respect to mortality and DALY for breast cancer attributable to alcohol use in 2017, the highest rates were observed in Argentina. The Sociodemographic Index (SDI) showed growth for all countries studied from 1990 to 2017. **Discussion:** the percentage increase in incidence for all countries between the years considered may suggest both greater exposure to disease risk factors and improved diagnoses the disease. As a consequence of the increased incidence, Uruguay also had the highest rates of breast cancer mortality in 2017, but presented a reduction in mortality, DALY and mortality ratio by incidence from 1990 to 2017. The high mortality rates and DALY for cancer of breast cancer attributable to alcohol use may be related to the increasing consumption of alcohol by women. The findings suggest that the disease burden increases as the country's level of development increases. **Final Considerations:** This study allowed a better understanding of the burden of breast cancer and related risk factors in Latin America. The prevention of alcohol-related problems is one of the greatest public health challenges, since alcoholic beverages are rooted in Latin America as part of

the festivities, culture and economy of the region. Such findings can serve as an instrument for managers in prioritizing health prevention actions.

Key words: Breast cancer. Global Burden of Disease Study. Health estimates.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1	EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA NO MUNDO, NA AMÉRICA LATINA E NO BRASIL.....	12 7
2.2	FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA.....	15
2.2.1	Consumo de Álcool e o câncer de mama.....	20
2.3	ESTUDO DA CARGA GLOBAL DE DOENÇA (<i>GLOBAL BURDEN OF DISEASE - GBD</i>)	24
3	JUSTIFICATIVA.....	29
4	OBJETIVOS.....	31
4.1	OBJETIVO GERAL.....	31
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
5	METODOLOGIA.....	32
5.1	DESENHO DO ESTUDO.....	32
5.2	FONTE DE DADOS E TRATAMENTO DAS VARIÁVEIS.....	32
5.3	ANÁLISE DOS DADOS.....	33
5.4	ASPECTOS ÉTICOS.....	35
6	RESULTADOS	36
7	DISCUSSÃO.....	54
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
	REFERÊNCIAS.....	67
	APÊNDICE A: Figuras e gráficos.....	77
	APÊNDICE B: Scripts das análises.....	91

1 INTRODUÇÃO

O câncer é caracterizado por diversas doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. É atualmente um problema de saúde pública mundial, não somente pelo aumento de sua prevalência, mas também pelos investimentos em ações abrangentes nos diversos níveis de atenção, como na promoção da saúde, no diagnóstico precoce, na assistência, na vigilância, na formação de recursos humanos, na comunicação e mobilização social, na pesquisa e na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) (INUMARU et al, 2011).

As políticas públicas relacionadas ao câncer de mama, desenvolvidas no Brasil desde meados dos anos 1980, foram impulsionadas, particularmente, em 1998, pelo Programa Viva Mulher. O incentivo federal em prol das ações para o controle do câncer de mama sempre teve como objetivos principais: reduzir a exposição aos fatores de risco; diminuir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida da mulher com câncer de mama, estando esses em consonância com as diretrizes atuais da Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer, publicadas pela Portaria GM/MS¹ nº 874, de 2013 (BRASIL, 2013).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer – INCA, (2017) a estimativa para o biênio 2018/2019 é de 600 mil novos casos de câncer para cada ano no país. Entre os homens, estima-se 295.200 novos casos, com maior incidência para o câncer de próstata e, entre as mulheres, 300.800, com maior incidência para o câncer de mama.

À exceção do câncer de pele não melanoma, os tipos de câncer mais incidentes em homens foram próstata (31,7%), pulmão (8,7%), intestino (8,1%), estômago (6,3%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (29,5%), intestino (9,4%), colo do útero (8,1%), pulmão (6,2%) e tireoide (4,0%) figuraram entre os principais (INCA, 2017).

O câncer de mama é o tipo mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do de pele não melanoma, respondendo por cerca de 29,5% dos casos novos a cada ano. O câncer de mama também acomete homens, porém é raro, representando apenas 1% do total de casos da doença. Relativamente raro

¹ GM/MS – Gabinete Ministerial do Ministério da Saúde.

antes dos 35 anos, acima desta idade sua incidência cresce progressivamente, especialmente após os 50 anos, entre as mulheres. Estatísticas indicam aumento da sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento (INCA, 2017).

Para a região da América Latina e do Caribe, estima-se que 1,7 milhões de casos de câncer serão diagnosticados até 2030, e que mais de um milhão de mortes por câncer ocorrerão anualmente. As economias da América Latina e do Caribe estão em crescimento, e o padrão de vida está aumentando. Com o crescimento também vem o aumento do sedentarismo, hábitos alimentares não saudáveis, tabagismo, consumo de álcool, poluentes ambientais carcinogênicos, exposição ao sol, urbanização e envelhecimento da população. Estima-se que, em 2020, mais de 100 milhões de pessoas com idade superior a 60 anos estarão morando na América Latina e no Caribe, e que mais da metade desse grupo irá viver além dos 80 anos (Organização Mundial de Saúde - OMS, 2012). Portanto, as projeções atualizadas sobre a carga do câncer de mama são necessárias para o adequado planejamento do controle da doença.

Estudos mostram que consumir bebidas alcoólicas aumenta o risco de desenvolver diferentes tipos de câncer como boca, faringe, laringe, esôfago, estômago, fígado, intestino (cólon e reto) e mama. Para a prevenção de câncer não há níveis seguros de ingestão (INCA, 2017).

O estudo da *Global Burden Disease* (GBD) fornece uma avaliação da incidência, mortalidade, prevalência, fatores de risco e deficiência para as principais doenças e lesões. O presente trabalho objetivou avaliar a carga do câncer de mama feminino e o risco atribuível ao uso de álcool na América Latina em 1990 e 2017. Para tanto, foram considerados os dados do GBD 2017 extraídos do GBD Results Tools.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA NO MUNDO, NA AMÉRICA LATINA E NO BRASIL

Segundo o relatório *World Cancer Report 2014* da *International Agency for Research on Cancer* (IARC), da Organização Mundial da Saúde (OMS), é inquestionável que o câncer é um problema de saúde pública, especialmente entre os países em desenvolvimento, onde é esperado que, nas próximas décadas, o impacto do câncer na população seja de 80% dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para 2025 (IARC, 2015).

A estimativa mundial, realizada em 2012, pelo projeto Globocan/IARC, apontou que, dos 14 milhões de casos novos estimados, com exceção do câncer de pele não melanoma, mais de 60% ocorreram em países em desenvolvimento. Para a mortalidade, a situação agrava-se quando se constata que, dos 8 milhões de óbitos previstos, 70% ocorreram nesses mesmos países.

Os tipos de câncer mais incidentes no mundo foram pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes foram pulmão (16,7%), próstata (15,0%), intestino (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Em mulheres, as maiores frequências encontradas foram mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%), (INCA, 2017).

O câncer de mama é o segundo câncer mais comum do mundo e, também, o câncer mais frequente entre as mulheres, com aproximadamente 1,67 milhão de novos casos de câncer diagnosticados em 2012 (25% de todos os cânceres). É o câncer mais comum em mulheres em regiões mais e menos desenvolvidas com pouco mais casos em países menos desenvolvidos (883.000 casos) do que em regiões mais desenvolvidas (788.000). As taxas de incidência variam quase quatro vezes em todas as regiões do mundo, com taxas variando de 27 por 100.000 habitantes na África Central e Ásia Oriental a 92 por 100.000 na América do Norte (IARC, 2015).

O câncer de mama é a quinta causa de morte por câncer em geral (522 mil mortes) e, embora seja a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres em regiões menos desenvolvidas (324.000 mortes, 14,3% do total), é agora a

segunda causa de morte por câncer em regiões mais desenvolvidas (198.000 mortes, 15,4%), após apenas do câncer de pulmão. A variação nas taxas de mortalidade entre as regiões do mundo é menor do que a variação na incidência, devido à sobrevivência de mulheres com câncer de mama nas regiões desenvolvidas (de alta incidência), com taxas de mortalidade variando de 6 por 100.000 no leste da Ásia a 20 por 100.000 na África Ocidental (IARC, 2015).

Segundo o Globocan (2012), as maiores incidências para o câncer de mama estão em toda a América do Norte, parte da América do Sul, Europa e Oceania.

Já as mortalidades estão concentradas em parte da América do Sul, parte da África e uma pequena parte da Europa e Ásia.

No Brasil, os registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) fornecem informações sobre o impacto do câncer nas comunidades, configurando-se uma condição necessária para o planejamento e a avaliação das ações de prevenção e controle de câncer. Em conjunto com os Registros Hospitalares de Câncer (RHC) e com o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), formam o eixo central para a vigilância de câncer e para o desenvolvimento de pesquisas em áreas afins.

O Instituto Nacional do Câncer, 2017, estimou 59.700 casos novos de câncer de mama, para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer também é o primeiro mais frequente nas mulheres das Regiões Sul (73,07/100 mil), Sudeste (69,50/100 mil), Centro-Oeste (51,96/100 mil) e Nordeste (40,36/100 mil). Na Região Norte, é o segundo tumor mais incidente (19,21/100 mil)

Em termos de mortalidade, o câncer de mama foi a principal causa de morte no Brasil e as maiores taxas foram observadas na região Sul (INCA, 2017).

Na América Latina, o cenário não é diferente em questão de prevenção ou doença. A segunda causa de morte nesta parte do mundo é o câncer – e o de câncer de mama é o que mais causa a morte das mulheres latino-americanas: de 5 a 9% das mortes de mulheres de 20 a 59 anos de idade se devem a esta causa. Em 2012, mais de 408.200 mulheres foram diagnosticadas com câncer de mama na América e calcula-se que 92.000 faleceram. Dentro deste número, quase a metade das mortes foram registradas na América Latina apesar dos avanços alcançados nos últimos 20 anos em matéria de diagnóstico e tratamento. A proporção de

mulheres que morreram por câncer de mama com menos de 65 anos é maior na América Latina e Caribe (57%) do que em América do Norte (41%) (OPAS/OMS, 2014).

As projeções indicam que o número de mulheres diagnosticadas com câncer de mama nas Américas aumentará 46% em 2030. Vários países da América Latina e do Caribe possuem algumas das maiores taxas de risco de morte por câncer de mama, fato que indica as desigualdades existentes na região em termos de saúde. (OPAS/OMS, 2014).

De 1981 a 2006, as taxas de câncer de colo do útero caíram em muitos países devido ao maior rastreamento, ao passo que as taxas de câncer de mama aumentaram devido à maior prevalência de fatores hormonais associados, como gravidez tardia e baixa paridade, assim como fatores de risco do estilo de vida (JEMAL et al, 2014).

Em alguns dos países com o produto interno bruto - PIB mais baixo da região, como o Haiti, a Nicarágua e Honduras, a cada 2,5 novos casos de câncer de mama, ocorre uma morte devido a essa causa. Enquanto que nos Estados Unidos e no Canadá, os países com maior PIB da região, por cada cinco casos de câncer de mama ocorre uma morte (OPAS/OMS, 2014).

A América Latina apresenta taxas de mortalidade com muita variação entre os países, sendo a Argentina e Uruguai os picos mais altos, seguidos por Jamaica, Trinidad e Tobago, Bahamas e Barbados no Caribe (GÓMES; LEWIS et. al, 2009). A taxa de incidência aumentou de para 35% entre 1980 e 2008, e a taxa de mortalidade, 18% entre 2002 e 2008, com grande variabilidade regional (taxas mais altas em países do Cone Sul, como Uruguai e Argentina) (NIGENDA et al, 2011)

Segundo o El Observador, 2016, no Uruguai, para cada 100 mil habitantes, 22,7 morrem devido ao câncer de mama. Na Argentina são diagnosticados anualmente 19 mil novos casos, segundo o Sistema de Vigilância Epidemiológica do Instituto Nacional do Câncer. No entanto, a mortalidade vem caindo, esta redução na Argentina se deu de forma sustentável, a um ritmo de 0,8% ao ano no período de 2000 a 2011 e 2,1% ao ano entre 2012 e 2014 (INFOBAE, 2016) graças aos programas de prevenção e de uma boa resposta da população feminina (SALUD 360, 2016).

De acordo com o Centro Clínico do Câncer, no Chile, o câncer de mama foi a primeira causa de câncer em mulheres em 2018. A cada dia morrem cerca de três

mulheres e a cada três horas uma mulher é diagnosticada com a doença. O risco de contrair a doença aumenta com a idade, pois aproximadamente sete de cada 10 casos diagnosticados são de mulheres com mais de 50 anos e sem antecedentes familiares.

No México, o câncer de mama foi a principal causa de mortalidade hospitalar devido a tumores malignos na população com 20 anos ou mais em 2013, sendo o Distrito Federal a região com o maior número de mamografias realizadas, com 30 de cada 100 que são feitas no país. A taxa de mortalidade deste câncer aumenta conforme aumenta a idade das pacientes. Em 2013, 63 de cada 100 mil mulheres com 80 anos ou mais faleceram devido ao câncer de mama (INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA Y GEOGRAFÍA, 2015).

Dados coletados pelo Instituto Nacional de Estatística e Geografia e da Norma Oficial Mexicana para a Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Controle e Vigilância Epidemiológica do Câncer de Mama, contemplaram três medidas para a detecção precoce desta enfermidade: o autoexame, o exame clínico das mamas e a mamografia. Em muitos países da América Latina, o setor de saúde e instituições privadas realizam campanhas para promover o autoexame a partir dos 20 anos, visto que a partir desta idade foram diagnosticados casos de câncer de mama, o exame clínico a partir dos 25 anos e as mamografias dos 40 aos 69 anos. Nas mulheres com mais de 70 anos, a mamografia é realizada sob indicação médica por motivos como antecedentes familiares (INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA Y GEOGRAFÍA, 2015).

2.2 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA

O conceito de risco tem sido utilizado na epidemiologia como um modo de compreender e de medir a probabilidade de ocorrência de um determinado dano à saúde (VERAS et al, 1998).

Um fator de risco é o que afeta a chance de contrair uma doença como o câncer. Diferentes tipos de câncer apresentam diferentes fatores de risco. Alguns fatores como fumar, por exemplo, podem ser controlados; já outros não, como por exemplo, idade e histórico familiar. Embora os fatores de risco possam influenciar o desenvolvimento do câncer, a maioria não causa diretamente a doença. Algumas

peessoas com vários fatores de risco podem nunca desenvolver um câncer, enquanto outros, sem fatores de risco conhecidos poderão adquirir a doença (INCA, 2015).

O câncer de mama é considerado uma doença heterogênea com relação à clínica e à morfologia. Em 2012, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou a Classificação para Tumores de Mama – 4ª edição, na qual reconhece mais de 20 subtipos diferentes da doença. A maioria dos tumores de mama origina-se no epitélio ductal (cerca de 80%) e são conhecidos como carcinoma ductal invasivo. Entretanto, como o câncer de mama se caracteriza por ser um grupo heterogêneo de doença, existem ainda outros subtipos de carcinomas que podem ser diagnosticados, como o lobular, o tubular, o mucinoso, o medular, o micropapilar e o papilar (LAKHANI et al, 2012; INCA, 2015).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2015), o câncer de mama não tem uma causa única. É considerado multifatorial e os fatores estão relacionados ao aumento do risco de desenvolver a doença, tais como: idade; fatores endócrinos/ história reprodutiva; fatores comportamentais/ambientais e fatores genéticos/ hereditários.

A idade continua sendo um dos mais importantes fatores de risco. As taxas de incidência aumentam rapidamente após os 50 anos (INCA, 2015). A *American Cancer Society*, 2017 traz que nos Estados Unidos cerca de 8 de cada 10 novos casos de câncer de mama e quase 9 de cada 10 mortes por câncer de mama são em mulheres de 50 anos ou mais.

A história familiar de câncer de mama também é um importante fator de risco para o surgimento da doença. Alterações em genes, como os da família BRCA 1 e 2, aumentam o risco de desenvolver câncer de mama (INCA, 2015). A contribuição dos genes BRCA1 e BRCA2 para herdar o câncer de mama foi avaliado por Ford et al, (1998) em 237 famílias. Este estudo demonstrou que a doença estava ligada ao BRCA1 em cerca de 52% das famílias e para BRCA2 em 32%, mas para nenhum dos genes em 16% (intervalo de confiança de 95% [CI] 6% -28%), sugerindo outros genes de predisposição. A maioria (81%) das famílias de câncer de mama-ovário foi devida a BRCA1, com a maioria dos outros (14%) devido ao BRCA2. Além disso, mais de 150 variantes genéticas menos raras estão associadas a um risco ligeiramente elevado (MICHAILEDIOU et al, 2015).

Em algumas famílias com mutações no gene BRCA1, o risco de câncer de mama ao longo da vida chega a 80%. Para as mutações no gene BRCA2, o risco é

menor, cerca de 45%. Os cânceres de mama associados a essas mutações são mais frequentemente diagnosticados em mulheres mais jovens. As mulheres com essas mutações hereditárias também têm maior risco de desenvolver outros tipos de câncer, principalmente câncer de ovário. O risco de câncer de mama é maior entre as mulheres com parentes em primeiro grau (mãe, irmã ou filha) que tiveram a doença. Nesses casos o risco da doença praticamente dobra. Ter dois parentes de primeiro grau com câncer aumenta o seu risco cerca de três vezes (*AMERICAN CANCER SOCIETY*, 2017).

Outros fatores de risco já bem estabelecidos, relacionados à vida reprodutiva da mulher, como a nuliparidade ou a falta de amamentação e maiores níveis hormonais também estão ligados ao risco de desenvolver esse tipo de neoplasia (DING et al, 2015). O fato de nunca ter tido filho ou de ter o primeiro filho após os 30 anos de idade contribuem para aumento no risco do câncer de mama. Por outro lado, a amamentação está associada a um menor risco de desenvolver esse tipo de câncer (INCA, 2015).

Mulheres que tiveram mais ciclos menstruais porque tiveram menarca precoce (antes dos 12 anos) ou porque tiveram menopausa tardia (depois dos 55 anos) têm um risco ligeiramente aumentado de câncer de mama. O aumento do risco pode ser devido a uma exposição mais longa a hormônios femininos (*AMERICAN CANCER SOCIETY*, 2017). O risco de câncer de mama é cerca de 20% maior entre as meninas que começam a menstruar antes da idade 11 em comparação com aqueles que começam aos 13 anos. Do mesmo modo, as mulheres que experimentam menopausa com idade igual ou superior a 55 têm cerca de 12% de risco maior que as que fazem isso entre as idades entre 50 e 54 (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 2012).

Durante décadas, presumiu-se que o número de anos de exposição ao estrogênio aumentasse o risco de câncer de mama, no entanto, dados epidemiológicos recentes mostraram que a exposição precoce durante a vida (menarca jovem) tem um efeito mais significativo sobre o risco de câncer do que a menopausa tardia (DALL; BRITT, 2017).

A Terapia de Reposição Hormonal (TRH), principalmente a terapia combinada de estrogênio e progesterona, está associada com aumento do risco do câncer de mama. A cada 10 mil mulheres que fazem uso da reposição hormonal combinada, há aumento de oito casos de câncer de mama (INCA, 2015).

As mulheres brancas são ligeiramente mais propensas a desenvolver câncer de mama do que as negras. No entanto, em mulheres com menos de 45 anos, o câncer de mama é mais comum em mulheres negras (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017).

A densidade do tecido da mama é um indicador mamográfico da quantidade de tecido glandular e conjuntivo em relação ao tecido adiposo. Comparado com mulheres com 11% a 25% de densidade mamária, aquelas com 26% a 50% ou 50% ou maior densidade mamária têm cerca de 1,6 ou 2,3 vezes, respectivamente, maior risco de câncer de mama (BERTRAND, et al, 2015). Uma série de fatores pode afetar a densidade da mama, como idade, a menopausa, o uso de medicamentos, gravidez e genética (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017).

Mulheres diagnosticadas com determinadas condições benignas da mama podem ter um risco aumentado de câncer de mama. As *lesões proliferativas sem atipia* causam o crescimento excessivo das células dos ductos ou lobos e incluem hiperplasia ductal, fibroadenoma, adenose esclerosante, papilomatose e cicatriz radial. Já nas lesões *proliferativas com atipia*, há um crescimento excessivo das células dos ductos ou lobos, com algumas das células normais não aparecendo. Eles têm um forte efeito sobre o risco de câncer de mama, elevando-o de 3 a 5 vezes. Estes tipos de lesões incluem: hiperplasia ductal atípica e hiperplasia lobular atípica. As lesões *não proliferativas* não estão associadas ao crescimento excessivo do tecido mamário e não parecem afetar o risco de câncer de mama (DYRSTAD et, al, 2015).

As mulheres com carcinoma lobular *in situ* – LCIS (células que se parecem com células cancerosas crescendo nos lobos das glândulas produtoras de leite) têm um risco 7 a 12 vezes maior de desenvolver câncer de mama que as mulheres sem LCIS (MORROW; SCHNITT; NORTON, 2015). O carcinoma ductal *in situ* - DCIS é considerado um potencial precursor do câncer invasivo e também está associado a um risco 10 vezes maior de desenvolver um novo câncer de mama invasivo. As mulheres com história de DCIS são cerca de 10 vezes mais propensas a serem diagnosticadas com um câncer de mama invasivo do que as mulheres sem DCIS (LOPEZ-GARCIA et al, 2010).

Muitos estudos descobriram que as mulheres mais altas apresentam maior risco de câncer de mama do que as mulheres mais baixas (VAN DEN BRANDT et al, 2000; GREEN et al, 2011).

O uso recente de hormônios da menopausa (também conhecido como terapia hormonal ou terapia de reposição hormonal) com estrogênio combinado e progestágeno, aumenta o risco de câncer de mama, com maior risco associado ao uso mais longo (CHLEBOWSKI et al; 2013). O aumento do risco pode ser em grande parte devido ao aumento da densidade mamográfica (BOYD et al, 2007).

Um estudo conduzido por Peston et al, (2002) e Travis et al, (2003) mostrou que a exposição à radiação aumenta o risco de câncer de mama em avaliação de sobreviventes da bomba atômica e mulheres tratadas com terapia de radiação com altas doses para a mama entre 10 e 30 anos de idade, por linfoma de Hodgkin. Isso pode ser porque na mama o tecido é mais suscetível aos agentes cancerígenos antes de ser totalmente diferenciado, o que ocorre com o primeiro parto (RUSSO et al, 2000). O risco de câncer de mama começa a aumentar cerca de 8 anos após o tratamento com radiação e continua a ser elevado por mais de 35 anos (TRAVIS et al, 2003; SCHAAPVELD et al, 2015). Embora os tratamentos de radiação tenham evoluído para incluir doses mais baixas administradas em áreas menores, estudos recentes sugerem que o risco elevado de câncer de mama persiste (SCHAAPVELD et al, 2015; MOSKOWITZ et al, 2014).

O risco de câncer de mama pós-menopausa é cerca de 1,5 vezes maior em mulheres com sobrepeso e cerca de 2 vezes maior em mulheres obesas do que em mulheres magras (LA VECCHIA et al, 2011). Isso provavelmente deve, em parte, a níveis mais elevados de estrogênio porque o tecido adiposo é a maior fonte de estrogênio em mulheres na pós-menopausa, mas também pode estar relacionado a outros mecanismos, incluindo os níveis mais altos de insulina entre as mulheres obesas (GUNTER et al, 2015; PICON-RUIZ et al, 2017).

Algumas pesquisas indicam que o tabagismo pode aumentar ligeiramente o risco de câncer de mama, particularmente o tabagismo pesado, em longo prazo, e entre as mulheres que começam a fumar antes da primeira gravidez (MACACU et al, 2015; WHITE et al, 2017). Outros estudos sugerem que o fumo passivo pode aumentar o risco, particularmente para o câncer de mama pré-menopausa (MACACU et al, 2015; DOSSUS et al, 2014).

Nas décadas de 40 a 60, algumas gestantes receberam o medicamento diethylstilbestrol (DES) porque se pensava reduzir o risco de aborto espontâneo. Estas mulheres têm um risco aumentado (cerca de 30%) do câncer de mama em desenvolvimento em comparação com as mulheres que não tomaram DES (TITUS-

ERNSTOFF et al, 2001). Alguns estudos também sugerem que as mulheres cujas mães tomaram DES durante a gravidez também têm um risco ligeiramente maior de câncer de mama (HOOVER et al, 2011).

Alguns estudos sugerem que as mulheres que trabalham à noite, podem ter um risco aumentado de desenvolver câncer de mama. Esta é uma descoberta relativamente recente, e mais estudos são necessários para comprovar essa questão. Alguns pesquisadores acreditam que o efeito pode ser devido a mudanças nos níveis de melatonina, hormônio cuja produção é afetada pela exposição do corpo à luz, mas outros hormônios também estão sendo estudados (*AMERICAN CANCER SOCIETY*, 2017).

2.2.1 Consumo de álcool e o câncer de mama

Além dos fatores já citados, o consumo de álcool também é considerado agente potencial para o desenvolvimento do câncer de mama (INCA, 2015).

Embora seja um risco de magnitude moderada, o câncer de mama foi o principal câncer atribuível ao uso álcool entre as mulheres nos Estados Unidos em 2001 (BOFFETTA; HASHIBE, 2006).

O consumo de álcool, em 2008, foi o fator relacionado aos hábitos comportamentais mais consistentemente relacionados ao câncer de mama (BAAN et al, 2007; HANKINSON et al, 2008; IARC, 2009; COGLIANO et al, 2011).

Para a maior parte da América Latina, os principais fatores de risco para a doença são o uso de álcool e o alto índice de massa corporal, enquanto o tabagismo é o principal fator de risco na América do Norte e na Europa ocidental (LIM et al, 2012).

O risco de câncer de mama aumenta diretamente em relação ao aumento do consumo de álcool, cerca de 10% para cada 10g por dia (SECRETAN et al, 2009; IARC, 2015). Assim, mulheres consumidoras de cerca de 50g diárias de álcool apresentam aumento de 50% do risco de câncer de mama em relação àquelas que não consomem bebidas alcoólicas.

A associação entre consumo de bebidas alcoólicas e câncer de mama é observada tanto entre mulheres na pré-menopausa como na pós-menopausa. Alguns mecanismos biológicos têm sido propostos para explicar essa associação entre consumo de bebidas alcoólicas e câncer de mama. O aumento dos níveis de

estrogênio induzido pelo álcool é uma hipótese sugerida (SMITH-WARNER, 2004; BOFFETTA; HASHIBE, 2006).

Em um estudo publicado em 2010, pesquisadores examinaram a associação do consumo de álcool após o diagnóstico de recidiva da doença em sobreviventes de câncer de mama em estágio inicial e concluíram que beber seis ou mais gramas de álcool por dia possivelmente estava associado a um risco aumentado de recorrência do câncer de mama e morte por câncer de mama. O consumo regular equivalente a duas a quatro doses de bebidas padrão ou mais por semana foi associado a um risco aumentado de 1,3 e 1,5 vezes de recorrência do câncer de mama e morte por câncer de mama, respectivamente. (KWAN et al, 2010).

Um estudo conduzido pelo GBD 2016 *Alcohol and Drug Use Collaborators*, publicado no *Lancet Psychiatry* em 2018, apontou que, no nível global, a dependência de álcool foi o mais prevalente dos transtornos de uso de substâncias, com 100,4 milhões de casos estimados em 2016 (prevalência padronizada por idade 1320,8 casos por 100.000 pessoas, intervalo de incerteza de 95% (1181,2–1468,0)) (DEGENHARDT et al, 2018).

A definição de exposição do estudo GBD considera o consumo médio diário de álcool puro (medido em g/dia) em bebedores atuais que consumiram álcool nos últimos 12 meses e o nível de exposição ao risco mínimo teórico uma distribuição estimada de zero a 10g por dia (STANAWAY et al, 2018).

O estudo GBD 2017 é uma abordagem abrangente à quantificação de fatores de risco com o fim de sintetizar evidências sobre riscos e associações de risco-desfecho. Neste estudo, o GBD associou ao câncer de mama cinco fatores de risco: uso de álcool; índice de massa corpórea elevado; glicose de jejum elevada e tabagismo (fumo e fumo passivo) (STANAWAY et al, 2018).

O estudo GBD 2017 apontou que globalmente o desenvolvimento socioeconômico foi fortemente associado aos níveis de exposição para muitos riscos. O tabagismo, o uso de álcool, o uso de drogas e o colesterol elevado mostraram uma acentuada tendência crescente com o aumento do desenvolvimento socioeconômico (STANAWAY et al, 2018).

Um copo de vinho todos os dias, ou de qualquer outra bebida com mais de 10 gramas de álcool, aumenta o risco da doença antes e depois da menopausa em 5% e 9%, respectivamente. Um em cada três casos poderia ser evitado com restrição do

uso de álcool, atividades físicas regulares e peso adequado (INCA, Rede Câncer, 2017).

Segundo a Sociedade Americana do Câncer, (2017) o consumo de álcool está claramente ligado a um risco aumentado de câncer de mama. O risco aumenta com a quantidade de álcool consumida. Em comparação com as pessoas que não bebem, as mulheres que tomam uma dose de bebida alcoólica por dia têm um aumento de risco muito pequeno. Aquelas que tomam de duas a três doses por dia têm cerca de 20% de risco maior que as mulheres que não bebem álcool. O consumo excessivo de álcool é conhecido por aumentar o risco de outros tipos de câncer também.

A influência do álcool no desenvolvimento do câncer de mama pode variar em todos os tipos de álcool. Considera-se que o vinho tinto tem um efeito protetor sobre o desenvolvimento do câncer e os sistemas cardiovasculares devido a compostos polifenólicos da casca da uva. As funções antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas dos polifenóis no vinho tinto ocorrem através de vários processos moleculares e bioquímicos (LIU; NGUYEN; COLDITZ, 2015).

De acordo com a Organização Pan-americana de Saúde, (2017), em dados gerais das Américas, o primeiro lugar em consumo de álcool foi do Canadá com 10 litros anuais em média consumidos por pessoas com mais de 15 anos, em seguida vem os EUA com 9,3 litros. Na América latina, a Argentina é a campeã com 9,1 litros anuais por pessoa, seguido do Chile com 9 litros. Peru e Brasil empatados com 8,9 litros e Uruguai atrás com 6,8 litros. O consumo de álcool dos uruguaios vem diminuindo ao longo dos anos. Em 2010 se registrava 12,9 litros anuais por pessoa, em 2014 revelou-se 7,6 litros. O principal consumo na Argentina é da cerveja, que representa 60% de todas as bebidas alcoólicas consumidas no país.

O nível do consumo de álcool nas Américas em 2016 foi de 8,1 litros por pessoa (OPAS/OMS, 2017). Para diminuir o consumo de álcool a OMS recomenda regular a comercialização de bebidas alcoólicas, limitar a disponibilidade de álcool e reduzir a demanda por meio de mecanismos fiscais e de preços.

A Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC) apontou que o consumo de álcool está causalmente relacionado ao desenvolvimento dos cânceres de cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, esofágica (epitélio escamoso), cólon, reto, laringe, fígado e ducto biliar intra-hepático e câncer de mama (BERNARDI et al., 2015; IARC, 2009; IARC, 2007; Hill, 2003).

Em 2016, das nove milhões de mortes por câncer no mundo, estima-se que 0,4 milhão foram atribuídas ao consumo de álcool (representando 4,2% de todas as mortes por câncer). Geograficamente, a carga padronizada de casos de câncer atribuível ao álcool foi mais alta na Região Europeia da OMS (8,4 mortes por 100 mil habitantes) e nas Américas (5,1 mortes por 100 mil habitantes). Da mesma forma, o álcool foi responsável pela maior proporção de mortes por câncer nas regiões da Europa e Américas, onde 6,2% e 4,6%, respectivamente, de todas as mortes por câncer foram atribuídas ao consumo de álcool (OMS, 2018).

Dos 244,6 milhões de anos perdidos ajustados por incapacidade (DALYs) causados por cânceres em 2016, 10,3 milhões foram devidos ao álcool (4,2% de todos os DALYs por câncer). Geograficamente, a carga de DALYs atribuíveis ao álcool devido ao câncer, em função da idade, era mais alta nas regiões da Europa e Américas, onde, respectivamente, 238 e 144 DALYs por 100.000 pessoas eram devidos ao álcool. Além disso, a contribuição do álcool para o DALYs por câncer foi maior na Europa e nas Américas, onde 6,6% e 4,8% de todos os DALYs por câncer foram atribuíveis a consumo de álcool (OMS, 2018).

Uma revisão sistemática conduzida em 2016 constatou que, de 15 meta-análises sobre a relação de risco entre o consumo de álcool e o risco de câncer de mama, 13, mostraram uma relação dose-resposta entre o consumo de álcool e o risco de câncer de mama. Estima-se que 144.000 (IC 95%: 88.000 a 200.000) casos de câncer de mama e 38.000 (IC95%: 2.400 a 53.000) mortes por câncer de mama em todo o mundo em 2012 foram atribuíveis ao álcool, com 18,8% destes casos e 17,5% dessas mortes afetando mulheres que eram consumidoras leves de álcool, mostrando uma relação de risco entre o consumo de álcool e o risco de câncer de mama, mesmo em níveis baixos de consumo (SHIELD; SOERJOMTARAM; REHM, 2016).

Em 2018, um novo relatório do estudo *Global Burden of Disease* concluiu que não existe um nível seguro de consumo de álcool e atribuiu ao consumo de álcool quase três milhões de mortes, no mundo em 2016 (IHME, 2018).

2.3 ESTUDO DA CARGA GLOBAL DE DOENÇA (GLOBAL BURDEN OF DISEASE - GBD)

O estudo da carga global de doença - GBD foi desenvolvido para obter medidas comparáveis e abrangentes de saúde da população entre os países, com vistas a diagnosticar, monitorar tendências e contribuir para decisões estratégicas a nível mundial, nacional, regional e local. (ROCHA, 2017).

O primeiro estudo do GBD foi publicado como parte do Relatório do Banco de Desenvolvimento Mundial de 1993. O estudo original gerou estimativas para 107 doenças e 483 sequelas (consequências de saúde não fatais) em oito regiões e em cinco faixas etárias (*Institute for Health Metrics and Evaluation* - IHME, 2013).

O Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde (IHME) foi criado nos Estados Unidos em 2007 com o objetivo de fornecer uma visão imparcial e baseada em evidências das tendências globais da saúde para informar o trabalho de pesquisadores, financiadores e daqueles que desenvolvem políticas públicas. Os principais apoiadores foram a Fundação Bill & Melinda Gates e o estado de Washington (IHME, 2018).

Ao longo dos anos, vários estudos importantes foram conduzidos, como: trabalhos relacionados a fatores de risco para várias doenças como: a hipertensão, tabagismo, glicemia elevada e sobrepeso / obesidade nos Estados Unidos em 2009, que incluíram estimativas do impacto destes fatores; o estudo sobre a Carga Global de Doenças, Lesões e Fatores de Risco em 2010, um esforço colaborativo de 488 pesquisadores de 303 instituições em 50 países, o GBD 2010 abrangeu 187 países, 20 grupos etários, 21 regiões, 291 doenças e lesões e 67 fatores de risco; o estudo da carga esperada da doença com base no nível de desenvolvimento socioeconômico de uma população - medido pelo Índice Sociodemográfico (SDI), introduzido em 2015 (IHME, 2018).

O Índice Sociodemográfico (SDI) é uma estimativa de resumo que identifica onde os países ou outras geografias se encontram no espectro do desenvolvimento. O SDI é a média geométrica dos índices de zero a um da taxa de fecundidade total abaixo dos 25 anos de idade (TFU25), a média de escolaridade para pessoas com 15 anos ou mais de idade (EDU15 +) e a renda distribuída per capita. Como exemplo, um local com um SDI de zero teria um nível mínimo teórico de desenvolvimento relevante para a saúde, enquanto um local com um SDI de um

teria um nível máximo teórico. O SDI também é classificado em cinco níveis, tais como: alto SDI; médio- alto SDI; médio SDI; médio-baixo SDI e baixo índice sócio demográfico (IHME, 2018).

Publicações importantes do Estudo GBD como o trabalho baseado na mortalidade por causas passíveis de cuidados de saúde pessoais em 195 países e territórios entre 1990 e 2015, mostraram uma enorme desigualdade de acesso e qualidade dos cuidados de saúde entre e dentro dos países, concluindo que as pessoas estão morrendo devido a causas com tratamentos bem estabelecidos (HIME, 2018).

Foram quatro as principais melhorias metodológicas no GBD 2017 em comparação com o GBD 2016: 622 fontes de dados adicionais foram incorporadas; novas estimativas de população geradas pelo estudo GBD; os métodos estatísticos utilizados em diferentes componentes da análise foram ainda mais padronizados e melhorados; e a análise foi estendida para trás no tempo por duas décadas para começar em 1950 (DICKER, 2018).

A abordagem do Estudo da Carga Global de Doenças (GBD) é um esforço sistemático e científico para quantificar a magnitude comparativa da perda de saúde decorrente de doenças, lesões e fatores de risco por idade, sexo e geografia para pontos específicos no tempo (IHME, 2013).

Para garantir que um sistema de saúde esteja adequadamente alinhado com os verdadeiros desafios de saúde de uma população, os gestores públicos devem poder comparar os efeitos de diferentes doenças que matam prematuramente as pessoas e causam falta de saúde. Murray, em 1994 apresentou as bases técnicas e conceituais para um novo indicador, denominado *Disability Adjusted Life Year* (DALY), traduzido para o português como Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade (MURRAY; LOPEZ, 1996).

O DALY é um índice que agrega medidas de mortalidade e morbidade em um único valor. A estimativa DALY é a soma de ILLs (anos de vida perdidos devido a morte prematura) e ILDs (anos vividos com incapacidade). Um DALY equivale a um ano de vida saudável perdido. O YLL é calculado usando os métodos-padrão do GBD, onde cada morte é multiplicada pela expectativa de vida normativa padrão em cada idade. Para o YLD foram estimadas a incidência e a prevalência da doença por idade, sexo, causa, ano e localização geográfica usando procedimentos analíticos, padronizados e atualizados (MURRAY; LOPES, 1996).

Os gestores de saúde podem utilizar os DALYs para avaliar rapidamente o impacto causado por condições como o câncer em comparação com a depressão, por exemplo, usando uma métrica comparável. Considerar o número de DALYs ao invés de causas de morte isoladas oferece um cenário mais preciso dos principais causadores de doenças (REZENDE et al, 2017).

Segundo o Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde (2013), a abordagem do GBD apresenta 18 componentes distintos. Os componentes do GBD são interligados. Por exemplo, quando novos dados são incorporados na análise de taxas de mortalidade específicas à idade, outros componentes dependentes também precisam ser atualizados, como o redimensionamento de mortes por cada causa, expectativa de vida saudável ou *healthy life expectancy* - HALE, YLLs e estimativa de YLLs atribuíveis a cada fator de risco (HIME, 2013).

O GBD 2015 trouxe a definição dos códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID) em sua 10ª versão, mapeados na lista de causas da Carga Global de Doenças para dados de incidência e mortalidade por câncer de mama (FITZMAURICE et al, 2018). Os códigos foram relacionados na metodologia do estudo.

A estimativa da causa de morte do GBD incorpora métodos para ajustar dados incompletos ou ausentes de registro vital e de autópsia verbal, heterogeneidade geral na integridade e qualidade dos dados e redistribuição dos chamados *garbage codes*, isto é, códigos-lixo (causa insuficientemente específica ou implausível de códigos de morte) (ROTH et al, 2018).

As mortes atribuídas aos códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID) para causas de morte não específicas, implausíveis ou intermediárias foram retribuídas a causas subjacentes por algoritmos de redistribuição que foram incorporados na estimativa de incerteza. Foram utilizadas ferramentas de modelagem estatística desenvolvidas para o GBD, incluindo o modelo do *Cause of Death Ensemble* (CODEm), para gerar frações de causa e taxas de mortalidade específicas para cada localidade, ano, idade e sexo. Em vez de usar as estimativas da ONU como nas versões anteriores, o GBD 2017 estimou independentemente o tamanho da população e a taxa de fertilidade em todos os locais (ROTH et al, 2018).

O conceito da avaliação comparativa de fatores de risco (CRA) foi desenvolvido por Murray e Lopez (MURRAY; LOPEZ, 1999) e estabeleceram uma rede causal de riscos ou causas hierarquicamente organizadas que contribuem para

os agravos de saúde, o que permite a quantificação de riscos ou causas em qualquer nível da estrutura.

No GBD 2017, avaliou-se um conjunto de riscos comportamentais, ambientais e ocupacionais, e metabólicos aos quais os pares risco-desfecho foram associados com base em regras de evidências. Neste estudo priorizou-se o enfoque da carga atribuível usando o nível de risco mínimo teórico (*theoretical minimum risk exposure level*-TMREL), que é o nível de exposição ao risco que minimiza o risco ao nível populacional ou o nível de risco que captura a carga atribuível máxima. A cada ano o GBD atualiza o CRA (Avaliação Comparativa de Risco) para incorporar métodos aprimorados, novos riscos e pares de risco-desfecho e novos dados sobre os níveis de exposição a risco e associações (STANAWAY et al, 2018).

O GBD 2017 usou todos os dados disponíveis para produzir estimativas de taxas de mortalidade entre 1950 e 2017. Os dados utilizados incluíram sistemas de registro vitais, sistemas de registro de amostras, pesquisas domiciliares (histórias completas de nascimento, histórias de nascimento resumidas, histórias de irmãos), censos (histórias de nascimento resumidas, óbitos caseiros) e Sítios de Vigilância Demográfica. As estimativas da probabilidade de morte entre o nascimento e a idade de 5 anos e entre as idades de 15 e 60 anos são geradas e, em seguida, inseridas em um sistema modelo de tábuas de vida para produzir tábuas de vida completas para todos os locais e anos (DICKER, 2018).

Para a definição de consumo de álcool, o GBD 2016 trouxe a definição que foi dividida em quatro parâmetros: *bebedores atuais*, definidos como a proporção de indivíduos que consumiram pelo menos uma bebida alcoólica em um período de 12 meses; *abstêmios*, definidos como a proporção de indivíduos que nunca consumiram uma bebida alcoólica; *consumo de álcool* (em gramas por dia), definido como gramas de álcool consumidas pelos consumidores atuais, por dia, durante um período de 12 meses; *consumo per capita de álcool em litros*, definido em litros per capita de álcool puro, durante um período de 12 meses (CRISWOLD et al, 2018).

Também foram utilizados três indicadores adicionais para ajustar as estimativas de exposição ao álcool para considerar diferentes tipos de viés: *número de turistas dentro de dentro de um local*, definido como a quantidade total de visitantes para um local dentro de um período de 12 meses; *duração da estadia dos turistas*, definida como o número de dias que residem em um país anfitrião; *estoque*

de álcool não registrado, definido como uma porcentagem do estoque total de álcool produzido fora dos mercados estabelecidos (GRISWOLD et al, 2018).

3 JUSTIFICATIVA

O presente estudo se justifica em virtude da magnitude do câncer de mama e os impactos que traz para países em desenvolvimento como os da América Latina. Portanto, conhecer as estimativas da carga do câncer de mama, sua magnitude e impacto no cenário mundial e nos países em desenvolvimento, assim como, entender o comportamento/evolução do agravo ao longo do tempo e em diferentes países (América Latina) pode facilitar a priorização das ações de saúde pública voltadas para o controle desta doença.

A incidência, a morbidade hospitalar e a mortalidade são medidas de controle para a vigilância epidemiológica que permitem analisar a ocorrência, a distribuição e a evolução das doenças. Para o INCA, o conhecimento das informações sobre o perfil do câncer de mama e a caracterização das possíveis mudanças de cenário ao longo do tempo são elementos norteadores para ações de Vigilância do Câncer, que é um componente estratégico para o planejamento eficiente e efetivo dos programas de prevenção e controle de câncer (INCA, 2017).

As ações de prevenção ajudam a minimizar o custo de cuidado com saúde, além de melhorar a qualidade de vida das pessoas. As consequências de uma doença como o câncer de mama podem atingir os aspectos sociais e econômicos do país, dificultando seu desenvolvimento.

O estudo GBD fornece estimativas de alta qualidade de doenças e lesões que apresentam mais credibilidade do que as publicadas por defensores de doenças específicas. Além de fornecer um cenário comparável e compreensível das causas de morte prematura e de invalidez, ele também calcula a carga de doenças atribuível a diferentes fatores de risco. Sua abordagem vai além da predominância de fatores de risco, como o número de fumantes ou grandes consumidores de álcool em uma população (IHME, 2018).

O Estudo GBD é o estudo epidemiológico observacional mundial mais abrangente até o momento, que descreve a mortalidade e a morbidade de doenças, lesões e fatores de risco importantes para a saúde a nível global, nacional e regional (IHME, 2018). Neste sentido, este trabalho se propõe a realizar uma adequada análise da carga do câncer de mama, com comparações entre diferentes populações para um longo período de tempo (de 1990 e 2017), permitindo compreender os principais desafios de saúde relativos à doença e enfrentados na

América Latina. Assim sendo, exibe grande relevância para a área de Saúde Coletiva, podendo servir como instrumento para gestores públicos dos diferentes países na priorização das ações de prevenção do câncer de mama.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a carga do câncer de mama feminino e o risco atribuível ao uso de álcool na América Latina nos anos de 1990 e 2017.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a distribuição espacial nos países da América Latina para os anos de 1990 e 2017 das seguintes medidas:
 - Estimativas de mortalidade, incidência, e anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY) por câncer de mama.
 - Índice Sociodemográfico (SDI).
 - Estimativas de morbimortalidade por câncer de mama atribuível ao uso de álcool.
- Analisar a associação dos estimadores da carga do câncer de mama com o SDI

5 METODOLOGIA

5.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo que analisou a carga do câncer de mama feminino, por meio das estimativas da taxa de mortalidade, taxa de incidência, e taxa de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY), todas padronizadas por idade, assim como a relação destas com o SDI, para os 20 países da América Latina e considerando os anos de 1990 e 2017.

Também foram avaliadas as taxas de mortalidade e taxas de DALY atribuível ao uso de álcool, padronizadas por idade e relativas aos anos considerados.

5.2. FONTE DE DADOS E TRATAMENTO DAS VARIÁVEIS

Os dados foram extraídos do Estudo de Carga Global de Doença – GBD 2017, do *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), por meio do *GBD Results tool*, disponível no site www.healthdata.com. O estudo GBD emprega várias ferramentas analíticas e diversas fontes de dados para gerar estimativas comparáveis de número de óbitos, taxas de mortalidade, incidência e prevalência de doenças e anos vividos com incapacidade, segundo idade, sexo, causa, ano e localização geográfica.

O presente estudo engloba apenas o câncer de mama feminino. Para a mortalidade por câncer de mama, o GBD utilizou os seguintes códigos da Classificação Internacional de Doenças décima versão (CID10): C50-C50.929, D05-D05.92, D24-D24.9, D48.6-D48.62, D49.3, N60-N60.99. Já para a incidência, foram utilizados os códigos da CID10 conforme estudo recente do GBD, a saber: C50-C50.929 (FITZMAURICE et al, 2018), com a adoção de uma ferramenta Bayesiana de meta-regressão DisMod-MR 2.1, como principal método da estimativa, garantindo consistência entre as taxas (JAMES et al, 2018) .

Foram considerados neste estudo os 20 países da América Latina, a saber: Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Haiti, Honduras, Guatemala, El Salvador, Equador, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, Republica Dominicana, Uruguai e Venezuela (ORO; URETA, 2007).

Para avaliação dos fatores de risco, utilizou-se a Avaliação Comparativa de Risco (CRA), que é uma abordagem abrangente para a quantificação dos fatores que oferece uma ferramenta útil para sintetizar evidências sobre riscos e associações de risco-desfecho. As estimativas de DALYs atribuíveis a um par risco-desfecho são iguais a DALYs para o resultado multiplicado pela fração atribuível da população para o par risco-desfecho para determinada idade, sexo, localização e ano. O mesmo se aplica à estimação de mortes atribuíveis. A fração atribuível da população representa a proporção de risco que poderia ser reduzida em determinado ano se a exposição a um fator de risco no passado fosse reduzida a um nível de exposição contrafactual (STANAWAY et al, 2018).

O risco atribuível ao câncer de mama considerado neste estudo foi o uso de álcool, pois entre os fatores de risco ligados ao estilo de vida (comportamentais) relacionado ao câncer de mama apresentados pelo GBD 2017 foi o que apresentou maior influência para o câncer de mama (STANAWAY et al, 2018).

Foi calculada a razão de mortalidade por incidência (MIR), que fornece um indicador de sobrevivência baseado na população. Quando comparadas entre as regiões, as razões mortalidade por incidência fornecem uma quantificação única das disparidades de mortalidade por câncer que levam em conta a incidência e, ao mesmo tempo, descrevem a mortalidade (ADAMS et al, 2015). Seu cálculo é realizado dividindo-se a taxa de mortalidade pela taxa de incidência. O MIR é particularmente útil para descrever a verdadeira carga da doença entre as populações e pode ser uma comparação útil entre os grupos geográficos (VOSTAKOLAEI et al, 2010).

5.3 ANÁLISE DE DADOS

Na análise exploratória dos dados, foram calculados resumos numéricos (média, desvio padrão, quartis, medianas) das variáveis. O fator de risco considerado, “uso de álcool”, foi avaliado pelas variáveis: mortalidade e DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool. Além dessas variáveis, também foram avaliadas a razão mortalidade por incidência (MIR) e o SDI, avaliando-se as maiores e menores taxas e a comparação entre os anos. Para possibilitar a visualização da distribuição das métricas, segundo região e para os anos de 1990 e 2017, foram confeccionados gráficos como histograma e boxplot.

O teste de normalidade permitiu avaliar a distribuição dos dados para cada variável através do teste de Shapiro Wilk. Foram também determinadas as matrizes de dispersão dos dados.

Para comparação entre os anos de 1990 e 2017, foram extraídas do GBD 2017 *Results Tool*, as variações percentuais para cada país da América Latina e seus respectivos intervalos de incerteza de 95%. Para a comparação da razão mortalidade por incidência a variação percentual foi calculada pela equação (1):

$$Variação \% = \frac{(V_2 - V_1)}{V_1} \times 100 \quad (1)$$

Onde V1 representa um valor anterior ou inicial (1990) e V2 representa o posterior ou final (2017).

A análise exploratória de dados espaciais foi baseada, principalmente, no o coeficiente I de Moran, medida global de associação espacial, que estima se os valores de uma variável em uma região são semelhantes aos valores da mesma variável nas regiões vizinhas, variando de [-1, 1]. Dados com baixa associação espacial resultam em um índice próximo a zero. Valores positivos e negativos, autocorrelação espacial positiva e negativa, respectivamente (ANSELIN, 1995b).

O coeficiente I de Moran informa o nível de interdependência espacial entre todos os polígonos em estudo. A matriz de pesos espaciais utilizada foi do tipo dois vizinhos mais próximos, pois dentre as testadas foi a que mais capturou a dependência espacial (ANSELIN, 1996).

Para avaliar a associação do SDI com as estimativas foram feitos modelos de regressão linear. A hipótese padrão é que as observações não são correlacionadas e, portanto, os resíduos ϵ_i do modelo são independentes e não correlacionados com a variável dependente, além de apresentar distribuição normal com média zero e variância constante. Desta forma, a investigação dos resíduos da regressão, em busca de sinais da estrutura espacial, pode fornecer um indicativo da necessidade da utilização de um modelo de regressão espacial. Os resíduos destes modelos foram testados para seus pressupostos (normalidade, homocedasticidade e ausência de correlação espacial).

As análises foram realizadas utilizando o software R Studio versão 3.4.0 (R CORE TEAM, 2017), um software livre de ambiente de desenvolvimento integrado para R, uma linguagem de programação para gráficos e cálculos estatísticos.

5.4 ASPECTOS ÉTICOS

Os dados obtidos do estudo GBD são dados secundários e de livre acesso do público, e não podem ser coletados de maneira individualizada e nominal. Nesse sentido, não há qualquer possibilidade de dano de ordem física ou moral na perspectiva do indivíduo e das coletividades. De qualquer forma, o Projeto “Carga Global de Doenças - GBD no Brasil” foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), sob o número 62803316.7.0000.5149.

6 RESULTADOS

Análise Exploratória dos dados

As maiores taxas de incidência para o câncer de mama em 2017 foram observadas no Uruguai, Cuba e Argentina, e as menores na Guatemala e no Equador. A maioria dos países (85%) apresentou aumento em suas taxas, quando comparados 1990 e 2017. Os países que tiveram os maiores aumentos indicados pela variação percentual foram os que tinham as menores taxas de incidência em 1990 (Tabela 1).

Tabela 1 – Taxa de incidência do câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017.

Localização	1990	II(95%)	2017	II(95%)	Variação %	II(95%)
Argentina	44,41	(42,25; 46,77)	56,26	(47,67; 65,69)	26,69*	(6,84; 49,80)
Bolivia	19,87	(13,14; 31,35)	30,29	(22,00; 40,06)	52,44	(-2,10; 135,07)
Brazil	29,75	(29,00; 30,48)	41,65	(40,22; 43,13)	39,99*	(34,90; 45,39)
Chile	30,13	(28,43; 31,95)	41,48	(34,49; 48,96)	37,68*	(13,76; 64,98)
Colombia	31,06	(29,39; 32,90)	38,56	(32,49; 45,54)	24,17*	(3,94; 48,47)
Costa Rica	38,72	(35,94; 41,68)	56,87	(50,40; 63,56)	46,88*	(28,27; 67,85)
Cuba	46,09	(43,19; 49,42)	57,79	(48,98; 68,44)	25,37*	(4,90; 50,20)
Dominican Rep.	16,40	(14,15; 20,55)	43,09	(32,58; 53,80)	162,69*	(71,20; 250,46)
Ecuador	15,01	(14,21; 15,90)	29,45	(25,43; 34,49)	96,23*	(66,89; 133,26)
El Salvador	15,23	(13,92; 16,95)	34,12	(26,15; 44,04)	124,00*	(70,48; 192,75)
Guatemala	12,31	(11,54; 13,17)	19,60	(16,54; 22,86)	59,18*	(33,37; 87,65)
Haiti	27,38	(14,70; 51,63)	35,39	(21,17; 55,87)	29,26	(-16,82; 101,73)
Honduras	17,45	(14,81; 20,62)	26,38	(18,25; 43,38)	51,17*	(2,07; 158,39)
Mexico	24,20	(23,65; 24,80)	39,36	(38,07; 40,66)	62,68*	(56,53; 68,44)
Nicaragua	15,83	(13,54; 18,44)	26,82	(21,75; 32,14)	69,49*	(30,76; 113,77)
Panama	29,56	(27,49; 31,70)	44,02	(39,19; 49,41)	48,96*	(29,33; 70,52)
Paraguay	22,99	(20,27; 26,01)	40,63	(30,36; 51,80)	76,74*	(33,02; 130,14)
Peru	17,75	(15,44; 20,34)	27,57	(21,86; 35,18)	55,30*	(21,30; 100,59)
Uruguay	61,97	(58,44; 65,80)	71,08	(58,78; 84,44)	14,70	(-6,01; 37,56)
Venezuela	30,80	(28,75; 33,04)	52,28	(41,90; 64,36)	69,76*	(34,92; 111,34)
Global	39,19	(37,77; 41,66)	45,91	(44,24; 47,40)	17,13*	(7,11; 23,63)

Fonte: GBD Results Tool, 2017.

II 95%: Intervalo de incerteza de 95%.

Taxa de incidência padronizada por idade

*Diferença significativa

As maiores taxas de mortalidade para o câncer de mama em 2017 foram observadas no Uruguai, Haiti e Argentina, e as menores na Guatemala e na Nicarágua. Apenas nove países apresentaram alteração em suas taxas, quando comparados 1990 e 2017. Brasil (-4,45%), Chile (-16,78%), Colômbia (-21,14%) e Uruguai (-17,22%) apresentaram redução de suas taxas de mortalidade. Rep. Dominicana (69,23%), El Salvador (38,72%), Paraguai (33,34%), Equador (25,52%), e México (8,06%) apresentaram aumento. A Rep. Dominicana, país que obteve maior aumento na taxa de mortalidade também foi o país que havia obtido uma das menores taxas em 1990 (Tabela 2).

Tabela 2 – Taxa de mortalidade por câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017.

Localização	1990	II(95%)	2017	II(95%)	Variação %	II(95%)
Argentina	24,15	(23,40; 24,99)	22,01	(18,99; 25,43)	-8,84	(-21,77; 6,51)
Bolivia	13,67	(9,11; 21,59)	14,89	(11,07; 19,42)	8,95	(-28,15; 62,49)
Brazil	15,28	(14,95; 15,58)	14,60	(14,23; 14,97)	-4,45*	(-6,97; -1,76)
Chile	15,53	(14,95; 16,10)	12,93	(11,01; 15,06)	-16,78*	(-29,39; -2,42)
Colombia	14,42	(13,90; 14,95)	11,37	(9,80; 13,34)	-21,14*	(-32,43; -6,89)
Costa Rica	14,11	(13,47; 14,79)	15,63	(14,15; 17,32)	10,76	(-1,32; 24,99)
Cuba	17,76	(17,07; 18,44)	17,43	(14,94; 20,33)	-1,89	(-15,98; 14,73)
Dominican Rep.	9,46	(8,17; 12,17)	16,00	(12,42; 19,86)	69,23*	(10,57; 124,53)
Ecuador	8,93	(8,52; 9,35)	11,20	(9,75; 12,87)	25,52*	(7,87; 44,63)
El Salvador	8,18	(7,58; 9,23)	11,35	(8,94; 14,35)	38,72*	(6,27; 76,12)
Guatemala	7,56	(7,14; 8,02)	8,52	(7,35; 9,80)	12,78	(-4,58; 31,72)
Haiti	20,30	(11,28; 37,83)	22,99	(14,35; 35,21)	13,28	(-26,58; 74,84)
Honduras	10,71	(9,07; 12,59)	12,75	(8,78; 19,59)	19,11	(-17,55; 85,03)
Mexico	11,09	(10,86; 11,32)	11,99	(11,62; 12,34)	8,06*	(4,71; 11,34)
Nicaragua	7,77	(6,76; 8,95)	9,51	(7,77; 11,24)	22,34	(-4,12; 51,12)
Panama	12,55	(11,85; 13,26)	13,16	(11,82; 14,60)	4,87	(-7,15; 18,58)
Paraguay	12,92	(11,56; 14,56)	17,23	(13,00; 21,68)	33,34*	(0,75; 72,45)
Peru	10,36	(9,07; 11,84)	10,36	(8,24; 12,89)	0,02	(-20,87; 26,18)
Uruguay	30,77	(29,52; 32,05)	25,47	(21,32; 29,56)	-17,22*	(-31,05; -2,81)
Venezuela	13,34	(12,70; 14,07)	15,91	(12,92; 19,50)	19,29	(-3,92; 47,95)
Global	15,82	(15,06; 17,21)	14,15	(13,63-14,85)	-10,55*	(-19,48; -4,43)

Fonte: GBD Results Tool, 2017.

II 95%: Intervalo de incerteza de 95%.

Taxa de mortalidade padronizada por idade

* Diferença significativa

As maiores taxas de DALY para o câncer de mama em 2017 também foram observadas no Uruguai, Haiti e Argentina, e as menores na Guatemala e na Nicarágua. Apenas sete países apresentaram alteração em suas taxas de DALY, quando comparados 1990 e 2017. Uruguai (-20,64%), Chile (-18,70%) e Colômbia (-18,09%) apresentaram redução de suas taxas. Já a Rep. Dominicana (76,90%), El Salvador (36,78%), Equador (21,66%), e México (8,62%) apresentaram aumento. A Rep. Dominicana, país que obteve maior aumento na taxa de DALY, também foi o país que obteve uma das menores taxas em 1990 (Tabela 3).

Tabela 3. Taxa de DALY por câncer por mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017

Localização	1990	II(95%)	2017	II(95%)	Variação %	II(95%)
Argentina	660,22	(638,86; 685,05)	583,81	(497,20; 684,86)	-11,57	(-24,80; 3,92)
Bolivia	404,76	(262,55; 649,05)	428,10	(310,30; 568,11)	5,77	(-33,49; 66,88)
Brazil	440,44	(430,03; 450,96)	428,37	(415,39; 442,43)	-2,74	(-5,72; 0,44)
Chile	427,67	(410,05; 447,70)	347,70	(293,28; 409,56)	-18,70*	(-32,11; -2,95)
Colombia	410,22	(394,33; 427,99)	336,01	(286,12; 397,60)	-18,09*	(-30,09; -2,68)
Costa Rica	406,14	(385,32; 427,59)	429,10	(386,37; 477,75)	5,65	(-6,40; 19,77)
Cuba	494,99	(473,66; 516,36)	467,01	(397,42; 545,84)	-5,65	(-19,39; 11,14)
Dominican Rep.	282,37	(244,14; 349,66)	499,51	(375,43; 622,98)	76,90*	(16,27; 137,64)
Ecuador	264,90	(252,45; 278,09)	322,28	(278,03; 375,38)	21,66*	(3,85; 41,70)
El Salvador	245,12	(225,02; 272,57)	335,28	(257,69; 431,57)	36,78*	(4,16; 76,16)
Guatemala	220,99	(208,31; 234,13)	246,38	(209,25; 288,29)	11,49	(-6,70; 31,04)
Haiti	604,76	(309,35; 1165,06)	651,57	(378,46; 1041,11)	7,74	(-31,03; 71,60)
Honduras	320,55	(268,72; 379,12)	332,89	(231,43; 584,64)	3,85	(-31,42; 89,88)
Mexico	328,93	(321,02; 337,19)	357,30	(344,71; 371,68)	8,62*	(4,99; 12,18)
Nicaragua	237,87	(205,72; 277,28)	272,15	(221,37; 327,50)	14,41	(-11,63; 44,26)
Panama	367,27	(344,81; 390,83)	381,93	(340,83; 427,02)	3,99	(-8,46; 17,84)
Paraguay	372,79	(329,22; 418,99)	489,87	(367,13; 629,48)	31,41	(-1,53; 71,34)
Peru	311,25	(271,32; 354,98)	300,21	(236,98; 381,98)	-3,55	(-24,80; 23,84)
Uruguay	875,00	(835,36; 914,65)	694,38	(575,94; 818,82)	-20,64*	(-34,72; -5,71)
Venezuela	395,86	(374,72; 420,30)	465,35	(372,34; 572,72)	17,56	(-7,24; 46,14)
Global	457,19	(427,77; 506,32)	414,67	(395,49; 437,57)	-9,30*	(-19,89; -1,61)

Fonte: GBD Results Tool, 2017.

II 95%: Intervalo de incerteza de 95%.

Taxa de DALY padronizada por idade

* Diferença significativa

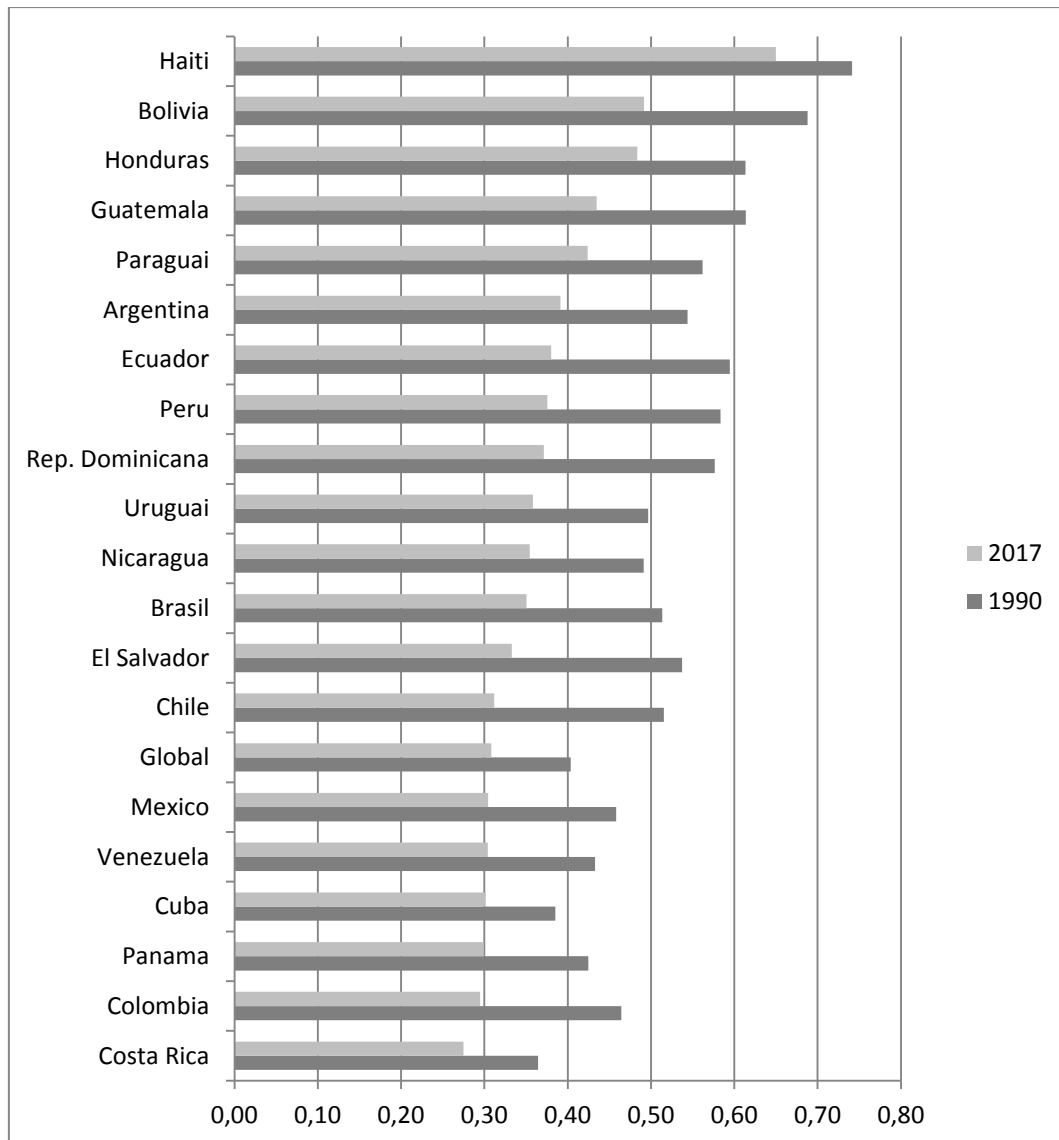
As razões mortalidade por incidência (MIR) dentro da América Latina variaram de 0,27 no Haiti até 0,65 na Costa Rica em 2017. Todos os países estudados apresentaram redução nas razões mortalidade por incidência quando comparados os anos de 1990 e 2017. (Tabela 4 e Figura 1).

Tabela 4. Razões Mortalidade/Incidência para os 20 países da América Latina, 1990 e 2017.

Localização	Razões Mortalidade/ Incidência (1990)	Razões Mortalidade/ Incidência (2017)	Variação % Mortalidade/ Incidência
Argentina	0,54	0,39	-28,04
Bolivia	0,69	0,49	-28,52
Brasil	0,51	0,35	-31,75
Chile	0,52	0,31	-39,55
Colombia	0,46	0,29	-36,49
Costa Rica	0,36	0,27	-24,59
Cuba	0,39	0,30	-21,74
Rep. Dominicana	0,58	0,37	-35,57
Ecuador	0,59	0,38	-36,03
El Salvador	0,54	0,33	-38,07
Guatemala	0,61	0,43	-29,16
Haiti	0,74	0,65	-12,36
Honduras	0,61	0,48	-21,21
Mexico	0,46	0,30	-33,57
Nicaragua	0,49	0,35	-27,82
Panama	0,42	0,30	-29,60
Paraguai	0,56	0,42	-24,55
Peru	0,58	0,38	-35,60
Uruguai	0,50	0,36	-27,83
Venezuela	0,43	0,30	-29,73
Global	0,40	0,31	-23,63

Fonte: GBD Results Tool, 2017; Taxas padronizadas por idade.

Figura 1. Comparação das razões mortalidade/incidência, 1990 e 2017.



Fonte: GBD Results Tool, 2017; Taxas padronizadas por idade.

As maiores taxas de mortalidade atribuíveis ao uso de álcool em 2017 foram observadas na Argentina e Uruguai e as menores, na Nicarágua e Honduras (Tabela 5). De 1990 para 2017, quatro países apresentaram alteração nas suas taxas, Argentina (-28,65%) e Colômbia (-27,05%) apresentaram redução. Rep. Dominicana (96,74%) e El Salvador (72,31%) apresentaram aumento. Para os demais países houve estabilidade nas taxas de mortalidade por câncer de mama atribuível ao uso de álcool. No nível global houve redução (-34,63%) da referida taxa de 1990 para 2017.

As maiores taxas de DALY atribuíveis ao uso de álcool em 2017 foram observadas na Argentina e Chile e as menores, na Nicarágua e Honduras (Tabelas 6). Nesse caso, seis países apresentaram alteração em suas taxas, Argentina (-29,94%), Colômbia (-24,71%), Uruguai (-24,43%) e Chile (-22,38%) apresentaram redução. Rep. Dominicana (102,72%) e El Salvador (71,47%) apresentaram aumento nas suas taxas. Para os demais países houve estabilidade nas taxas de DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool quando comparados os anos de 1990 e 2017. No nível global houve redução (-33,80%) na taxa.

Tabela 5. Mortalidade por Câncer de mama atribuível ao uso de álcool por 100 mil mulheres, 1990 e 2017.

Localização	1990	II(95%)	2017	II(95%)	Variação %	II(95%)
Argentina	5,43	(4,39; 6,45)	3,87	(2,59; 5,33)	-28,65*	(-49,82; -7,62)
Bolivia	1,38	(0,71; 2,50)	1,43	(0,77; 2,20)	3,29	(-39,71; 76,64)
Brasil	1,50	(1,13; 1,89)	1,62	(1,27; 2,00)	8,32	(-7,43; 30,04)
Chile	2,68	(1,95; 3,36)	2,11	(1,41; 2,88)	-21,39	(-40,76; 0,73)
Colombia	1,65	(1,01; 2,23)	1,20	(0,72; 1,69)	-27,05*	(-43,59; -4,37)
Costa Rica	2,15	(1,64; 2,63)	2,12	(1,45; 2,80)	-1,56	(-26,89; 24,46)
Cuba	1,17	(0,81; 1,56)	1,30	(0,88; 1,80)	11,24	(-16,33; 47,46)
Dominicana Rep.	0,85	(0,58; 1,19)	1,67	(1,07; 2,31)	96,74*	(23,48; 195,42)
Equador	0,62	(0,46; 0,78)	0,88	(0,60; 1,24)	43,04	(-0,052; 107,68)
El Salvador	0,57	(0,37; 0,79)	0,99	(0,64; 1,44)	72,31*	(19,33; 156,14)
Guatemala	0,61	(0,33; 0,93)	0,64	(0,41; 0,95)	5,77	(-23,23; 47,66)
Haiti	1,59	(0,73; 3,15)	1,76	(0,91; 2,92)	10,28	(-34,87; 87,43)
Honduras	0,42	(0,31; 0,56)	0,51	(0,33; 0,83)	20,55	(-21,46; 99,50)
Mexico	0,82	(0,61; 1,05)	0,72	(0,49; 0,97)	-12,09	(-30,09; 4,10)
Nicaragua	0,38	(0,27; 0,52)	0,42	(0,27; 0,60)	10,59	(-19,70; 46,72)
Panama	0,89	(0,67; 1,14)	1,06	(0,78; 1,38)	18,66	(-4,89; 49,35)
Paraguai	1,34	(1,00; 1,67)	1,54	(1,00; 2,25)	15,36	(-19,99; 60,20)
Peru	2,13	(1,59; 2,67)	1,84	(1,21; 2,61)	-13,61	(-39,33; 16,81)
Uruguai	3,91	(2,88; 4,89)	3,03	(1,97; 4,26)	-22,67	(-43,67; 1,53)
Venezuela	1,37	(1,07; 1,71)	1,39	(0,96; 1,88)	1,17	(-28,07; 36,48)
Global	2,04	(1,74; 2,35)	1,33	(1,10; 1,57)	-34,63*	(-38,84; -30,85)

Fonte: GBD Results Tool, 2017.

II 95%: Intervalo de incerteza de 95%.

Taxa de mortalidade padronizada por idade

* Diferença significativa

Tabela 6. DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool por 100 mil mulheres, 1990 e 2017.

Localização	1990	II(95%)	2017	II(95%)	Variação %	II(95%)
Argentina	156,16	(127,24; 184,94)	109,42	(75,29; 148,51)	-29,94*	(-50,14; -9,11)
Bolivia	44,83	(23,26; 81,09)	45,15	(24,28; 70,50)	0,72	(-42,17; 79,88)
Brasil	49,12	(37,84; 61,60)	54,56	(43,33; 66,77)	11,09	(-4,80; 34,52)
Chile	80,13	(59,88; 99,57)	62,20	(42,34; 83,59)	-22,38*	(-41,06; -0,01)
Colombia	51,19	(33,29; 67,79)	38,54	(24,27; 54,26)	-24,71*	(-41,74; -0,61)
Costa Rica	65,26	(50,04; 79,42)	61,79	(42,59; 82,38)	-5,31	(-28,76; 9,92)
Cuba	38,39	(27,11; 50,74)	40,88	(28,23; 56,38)	6,48	(-19,27; 40,95)
Dominican Rep.	29,29	(20,13; 39,84)	59,35	(38,34; 81,96)	102,62*	(28,80; 200,49)
Equador	20,79	(15,74; 26,29)	29,01	(19,46; 40,91)	39,53	(-3,92; 107,68)
El Salvador	18,25	(11,60; 24,97)	31,29	(19,81; 45,22)	71,47*	(17,36; 159,09)
Guatemala	19,02	(11,04; 28,69)	19,83	(12,98; 28,94)	4,31	(-24,10; 44,92)
Haiti	54,81	(24,25; 109,92)	57,40	(28,87; 98,32)	4,72	(-37,18; 80,78)
Honduras	13,63	(9,94; 18,16)	14,41	(9,13; 26,37)	5,69	(-34,00; 98,05)
Mexico	24,56	(18,21; 31,68)	22,37	(15,07; 30,07)	-8,93	(-27,65; 7,91)
Nicaragua	12,78	(8,93; 17,50)	13,55	(8,71; 19,65)	6,09	(-23,32; 40,96)
Panama	28,36	(21,50; 36,11)	33,78	(25,09; 43,92)	19,10	(-5,41; 49,81)
Paraguai	45,38	(34,11; 56,94)	51,42	(32,94; 75,00)	13,29	(-21,28; 58,12)
Peru	67,51	(50,91; 84,63)	56,78	(37,46; 80,38)	-15,89	(-41,06; 14,09)
Uruguai	124,62	(95,50; 153,56)	94,17	(61,23; 130,72)	-24,43*	(-44,54; -1,12)
Venezuela	43,99	(34,44; 55,22)	44,39	(30,97; 60,55)	0,92	(-28,76; 35,54)
Global	57,72	(49,45; 66,40)	38,21	(31,77; 44,48)	-33,80*	(-38,11; -30,05)

Fonte: GBD Results Tool, 2017.

II 95%: Intervalo de incerteza de 95%.

Taxa de DALY padronizada por idade

* Diferença significativa

Com relação ao Índice Sociodemográfico (SDI), observou-se que em todos os países considerados neste estudo houve um crescimento expressivo, quando comparados 1990 e 2017. O maior crescimento (+67,37%), foi observado na Guatemala e o menor crescimento (+16,17%), foi observado em Cuba. Aqui também os maiores aumentos indicados na variação percentual foram observados nos países que obtiveram menores índices em 1990. Em 2017, os maiores índices sociodemográficos foram observados no Chile (0,7481), seguido por Argentina (0,7102) e Uruguai (0,7068) e o menor índice no Haiti (0,4417) (Tabela 7).

Tabela 7. Índice Sócio demográfico (SDI) para os países da América Latina, 1990 e 2017.

	SDI1990	SDI2017	Variação %	Nível SDI 2017
Chile	0,5995	0,7481	24,79	High-middle SDI
Argentina	0,5904	0,7102	20,29	High-middle SDI
Uruguay	0,5923	0,7068	19,33	High-middle SDI
Cuba	0,5920	0,6877	16,17	Middle SDI
Panama	0,5417	0,6770	24,98	Middle SDI
Brazil	0,4939	0,6633	34,30	Middle SDI
Costa Rica	0,5237	0,6621	26,43	Middle SDI
Venezuela	0,5276	0,6554	24,22	Middle SDI
Peru	0,4933	0,6358	28,89	Middle SDI
Equador	0,5056	0,6356	25,71	Middle SDI
Colombia	0,4822	0,6337	31,42	Middle SDI
Mexico	0,5134	0,6284	22,40	Middle SDI
Paraguay	0,4667	0,6188	32,59	Middle SDI
El Salvador	0,4055	0,5931	46,26	Low-middle SDI
Dominican Rep.	0,4417	0,5926	34,16	Low-middle SDI
Bolivia	0,4029	0,5874	45,79	Low-middle SDI
Nicaragua	0,3571	0,5296	48,31	Low-middle SDI
Guatemala	0,3132	0,5242	67,37	Low-middle SDI
Honduras	0,3399	0,5123	50,72	Low-middle SDI
Haiti	0,3283	0,4417	34,54	Low SDI

Fonte: GBD Results Tool, 2017.

A distribuição das estimativas da carga do câncer de mama da América Latina é mostrada na Tabela 8 e nas Figuras 2 e 3 (APÊNDICE A). Em todas as estimativas, observou-se um aumento nos resultados de 1990 para 2017, exceto para mortalidade e DALY atribuíveis ao uso de álcool e pra a MIR, que apresentaram queda. Houve grande variabilidade na incidência do câncer de mama nos 20 países de 1990 para 2017, com variação percentual da mediana de 55,1% e valor percentual intervalo interquartilico de 49,4 a 78,0%.

Em relação à distribuição do SDI, houve aumento no seu valor médio para todos os países deste estudo entre 1990 e 2017 (Tabela 8).

Os histogramas permitiram a visualização dos deslocamentos da distribuição dos valores das variáveis, quando comparados os anos de 1990 e 2017. Permitiram também distinguir a forma e a variação da distribuição, além de outros dados como amplitude e simetria na distribuição dos dados. Através dos boxplots, pode-se

observar que as medianas tiveram seus valores deslocados para cima exceto para o MIR que houve deslocamento para baixo quando comparados 1990 e 2017 (Figuras 2 e 3 do APÊNDICE A).

O teste de normalidade demonstrou que em 1990 a maioria das variáveis não apresentou distribuição normal, apenas o MIR e o SDI apresentaram distribuição normal. Já em 2017 a maioria apresentou distribuição normal, exceto a variável mortalidade atribuível ao uso de álcool e a variável MIR (Tabela 9).

Tabela 8. Distribuição dos Indicadores de Carga de câncer de mama para os 20 países da América Latina, 1990 e 2017.

Indicador	Ano	Min	Q1	Mediana	Média	Q3	Max	DP
Incidência	1990	12,31	17,19	25,79	27,35	30,86	61,97	12,71
	2017	19,60	30,08	40,00	40,64	46,09	71,08	12,98
Mortalidade	1990	7,56	10,13	13,13	13,94	15,34	30,77	5,80
	2017	8,52	11,37	13,88	14,77	16,31	25,47	4,54
Daly	1990	221,00	304,00	384,30	403,60	430,90	875,00	159,29
	2017	246,40	334,70	405,00	418,50	472,70	694,40	121,33
MortAlcool	1990	0,38	0,77	1,35	1,57	1,77	5,43	1,25
	2017	0,42	0,96	1,41	1,50	1,78	3,87	0,84
DalyAlcool	1990	12,78	23,62	44,41	49,40	57,43	156,16	36,70
	2017	13,55	30,72	44,77	47,01	57,89	109,42	24,49
MIR	1990	0,36	0,46	0,53	0,53	0,58	0,74	0,10
	2017	0,27	0,30	0,36	0,37	0,40	0,65	0,09
SDI	1990	0,31	0,40	0,49	0,48	0,53	0,60	0,09
	2017	0,44	0,59	0,63	0,62	0,67	0,75	0,08

Fonte: GBD Results Tool, 2017;

Min = valor mínimo; Max = valor máximo; DP = desvio padrão; Q1 e Q3 = Percentis 25% e 75% da distribuição, respectivamente. **MortAlcool** = Taxa de mortalidade por câncer de mama atribuível ao uso de álcool; **DalyAlcool** = Taxa de DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool; **MIR** = Razão mortalidade/incidência para o câncer de mama; **SDI** = Índice sócio demográfico.

Tabela 9. Teste de normalidade (Shapiro Wilk), 1990 e 2017.

Indicador	Ano	w	p-valor
Incidência	1990	0,891	0,028
	2017	0,957	0,477
Mortalidade	1990	0,866	0,010
	2017	0,918	0,092
Daly	1990	0,861	0,008
	2017	0,931	0,159
MortAlcool	1990	0,799	0,001
	2017	0,902	0,044
DalyAlcool	1990	0,822	0,002
	2017	0,924	0,120
MIR	1990	0,983	0,964
	2017	0,850	0,005
SDI	1990	0,930	0,157
	2017	0,958	0,512

Fonte: GBD Results Tool, 2017;

MortAlcool = Taxa de mortalidade por câncer de mama atribuível ao uso de álcool; **DalyAlcool** = Taxa de DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool; **MIR** = Razão mortalidade/incidência para o câncer de mama; **SDI** = Índice sócio demográfico.

Análise exploratória dos dados espaciais

Em relação às estimativas de interesse, nota-se que as mesmas apresentaram autocorrelação espacial significativa, exceto a estimativa de Incidência em 2017 e a estimativa MIR em 1990 e 2017 o que pode ser confirmado pelo coeficiente I de Moran (Tabela 10).

A Figura 1 mostra os mapas temáticos, com suas variações de 1990 para 2017.

Tabela 10. Coeficiente I de Moran (autocorrelação espacial)

Indicador	Ano	Coeficiente I de Moran (autocorrelação espacial)	
		Estatística	p-valor
Incidência	1990	0,299	0,034
	2017	0,240	0,082
Mortalidade	1990	0,426	0,015
	2017	0,344	0,033
Daly	1990	0,383	0,022
	2017	0,366	0,028
MortAlcool	1990	0,599	0,002
	2017	0,547	0,002
DalyAlcool	1990	0,594	0,001
	2017	0,539	0,001
MIR	1990	-0,217	0,203
	2017	-0,154	0,293
SDI	1990	0,371	0,022
	2017	0,332	0,040

Fonte: GBD Results Tool, 2017;

Significância obtida por 1000 simulações de Monte Carlo; Coeficiente I de Moran: autocorrelação espacial.

SDI = Índice sócio demográfico

MortAlcool = Taxa de mortalidade atribuível ao uso de álcool

DalyAlcool = Taxa de DALY atribuível ao uso de álcool

MIR = Razão mortalidade/incidência

Conforme as matrizes de correlação/dispersão observou-se que existe uma relação positiva entre os indicadores de morbimortalidade e o SDI, exceto para a razão mortalidade/incidência (MIR) onde se observou uma relação negativa, tanto em 1990 quanto em 2017 (Tabelas 11 e 12) e (Figura 4 do APÊNDICE A).

Tabela 11. Matriz correlação das variáveis, 1990.

	Inc1990	Mort1990	Daly1990	MortAlcool1990	DalyAlcool1990	MIR1990	SDI1990
Inc1990	1,00	0,90	0,89	0,72	0,74	-0,47	0,71
		✓ (0,000)	✓ (0,000)	✓ (0,000)	✓ (0,000)	✓ (0,037)	✓ (0,000)
Mort1990	0,90	1,00	1,00	0,81	0,84	-0,06	0,52
	✓ (0,000)		✓ (0,000)	✓ (0,000)	✓ (0,000)	✓ (0,796)	✓ (0,020)
Daly1990	0,89	1,00	1,00	0,79	0,82	-0,03	0,48
	✓ (0,000)	✓ (0,000)		✓ (0,000)	✓ (0,000)	✓ (0,886)	✓ (0,031)
MortAlcool1990	0,72	0,81	0,79	1,00	1,00	-0,07	0,59
	✓ (0,000)	✓ (0,000)	✓ (0,000)		✓ (0,000)	✓ (0,754)	✓ (0,006)
DalyAlcool1990	0,74	0,84	0,82	1,00	1,00	-0,06	0,59
	✓ (0,000)	✓ (0,000)	✓ (0,000)	✓ (0,000)		✓ (0,810)	✓ (0,006)
MIR1990	-0,47	-0,06	-0,03	-0,07	-0,06	1,00	-0,63
	✓ (0,037)	✓ (0,796)	✓ (0,886)	✓ (0,754)	✓ (0,810)		✓ (0,003)
SDI1990	0,71	0,52	0,48	0,59	0,59	-0,63	1,00
	✓ (0,000)	✓ (0,020)	✓ (0,031)	✓ (0,006)	✓ (0,006)	✓ (0,003)	

Fonte: GBD Results Tool, 2017;

N=20; **Inc1990** = Taxa de incidência para câncer de mama em 1990; **Mort1990** = Taxa de mortalidade por câncer de mama em 1990; **Daly1990** = Taxa de DALY para câncer de mama em 1990; **MortAlcool1990** = Taxa de mortalidade por câncer de mama atribuível ao uso de álcool em 1990; **DalyAlcool1990** = Taxa de DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool em 1990; **MIR1990** = Razão mortalidade/incidência para o câncer de mama em 1990; **SDI1990** = Índice sócio demográfico em 1990; Taxas padronizadas por idade. Entre parênteses, tem-se o nível descritivo p-valor.

Tabela 12. Matriz correlação das variáveis, 2017.

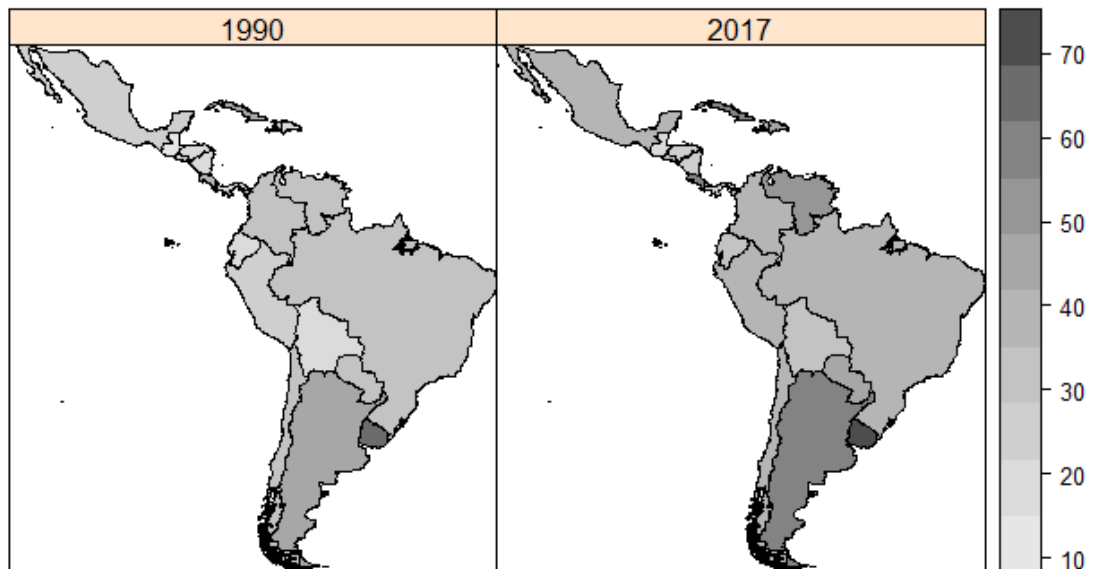
	Inc2017	Mort2017	Daly2017	MortAlcool2017	MortAlcool2017	MIR2017	SDI2017
Inc2017	1,00	0,74	0,72	0,69	0,70	-0,40	0,67
		✓ (0,000)	✓ (0,000)	✓ (0,001)	✓ (0,001)	✓ (0,078)	✓ (0,001)
Mort2017	0,74	1,00	0,99	0,75	0,78	0,31	0,18
	✓ (0,000)		✓ (0,000)	✓ (0,000)	✓ (0,000)	✓ (0,187)	✓ (0,444)
Daly2017	0,72	0,99	1,00	0,71	0,76	0,31	0,15
	✓ (0,000)	✓ (0,000)		✓ (0,000)	✓ (0,000)	✓ (0,181)	✓ (0,538)
MortAlcool2017	0,69	0,75	0,71	1,00	0,99	0,00	0,54
	0,0008	✓ (0,000)	✓ (0,000)		✓ (0,000)	✓ (0,181)	✓ (0,014)
DalyAlcool2017	0,70	0,78	0,76	0,99	1,00	0,03	0,52
	0,0006	✓ (0,000)	✓ (0,000)	✓ (0,000)		✓ (0,919)	✓ (0,019)
MIR2017	-0,40	0,31	0,31	0,00	0,03	1,00	-0,72
	✓ (0,078)	✓ (0,187)	✓ (0,018)	✓ (0,984)	✓ (0,914)		✓ (0,003)
SDI2017	0,67	0,18	0,15	0,54	0,52	-0,72	1,00
	✓ (0,001)	✓ (0,444)	✓ (0,538)	✓ (0,014)	✓ (0,019)	✓ (0,000)	

Fonte: GBD Results Tool, 2017;

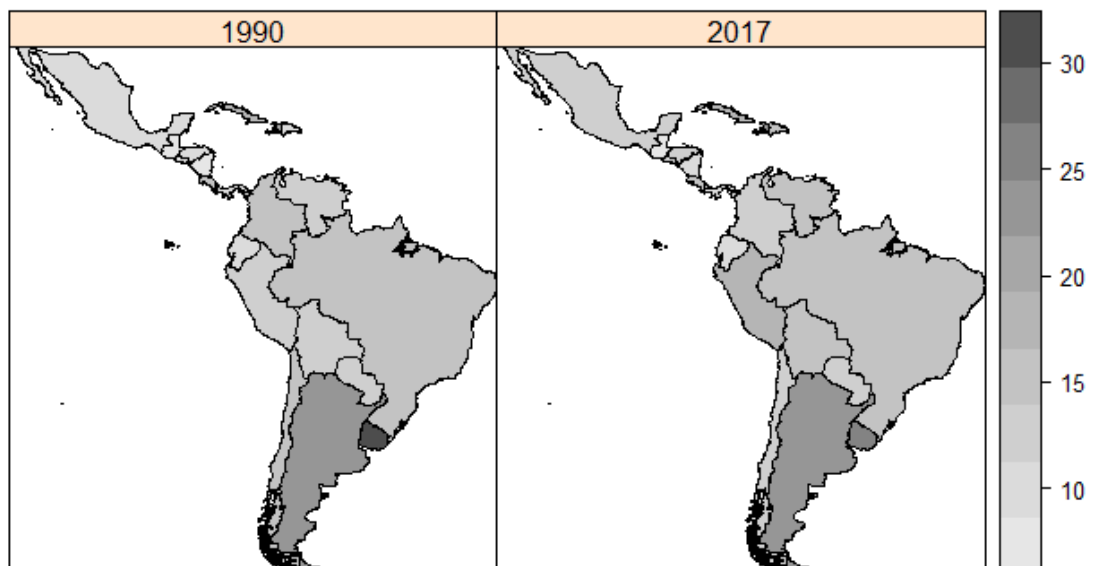
N=20; **Inc2017** = Taxa de incidência para câncer de mama em 2017; **Mort2017** = Taxa de mortalidade por câncer de mama em 2017; **Daly2017** = Taxa de DALY para câncer de mama em 2017; **MortAlcool2017** = Taxa de mortalidade por câncer de mama atribuível ao uso de álcool em 2017; **DalyAlcool2017** = Taxa de DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool em 2017; **MIR2017** = Razão mortalidade/incidência para o câncer de mama em 2017; **SDI2017** = Índice sócio demográfico em 2017; Taxas padronizadas por idade. Entre parênteses, tem-se o nível descritivo p-valor.

Figura 1. Mapas Temáticos das variáveis, 1990 e 2017.

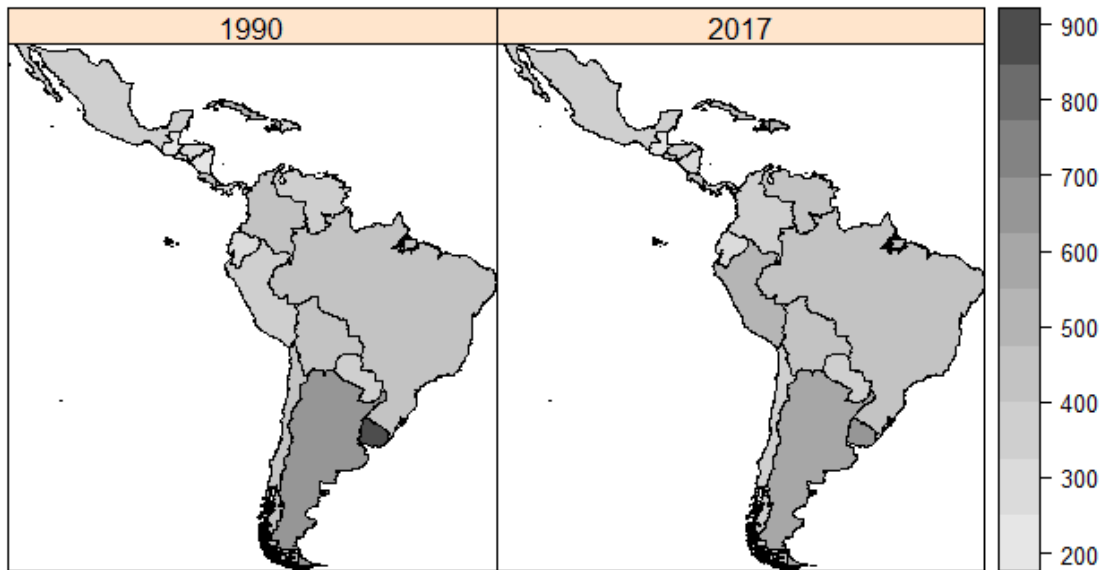
a) Taxa de incidência padronizada por idade para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



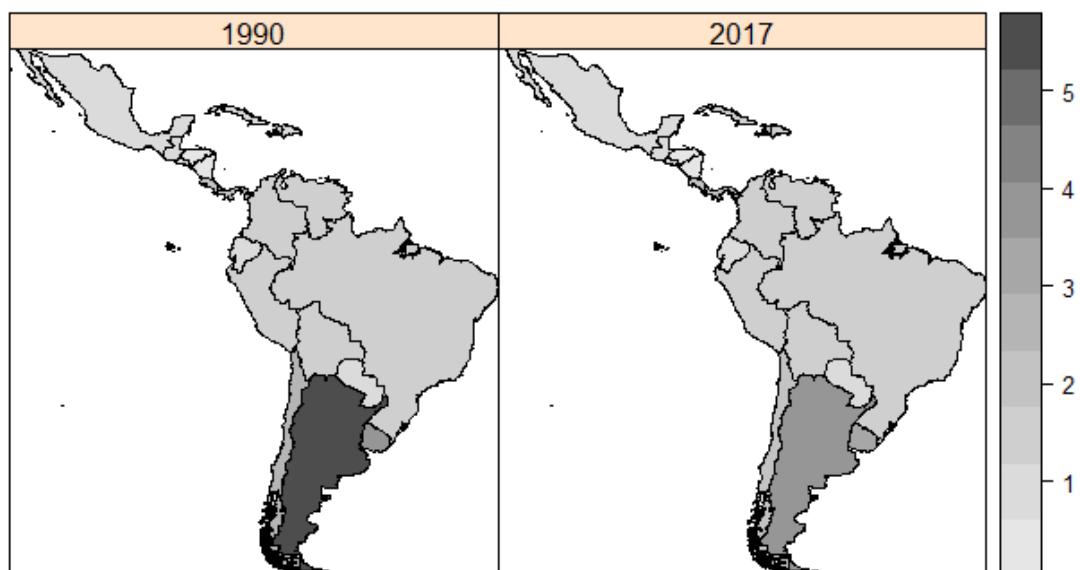
b) Taxa de mortalidade padronizada por idade para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



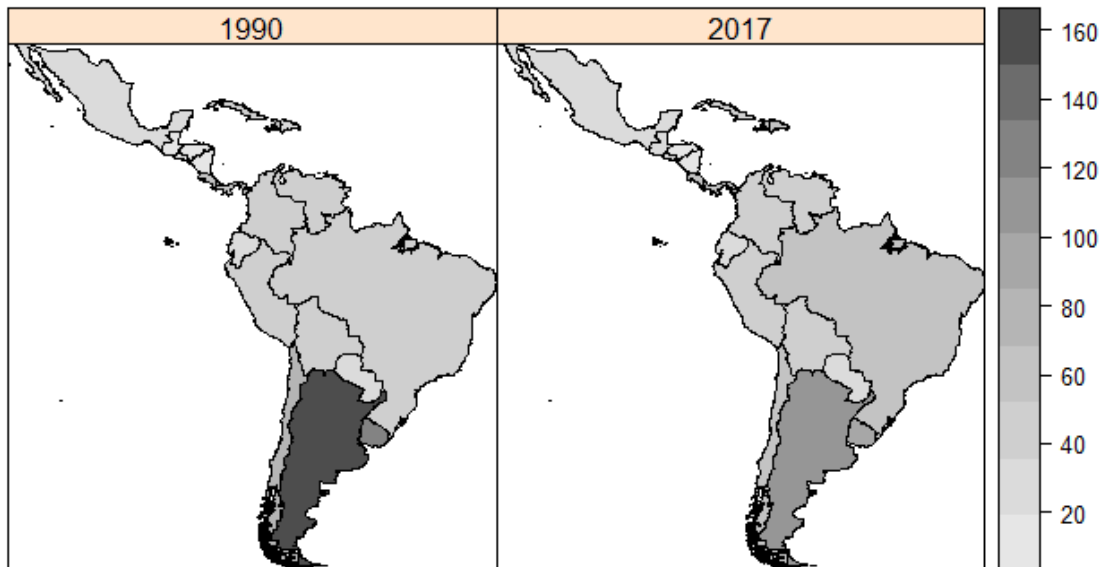
c) Taxa de DALY padronizada por idade para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



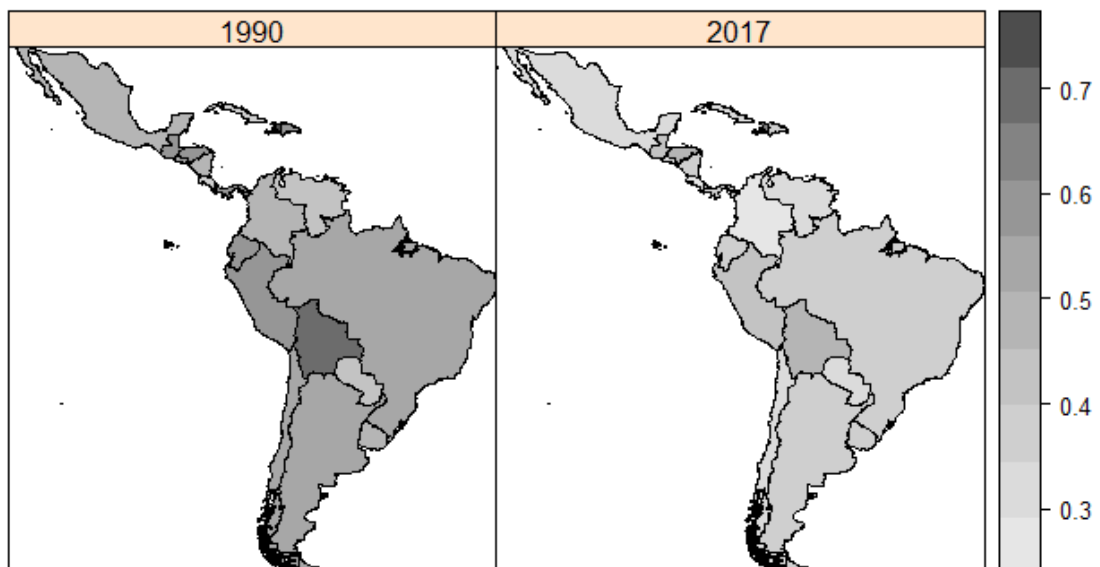
d) Taxa de mortalidade padronizada por idade atribuível ao uso de álcool para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



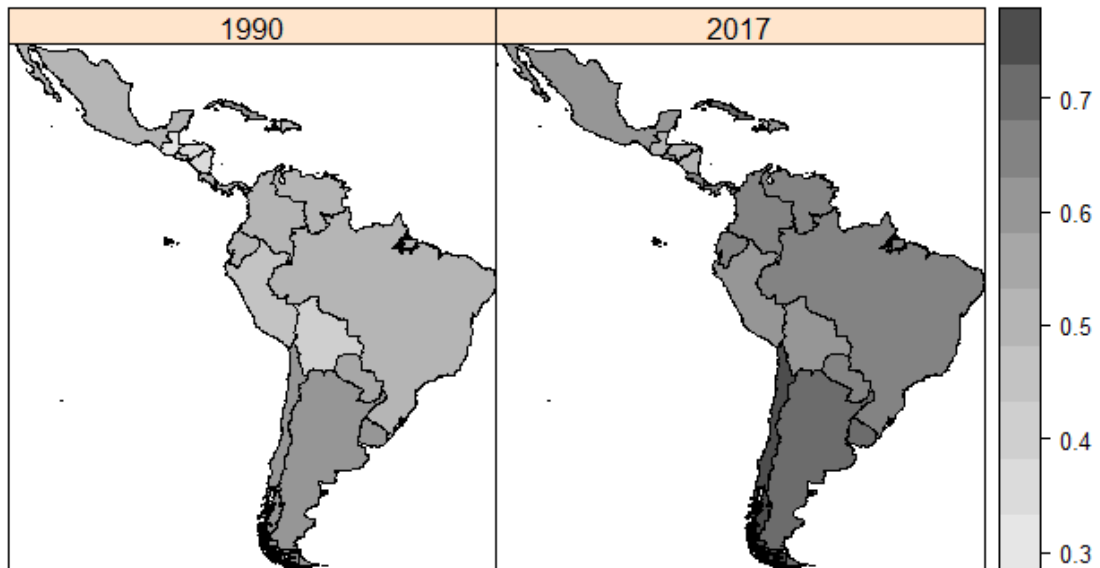
e) Taxa de DALY padronizada por idade atribuível ao uso de álcool para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



f) Razão mortalidade/incidência para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



g) Índice sócio demográfico (SDI) para os 20 países da América Latina, 1990 e 2017



Fonte: Fonte: GBD Results Tool, 2017.

A regressão linear simples mostrou que o SDI, que aqui foi multiplicado por 10 para avaliar o efeito do aumento de 0,1 unidades do SDI nos desfechos, está associado a todos os indicadores da carga do câncer de mama considerados, com p -valor $<0,05$, exceto a mortalidade e DALY em 2017. Por exemplo, a cada aumento de 0,1 no SDI, há um aumento de 9,84 na taxa de Incidência. O SDI teve maior poder explicativo (maior R^2) para a variabilidade da incidência ($R^2 = 50,57\%$) e para a variabilidade da razão mortalidade por incidência ($R^2 = 39,73\%$), tanto em 1990 quanto em 2017. (Tabelas 13 e 14).

Tabela 13 – Estimativas dos parâmetros no modelo clássico de regressão, 1990.

Indicador	Ano		Coefficiente	Erro Padrão	t	p-valor	R ² (%)
Incidência	1990	Intercepto	-19,47	11,1	-1,75	0,096	50,57
		I(SDI*10)	9,84	2,29	4,29	0,000	
Mortalidade	1990	Intercepto	-1,57	6,17	-0,26	0,802	26,67
		I(SDI*10)	3,26	1,28	2,56	0,020	
Daly	1990	Intercepto	5,92	173,44	0,03	0,973	23,22
		I(SDI*10)	83,63	35,84	2,33	0,031	
MortAlcool	1990	Intercepto	-2,27	1,25	-1,81	0,087	35,17
		I(SDI*10)	0,81	0,26	3,13	0,006	
DalyAlcool	1990	Intercepto	-62,74	36,84	-1,70	0,106	34,77
		I(SDI*10)	23,58	7,61	3,10	0,006	
MIR	1990	Intercepto	0,84	0,09	9,09	0,000	39,73
		I(SDI*10)	-0,07	0,02	-3,44	0,003	

Fonte: GBD Results Tool, 2017;

MortAlcool = Mortalidade por câncer de mama atribuível ao uso de álcool; **DalyAlcool** = DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool; **MIR** = Razão mortalidade/incidência

Conforme o teste de autocorrelação espacial (Moran I) dos resíduos, nenhum dos indicadores apresentou significância ($p > 0,05$), ou seja, não houve dependência espacial. Apenas um modelo não seguiu o pressuposto de normalidade dos resíduos, o DALY em 1990, mas todos seguiram o pressuposto de homocedasticidade (Tabela 15) e (Figura 5 do APÊNDICE A).

Tabela 14 – Estimativas dos parâmetros no modelo clássico de regressão, 2017.

Indicador	Ano		Coefficiente	Erro Padrão	t	p-valor	R ² (%)
Incidência	2017	Intercepto	-30,39	18,9	-1,61	0,125	44,30
		I(SDI*10)	11,42	3,02	3,78	0,001	
Mortalidade	2017	Intercepto	7,99	8,71	0,92	0,371	3,30
		I(SDI*10)	1,09	1,39	0,78	0,444	
Daly	2017	Intercepto	272,49	234,3	1,16	0,26	2,14
		I(SDI*10)	23,46	23,46	0,63	0,538	
MortAlcool	2017	Intercepto	-2,21	1,38	-1,60	0,127	28,97
		I(SDI*10)	0,60	0,22	2,71	0,014	
DalyAlcool	2017	Intercepto	-57,87	40,81	-1,42	0,173	27,12
		I(SDI*10)	16,86	6,51	2,59	0,019	
MIR	2017	Intercepto	0,91	0,12	7,44	0,000	51,92
		I(SDI*10)	-0,08	0,02	-4,409	0,000	

Fonte: GBD Results Tool, 2017;

MortAlcool = Mortalidade por câncer de mama atribuível ao uso de álcool; **DalyAlcool** = DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool; **MIR** = Razão mortalidade/incidência.

Tabela 15 – Testes de autocorrelação espacial (Moran I) dos resíduos dos modelos de regressão linear, 1990 e 2017.

Indicador	Ano	Moran I (Resíduo)		Pressuposto Normalidade		Pressuposto Homocedasticidade	
		Estatística	p-valor	Estatística	p-valor	Estatística	p-valor
Incidência	1990	-0,50	0,616	2,11	0,349	1,52	0,217
	2017	0,62	0,536	0,79	0,673	0,54	0,464
Mortalidade	1990	0,22	0,824	8,93	0,115	0,19	0,659
	2017	1,58	0,115	3,94	0,140	0,99	0,321
Daly	1990	0,14	0,887	11,02	0,004	0,10	0,754
	2017	1,82	0,069	3,19	0,203	1,75	0,186
MortAlcool	1990	0,66	0,512	7,27	0,026	3,30	0,069
	2017	0,90	0,369	5,23	0,073	0,13	0,722
DalyAlcool	1990	0,52	0,601	4,11	0,128	3,46	0,063
	2017	0,96	0,340	3,09	0,213	0,01	0,929
MIR	1990	0,71	0,480	0,92	0,632	0,11	0,741
	2017	1,59	0,113	0,85	0,653	3,58	0,058

Fonte: GBD Results Tool, 2017;

MortAlcool = Mortalidade por câncer de mama atribuível ao uso de álcool; **DalyAlcool** = DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool; **MIR** = Razão mortalidade/incidência. Pressuposição de normalidade por Jarque-Bera; Pressuposição de Homocedasticidade por Breusch-Pagan.

7 DISCUSSÃO

A mortalidade por câncer de mama tem diminuído nos países desenvolvidos, especialmente em função do rastreio mamográfico e do tratamento precoce dos casos de câncer. O rastreamento através de mamografia diminui a mortalidade do câncer de mama em 20–30%. Por outro lado, a mortalidade do câncer de mama tem aumentado nas duas últimas décadas na América Latina. Além disso, a sobrevida é 20% menor, em média, que nos EUA e na Europa ocidental (GOSS et al, 2013).

O Uruguai, que neste estudo obteve a maior taxa de incidência por câncer de mama feminino tanto em 1990 quanto em 2017, embora apresente um perfil epidemiológico semelhante ao dos países desenvolvidos e seja classificado pelo GBD 2017, com um nível médio-alto de SDI (Tabela 7), apresentou a maior taxa de mortalidade por câncer de mama. Contudo, quando comparados os anos de 1990 e 2017, foi o segundo país com a maior redução da mortalidade por câncer de mama (-17,22%) e também apresentou redução da MIR (-20,64%), sugerindo melhora da sobrevida pela doença neste país.

As altas taxas de incidência na América Latina podem sugerir tanto maior risco da doença, que apresenta fatores de risco hormônio-dependentes (de difícil potencial de modificação, como menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, paridade em idade avançada, ausência de amamentação); genéticos-hereditários (histórico familiar e alterações genéticas) e relacionados ao estilo de vida (uso de álcool, tabaco e inatividade física) quanto à melhoria da capacidade de diagnosticar e de registrar a doença, bem como reflete diferenças na disponibilidade de detecção precoce (INCA, 2017; TORRE et al, 2015). Poderiam também estar relacionadas com o fato de vários países da região terem elaborado recomendações nacionais de rastreamento para o câncer de mama (GOSS et al, 2013).

Segundo estudo conduzido por Chavarri-Guerra e colaboradores, (2017), os dados disponíveis na América Latina sugerem que até 15% de todos os casos de câncer de mama na região sejam hereditários. Porém, os serviços e teste genéticos ainda são escassos na América Latina e as barreiras para o acesso a estes tipos de serviços são: o alto custo e a falta de cobertura do seguro para testes genéticos; treinamento ou experiência oncogenética insuficiente; inexistência de aconselhamento genético como disciplina clínica e falta de políticas de assistência médica.

Embora a maioria dos países latino-americanos não tenha organizado programas de acesso à avaliação do risco genético do câncer, vários esforços de sucesso têm sido implementados na região. No Uruguai, por exemplo, possui um Grupo Colaborativo composto por clínicos que oferecem gratuitamente a avaliação de risco genético para o câncer hereditário em vários hospitais do país. Em 2013, a iniciativa foi reconhecida pelo Ministério da Saúde, que forneceu recursos para o grupo, o qual disponibilizou serviços genéticos para aproximadamente 14.000 pacientes (CHAVARRI-GUERRA et al, 2017).

O aumento da incidência poderia, também, estar relacionado ao envelhecimento da população, pois houve um aumento da expectativa de vida em todos os países estudados. Na população uruguaia, por exemplo, subiu de 76,5 anos em 1990 para 80,5 anos em 2017 (HIME, 2018).

Com relação à mortalidade e ao DALY por câncer de mama, o Uruguai também foi o país que apresentou as maiores taxas em 1990 e em 2017. O câncer de mama feminino é claramente um dos principais problemas no espectro mundial, justificando esforços feitos na prevenção primária e secundária (esta última especialmente através da mamografia), bem como no atendimento global dos pacientes afetados. No Uruguai, o risco de sofrer deste câncer ao longo da vida é de uma a cada 11 mulheres (BARRIOS, 2017). Portanto esses indicadores podem estar mais elevados no Uruguai, pelo menos em parte em função do maior risco da doença no país e da melhoria da capacidade diagnóstica.

O perfil do estadiamento de apresentação do câncer de mama no Uruguai tem progredido nas últimas décadas devido à intensificação e generalização das políticas de detecção precoce e, naturalmente, à evolução dos procedimentos diagnósticos. No período de 2009 a 2013, cerca de 70% dos cânceres de mama foram diagnosticados no estágio I e II (BARRIOS, 2017).

Em termos de sobrevida, a razão mortalidade por incidência no Uruguai apresentou melhora de 1990 (0,50) para 2017 (0,36), uma redução de 27,83%. No Uruguai, a taxa de sobrevida relativa em cinco anos para câncer de mama é da ordem de 85%, um pouco menor, mas comparável, em termos gerais, aos obtidos em países desenvolvidos, alguns dos quais superam os 90% (BARRIOS, 2017).

A República Dominicana não esteve entre as maiores taxas de mortalidade em 2017, mas foi o país que obteve o maior aumento (+40,91%), quando comparados 1990 e 2017. Este país é classificado pelo GBD 2017 com médio-baixo

índice sociodemográfico e em consequência poderia estar menos preparado para enfrentar a doença, visto que a maioria dos diagnósticos foi identificado no estágio clínico de nível III (INSTITUTO DE ONCOLOGIA DR. HERIBERTO PIETRO, 2017). Esse crescimento também poderia estar relacionado com o aumento do número de casos, observado pela Liga Dominicana contra o câncer, através do Registro Hospitalar de Tumores do Instituto de Oncologia Dr Heriberto Pietro, onde foram notificadas 563 casos de câncer de mama em 2014, representando 35%, em 2015 foram 512 casos, representando 36% e em 2017, 567 casos, representando 47% (INSTITUTO DE ONCOLOGIA DR. HERIBERTO PIETRO, 2017).

A variação geográfica observada nas taxas de mortalidade por câncer de mama poderia ser explicada pelas mudanças na prevalência de fatores conhecidos por aumentar o risco desta doença, como menarca precoce, idade tardia na primeira gravidez, baixo número de gestações, curto ou nenhum período de amamentação, menopausa tardia, contraceptivos orais de estrogênio-progestagênio ou uso de terapia de reposição hormonal, obesidade (apenas para câncer de mama na pós-menopausa), consumo de álcool e sedentarismo (SIBIO et al, 2016).

O declínio na mortalidade por câncer de mama tem sido atribuído tanto a melhorias no tratamento quanto à detecção precoce. Entretanto, nem todas as mulheres se beneficiaram igualmente. Essa disparidade provavelmente reflete uma combinação de fatores, incluindo diferenças no estágio no diagnóstico, obesidade e comorbidades e características do tumor, bem como acesso, adesão e resposta ao tratamento (SIBIO et al, 2016; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017).

Os exames de diagnóstico para o câncer devem ser realizados em tempo oportuno. Nos países da União Europeia, o parâmetro do tempo de espera para a mamografia é o do guia da *European Breast Cancer Network* (EBCN), que estabelece prazo de 15 dias úteis entre a realização e a emissão do laudo para a mamografia de rastreamento, e de cinco dias úteis para as sintomáticas. Além de definir prazos para as mamografias, o *European Guideline* define indicadores de demora entre cada evento nas etapas diagnósticas e terapêuticas do câncer de mama (EUROPEAN UNION, 2006).

A demora entre o diagnóstico e o início do tratamento agrava o câncer de mama, tornando-o progressivo e irreversível. No Brasil, a Lei N°12.732 de 2012 garantiu ao paciente oncológico o direito ao início do tratamento em um período igual ou inferior a 60 dias depois de confirmado o diagnóstico (BRASIL, 2012).

Porém, a mediana do tempo de espera entre a biópsia e o diagnóstico histológico num estudo brasileiro foi de 68 dias, sendo que períodos de espera de até 299 dias foram documentados no caso dos resultados da imunohistoquímica (GOSS et al, 2013).

Na América Latina, mais de 90% dos países não dispunham de qualquer política ou diretriz nacional sobre direito das mulheres à triagem do câncer de mama por meio da mamografia até o ano de 2008 (GAZAP et al, 2008). As taxas de participação no rastreamento do câncer de mama são baixas em muitos países da América Latina, sendo que apenas 20% (variando de 5 a 75%) da população-alvo têm sido efetivamente testadas (PASSMAN et al, 2011; LIMA-COSTA; MATOS, 2007; KLABUNDE et al, 2002).

Nos Estados Unidos, 60% dos casos de câncer de mama são diagnosticados nos estágios iniciais (Estágio I) da doença, o que ocorre com apenas 20% dos casos no Brasil e 10% dos casos no México (MOHAR et al, 2009; SECRETARÍA DE SALUD MEXICO, 2004; SIMON; BINES; BARRIOS, 2009).

Estudo publicado recentemente mostrou que cerca de 40% dos casos de câncer de mama no Brasil foram diagnosticados nos estágios III e IV durante todo o período de 2001 a 2014, mostrando que as estratégias adotadas para a detecção precoce não têm funcionado a contento (DOS-SANTOS-SILVA et al, 2019).

A detecção precoce do câncer também reduz consideravelmente seu impacto financeiro: o tratamento nas primeiras fases não é apenas mais barato, mas as pessoas poderão continuar trabalhando e apoiando suas famílias se tiverem acesso a um tratamento eficaz em tempo. Em 2010, o custo anual total do câncer na América Latina (medido por gastos de atenção à saúde e pela perda de produtividade) foi de cerca de US\$ 1,16 trilhões (OPAS, 2017).

Interessante notar que embora Cuba tenha apresentado a segunda maior taxa de incidência para o câncer de mama, o país não esteve entre as maiores taxas de mortalidade. Cuba tem um dos mais altos investimentos em saúde pública na América Latina, 9,7% do PIB (OPAS/OMS, 2017). O sistema de saúde em Cuba é bem organizado e equipado. No país, existem mais de 452 policlínicas comunitárias que estão bem integradas a um sistema nacional de saúde e oferecem serviços de prevenção ao câncer. Cuba também tem a maior relação médico por habitante no mundo, com um médico por 147 pessoas (em comparação com um para 388 nos EUA). Para o tratamento do câncer, Cuba também oferece os mais modernos

serviços de radioterapia (IAEA, 2012). Cuba apresentou o quarto melhor índice de MIR (0,30), ou seja, menos óbitos em relação ao número de casos novos, à frente do Uruguai com índice de 0,36 em 2017, embora o Uruguai tenha obtido maior redução da MIR (-27,83%) que Cuba (-21,74%) quando comparados 1990 e 2017.

Os sistemas de saúde latino-americanos enfrentam muitos obstáculos ao fornecimento de melhores serviços relacionados ao câncer. Esses obstáculos incluem a infraestrutura fragmentada da saúde, cobertura limitada da assistência médica, financiamento e recursos inadequados para populações específicas e heterogeneidade na distribuição de recursos (GOSS et al, 2013).

Em algumas regiões da América Latina, há poucos mamógrafos e 20% dos mesmos precisam de consertos (OPAS/OMS, 2014). A distribuição dos equipamentos não é a mesma dentro dos países, e muitas mulheres que estão nas áreas remotas não têm acesso ao rastreamento. Assim, não se consegue um bom rastreamento mamográfico em muitas regiões da América Latina, onde o diagnóstico do câncer de mama é realizado nos estágios mais avançados e os recursos são limitados. Por outro lado, o diagnóstico poderia ser feito de maneira mais rápida e efetiva se o rastreamento fosse realizado com base em exames clínicos da mama e educação, junto da ampliação do acesso à atenção primária (GOSS et al, 2013).

A redução nas razões mortalidade por incidência (MIR) por câncer de mama feminino em todos os países mostra que, apesar do aumento de novos casos de câncer de mama, provavelmente houve um aumento da sobrevida em 2017 no geral. A maior redução ocorreu no Chile, que saiu de 0,52 em 1990 para 0,31 em 2017, com um percentual de variação de -39,55%.

Em comparação com outras regiões, em média, as razões mortalidade por incidência da América do Sul (0,53) e da América Central (0,55) ficam entre as da União Europeia (0,40) e do sudeste da Ásia (0,67) (KIELSTRA, 2017).

Desde 1995, o Chile mantém um Programa Nacional do Câncer de mama junto do seu Ministério da Saúde, com objetivo principal de reduzir a mortalidade por câncer de mama por meio de triagem precoce com diagnóstico precoce e, conseqüentemente, a realização de tratamentos em tempo oportuno e adequado. Algumas das principais estratégias seguidas do Programa foram as seguintes: organização das atividades nacionais e locais; formação dos médicos; pesquisa do câncer de mama em duas etapas (exame físico mamário protocolizado por

profissional treinado e rastreamento mamográfico em mulheres de 35 a 65 anos) e registro adequado nos três níveis de atenção (PERALTAM, 2002).

Com relação ao risco atribuível ao uso de álcool, a Argentina foi o país que apresentou a maior taxa de mortalidade e DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool em 2017. Embora a Argentina tenha obtido a maior taxa de mortalidade e DALY, foi o país que teve a maior redução entre 1990 e 2017 para mortalidade (-28,65%, I.I. 95% -49,82; -7,62) e para DALY (-29,94%, I.I. 95% -50,14; -9,11).

A Argentina é reconhecidamente um dos maiores produtores per capita de vinho, com produção mediana de destilados e produção baixa de cerveja (WHO, 2005). Contudo o consumo de vinho tem caído e o consumo de cerveja tem aumentado drasticamente e com ele o aumento dos problemas relacionados ao álcool. Em pesquisa sobre o padrão de consumo de álcool realizada em 2002 com 1.000 pessoas de 18 a 65 anos residentes na província de Buenos Aires, dos quais cerca de metade eram mulheres, o uso de álcool estava bastante disseminado na amostra investigada: 84,5% dos entrevistados fizeram uso de álcool nos últimos 12 meses. Metade da amostra fazia uso de álcool ao menos uma vez por mês e 36% dos entrevistados faziam uso de álcool pelo menos uma vez por semana (MUNNÉ, 2005).

Padrões de consumo entre mulheres na região da América Latina podem explicar algumas das variações geográficas nas taxas de câncer de mama. Por exemplo, no Brasil, o consumo per capita de álcool aumentou 8,9% entre 1980 e 2005, de (4,7g / dia per capita para 13,6g / dia per capita) (SIBIO et al, 2016).

Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), divulgada em 2013, revelou que o percentual de mulheres brasileiras que ingerem álcool pelo menos uma vez por semana saltou de 29% para 39% – aumento de 34,5% – entre 2006 e 2012, sendo 140% maior do que a taxa registrada entre os homens (INCA, Rede Câncer, 2017).

O consumo de álcool por mulheres das Américas tem aumentado em volume e frequência, igualando-se ao dos homens em muitos países. Porém, a “igualdade” no consumo significa uma maior desigualdade de gênero nos desfechos de saúde. As mulheres das Américas têm a maior prevalência de transtornos por uso de álcool no mundo (OPAS, 2015).

Em comparação com 2010, o ano de 2016 se encerrou com 91 mil mulheres a mais, em todo o mundo, afirmando consumir álcool, mesmo em um cenário de queda global, na qual a prevalência mundial de consumo caiu de 37,3% para 32,3%. Apesar da prevalência de transtornos relacionados ao uso de álcool (abuso e dependência) ainda ser maior entre homens (8,6%, cerca de 237 milhões de homens) do que mulheres (1,7%, cerca de 46 milhões de mulheres), esses danos podem convergir no futuro. Dados disponibilizados no sistema DATASUS indicaram que as internações parcial ou totalmente atribuíveis ao álcool entre mulheres aumentaram 10,48% no período de 2010 a 2016, enquanto entre os homens houve redução de 2,34%. Nas faixas etárias até 34 anos, para ambos os sexos, houve redução na proporção de internações parcial ou totalmente atribuíveis ao álcool; já na faixa de 35-54 anos, tais internações reduziram 11,58% entre os homens, mas aumentaram 2,60% entre as mulheres. Esses dados ilustram o aumento de consequências negativas associadas ao álcool entre as mulheres (CISA, 2019).

A análise sistemática do Estudo GBD 2016 para 195 países e territórios entre 1990 e 2016, demonstrou claramente a contribuição substancial, e maior do que a previamente estimada, do álcool para a morte, invalidez e problemas de saúde, globalmente. Em 2016, o uso de álcool foi o sétimo fator de risco principal para óbitos e anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs), correspondendo a 2,2% (1,5–3,0) de óbitos femininos e 6,8% (5,8-8,0) dos óbitos masculinos (GRISWOLD et al, 2018).

Considerando todas as idades, os óbitos parcial ou totalmente atribuíveis ao álcool aumentaram 2,8 vezes mais entre mulheres (13,53%) que entre os homens (4,82%) no período de 2010 a 2016, em concordância com os dados de internações. O uso excessivo de álcool por mulheres aumenta o risco para câncer de mama e doenças cardíacas, além de outros problemas em curto prazo. Trata-se de um cenário relativamente novo e é preciso direcionar a atenção para medir os problemas associados já conhecidos e possivelmente novos problemas que possam surgir. Os dados acima citados refletem a necessidade de maior conscientização da população geral e consequentemente de investimentos em programas de prevenção específicos e adequados para este grupo (CISA, 2019).

Com relação ao SDI, destaca-se o aumento observado para todos os países entre 1990 e 2017; embora a Guatemala tenha obtido a maior porcentagem de aumento do SDI, tal país ocupava a 133^o posição no ranking mundial de IDH em

2013 (UNDP, 2013). Em 2012, os cânceres de cólon e reto, de pulmão, de mama em mulheres, de próstata e de estômago foram os diagnosticados com mais frequência nas áreas com IDH muito alto e alto. Já o câncer de pulmão foi a neoplasia mais comum nas áreas com IDH médio. Nas áreas de IDH baixo, que compreendem muitos países na África Subsaariana, o perfil de distribuição do câncer é um pouco diferente: como os cânceres de colo do útero e de mama que foram o primeiro e o segundo mais comuns em mulheres (JEMAL et al, 2014).

Essas disparidades refletem principalmente as restrições no acesso ao cuidado da população mais pobre. Além disso, a América Latina investe no câncer 0,12% do produto nacional bruto per capita, em média (variando de 0,06% na Venezuela a 0,29% no Uruguai), em comparação com 0,51% no Reino Unido, 0,60% no Japão e 1,02% nos EUA. Além do investimento baixo, a distribuição dos recursos é muito desigual. Estima-se que haja na região 590 milhões de habitantes, sendo que 320 milhões (54%) não são contemplados com a assistência médica adequada e muitas vezes nenhum tipo de assistência (THE WORLD BANK, 2012).

Nos últimos anos, várias reformas dos sistemas de saúde na América Latina, apoiadas por um aumento nos gastos com saúde, que passou de 2,5% do PIB em 2000 para 3,4% em 2015, permitiram expandir a cobertura e aumentar a igualdade de acesso (CEPAL, 2017b), mas as características dos sistemas de saúde variam muito em termos de investimento, despesas autônomas, integração de sistemas de saúde pública e previdência social, cobertura de saúde e indicadores de resultados (CEPAL, 2019).

Embora o estudo do câncer de mama tenha evoluído bastante, ainda são necessários estudos que possibilitem uma melhor compreensão acerca da variabilidade da carga de doenças em diferentes regiões e ao longo do tempo. Especialmente nas últimas décadas com o conhecimento atual, a prevenção primária do câncer de mama foca fatores de risco gerais para as doenças crônicas, em especial, o uso de álcool. Por outro lado, é certo que a mortalidade por câncer de mama é reduzida quando se adota a detecção precoce e a mamografia como métodos para o rastreamento populacional, e se disponibiliza o tratamento preconizado. O tempo de sobrevivência das mulheres após o diagnóstico de câncer de mama depende do estágio em que a doença é detectada: quanto mais tarde é feito o diagnóstico, menores as chances de controle e cura (GOSS et al, 2013).

A Prevenção primária do câncer de mama significa diminuir o risco de a mulher apresentar a doença durante toda a sua vida. A prevenção consiste na eliminação ou diminuição da exposição aos fatores de risco. O consumo de álcool por mulheres e sua relação com o desenvolvimento de neoplasia de mama evidenciam a importância de programas de prevenção com foco na redução ou suspensão do uso de bebidas alcoólicas, poupando muitas mulheres de desenvolverem a doença (FRASSON, 2018).

Vários passos foram dados na América Latina para se incrementar a detecção precoce do câncer de mama, incluindo a formulação de diretrizes, capacitação de profissionais, educação da comunidade e programas de garantia de qualidade em mamografia. Muitos países da região têm elaborado recomendações nacionais para o rastreamento do câncer de mama, por exemplo: na Argentina, o Programa de detecção precoce de câncer gênito-mamário (PROGEMA) em 2009, incluiu programas de prevenção, como mamografia de base aos 35 anos e aos 30 anos em caso de antecedentes familiares; na Bolívia, o Plano de prevenção e controle de enfermidades não transmissíveis em 2004, com mamografia em mulheres de 40 anos ou mais; no Brasil, os Cadernos de Atenção Básica em 2006, com o controle dos cânceres do colo do útero e da mama, com mamografia a cada dois anos para mulheres de 50 aos 69 anos e mamografia anual para mulheres a partir dos 35 anos em caso de antecedentes familiares e no Uruguai, o Programa de detecção precoce de câncer de mama para toda mulher de 40 anos ou mais em 2009 (GOZALEZ-ROBLEDO, 2010).

Um relatório do IARC mostrou que, embora os benefícios em mulheres com idade entre 40 a 49 anos sejam menos certos, o rastreamento de mulheres entre 50 e 69 anos com mamografia está associado a uma redução de 25% na mortalidade por câncer de mama (LAUBY-SECRETAN et al, 2015) .

A preocupação dos programas de rastreio mamográfico versus os esforços para se realizar um diagnóstico mais precoce devem ser levados em consideração. Estabelecida em 2002, a *Breast Health Global Initiative* (BHGI) é uma aliança internacional de saúde que defende diretrizes sensíveis ao recurso para rastreamento, detecção precoce, diagnóstico e tratamento do câncer de mama em países de baixa e média renda. De acordo com a BHGI, a triagem do câncer de mama em países de baixa e média renda deve ser tomada dentro do contexto local e deve ser considerada a disponibilidade de recursos. Nesse sentido, a BHGI

recomenda o exame clínico da mama com ou sem mamografia, associado a programas de conscientização proativos e educativos (ANDERSON et al, 2008).

Algumas discussões mais recentes no Brasil propõem que, em regiões em que a linha de cuidado do câncer de mama ainda é precária, com problemas no acesso à confirmação diagnóstica e início rápido do tratamento, melhorar esta linha de cuidado, com diagnóstico precoce dos casos sintomáticos e acesso rápido a serviços de diagnóstico e tratamento seriam prioritários em relação a instituir programas de rastreamento. Ressalte-se que não se propõe trocar o rastreamento mamográfico por rastreamento por exame clínico, por ausência de evidências de efetividade deste último. A mamografia continua sendo a principal modalidade de rastreamento do câncer de mama em todo o mundo (DOS-SANTOS-SILVA, 2018).

A morbimortalidade do câncer e seus custos financeiros médicos e não médicos se originam principalmente do diagnóstico tardio. Dessa forma, devem ser cumpridos alguns objetivos a fim de reverter as tendências atuais, como reduzir a ocorrência do câncer; evitar o diagnóstico tardio do câncer avançado em estágio IV, melhorar o tratamento do câncer avançado em estágio IV para reduzir a os custos financeiros. Além disso, são recomendadas diversas ações, como aumentar os recursos financeiros para o controle do câncer; reestruturar os sistemas de saúde; otimizar a mão de obra oncológica para satisfazer as demandas regionais; melhorar os recursos técnicos e serviços para a prevenção e o tratamento do câncer; investir em pesquisa e cuidados oncológicos baseados em evidências relevantes para a região; investir em educação (GOSS et al, 2013).

Com relação às limitações metodológicas, um dos problemas que pode ser encontrado neste tipo de trabalho é a extensão da base territorial de cada unidade geográfica, principalmente no caso da América Latina, que é constituída por um grande número de populações rurais, indígenas e aquelas estabelecidas em áreas remotas, onde o acesso à saúde é dificultado. Estas heterogeneidades locais, presentes em cada país, podem ser mais bem estudadas por pesquisas com menor abrangência geográfica, mas com maior aprofundamento na análise dos fatores e contextos locais, desta forma complementando a presente abordagem.

Outra limitação que poderia ser citada nesse estudo é o uso de dados secundários, que estariam sujeitos a subregistros de óbitos, preenchimento incorreto e até perda de fluxo de informações desde seu preenchimento até sua disponibilização. No entanto, a vantagem de se usar dos dados do estudo GBD é

que estes são corrigidos quanto aos subregistros e causas mal definidas ou inespecíficas, o que contribui sobremaneira para contornar essa limitação.

A discussão sobre os aspectos epidemiológicos do câncer de mama, as ações de planejamento adotadas para a redução de sua morbimortalidade e as controvérsias que envolvem o rastreamento mamográfico, incluindo sua viabilidade, foram os objetivos estimulados neste estudo, juntamente com a produção de informações sobre esta doença, nos mais diversos níveis. É fundamental se reconhecer não só o ônus representado pela doença, mas também pelo seu estágio no momento do diagnóstico e os recursos disponíveis, a fim de fornecer a estratégia de rastreamento para cada região específica (KIELSTRA, 2017).

Os dados de mortalidade são tão importantes quanto os dados de incidência para se compreender a natureza exata do desafio que o câncer representa em um determinado país. Uma população bem informada é a ferramenta mais eficiente para prevenir o câncer e aumentar a detecção precoce da doença. Ela auxilia em todos os aspectos, da redução de riscos ao encorajamento de investigações de sintomas em potencial e participação de exames (KIELSTRA, 2017).

Os dados existentes sobre a compreensão do público acerca do câncer na América Latina são preocupantes. Por exemplo, uma pesquisa envolvendo alunas universitárias na Colômbia em 2014, que deveriam estar mais bem informadas do que a população como um todo, revelou que menos de 10% reconheciam o álcool, falta de exercícios físicos ou o tabagismo como fatores associados a um maior risco de câncer de mama; este valor foi notadamente menor do que a média para suas colegas nos 24 países de baixa e média renda estudados (PELTZER; PENGPID, 2014).

Portanto, este estudo tem grande relevância e traz contribuições, tanto para o aspecto do conhecimento sobre o comportamento do câncer de mama na América Latina quanto para a avaliação das prioridades de políticas públicas de câncer para os países estudados.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho, estabeleceu-se primeiramente a existência de autocorrelação espacial nas taxas de incidência, mortalidade, DALY e MIR por câncer de mama, SDI, mortalidade e DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool nos anos de 1990 e 2017. A ocorrência de dependência espacial sugere que há semelhanças socioeconômicas e de saúde entre países vizinhos. Os países que integram a América Latina possuem semelhanças quanto à condição de subdesenvolvimento, tais como economia fragilizada e atrasada, problemas sociais e políticos (FREITAS, 2019). Posteriormente estabeleceu-se a associação das estimativas com o SDI, demonstrando que a carga do câncer de mama aumenta com o aumento do desenvolvimento dos países. Existem desigualdades na distribuição espacial da carga do câncer de mama e estão relacionadas com as condições sociodemográficas dos países. Assim como há também desigualdades nas cargas de morbimortalidades atribuíveis ao uso de álcool.

As políticas públicas dever estar centradas na redução da exposição aos fatores de risco que são modificáveis, como o uso de álcool e a atividade física, por exemplo, já que não é possível controlar outros fatores como o envelhecimento e hereditariedade. Deve-se também melhorar o acesso das mulheres ao diagnóstico precoce e ao tratamento adequado em tempo oportuno, principalmente a aquelas que estão em áreas rurais, remotas ou indígenas na América Latina.

A detecção precoce do câncer de mama, quando é mais fácil de tratar, representa uma estratégia fundamental na tentativa de se aliviar o ônus imposto pelo câncer. Para que o rastreamento mamográfico seja eficaz, as mulheres nas quais são detectadas lesões suspeitas devem ser investigadas rapidamente, e se o diagnóstico de câncer de mama for confirmado, precisam ser tratadas adequadamente. Especialmente nos países de menos desenvolvidos em que há necessidade de melhoria e ampliação dos programas de rastreamento e detecção precoce do câncer de mama feminino.

Por isso as políticas públicas de saúde devem dar prioridade à redução das desigualdades sociais, uma vez que o índice sociodemográfico está diretamente associado às estimativas da carga do câncer de mama na América Latina.

A associação entre o consumo de álcool e o aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama é um consistente achado em muitos estudos.

Logo, estimular a redução do consumo de álcool pelas mulheres deve ser considerado nas campanhas e políticas públicas de saúde da mulher.

A prevenção dos problemas relacionados ao álcool é um dos maiores desafios da saúde pública, visto que o uso de bebidas alcoólicas está enraizado na América Latina, estando inserido em nosso meio e fazendo parte das festividades, da cultura e da economia da região (GOSS et al, 2013).

Este estudo ganha importância uma vez que visa contribuir para um melhor conhecimento da efetividade das ações de prevenção do câncer de mama feminino. Em países em desenvolvimento como os da América Latina, onde a disponibilidade de médicos capacitados, o atraso no diagnóstico e o número de equipamentos são insuficientes, deve-se investir em campanhas de prevenção que estimulem os hábitos de vida saudável, o que inclui não fazer o uso de tabaco e bebidas alcoólicas, manter o peso ideal e uma alimentação equilibrada. Além disso, devem ser priorizadas as ações de detecção e diagnóstico precoce e o rastreamento da doença.

Os desafios aqui apresentados são muitos e requerem um grande esforço e atenção das autoridades de saúde, dos profissionais e da população na construção e monitoramento de uma política de controle do câncer que garanta equidade de acesso à informação, ao rastreamento, ao diagnóstico e ao tratamento eficaz para os países da América Latina.

REFERÊNCIAS

ADAMS S. A. et al. Decreased Cancer Mortality-to-Incidence Ratios with Increased Accessibility of Federally Qualified Health Centers. **J Community Health**. New York, 2015; 40(4): 633-41.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018**. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2017.

ANDERSN, B.O.; YIP, CH; SMITH, R.A., et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. **Cancer** 2008; 113 (suppl 8): 2221–43.

ANSELIN, L. Local indicators of spatial association-LISA. **Geographical Analysis**, v. 27, p. 93-115, 1995b.

ANSELIN, L. **The Moran Scatterplot as an ESDA Tool to Assess Local Instability in Spatial Association**. In M. Fischer, H. Scholten, and D. Unwin (Eds.). *Spatial Analytical Perspectives on GIS*. London: Taylor and Francis, 1996: p.111–125.

BAAN, R. et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. “Carcinogenicity of Alcoholic Beverages”, in **Lancet Oncology**, 8, 2007, pp. 292-3.

BARRIOS, Enrique; GARAU, Mariela. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. *Anfamed*, Montevideo, v. 4, n. 1, p. 7-161, Jul. 2017. Disponível em http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2301-12542017000100007&lng=es&nrm=iso. Acessado em 13 de março de 2019.

BERNARDI, V. et al.. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response metaanalysis. **Br J Cancer**. 112(3):580–93. 2015.

BERTRAND, K.A.; SCOTT, C.G.; TAMIMI, R.M.; et al. Dense and nondense mammographic area and risk of breast cancer by age and tumor characteristics. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 2015; 24: 798-809.

BOFFETTA, P.; HASHIBE, M. “Alcohol and Cancer”, in **Lancet Oncology**, 7, 2006, pp. 149-56.

BOYD, N.F.; GUO, H.; MARTIN, L.J.; et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. **N Engl J Med**. 2007;356: 227-236.

BOYLE, P.; BOFFETTA, P. “Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk”, in **Breast Cancer Research**, 11(Suppl 3), 2009, p. 53

BRASIL. Presidência da República. **Lei N°12.732, de novembro de 2012**. Dispõe sobre o primeiro tratamento de pacientes com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início. *Diário Oficial da União* 2012; 23 nov.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer**. Brasília, DF, 2013.

CHAVARRI-GUERRA, Y. et al. Genetic Cancer Risk Assessment for Breast Cancer in Latin America. **Journal of Clinical Oncology** 2017 35:15_suppl, e13030-e13030

CENTRO CLÍNICO DO CÂNCER. **Cifras del cáncer de Mama en Chile**. Centro Clínico del Cáncer. Acesso em 07/04/2018. Disponível em <https://www.clinicalascondes.cl/CENTROS-Y-ESPECIALIDADES/Centros/Centro-Clinico-del-Cancer/Unidad-de-Prevencion-del-Cancer/Previmama/cifras-estadisticas-cancer-mama>.

CEPAL (Comisión Económica para América Latina y el Caribe) (2017b), Panorama Social de América Latina, 2016 (LC/PUB.2017/12-P), Santiago.

CEPAL (Comisión Económica para América Latina y el Caribe). Informe de avance cuatrienal sobre el progreso y los desafíos regionales de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible en América Latina y el Caribe Panorama Social de América Latina. Foro de los Países de América Latina y el Caribe sobre el desarrollo sostenible, Santiago, 2019

CHLEBOWSKI, R.T.; MANSON, J.E.; ANDERSON, G.L.; et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. **J Natl Cancer Inst.** 2013; 105: 526-535.

CISA - Centro de informações sobre saúde e álcool. **Álcool e a saúde dos brasileiros: Panorama 2019**. Disponível em <http://www.cisa.org.br/artigo/10467/como-as-mulheres-estao-bebendo.php>. Acesso em 15/04/2019.

COGLIANO, V. J. et al. "Preventable Exposures Associated with Human Cancers", in **Journal of the National Cancer Institute**, 103, 2011, pp. 1-13.

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. **Lancet Oncol.** 2012; 13: 1141-1151.

CRISWOLD, M. G. et al. GBD 2016 Alcohol and Drug Use Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 **The Lancet**. 23 Feb 2018. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2)

DALL, G.V.; BRITT, K.L. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. **Front Oncol.** 2017;7: 110 43.

DEGENHARDT, L. et al. GBD 2016 Alcohol and Drug Use Collaborators. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Psychiatry**. 1 Nov 2018. doi:10.1016/S2215-0366(18)30337-7.

DING, P.; YANG, Y.; DING, S.; SUN, B. Synergistic association of six well-characterized polymorphisms in three genes of the renin-angiotensin system with breast cancer among Han Chinese women. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, 2015, Vol. 16(4) 1232–1239.

DICKER, D. GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**. 8 Nov 2018;392:1684-735.

DOS-SANTOS-SILVA, I. Políticas de controle do câncer de mama no Brasil: quais são os próximos passos? **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 34, n.6, e00097018, 2018.

DOS-SANTOS-SILVA et al. Ethnoracial and social trends in breast cancer staging at diagnosis in Brazil, 2001–14: a case only analysis. **Lancet Glob Health** 2019; 7: e784–97

DOSSUS, L.; BOUTRON-RUAULT, M.C.; KAAKS, R.; et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. **Int J Cancer**. 2014; 134: 1871-1888.

DYRSTAD, S.W.; YAN, Y.; FOWLER, A.M.; COLDITZ, G.A.. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Res Treat**. 2015; 149: 569-575.

EFE: Agência EFE. **América Latina avança em desenvolvimento, mas segue marcada pela desigualdade**. Nações Unidas, 2017. Disponível em <https://www.efe.com/efe/brasil/sociedade/america-latina-avan-a-em-desenvolvimento-mas-segue-marcada-pela-desigualdade/50000246-3214525> . Acesso em 06/02/19.

EI OBSERVADOR “Uruguay tiene la mayor mortalidad por cáncer en América Latina”. **El Observador**, Octubre, 2016. Disponível em <http://www.elobservador.com.uy/uruguay-tiene-la-mayor-mortalidad-cancer-america-latina-n985661>

EUROPEAN UNION. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4. ed. Luxembourg; 2006 [citado em 2013 jul 12]. Disponível em: http://europa.eu.int/comm/dgs/health_consumer/index_en.htm

FTZMAURICE, C et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. **JAMA Oncol**. 2017; 3(4): 524-548. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5688

FREITAS, E. de. **Economia da América Latina; Brasil Escola**. Disponível em <<https://brasilecola.uol.com.br/geografia/economia-da-america-latina.htm>>. Acesso em 16 de maio de 2019.

GAZAP, E; BUZAID, A.C.; DE LA GARZA, J; SCHWARTSMANN, D., VALLEJOS, C.; GUERCOVICH, A. Breast câncer in Latin America, results of the Latin America and

Caribbean Society of Medical Oncology/Breast Cancer Research Foundation Expert Survey. *Cancer*. 2008;113 (8 Supl):2359-65. PMID:18837031

GOZALEZ-ROBLEDO, L.M.; GOZALEZ-ROBLEDO, M.C.; NIGEND, G, LOPEZ-CARRILLO, L. Government actions for the early detection of breast cancer in Latin America. Future challenges. **Salud Publica Mex** 2010; **52**: 533–43 (in Spanish).

GOSS, P.E. et al. The Lancet Oncology Comissão. Planejamento do controle do câncer na América Latina e no Caribe. *Lancet Oncology*, v. 14, p. 391-436, 2013.

GREEN, J.; CAIRNS BJ, CASABONNE, D.; WRIGHT, F.L.; REEVES G., BERAL, V. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. **Lancet Oncol.** 2011; 12: 785-794.

GUNTER, M.J.; WANG, T.; CUSHMAN, M.; et al. Circulating Adipokines and Inflammatory Markers and Postmenopausal Breast Cancer Risk. **J Natl Cancer Inst.** 2015;107

HANKINSON, S.; TAMINI, R.; HUNTER, D. “Breast Cancer”, in H-O Adami, D. Hunter, D. Trichopoulos. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford, Oxford University Press, 2008, pp. 403-45.

HILL, C. Alcohol et risque de cancer. **Gerontol Soc.** 59–67. 2003.

HOOVER, R.N.; HYER, M.; PFEIFFER, R.M.; et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. **N Engl J Med.** 2011; 365: 1304-1314.

IAEA. DIRAC (Directory of radiotherapy centres). Disponível em: <http://www-naweb.iaea.org/nahu/dirac/query3.asp>. Acesso em Out 15, 2012.

INFOBAE. “Por qué Argentina es el país con mayor incidencia de cáncer de mama en América Latina”. Noviembre 2016. Disponível em: <http://www.infobae.com/salud/2016/11/01/por-que-argentina-es-el-pais-con-mayor-incidencia-de-cancer-de-mama-en-america-latina>. Acesso em 07/03/2018.

INUMARU, L. E.; SILVEIRA, É. A. da; NAVES, M. M. V. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 7, p. 1259-1270, July 2011 .

INSTITUTO DE MÉTRICA E AVALIAÇÃO EM SAÚDE (IHME). *Estudo de Carga de Doença Global: gerando evidências, informando políticas de saúde*. Seattle, WA: IHME, 2013.

INSTITUTO DE MÉTRICA E AVALIAÇÃO EM SAÚDE (IHME). *Protocolo para o Fator Mundial de Doenças, Lesões e Estudo de Fatores de Risco (GBD)*. Seattle, WA: IHME, 2015.

INSTITUTO DE MÉTRICA E AVALIAÇÃO EM SAÚDE (IHME). *Estudo de Carga de Doença Global: gerando evidências, informando políticas de saúde*. University of

Washington, IHME, 2018. Disponível em <http://www.healthdata.org/> . Acesso em 25/02/2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2016**. Incidência de câncer no Brasil/ / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, Sóbria discussão: por que a mesma dose expõe mais a mulher aos danos do álcool, entre eles o câncer. **Rev. Rede Câncer**, n. 38. Agosto, INCA, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA Y GEOGRAFÍA. “**Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama**” 19 de octubre de 2015. <http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2015/mama0.pdf>

INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER. Indicadores Estadísticos y Epidemiológicos 2015 – 2016. Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares. **Anuário INCART 2017**. Santo Domingo, República Dominicana, 2017.

INSTITUTO DE ONCOLOGIA DR. HERIBERTO PIETER. Registro de tumores. Estadísticas 2014 y 2015, 2017 Disponível em <http://iohp.org>. Acessado em 12 de janeiro de 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 96 – Alcohol consumption and ethyl carbamate. **Lyon**: International Agency for Research on Cancer. 2007

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100E – Personal habits and indoor combustions. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2009.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. World Health Organization. 2015.

JEMAL A.; VINEIS P.; BRAY F.; TORRE L.; FORMAN D. **The Cancer Atlas**. Second Ed. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2014.

JAMES, S. L. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. **Lancet** 2018; 392: 1789–858

KIELSTRA P. **Control del cáncer, acceso y desigualdad en América Latina: Una historia de luces y sombras** The Economist Intelligence Unit Limited, 2017

KLABUNDE, C.N., SANCHO-GARNIER, H, TAPLIN, S., et al. Quality assurance in follow-up and initial treatment for screening mammography programs in 22 countries. **Int J Qual Health Care** 2002; 14: 449–61.

KWAN, M.L et al. Alcohol consumption and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer: the life after cancer epidemiology study. **J Clin Oncol**, 2010; 28: 4410-16

LAKHANI, S. R.; ELLIS, I. O.; SCHNITT, S. J.; TAN, P. H.; VAN DE VIJVER, M. J. (Eds.). **WHO classification of tumours of the breast**. Lyon: IARC, 2012.

LAUBY-SECRETAN, B; SCOCCIANI, C; LOOMIS, D; BENBRAHIM-TALLA, L; BOUVARD, V; BIANCHINI, F; STRAIF, K. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Breast-cancer screening-viewpoint of the IARC Working Group. **N Engl J Med**, 2015; 372:2353–2358. doi: 10.1056/NEJMSr1504363.

LA VECCHIA, C.; GIORDANO, S.H.; HORTOBAGYI, G.N.; CHABNER, B. Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle. **Oncologist**. 2011; 16: 726-729.

LIMA-COSTA, M; MATOS, D. Prevalência e fatores associados à realização da mamografia na faixa etária de 50–69 anos: um estudo baseado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (2003). **Cad Saúde Pública** 2007; 23: 1665–73.

LIM, S.S.; VOS, T.; FLAXMAN, A.D. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet** 2012; 380: 2224–60.

LIU, Y., NGUYEN, N.; COLDITZ, G.A. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. **Women's Health (London, England)**. 2015;11: 65-77.

LOPEZ-GARCIA, M.A.; GEYER, F.C.; LACRROIX-TRIKI, M, MARCHIO, C.; REIS-FILHO, J.S. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. **Histopathology**. 2010; 57: 171-192.

MACACU, A.; AUTIER, P.; BONIOL, M., BOYLE, P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. **Breast Cancer Res Treat**. 2015; 154: 213-224.

MICHAILIDOU, K.; BEESLEY, J.; LINDSTROM, S.; et al. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. **Nature Genetics**. 2015; 47: 373-380.

MOHAR, A.; BARGALHO, E.; RAMIREZ, M.T., LARA, F; BELTRAN-ORTEGA, A. Available resources for the treatment of breast cancer in Mexico. **Salud Publica Mex** 2009; 51 (suppl 2): 263–69.

MORROW, M.; SCHNITT, S.J.; NORTON, L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. **Nat Rev Clin Oncol**. 2015; 12: 227-238.

MOSKOWITZ, C.S.; CHOU, J.F.; WOLDEN, S.L, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. **J Clin Oncol**. 2014; 32: 2217-2223.

MUNNÉ, M.I. Alcohol and the economic crisis in Argentina: recent findings. *Addiction*, 100, 1790-1799, 2005.

MURRAY, C.J.; LOPES, A.D. **The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020**. Cambridge: Harvard University Press; 1996.

MURRAY, C.J.; LOPES, A.D. On the comparable quantification of health risks: lessons from the Global Burden of Disease Study. **Epidemiol Camb Mass** 1999; 10(5): 594-605

NIGENDA, G.; GONZÁLEZ-ROBLEDO, M.C.; GONZÁLEZ-ROBLEDO, L.M.; BEJARANO, R.M. Políticas y programas gubernamentales de atención al cáncer de mama en América-Latina: México, Colombia, Venezuela, Brasil y Argentina. **Work Paper. Cuernavaca**: Instituto Nacional de Salud Pública, American Cancer Society: 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE / ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE. **Health in the Americas, 2012** edn. Regional outlook and country profiles. Washington, DC: Pan American Health Organization, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Global status report on alcohol and health 2018.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD/ Organización Mundial de la Salud – OPAS/OMS. **Epidemiología del Cáncer de mama en las Américas**. Nota informativa do câncer de mama, 2014. Disponível em http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=21588&Itemid=270&lang=en. Acesso em 29 de março de 2018.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD/Organización Mundial de la Salud, Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud/Información y Análisis de Salud: Situación de Salud em las Américas: **Indicadores Básicos 2017**. Washington, D.C., Estados Unidos de América, 2017.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. “**El cáncer de mama en las Américas**”. 2012. Acesso em: 7 de abril de 2017 de 2017. http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=17926&Itemid=270

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **Diagnóstico precoce do câncer salva vidas e reduz custos de tratamento**. 2017. Disponível em: <https://www.paho.org>.

org/bra.../index.php?option=com_content&view=article&id=5344:diagnostico-
precoce-do-cancer-salva-vidas-e-reduz-custos-de-tratamento&Itemid=839

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Informe sobre la situación regional sobre el alcohol y la salud en las Américas**. Washington, DC: OPS, 2015.

ORO, A. P.; URETA, M. Religião e política na América Latina: uma análise da legislação dos países. **Horiz. antropol.** [online]. 2007, vol.13, n.27, pp.281-310. ISSN 0104-7183. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-71832007000100013>.

PELTZER, K.; PENGPID, S. Awareness of Breast Cancer Risk among Female University Students from 24 Low, Middle Income and Emerging Economy Countries, **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, 2014.

PASSMAN, L.J.; FARIAS, A.M.; TOMAZELLI, J.G., et al. SISMAMA—implementation of an information system for breast cancer early detection programs in Brazil. **Breast** 2011; 20 (suppl 2): 35–39.

PERALTA M, O. Cáncer de mama en Chile: datos epidemiológicos e describen los análisis epidemiológicos del cáncer de mama en Chile y se relata la experiencia en el Hospital Clínico San Borja-Arriarán, destacando la mayor precocidad en el diagnóstico. **Rev. chil. obstet. ginecol.**, Santiago, v. 67, n. 6, p. 439-445, 2002. Disponible en <https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000600002&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 14em de março de 2019. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262002000600002>.

PESTON, D.L.; MATTSSON, A.; HOLMBERG, E.; SHORE, R.; HILDRETH, N.G.; BOICE, J.D. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. **Radiat Res.** 2002; 158: 220-235.

PICON-RUIZ, M.; MORATA, C.; FRIEDMAN, E.R.; SINGERLAND, J.M. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: mechanistic insights and strategies for intervention. **CA Cancer J Clin.** 2017.

R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL, <https://www.R-project.org/>.

REZENDE, T.; LANA, G.; VASCONCELOS, A. M. N.; FRANÇA, E. Estudo de carga global de doença 2015: resumo dos métodos utilizados. **Rev. Bras. Epidemiol.** Maio 2017. 20 suppl 1: 4-20.

ROTH, G. A. et al. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet** 2018; 392: 1736–88.

ROCHA, E. A carga global de doença: fonte de informação para a definição de políticas. **Rev Port Cardiol.**; 36(4):283---285, 2017.

RUSSO, J.; HU, Y.F.; YANG, X.; RUSSO, I.H. Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. **J Natl Cancer Inst Monogr**. 2000: 17-37.

SALUD 360. “¡Alarmante! Argentina tiene la mayor incidencia de cáncer de mama”. Disponível em: <http://salud360.cienradios.com/alarmante-argentina-tiene-la-mayor-incidencia-de-cancer-de-mama/>. Acesso em: 07/01/2018.

SECRETARÍA DE SALUD. **Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Dirección General Adjunta de Epidemiología**. México, 1993–2004.

SEGI, M. **Cancer Mortality for Selected Sites in 24 Countries (1950–57)**.

Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan, 1960.

SCHAAPVELD, M.; ALEMAN, B.M.; VAN EGGEMON, A.M.; et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin’s Lymphoma. **NEJM**. 2015; 373: 2499-2511.

SECRETAN, B. et al. “WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A Review of Human Carcinogens, Part E: Tobacco, Areca Nut, Alcohol, Coal Smoke, and Salted Fish”, in **Lancet Oncology**, 10, 2009, pp. 1.033-4.

SIBIO, A. D.; ABRIATA, G.; FORMAN, D.; SIERRA, M. S. Female breast cancer in Central and South America. **Cancer Epidemiology** 44S (2016) S110–S120.

SHIELD, K. D.; SOERJOMATARAM, I.; REHM, J. Alcohol use and breast cancer: a critical review. *Alcoholism: clinical and experimental research*, vol. 40, no. 6 June 2016.

SIMON, S; BINES, J., BARRIOS, C. **Clinical characteristics and outcome of treatment of Brazilian women with breast cancer treated at public and private institutions—the AMAZON project of the Brazilian breast cancer study group (GBECAM)**. San Antonio Breast Cancer Symposium; San Antonio, TX, USA; Dez 9–13, 2009. Abstr 3082.

SMITH-WARNER, S.A. et al. Alcohol and Breast Cancer in Women: A Pooled Analysis of Cohort Studies. **Journal of the American Medical Association (JAMA)**; 279 (7): 535-540; 2004

STANAWAY, J.D. et al. GBD 2017 Risk Factors Collaborators. Global regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, 2018; 392: 1923–94. Vol 392 November 10, 2018.

THE WORLD BANK. health nutrition and population statistics database. <http://data.worldbank.org/data-catalog/health-nutrition-and-population-statistics> (acessado Set 9, 2012).

THE WORLD BANK. GDP per capita. Disponível em: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>, 2014.

TITUS-ERNSTOFF, L.; HATCH, E.E.; HOOVER, R.N., et al. Long-term cancer risk in women given diethylstilbestrol (DES) during pregnancy. **Br J Cancer**. 2001; 84: 126-133.

TORRE, L.A., BRAY, F., SIEGEL, R.L., FERLAY, J., LORTET-TIEULENT, J.; JEMAL, A. (2015). **Global cancer statistics**, 2012. CA Cancer J Clin. 65(2):87–108.

TRAVIS, L.B.; HILL, D.A.; DORES, G. M., et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. **JAMA**. 2003; 290: 465-475.

UN HABITAT. State of the cities of Latin America and the Caribbean 2012: towards a new urban transition.<http://www.unhabitat.org/pmss/listItemDetails.aspx?publicationID=3380> (acessado Ago 22, 2018).

UNDP - United Nations Development Programme. IDH por país. Disponível em <http://hdrstats.undp.org/en/tables/>. 2013. Acesso em 12/03/19.

VAN DEN BRANDT, P.A.; SPIEGELMAN, D.; YAUN, S.S.; et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. **Am J Epidemiol**. 2000; 152: 514-527.

VERAS, RP, et al., orgs. *Epidemiologia: contextos e pluralidade* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1998. 172 p. **Epidemiológica series**, nº4.

VOSTAKOLAEI, F. A. et al. The validity of the mortality to incidence ratio as a proxy for site-specific cancer survival. Oxford University Press on behalf of the European Public Health Association. **European Journal of Public Health**, Vol. 21, No. 5, 573–577, 2010.

WHITE, A.J.; D'ALOISIO, A.A.; NICHOLS, H.B., DEROO, L.A.; SANDLER, D.P. Breast cancer and exposure to tobacco smoke during potential windows of susceptibility. **Cancer Causes Control**. 2017; 28: 667-675.

WHO. World Health Organization. International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and Related Harm. Geneva: WHO, 2000.

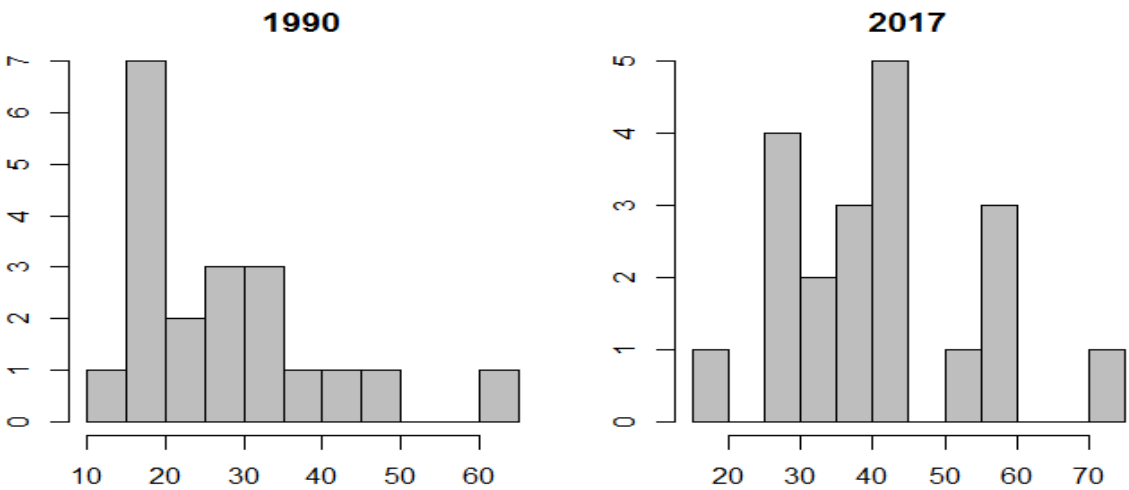
WHO. World Health Organization. **Alcool, Gender and Drinking Problems. Perspectives from low and Midle Income Countries** / Social consequences of alcohol consumption in Argentina, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2005.

WHO. World Health Organization International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, Genebra: World Health Organization, 1993. (Traduzido para o Português pelo centro Colaborador da OMS para a Classificação de doenças em Português. **Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados a Saúde**. 10ª revisão. São Paulo: EDUSP;1995).

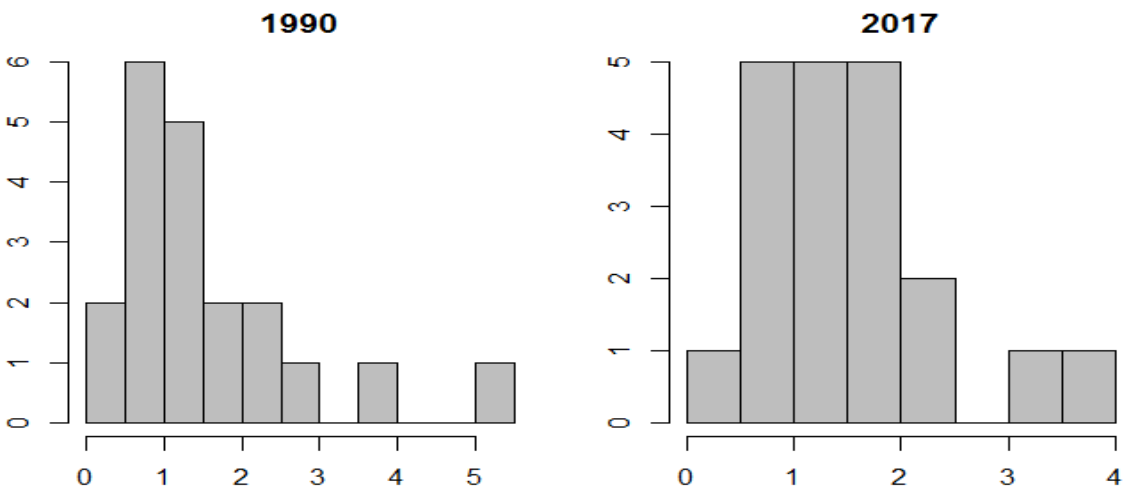
APÊNDICE A

Figura 2. Histograma dos indicadores da carga global, 1990 e 2017.

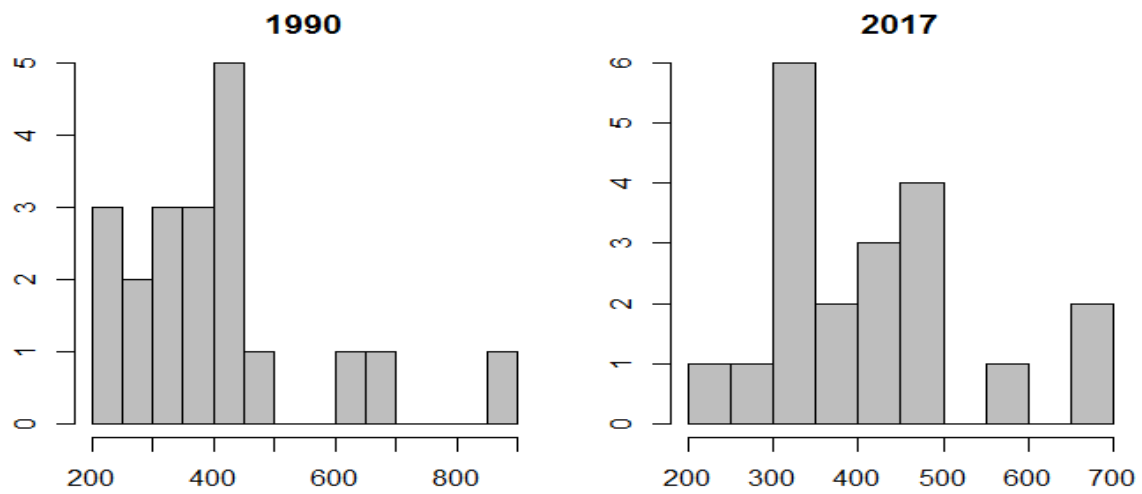
a) Taxa de incidência padronizada por idade para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



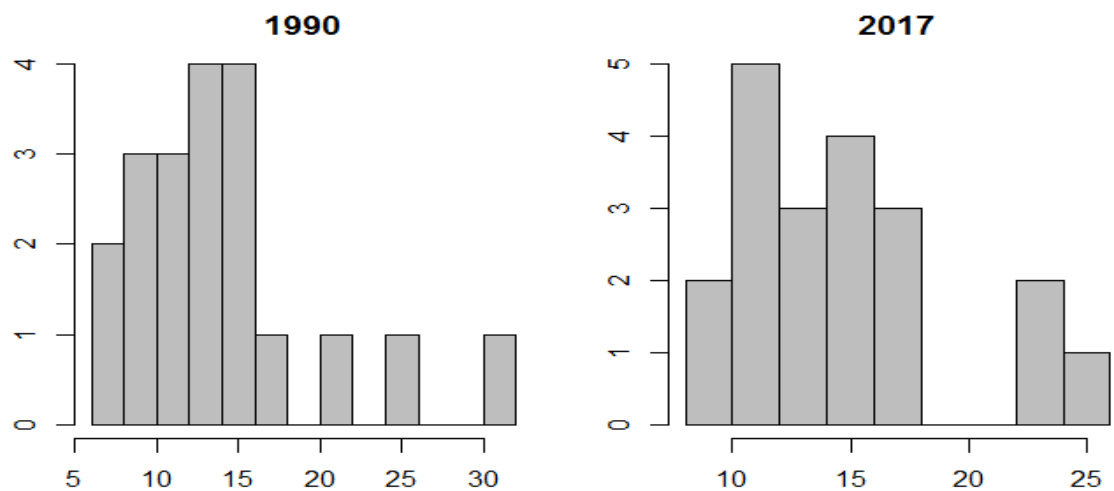
b) Taxa de mortalidade padronizada por idade para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



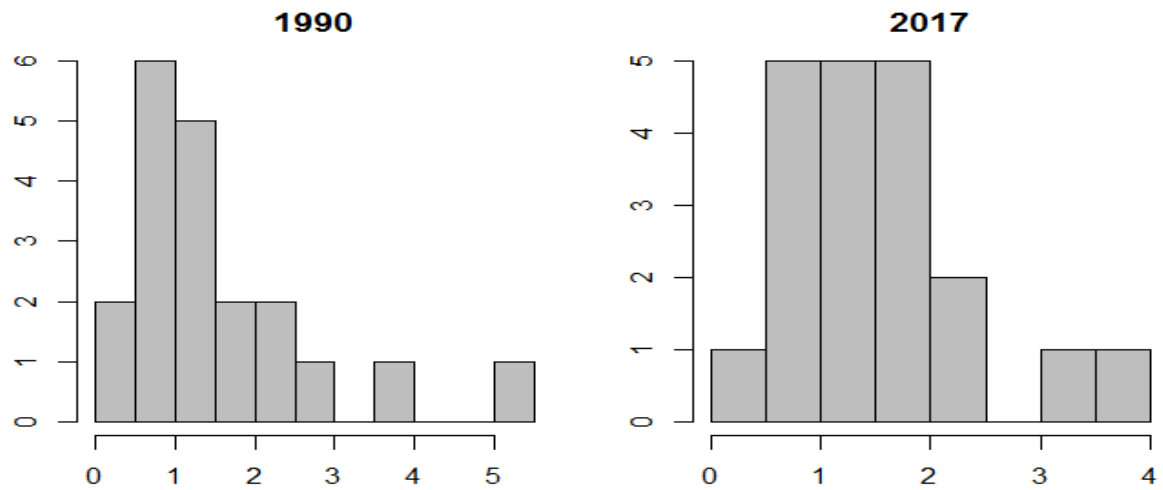
c) Taxa de DALY padronizada por idade para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



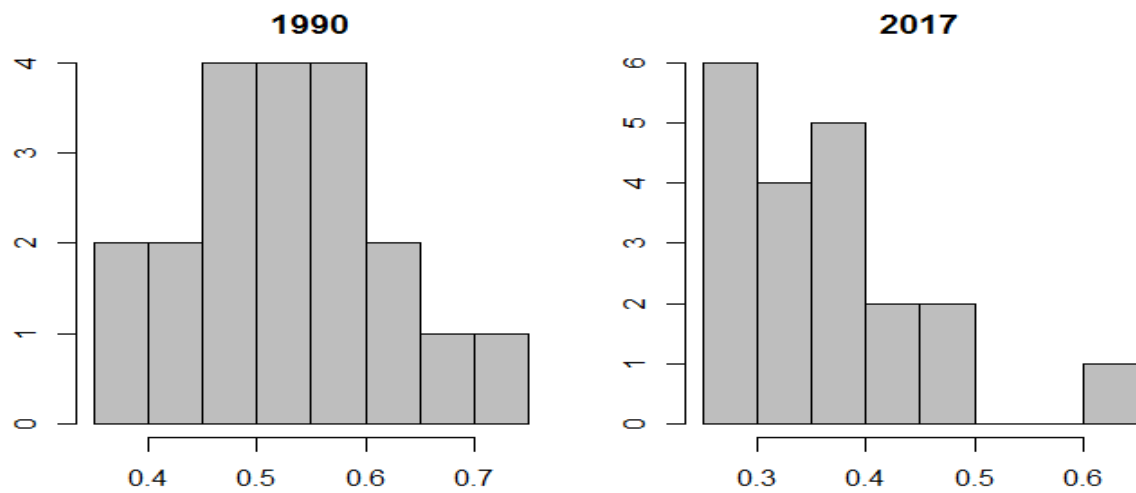
d) Taxa de mortalidade padronizada por idade atribuível ao uso de álcool para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



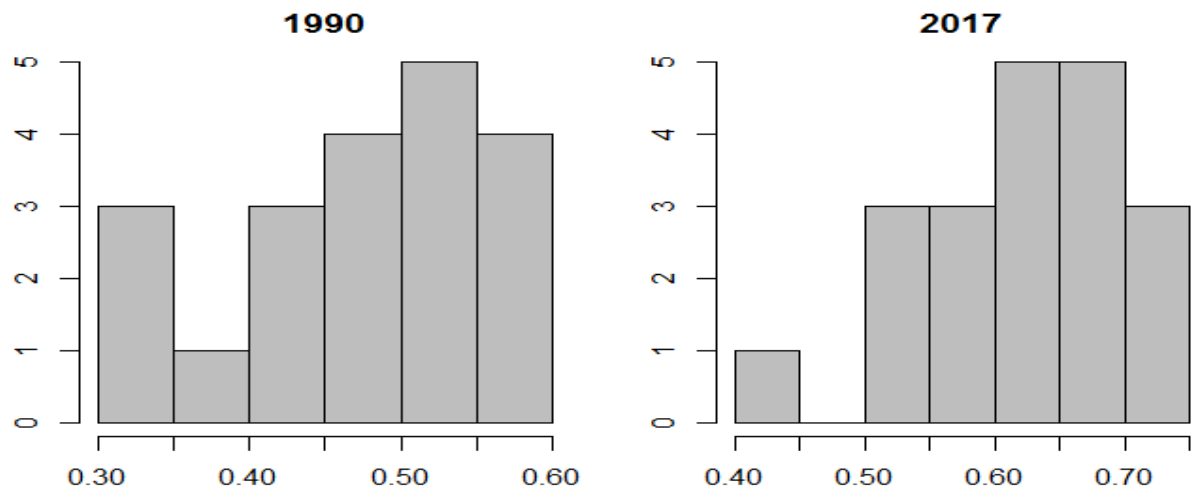
e) Taxa de DALY padronizada por idade atribuível ao uso de álcool para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



f) Razão mortalidade/incidência para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



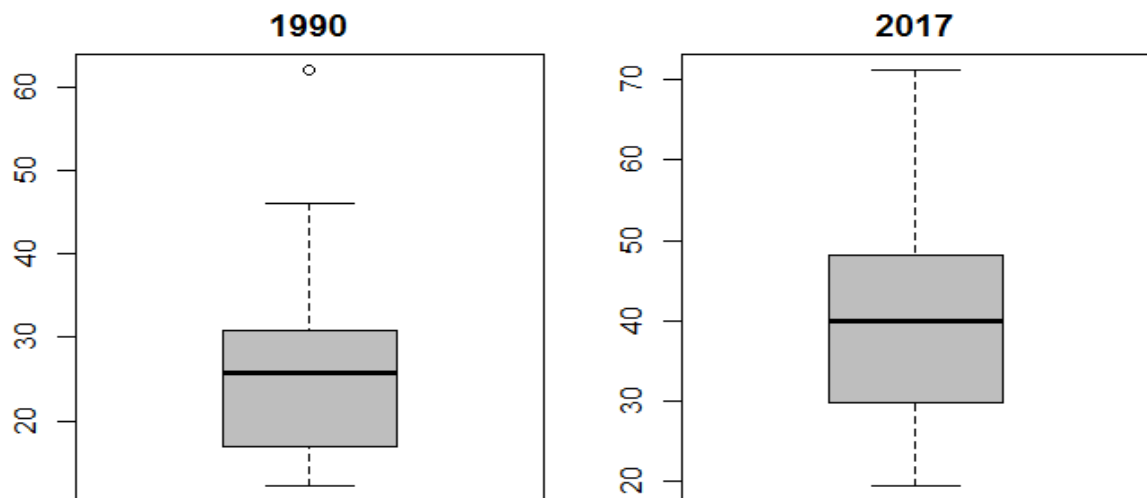
g) Índice sócio demográfico (SDI) para os 20 países da América Latina, 1990 e 2017



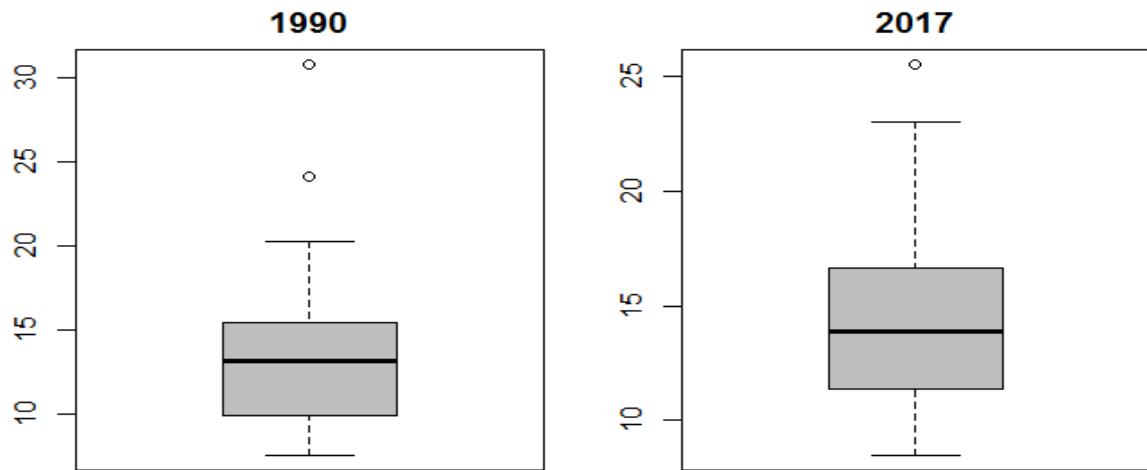
Fonte: GBD Results Tool, 2017

Figura 3. BoxPlot das variáveis, 1990 e 2017.

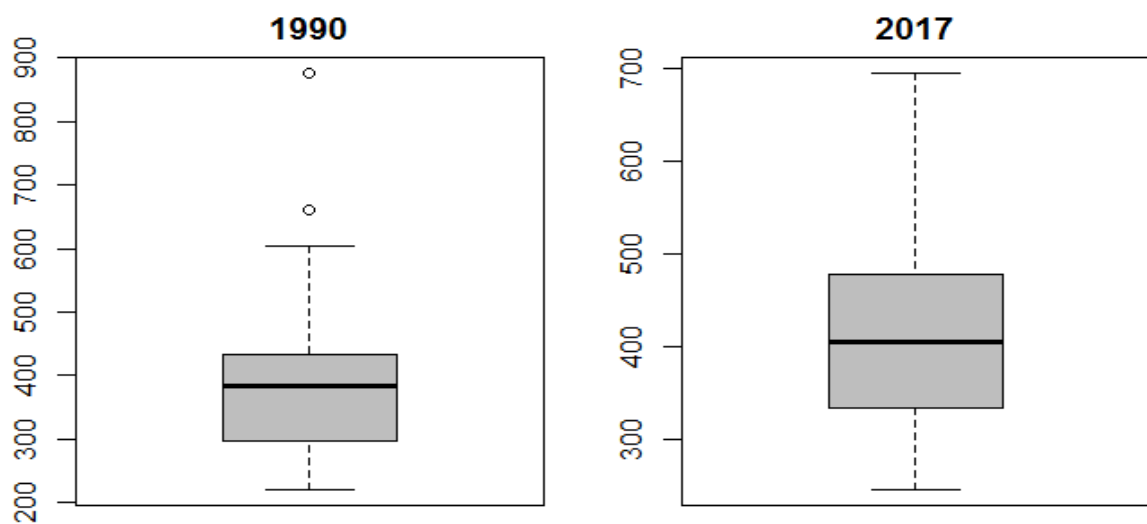
a) Taxa de incidência padronizada por idade para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



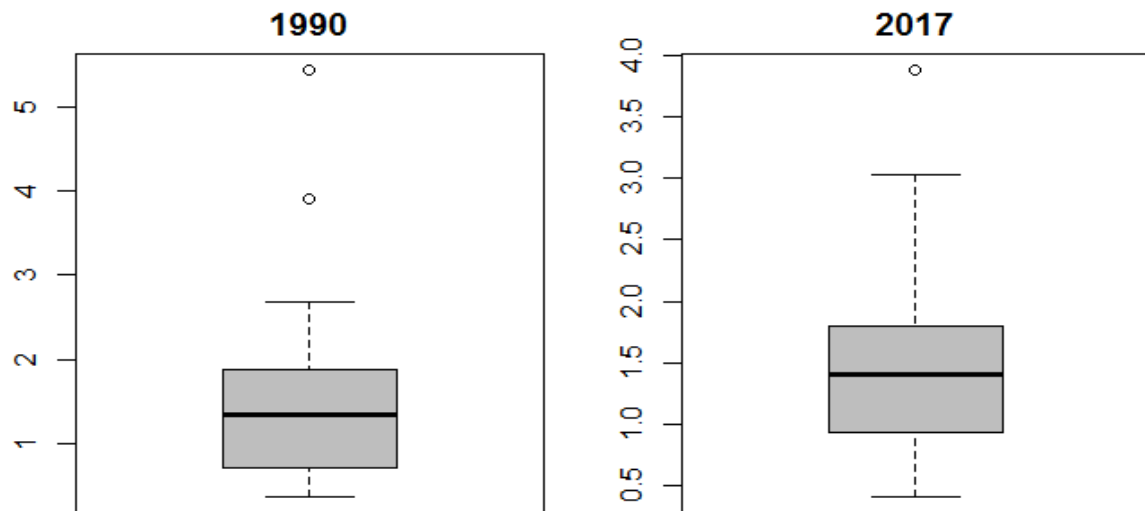
b) Taxa de mortalidade padronizada por idade para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



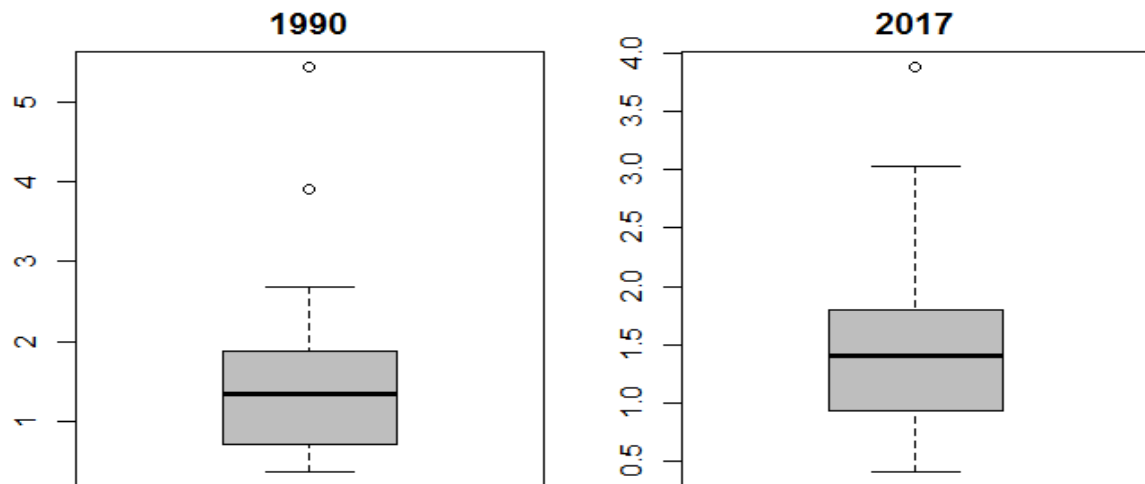
c) Taxa de DALY padronizada por idade para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



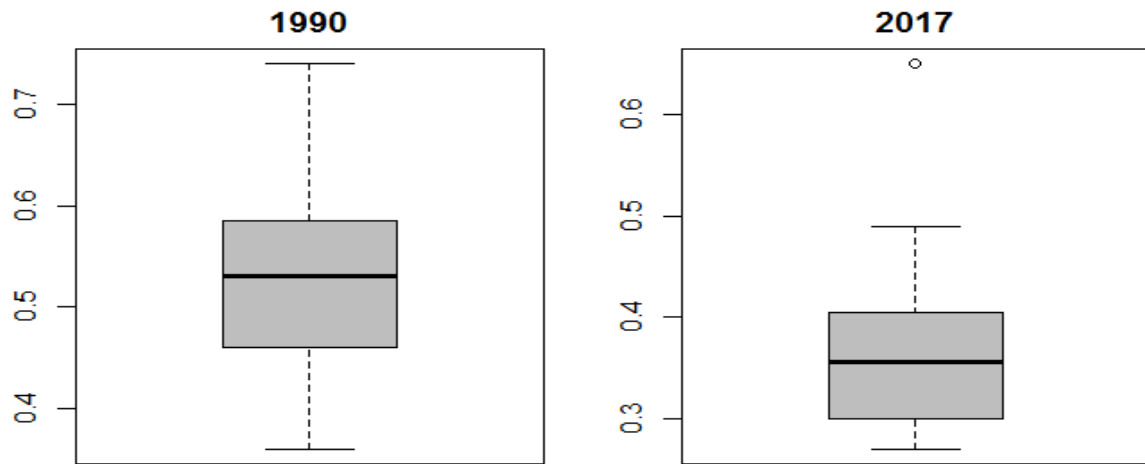
d) Taxa de mortalidade padronizada por idade atribuível ao uso de álcool para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



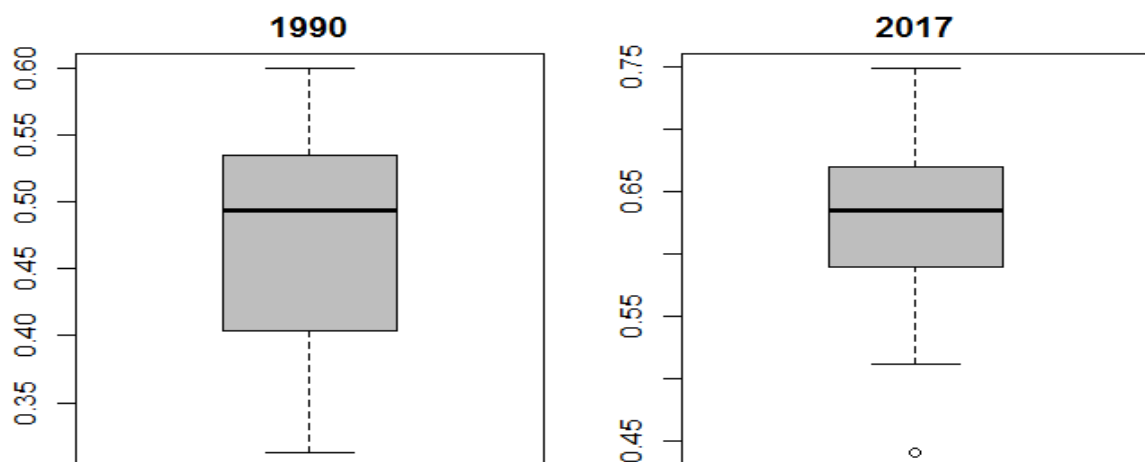
e) Taxa de DALY padronizada por idade atribuível ao uso de álcool para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



f) Razão mortalidade/incidência para câncer de mama por 100 mil mulheres, 1990 e 2017



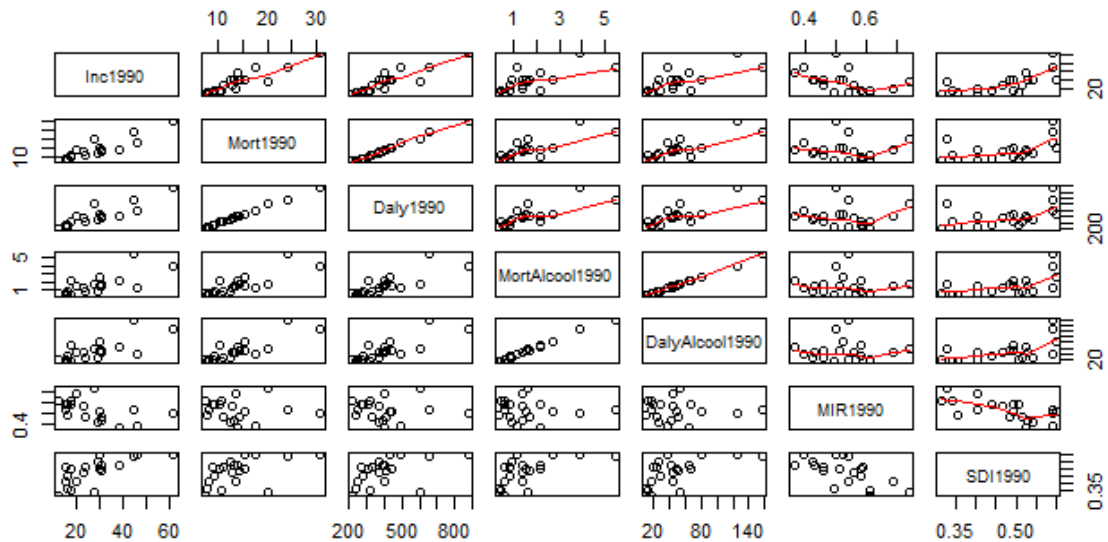
g) Índice sócio demográfico (SDI) para os 20 países da América Latina, 1990 e 2017



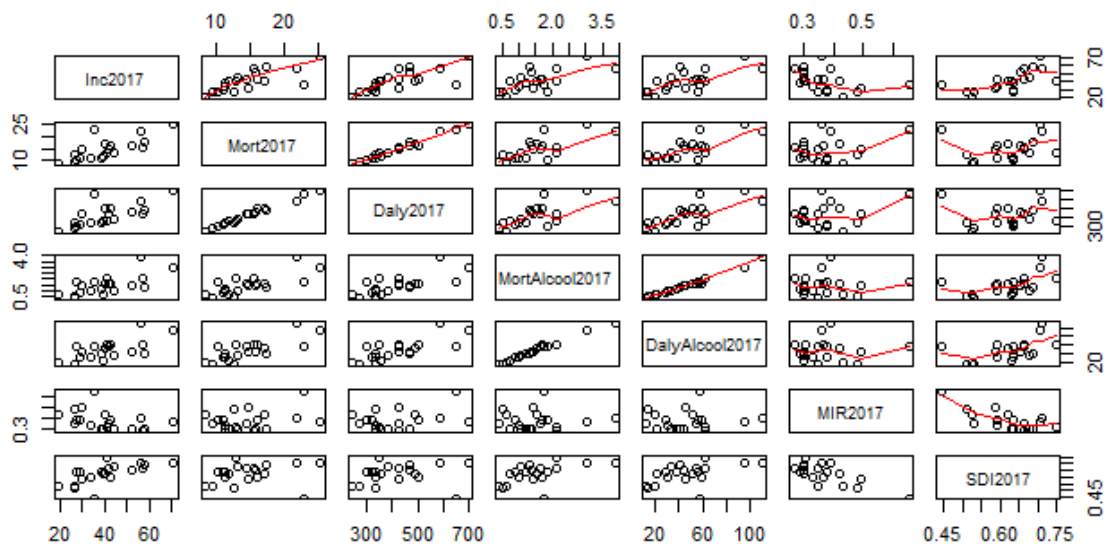
Fonte: GBD Results Tool, 2017.

Figura 4. Matriz de dispersão das variáveis, 1990 e 2017.

a) 1990



b) 2017

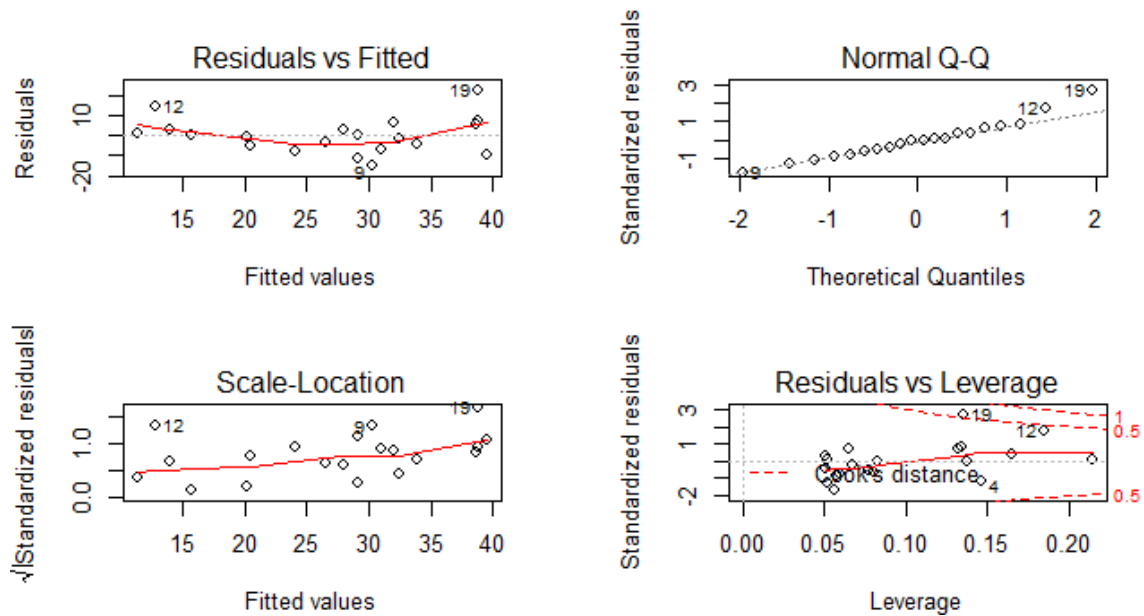


Fonte: GBD Results Tool, 2017.

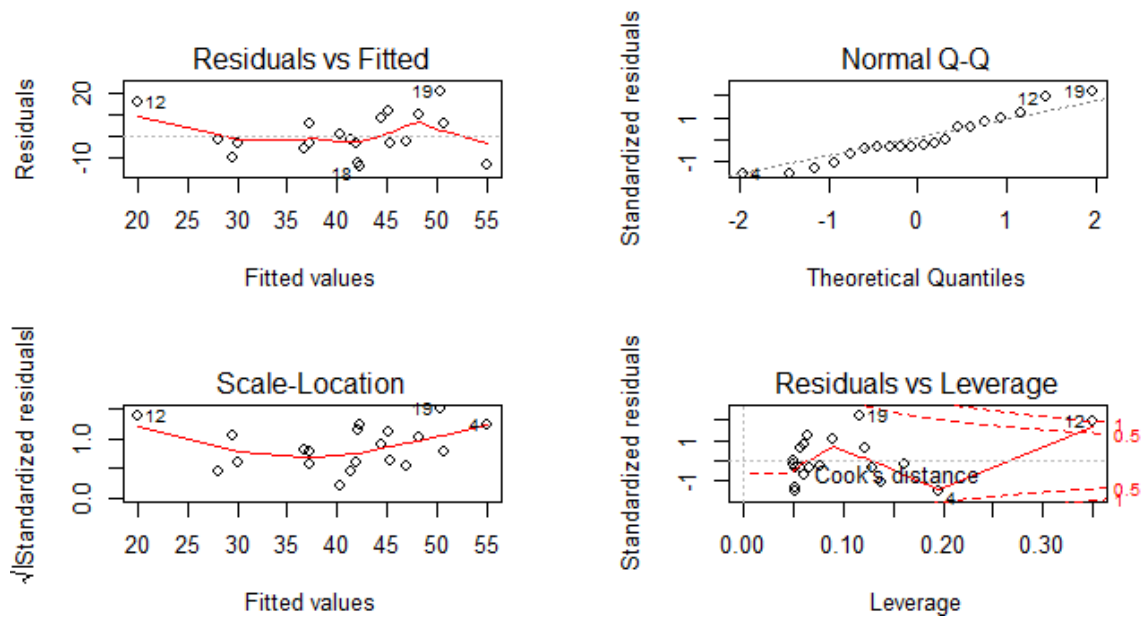
Inc2017 = Taxa de incidência para câncer de mama em 2017; **Mort2017** = Taxa de mortalidade por câncer de mama em 2017; **Daly2017** = Taxa de DALY para câncer de mama em 2017; **MortAlcool2017** = Taxa de mortalidade por câncer de mama atribuível ao uso de álcool em 2017; **DalyAlcool2017** = Taxa de DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool em 2017; **MIR2017** = Razão mortalidade/incidência para o câncer de mama em 2017; **SDI2017** = Índice sócio demográfico em 2017; Taxas padronizadas por idade.

Figura 5 – Gráficos de resíduos

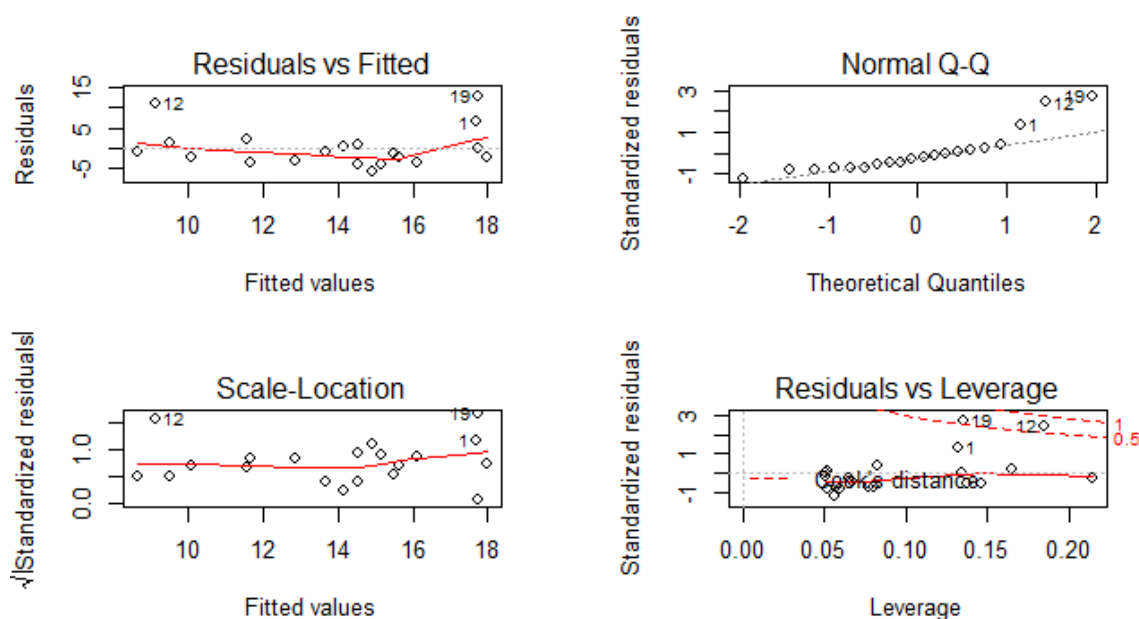
a) Gráfico de Resíduos para Incidência 1990



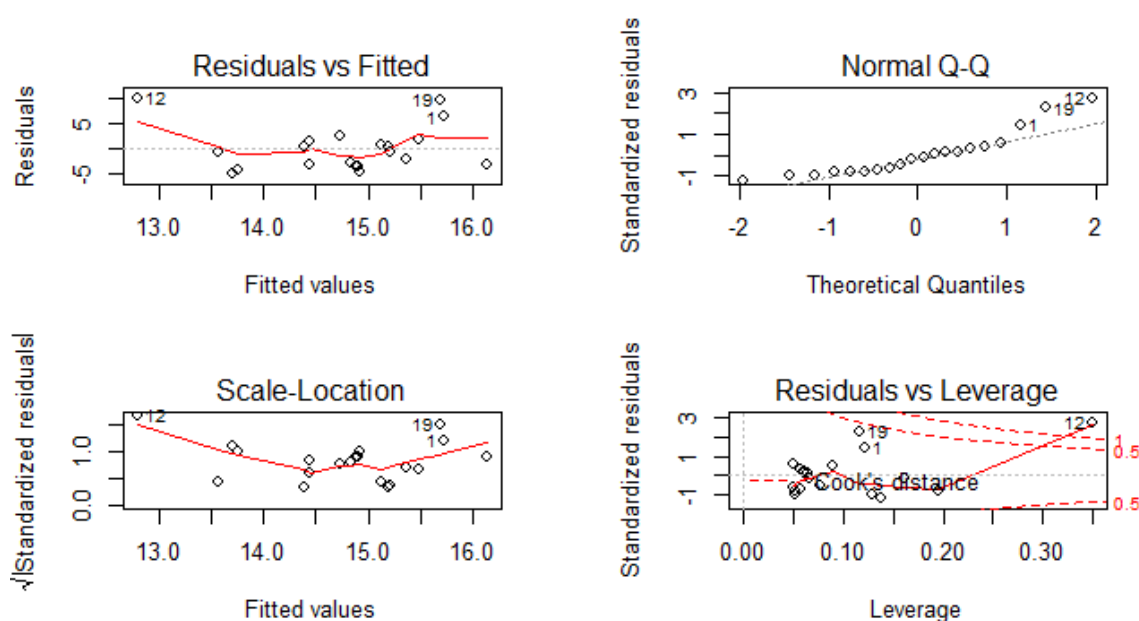
b) Gráfico de Resíduos para Incidência 2017



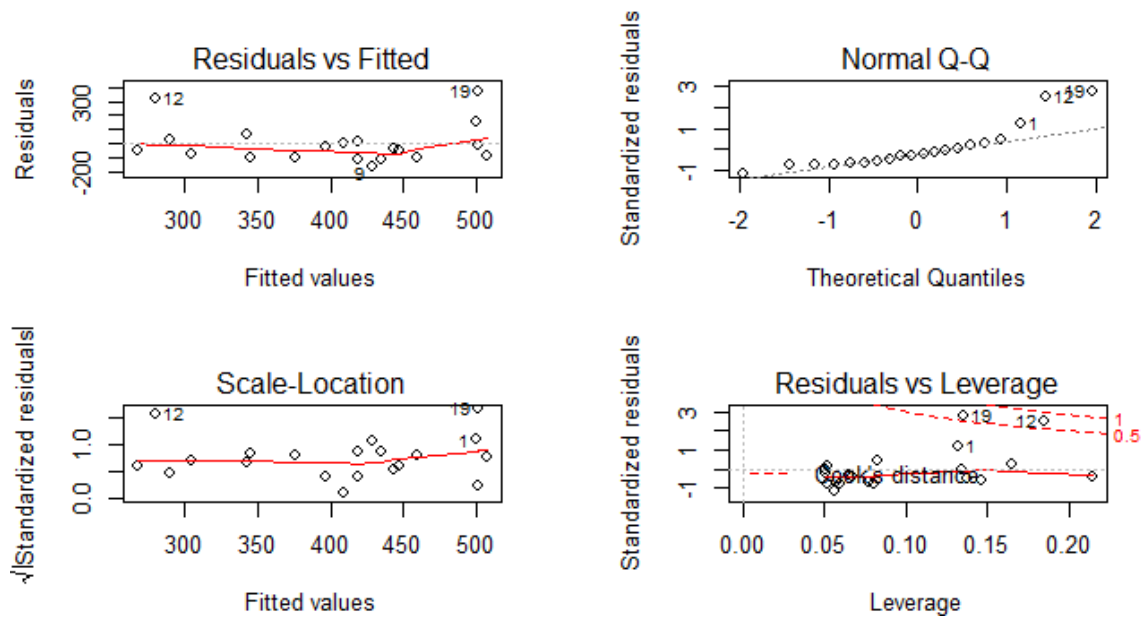
c) Gráfico de Resíduos para Mortalidade 1990



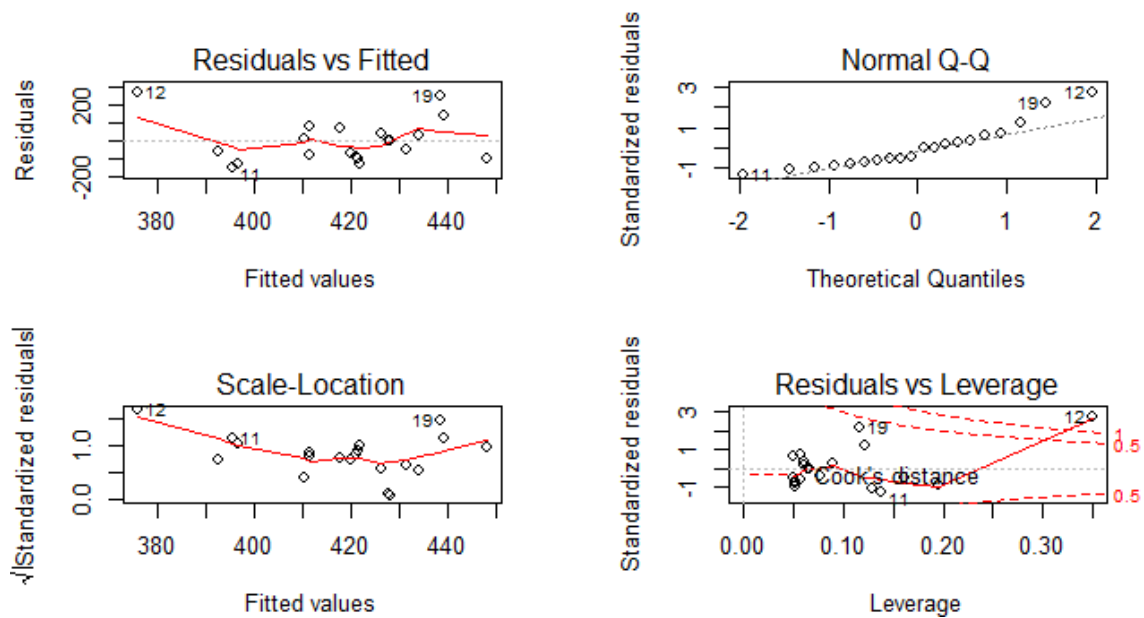
d) Gráfico de Resíduos para Mortalidade 2017



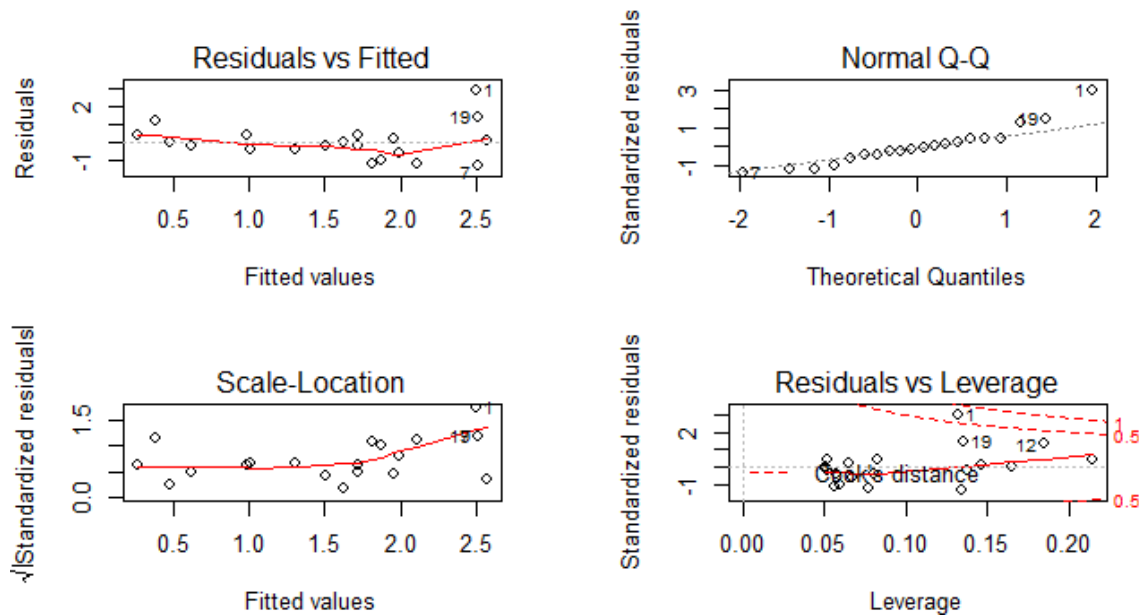
e) Gráfico de Resíduos para Daly 1990



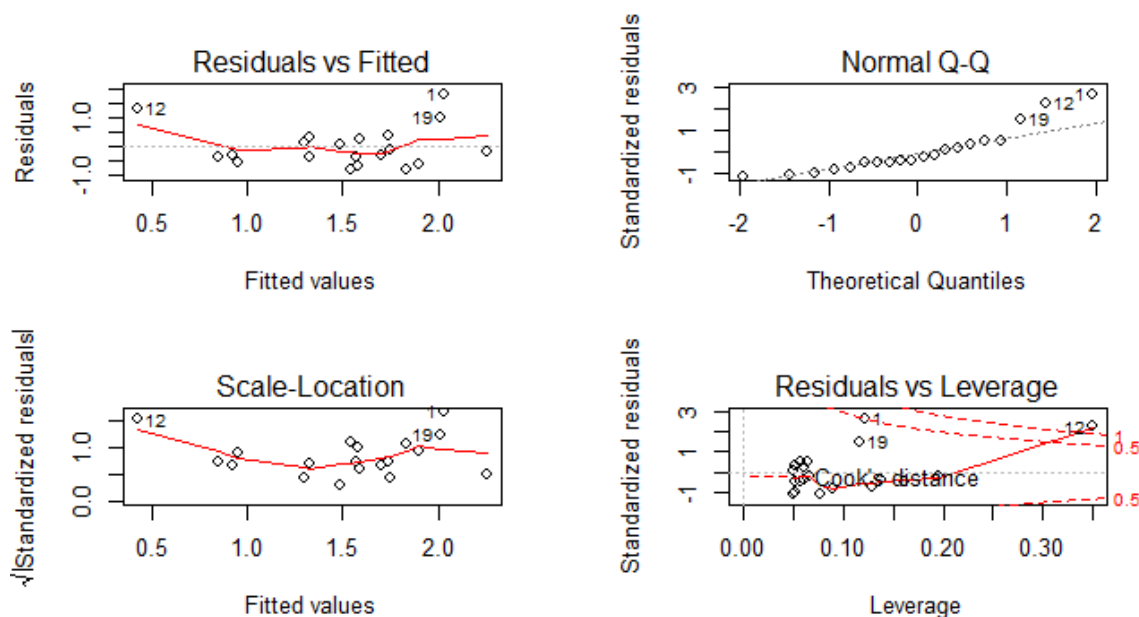
f) Gráfico de Resíduos para DALY 2017



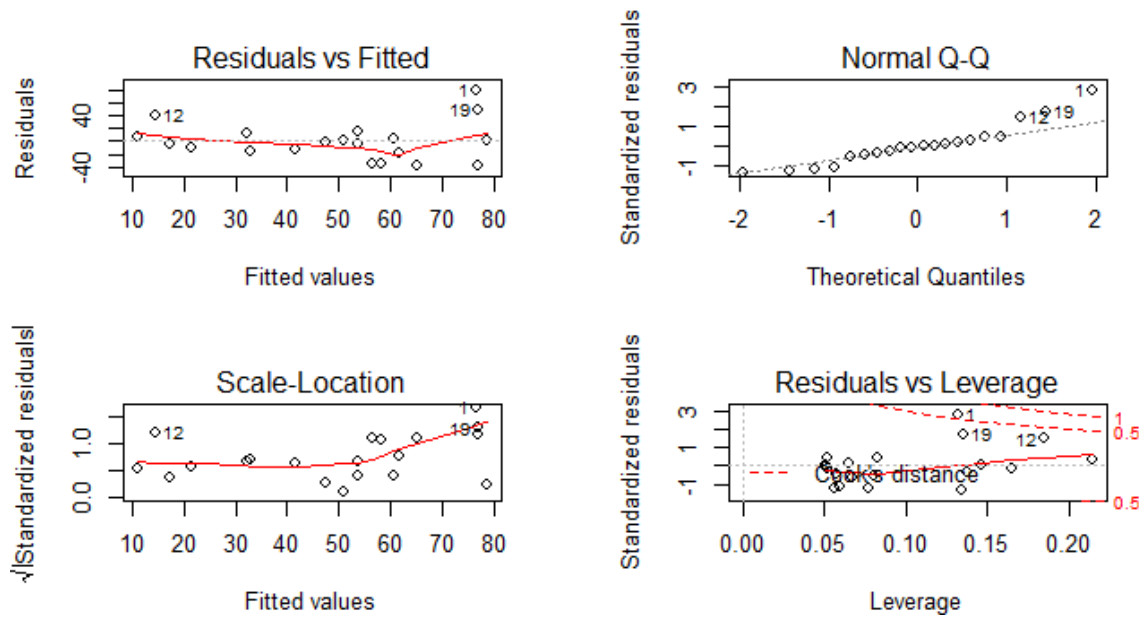
g) Gráfico de Resíduos para Mortalidade por câncer de mama atribuível ao uso de álcool 1990



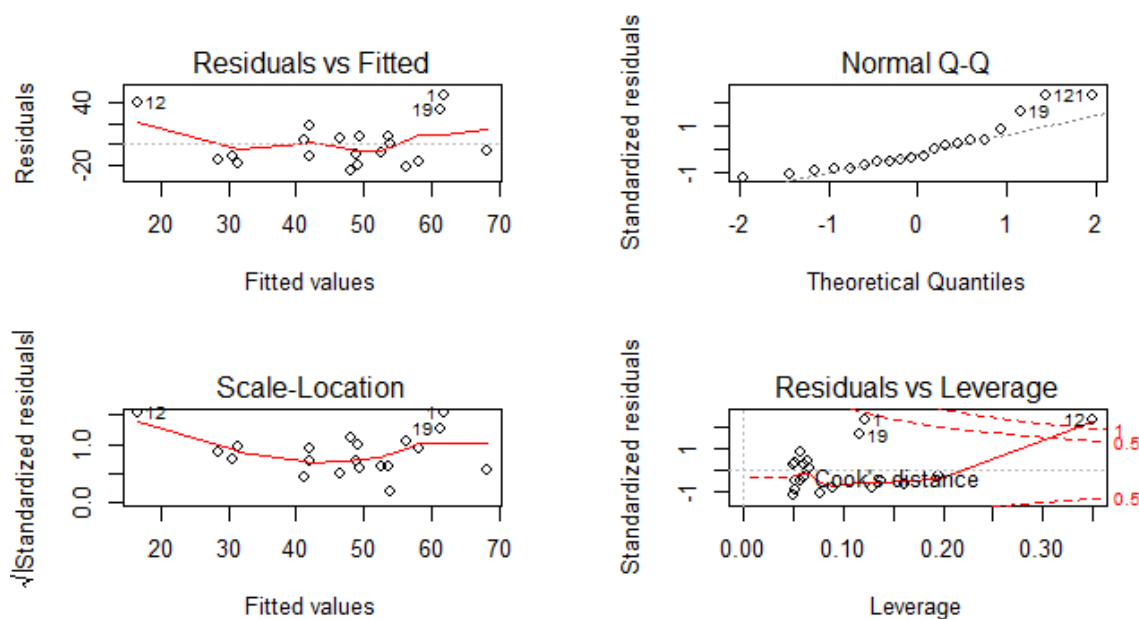
h) Gráfico de Resíduos para Mortalidade por câncer de mama atribuível ao uso de álcool 2017



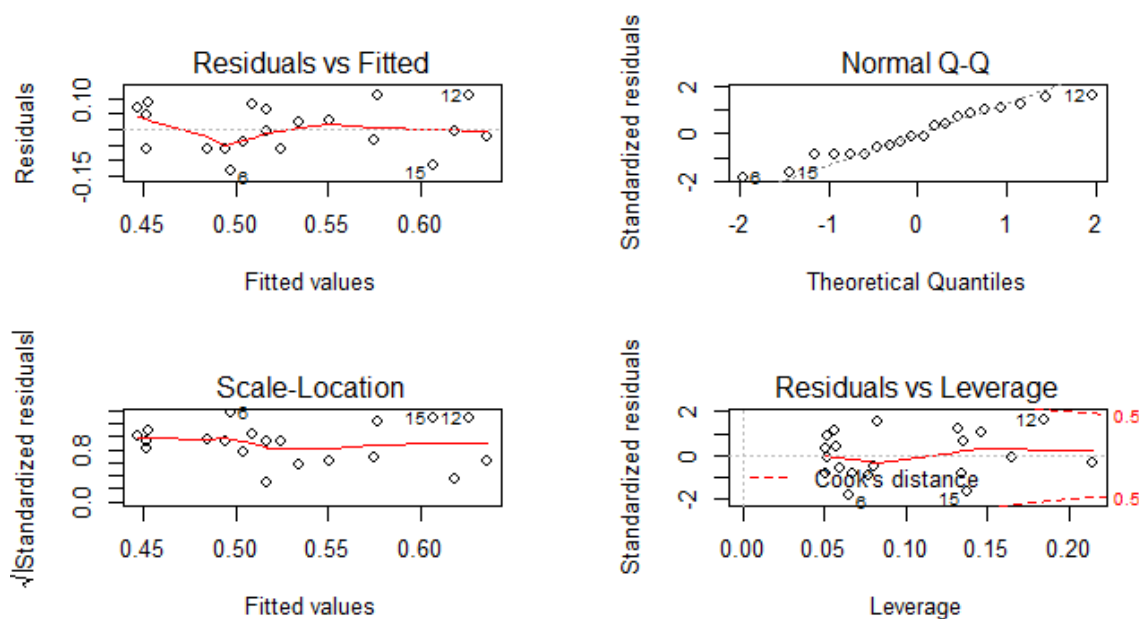
i) Gráfico de Resíduos para DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool 1990



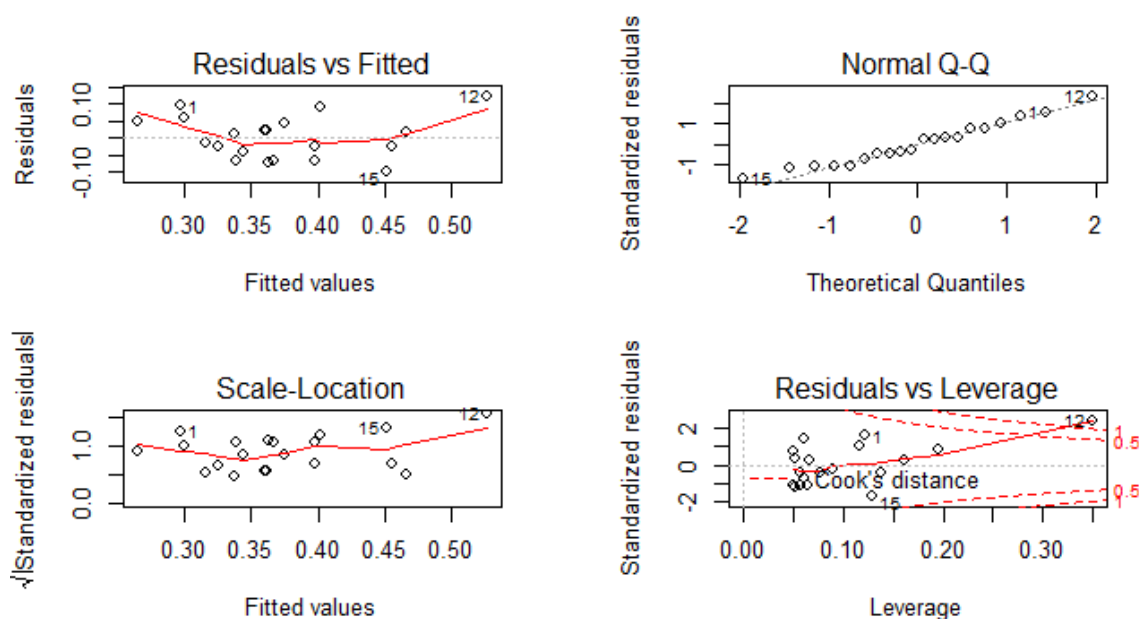
j) Gráfico de Resíduos para DALY por câncer de mama atribuível ao uso de álcool 2017



k) Gráfico de Resíduos para MIR 1990



l) Gráfico de resíduos para MIR 2017



Fonte: GBD Results Tool, 2017.

APÊNDICE B

Scripts das análises

Foi apresentado o script para mortalidade, pois para as demais variáveis se faz o script semelhante.

```
### ESTUDO DESCRITIVO - PAÍSES DA AMÉRICA LATINA
```

```
#criando a variável MIR(RAZÃO MORTALIDADE/INCIDÊNCIA)
```

```
america_latina@data$MIR1990 <-  
round(america_latina@data$Mort1990/america_latina@data$Inc1990,2)  
america_latina@data$MIR2017 <-  
round(america_latina@data$Mort2017/america_latina@data$Inc2017,2)  
head (america_latina$MIR1990)  
head (america_latina$MIR2017)
```

```
### ANÁLISE DOS DADOS
```

```
## ANÁLISE EXPLORATÓRIA
```

```
# resumo número das variáveis
```

```
summary(america_latina)
```

```
sd(america_latina@data$Mort1990)  
sd(america_latina@data$Mort2017)
```

```
# histogramas
```

```
par(mar=c(2,2,2,2), mfrow=c(1,2))
```

```
hist(america_latina$Mort1990,main="1990",ylab="Frequência",xlab="Mortalidade",col  
="gray",breaks=10)
```

```
hist(america_latina$Mort2017,main="2017",ylab="Frequência",xlab="Mortalidade",col
="gray",breaks=10)
```

```
# boxplot
```

```
par(mar=c(2,2,2,2), mfrow=c(1,2))
```

```
boxplot(america_latina$Mort1990,main="1990",ylab="Mortalidade",xlab="",col="gray"
)
```

```
boxplot(america_latina$Mort2017,main="2017",ylab="Mortalidade",xlab="",col="gray"
)
```

```
par(mar=c(5,5,5,5), mfrow=c(1,1))
```

```
# testes de normalidade (H0=normal)
```

```
shapiro.test(america_latina$Mort1990)
```

```
shapiro.test(america_latina$Mort2017)
```

```
# matriz de dispersão
```

```
names(america_latina@data)
```

```
x1 <- america_latina@data[,c(2,4,6,8,10,19,12)]
```

```
pairs(x1,upper.panel = panel.smooth)
```

```
x2 <- america_latina@data[,c(3,5,7,9,11,20,13)]
```

```
pairs(x2,upper.panel = panel.smooth)
```

```
# matriz de correlação
```

```
library(Hmisc)
```

```
matriz.cor1 <- rcorr(as.matrix(x1))
```

```
print(matriz.cor1)
```

```
matriz.cor.r1 <- as.data.frame(matriz.cor1$r1)
```

```
write.csv2(matriz.cor.r1,"Matriz1.csv",row.names = T)
```

```
matriz.cor2 <- rcorr(as.matrix(x2))
```

```
print(matriz.cor2)
```

```
matriz.cor.r2 <- as.data.frame(matriz.cor2$r2)
```

```
write.csv2(matriz.cor.r2,"Matriz1.csv",row.names = T)
```

ANÁLISE EXPLORATÓRIA ESPACIAL DE DADOS

matriz de vizinhança e pesos espaciais padronizados por linha

matriz de k vizinhos mais próximos (escolhendo a matriz que capta mais autocorrelação)

library(spdep)

per <- 999 # número de permutações

kv <- 10 # número máximo de vizinhos testados

res.pesos <- data.frame() # tabela que irá receber o I de Moran

coords <- coordinates(america_latina)

for(k in 1:kv) {

 res.pesos[k,1] <- k

 moran.k <- moran.mc(america_latina\$Mort1990,

 listw=nb2listw(knn2nb(knearneigh(coords, k=k)),style="B"),

 nsim=per)

 res.pesos[k,2] <- moran.k\$statistic

 res.pesos[k,3] <- moran.k\$p.value

}

res.pesos

which.max(res.pesos[,2])

for(k in 1:kv) {

 res.pesos[k,1] <- k

 moran.k <- moran.mc(america_latina\$Mort2017,

 listw=nb2listw(knn2nb(knearneigh(coords, k=k)),style="B"),

 nsim=per)

 res.pesos[k,2] <- moran.k\$statistic

 res.pesos[k,3] <- moran.k\$p.value

}

res.pesos

which.max(res.pesos[,2])

```
# matriz com 2 vizinhos mais próximo (captura mais autocorrelação espacial)
```

```
Knn2 <- knearneigh(coords, k=2)
```

```
knn2.nb <- knn2nb(Knn2)
```

```
w.k2 <- nb2listw(knn2.nb)
```

```
# Moran I global - spatial auto-correlation with permutation test
```

```
moran.mc(america_latina$Mort1990,w.k2,nsim=999)
```

```
moran.mc(america_latina$Mort2017,w.k2,nsim=999)
```

```
# Moran plot: scatterplot between variable and spatial-lagged variable
```

```
par(mar=c(2,2,2,2), mfrow=c(1,2))
```

```
moran.plot(america_latina$Mort1990, w.k2,cex=0.5,labels=T,quiet=T)
```

```
moran.plot(america_latina$Mort2017, w.k2,cex=0.5,labels=T,quiet=T)
```

```
par(mar=c(2,2,2,2), mfrow=c(1,2))
```

```
lisaplot(america_latina,america_latina$Mort1990,w.k2)
```

```
mtext("1990", cex = 1, side = 3, line = 1)
```

```
lisaplot(america_latina,america_latina$Mort2017,w.k2)
```

```
mtext("2017", cex = 1, side = 3, line = 1)
```

```
## Mapas temáticos tons de cinza
```

```
par(mar=c(2,2,2,2), mfrow=c(1,1))
```

```
spplot(america_latina,"Mort1990",col.regions=rev(grey.colors(5)),cuts=4,col=T,main=
"Mortalidade 1990")
```

```
spplot(america_latina,"Mort1990",col.regions=rev(grey.colors(10)),cuts=9,col=T,main=
"Mortalidade 1990")
```

```
spplot(america_latina,"Mort2017",col.regions=rev(grey.colors(5)),cuts=4,col=T,main=
"Mortalidade 2017")
```

```
spplot(america_latina,"Mort2017",col.regions=rev(grey.colors(10)),cuts=9,col=T,main=
"Mortalidade 2017")
```


ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR

```
modMort90 <- lm(Mort1990~I(SDI1990*10),data=america_latina)
summary(modMort90)
```

```
modMort17 <- lm(Mort2017~I(SDI2017*10),data=america_latina)
summary(modMort17)
```

```
par(mar=c(4,4,4,4), mfrow=c(2,2))
```

```
plot(modMort90)
plot(modMort17)
```

```
library(spdep)
lm.morantest(modMort90,w.k2,alternative="two.sided")
lm.LMtests(modMort90,w.k2,test=c("LMerr","RLMerr","LMlag","RLMlag"))
res.modMort90 <- resid(modMort90)
fBasics::jarqueberaTest(res.modMort90)
lmtest::bptest(modMort90)
par(mar=c(4,4,4,4), mfrow=c(1,1))
car::crPlots(modMort90)
```

```
lm.morantest(modMort17,w.k2,alternative="two.sided")
lm.LMtests(modMort17,w.k2,test=c("LMerr","RLMerr","LMlag","RLMlag"))
res.modMort17 <- resid(modMort17)
fBasics::jarqueberaTest(res.modMort17)
lmtest::bptest(modMort17)
par(mar=c(4,4,4,4), mfrow=c(1,1))
car::crPlots(modMort17)
```