



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**  
Centro Biomédico  
Instituto de Medicina Social

Gustavo dos Santos Souza

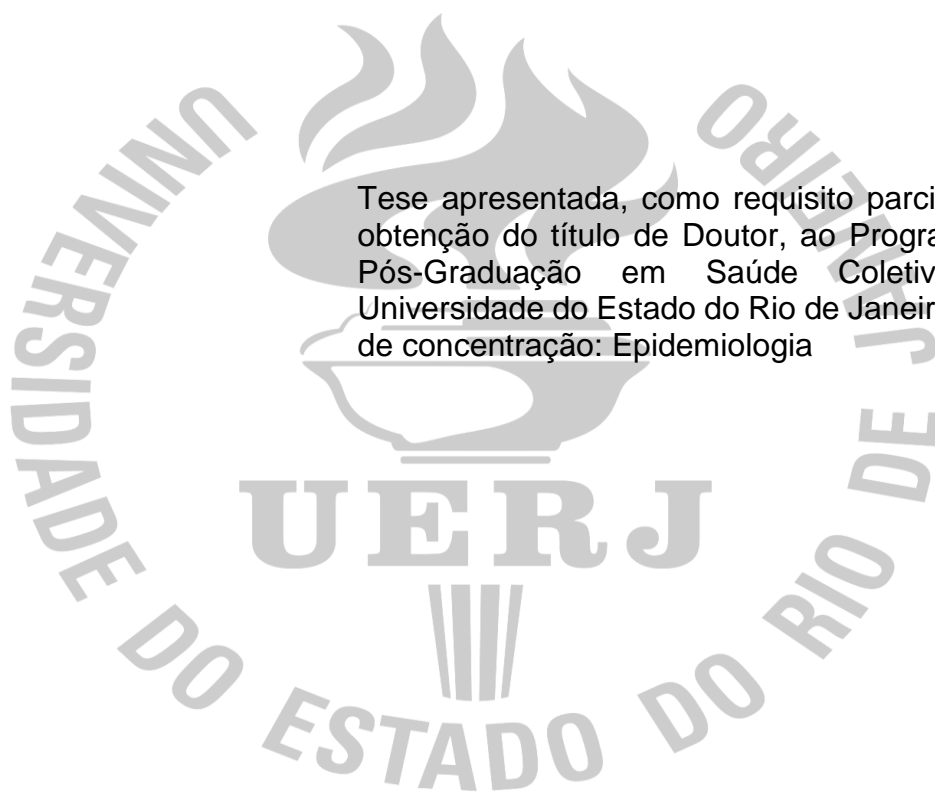
**Mortalidade por câncer de pulmão e poluição atmosférica em  
regiões metropolitanas do Brasil**

Rio de Janeiro  
2018

Gustavo dos Santos Souza

**Mortalidade por câncer de pulmão e poluição atmosférica em regiões metropolitanas do Brasil**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia



Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Gulnar Azevedo e Silva

Coorientador: Prof. Dr. Washington Leite Junger

Rio de Janeiro

2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

S729m Souza, Gustavo dos Santos

Mortalidade por câncer de pulmão e poluição atmosférica em regiões metropolitanas do Brasil / Gustavo dos Santos Souza. – 2018.

183 f.

Orientadora: Gulnar Azevedo e Silva  
Coorientador: Washington Leite Junger

Tese (doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Neoplasias pulmonares – Teses. 2. Mortalidade – Teses. 3. Poluição do ar – Teses. 4. Estudo de séries temporais – Teses. 5. Sistema de registros – Teses. 6. Área urbana – Teses. I. Silva, Gulnar Azevedo e. II. Junger, Washington Leite. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. IV. Título.

CDU 616.24-006:314.14(81)

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Gustavo dos Santos Souza

**Mortalidade por câncer de pulmão e poluição atmosférica em regiões metropolitanas do Brasil**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 18 de junho de 2018.

Coorientador: Prof. Dr. Washington Leite Junger  
Instituto de Medicina Social - UERJ

Banca Examinadora: \_\_\_\_\_

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Gulnar Azevedo e Silva (Orientadora)  
Instituto de Medicina Social - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Diana Barbosa Cunha  
Instituto de Medicina Social - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Joaquim Gonçalves Valente  
Instituto de Medicina Social - UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Teresa Bustamante Teixeira  
Universidade Federal de Juiz de Fora

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Regina Paiva Daumas  
Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2018

## RESUMO

SOUZA, Gustavo dos Santos. *Mortalidade por câncer de pulmão e poluição atmosférica em regiões metropolitanas do Brasil*, 2018.183 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

A neoplasia maligna do pulmão é a principal causa de morte por câncer no Brasil e sua carga de mortalidade permanece elevada. Um dos objetivos deste trabalho é avaliar a tendência da mortalidade por câncer de pulmão, segundo sexo, em maiores de 30 anos, nas 19 regiões metropolitanas (RMs) e interior dos estados, de 2000-2015. O outro é estimar os efeitos de indicadores de poluição do ar na mortalidade por câncer de pulmão nas RMs mais populosas do Brasil. Inicialmente foi feita correção das informações de óbitos por câncer de pulmão com base na redistribuição das causas mal definidas e códigos inespecíficos da CID-10. Em seguida, foram calculadas taxas de mortalidade anuais ajustadas por idade, estratificadas por sexo e desagregadas pelas unidades de análise definidas. Indicadores ambientais foram definidos para estimar efeitos da poluição do ar associadas com essas taxas. Tendência temporal da mortalidade por câncer de pulmão foi analisada e correlacionada com indicadores indiretos de poluição do ar, considerando também o controle de possíveis fatores de confusão na relação investigada. A magnitude das taxas foi maior em homens do que em mulheres e tendência de queda predominou no sexo masculino, enquanto padrão de aumento predominou em mulheres. Declínio mais expressivo foi verificado em homens da RM de Porto Alegre (-2,55; IC 95%: -2,79; -2,31). Em mulheres, aumento mais acentuado foi notado no interior do Ceará (0,86; IC 95%: 0,79; 0,92). A taxa de motorização (1,33%; IC 95%: 0,82%; 1,84%) e o potencial energético de termelétricas (21,91%; IC 95%: 1,05%; 47,09%) estiveram correlacionados com a mortalidade por câncer de pulmão em homens das RMs do Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Correlação positiva também foi verificada para taxa de motorização em homens (0,64%; IC 95%: 0,49%; 0,79%) e mulheres (0,32%; IC 95%: 0,12%; 0,52%) de RMs do interior do estado de São Paulo. O nível de industrialização mostrou associação direta com a mortalidade por câncer de pulmão em homens para o total de RMs avaliadas (0,28%; IC 95%: 0,02%; 0,53%) e nas RMs do interior do estado de São Paulo (0,73%; IC 95%: 0,20%; 1,27%). Os indicadores de poluição do ar mostraram correlação positiva com o aumento da mortalidade por este tipo de câncer nos grandes centros urbanos do país nos 16 anos avaliados, indicando a necessidade de medidas efetivas de controle da qualidade do ar nestas áreas.

Palavras-chave: Mortalidade. Neoplasias pulmonares. Estudos de séries temporais. Sistema de registros. Poluição do ar.

## ABSTRACT

SOUZA, Gustavo dos Santos. *Lung cancer mortality and air pollution in metropolitan areas of Brazil*, 2018.183 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Malignant neoplasm of the lung is the leading cause of cancer death in both sexes in Brazil and its death burden remains elevated. The first aim of this study is to evaluate the lung cancer mortality trends, according to sex, in age group 30 and over, for the 19 metropolitan areas (MAs) and inner states, from 2000-2015. The second is to estimate the effects of air pollution indicators on lung cancer mortality of the most populous MAs in Brazil. Initially, data on lung cancer deaths was corrected based on the redistribution of ill-defined causes and nonspecific ICD-10 codes. Next, age-adjusted annual mortality rates were calculated and stratified by sex and units of analysis. Environmental indicators were defined to estimate the effects of air pollution associated with these rates. Temporal trends of lung cancer mortality were analyzed and correlated with environmental health indicators, considering potential confounding variables in the investigated relationship. The rates magnitude was higher in men than women. Declined trends was predominantly observed in men, whereas pattern of increase predominated in females. Pronounced decline was observed for men in Porto Alegre MA (-2.55; 95% CI: -2.79; -2.31). In women, higher increase was observed in the inner municipalities of Ceará (0.86, 95% CI: 0.79, 0.92). The motorization rate (1.33%; 95% CI: 0.82%; 1.84%) and the potential energy of thermoelectric power plants (21.91%, 95% CI: 1.05%, 47.09%) were correlated with mortality from lung cancer in men from North, Northeast and Central West MAs. Positive correlation was also verified for the motorization rate in men (0.64%; 95% CI: 0.49%; 0.79%) and women (0.32%; 95% CI: 0.12%; 0.52%) from MAs in interior of São Paulo State. The level of industrialization showed a small but significant association with lung cancer mortality in males for all MAs evaluated (0.28%, CI 95%: 0.02%, 0.53%) and MAs in interior of São Paulo State (0.73%, 95% CI: 0.20%, 1.27%). Air pollution indicators showed a positive correlation on increasing mortality lung cancer from large urban areas of the country in the period evaluated, which emphasizes the need for effective measures of air quality control in these areas.

Keywords: Mortality. Lung Neoplasm. Time Series Studies. Registries. Air pollution.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 - Estudos de tendência da mortalidade por câncer de pulmão no Brasil.....	16
Quadro 1 - Principais contaminantes do ar, origens, locais de ação no sistema respiratório e reflexos na saúde humana.....	34
Tabela 2 - Padrões de referência da qualidade do ar.....	37
Quadro 2 - Estados e cidades que monitoram MP10 no Brasil.....	39
Quadro 3 - Indicadores de cobertura do monitoramento do ar em 2014, no Brasil, EUA e UE.....	41
Quadro 4 - População das Regiões Metropolitanas, Regiões Integradas de Desenvolvimento e Aglomerações Urbanas com mais de um milhão e meio de habitantes.....	47
Quadro 5 - Síntese de agentes químicos, misturas e metais tóxicos contaminantes do ar, a classificação dos mesmos como “carcinogênicos para humanos” (Grupo 1, IARC) e locais de ocorrência de câncer a eles associados.....	49
Figura 1 - Modelo teórico-conceitual da relação entre o câncer de pulmão e os principais fatores de risco.....	52
Quadro 6 - Detalhamento das variáveis resposta e preditoras do estudo.....	63
Figura 2 - Estrutura do estudo com relação às unidades de análise e o tempo.....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABRASCO	Associação Brasileira de Saúde Coletiva
AEA	Agência Europeia do Ambiente
AL	América Latina
APC	<i>Annual Percent Change</i>
AR1	Autorregressivo de Primeira Ordem
ARMA	Autorregressivo e de Médias Móveis
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BID	Banco Interamericano de Desenvolvimento
BIG-ANEEL	Banco de Informações de Geração - Agência Nacional de Energia Elétrica
BIRD	Banco Internacional para Reconstrução e Desenvolvimento
CalEPA	<i>California Environmental Protection Agency</i>
CARB	<i>California Air Resources Board</i>
CETESB	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
CGLAB	Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública
CGVAM	Coordenação-Geral de Vigilância em Saúde Ambiental
CIA	Critério de Informação de Akaike
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde-Décima Revisão
CNSA	Conferência Nacional de Saúde Ambiental
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
COV	Composto Orgânico Volátil
CREAL	Centro de Pesquisa em Epidemiologia Ambiental de Barcelona
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DCNT	Doenças Crônicas Não-Transmissíveis
DENATRAN	Departamento Nacional de Trânsito
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio-padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica



DSAST	Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador
EAPC	<i>Estimated Annual Percent Change</i>
EC	<i>European Community</i>
EEA	<i>European Environment Agency</i>
EIONET	Rede Europeia de Informação e Observação do Meio Ambiente
EPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i>
ESCAPE	<i>European Study of Cohorts for Air Pollution Effects</i>
EUA	Estados Unidos da América
EURO	Padrão europeu de emissões
FAC	Função de Autocorrelação
FACP	Função de Autocorrelação Parcial
FAP	Fração Atribuível na População
FIV	Fator de Inflação da Variância
FMC	Fumaça
HAP	Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBAMA	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IN	Instrução Normativa
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
MAA	Média Aritmética Anual
max.	Máximo
MGA	Média Geométrica Anual
min.	Mínimo
MLG	Modelos Lineares Generalizados
MLGM	Modelos Lineares Generalizados Mistos
MMA	Ministério do Meio Ambiente
MP	Material Particulado
MP0,1	Partícula ultrafina

MP10	Partícula grossa
MP2,5	Partícula fina
MS	Ministério da Saúde
NLST	<i>The National Lung Screening Trial</i>
Nudes	Planejamento e Monitoramento Integrado para o Desenvolvimento Sustentável e Mudanças Climáticas
OMS	Organização Mundial da Saúde
PF	Padrão Final
PIB	Produto Interno Bruto
PNCT	Política Nacional de Controle do Tabaco
PNSN	Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição
POP	Poluente Orgânico Persistente
Proadi-SUS	Programa de Desenvolvimento Institucional do SUS
PROCONVE	Programa de Controle da Poluição do Ar por Veículos Automotores
PROMOT	Programa de Controle da Poluição do Ar por Motociclos e Veículos Similares
PRONACOP	Programa Nacional de Controle da Poluição Industrial
PRONAR	Programa Nacional de Controle de Qualidade do Ar
PTS	Partículas Totais em Suspensão
RENAVAN	Registro Nacional de Veículos Automotores
RIDE-DF	Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno
Ripsa	Rede Interagencial de Informações para a Saúde
RM	Região Metropolitana
RR	Risco Relativo
SIBSA	Simpósio Brasileiro de Saúde Ambiental
SIDRA	Sistema de Recuperação Automática
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINVSA	Subsistema Nacional de Vigilância em Saúde Ambiental
SISNAMA	Sistema Nacional do Meio ambiente
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TCBD	Tomografia Computadorizada de Baixa Dosagem
UE	União Europeia

UF	Unidade da Federação
UTE	Usina termelétrica
VAI	Vias Aéreas Inferiores
VAS	Vias Aéreas Superiores
Vigiagua	Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano
Vigiar	Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Poluentes Atmosféricos
Vigidesastres	Vigilância em Saúde dos Riscos Associados aos Desastres
Vigifis	Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Fatores Físicos
Vigipeq	Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Contaminantes Químicos
VSA	Vigilância em Saúde Ambiental

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
1	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	14
1.1	<b>Epidemiologia do câncer de pulmão</b> .....	14
1.2	<b>Considerações preliminares e fatos históricos relacionados à poluição do ar</b> .....	21
1.3	<b>Poluição do ar</b> .....	23
1.4	<b>Efeitos da poluição do ar na saúde humana e os impactos na Saúde Pública</b> .....	32
1.5	<b>Rede de monitoramento da qualidade do ar no Brasil</b> .....	35
1.6	<b>Saúde ambiental: Vigilância de Populações Expostas à Poluição do Ar no contexto do SUS</b> .....	42
1.7	<b>As regiões metropolitanas no Brasil</b> .....	45
1.8	<b>Poluição do ar e câncer de pulmão</b> .....	47
2	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	53
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	56
3.1	<b>Objetivo geral</b> .....	56
3.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	56
4	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	57
4.1	<b>Estudo 1</b> .....	57
4.1.1	<u>Desenho de estudo</u> .....	57
4.1.2	<u>População de estudo</u> .....	57
4.1.3	<u>Fonte de dados e definição de variáveis</u> .....	59
4.1.4	<u>Análise estatística</u> .....	59
4.1.4.1	Correção das informações sobre óbitos por câncer de pulmão.....	59
4.1.4.2	Cálculo das taxas de mortalidade e análise de tendência.....	61
4.2	<b>Estudo 2</b> .....	62
4.2.1	<u>Desenho do estudo</u> .....	62
4.2.2	<u>Fonte de dados</u> .....	62
4.2.3	<u>Características do estudo</u> .....	64
4.2.4	<u>Desfecho</u> .....	66

4.2.5	<u>Variáveis preditoras</u> .....	66
4.2.6	<u>Análise estatística</u> .....	67
5	<b>RESULTADOS</b> .....	69
5.1	<b>Mortalidade por câncer de pulmão: redistribuição de causas mal definidas de óbitos e tendência temporal em regiões e interior do Brasil (Manuscrito 1) .....</b>	<b>70</b>
5.2	<b>Mortalidade por câncer de pulmão e poluição do ar em regiões metropolitanas do Brasil, 2000-2015 (Manuscrito 2) .....</b>	<b>121</b>
	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>163</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>168</b>

## INTRODUÇÃO

Em maio de 2015, a Organização Mundial de Saúde (OMS) realizou a 68ª Assembleia Mundial de Saúde, a qual dedicou um item de sua agenda às discussões sobre o impacto da poluição do ar na saúde humana. Seu relatório final ratificou entre outros, o compromisso firmado na Conferência Rio + 20 “O futuro que queremos” quanto à promoção do desenvolvimento sustentável e políticas públicas que considerem a melhoria da qualidade do ar. Ao lançar uma resolução de referência sobre o tema, reconheceu a poluição atmosférica como uma das principais causas evitáveis de doença e morte em todo o mundo, além de considerá-la como principal fator de risco ambiental à saúde, inclusive para o desenvolvimento do câncer (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Resultados apresentados pela OMS sobre carga de doenças associadas à poluição do ar mostraram que o número de mortes atribuíveis a esta causa no mundo saltou de 1,3 milhões em 2008 para 3,7 milhões em 2012. Deste total de mortes, estima-se que 88% ocorram em países de baixa e média renda, o que representa 82% da população mundial. Na América Latina, a carga atribuível correspondeu a 58 mil mortes naquele ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

A maior parte das mortes atribuídas à poluição do ar em 2012 estava relacionada a doenças cardiovasculares, contudo, 6% do total ou 227 mil mortes foram por câncer de pulmão naquele ano em todo o mundo. Parte do incremento observado entre os períodos pode ser explicada por maior nível de evidências científicas disponíveis, diferenças metodológicas e de avaliação da exposição empregadas; aumento no número de doenças não transmissíveis; inclusão da população rural; menor peso dado à contrafactualidade (efeitos da exposição à poluição do ar, medido sobre a exposição de base) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Estudos realizados nas últimas três décadas em todo o mundo têm se debruçado na investigação da relação entre exposição à poluição do ar e câncer de pulmão. Revisões extensas envolvendo estudos epidemiológicos estatisticamente poderosos e evidências de estudos experimentais sobre os mecanismos de carcinogenicidade da poluição do ar no desenvolvimento do câncer de pulmão levaram a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), organismo da OMS especializada em câncer, a declarar em 2013 a poluição do ar como agente causal para câncer de pulmão (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2013).

Frente à relevância da temática para a saúde pública, busca-se conceber este estudo no escopo da investigação epidemiológica em câncer e meio ambiente, a fim de aprofundar na interface ambiente e saúde e contribuir para a construção de novos conhecimentos no país. Espera-se assim que a proposição de novos métodos de investigação sirva de subsídio à vigilância em saúde, fornecendo informações baseadas em evidências científicas que sejam capazes de orientar uma atuação qualificada, com vistas à redução dos altos custos da poluição do ar à sociedade e especialmente aos grupos mais vulneráveis.

A participação e vigilância exercida por grupos sociais organizados, aliada aos mecanismos de regulação e controle exercidos por entidades da esfera pública constituem as principais ações voltadas à eliminação ou redução das emissões de poluentes na atmosfera. Por isso, é imperativo esclarecer e prover de informação os atores sociais interessados sobre os potenciais riscos em zonas densamente povoadas e urbanizadas do Brasil, com objetivo de alavancar iniciativas na busca de possíveis soluções para proteção da saúde e mitigação dos níveis de poluição do ar.

A presente tese se organiza sob um objetivo principal que inter-relaciona dois estudos, focando no objeto estudado. Pretende-se com este trabalho, incrementar o conhecimento científico produzido no país a respeito da relação entre o meio ambiente e o câncer, se atendo especificamente à mortalidade por câncer de pulmão em populações de regiões metropolitanas do Brasil.

A partir do objetivo principal, originaram-se dois produtos finais na forma de manuscritos, os quais foram incorporados e apresentados ordenadamente nesta tese de doutorado. Os manuscritos produzidos serão submetidos para publicação em periódicos especializados, como instrumento de divulgação para o meio científico interessado na matéria.

## 1 REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.1 Epidemiologia do câncer de pulmão

Desde os anos 20, o câncer de pulmão vem se mostrando o tipo mais comum entre todos os outros cânceres no mundo. Em 2012, a IARC estimou a ocorrência de 1.825.000 casos novos de câncer de pulmão, representando 12,3% do total dos cânceres que ocorreram no mundo, com uma taxa de incidência padronizada de 23,1 por cem mil. Noventa por cento dos casos diagnosticados como câncer de pulmão estão associados ao consumo de tabaco e derivados (MOLINA *et al.*, 2008; WÜNSCH FILHO *et al.*, 2010).

No sexo masculino é também o tipo de neoplasia maligna mais comum, de modo que em 2012 estimou-se a ocorrência de 1.242.000 casos, correspondendo a 16,7% do total de cânceres em homens em todo o mundo. A taxa de incidência em homens, padronizada pela idade, pode atingir 53,5 por cem mil em regiões como na Europa Central e Ocidental. No sexo feminino, o câncer de pulmão é o terceiro tipo mais comum no mundo. As maiores taxas de incidência estimadas para 2012 no sexo feminino, padronizadas pela idade, no mundo, foram observadas na América do Norte, com 33,8 casos por cem mil mulheres (FERLAY *et al.*, 2014).

Em 1985, os óbitos por câncer de pulmão em homens no Brasil ultrapassaram aqueles por câncer de estômago, assumindo desde então, a primeira posição na mortalidade por neoplasias de localizações primárias mais frequentes. Segundo dados do INCA, em 1995 a mortalidade por câncer de pulmão em mulheres se torna a segunda causa mais comum, superada apenas pelo câncer de mama (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2016).

Com taxas de incidência menores do que em homens, o câncer de pulmão no sexo feminino pode refletir as diferenças observadas no perfil de tabagismo em regiões do mundo. No entanto, a diferença observada entre gêneros vem caindo ao longo do tempo. Tomando o Brasil como exemplo de alteração nesse padrão, observou-se que a razão das taxas de mortalidade *homens por mulheres* declinou de 3,2 em 1980 para 1,7 em 2010 (AZEVEDO e SILVA, 2012).



Com relação à mortalidade, estimativas mundiais reportaram a ocorrência de aproximadamente 1.590.000 mortes por câncer de pulmão em todo o mundo no ano de 2012, equivalendo a 19,4 % do total de óbitos por neoplasias malignas. Sua taxa de mortalidade padronizada foi estimada em 19,7 por cem mil óbitos. A mortalidade por esse câncer é também a mais observada em comparação aos óbitos por outras neoplasias malignas no mundo. Estima-se em um óbito por câncer de pulmão para cinco óbitos por câncer em outro local (FERLAY *et al.*, 2014).

Devido à alta letalidade (0,87), representada pela razão entre mortalidade e incidência, e à sobrevida relativamente homogênea, isto é, com pouca variabilidade em localidades distintas do planeta, observa-se que a distribuição dos óbitos tende a acompanhar o mesmo padrão da incidência em diferentes regiões do mundo. Sua sobrevida cumulativa média total em cinco anos varia de 13% a 21% em países desenvolvidos e entre 7% e 10% nos países em desenvolvimento (FERLAY *et al.*, 2015).

Países da América Latina geralmente apresentam taxas de mortalidade menos elevadas para alguns tipos de câncer, incluindo de pulmão, se comparadas a países como EUA e Canadá. A exemplo, Chatenoud *et al.*, (2014) ao estudar o comportamento da mortalidade por algumas neoplasias malignas em países latino-americanos apresentou as taxas de mortalidade por câncer de pulmão no sexo masculino, no quinquênio 2005-09, padronizadas pela população mundial, de países como o México, Colômbia, Brasil, EUA e Canadá. Assim, observou-se que a força da mortalidade foi de 10,30 no México, de 14,44 na Colômbia, e de 15, 88 óbitos por cem mil homens no Brasil, enquanto nos EUA e Canadá, a taxa de mortalidade foi de 38,96 e 37,3 por cem mil homens, respectivamente (CHATENOUD *et al.*, 2014).

Esse mesmo autor mostrou ainda uma tendência favorável na mortalidade por certas neoplasias em países da América Latina para o período compreendido entre 1970 e 2000, incluindo câncer de pulmão em homens e outros relacionados ao consumo de tabaco. Desse modo, a análise de regressão empregada pelo autor com base na técnica de *joinpoint* identificou uma queda, ou seja, uma mudança percentual anual negativa ou *Annual Percent Change* (APC) de -0,29 na mortalidade por câncer de pulmão em homens brasileiros no período de 1993 a 2004 (APC = -0,29) (CHATENOUD, L *et al.*, 2010, 2014). Segue abaixo, a Tabela 1 com os principais resultados e características de estudos de tendência das taxas de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil.

Tabela 1 - Estudos de tendência da mortalidade por câncer de pulmão no Brasil

Autor, ano	Desfecho investigado	Faixa etária e período investigados	Variável segundo sexo, faixa etária, período e local avaliado	Resultado	p valor
			Varição taxa (%)		
			<u>Total (1979-2003)</u>		
			<i>Homens</i>	Incremento médio de 29%	-
			<i>Mulheres</i>	Incremento médio de 86%	-
			<i>Estimated Annual Percent Change (EAPC)</i>		
			<u>Sudeste (1996-2003)</u>		
			<u>40-59 anos</u>		
			<i>Homens</i>	-2,1	0,03
			<i>Mulheres</i>	3,2	0,00
			<i>Annual Percent Change (APC)</i>		
			<u>Homens</u>		
			1980-1993	1,39	<0,05
			1993-2004	-0,29	<0,05
			<u>Mulheres</u>		
			1980-2004	2,33	<0,05
			<i>Annual Percent Change (APC)</i>		
			<u>Idade total</u>		
			<i>Homens</i>		
			1980-1994	1,3	<0,05
			1994-2010	-0,4	<0,05
			<i>Mulheres</i>		
			1980-2010	2,4	<0,05
			<u>35-64 anos</u>		
			<i>Homens</i>		
			1980-1990	0,8	<0,05
			<i>Mulheres</i>		
			1980-2010	2,2	<0,05
			<i>Coefficiente de inclinação</i>		
			<u>1996-2011</u>		
			<i>Homens</i>		
			Norte	-0,706	0,000
			Nordeste	-0,325	0,016
			Sudeste	-0,531	0,000
			Sul	-0,607	0,000
			Centro-Oeste	-0,204	0,002
			<i>Mulheres</i>		
			Norte	-0,213	0,000
			Nordeste	-0,022	0,726
			Sudeste	0,175	0,000
			Sul	0,177	0,002
			Centro-Oeste	0,041	0,207

Fonte: Elaboração própria.

O comportamento da mortalidade por câncer de pulmão observado na população masculina brasileira em décadas recentes sugere que medidas de prevenção primária apoiadas na Política Nacional de Controle do Tabaco (PNCT) - início em 1980 e internacionalmente reconhecida - têm impactado positivamente o aparecimento e, conseqüentemente, declínio da mortalidade por esta neoplasia. A saber, tem-se observado queda constante na prevalência de fumantes no Brasil desde 1989, tanto no sexo masculino, quanto feminino. Segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (PNSN) realizada em 1989, a prevalência de fumantes no país era de 34,8%, sendo 43,3% em homens e 27,0% em mulheres. Em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) mostrou que a prevalência de tabagismo na população adulta brasileira caiu para 14,7 % (18,9% em homens e 11,0% em mulheres), registrando um declínio de 46% no período entre 1989 e 2010 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015; LEVY; DE ALMEIDA; SZKLO, 2012; WÜNSCH FILHO *et al.*, 2010).

Apesar da tendência de estabilidade ou decréscimo das taxas de incidência por câncer de pulmão na população masculina de países desenvolvidos, comportamento este atribuído à diminuição do consumo de tabaco, o número absoluto de mortes continuará crescendo nesses países. Espera-se que o número de óbitos por essa neoplasia no mundo chegue a 3 milhões em 2035. Saltando de 1,1 milhões em 2012 para 2,1 milhões em 2035 na população masculina, e de 0,5 milhões em 2012 para 0,9 milhões em 2035 no sexo feminino, espera-se, portanto, que a diferença entre sexos seja mantida na razão de 2 para 1 (DIDKOWSKA *et al.*, 2016).

Preocupantemente, tendência desfavorável na mortalidade por câncer de pulmão em mulheres tem sido observada na última década na maioria dos países da América Latina (AL), com aumento que variou de 1 a 3 % ao ano. Seguindo esta mesma tendência da AL, a mortalidade por câncer de pulmão no sexo feminino no Brasil foi também marcada por aumento constante da ordem de 2,3% ao ano até o quinquênio 2000-04 (APC = 2,3) (CHATENOUD, *et al.*, 2010).

No ano de 2013 o Brasil contabilizou 24.490 óbitos por neoplasias malignas de traqueia, brônquios e pulmão. Deste agrupamento, a maior parte correspondendo ao câncer de pulmão. A maioria dos óbitos ocorreu em homens, totalizando 14.811 mortes, segundo o Sistema de Informações sobre Mortalidade do Departamento de Informática do SUS (SIM/DATASUS) (DATASUS, 2014).

Estimativas do INCA previram para 2016 a ocorrência de 28.220 novos casos de câncer de pulmão no Brasil. Destes, 17.330 casos acometendo homens e 10.890 ocorrendo em mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2016).

Praticamente todos os tipos de câncer de pulmão são carcinomas. Outros tipos histológicos representam menos de 1% do total. Em todo o mundo, os carcinomas de pequenas-células correspondem a aproximadamente 20% dos casos de câncer do pulmão, enquanto os de células-grande representam cerca de 9%. Para os outros tipos histológicos observam-se proporções diferentes segundo o sexo de modo que, os carcinomas de células escamosas representam 44% dos casos em homens e 25% em mulheres, enquanto os adenocarcinomas compreendem 28% dos casos no sexo masculino e 42% no feminino (PARKIN *et al.*, 2002).

O tabaco e seus produtos são comprovadamente o principal fator de risco para o câncer de pulmão com risco relativo entre 8-15 em homens e 3-10 em mulheres fumantes contrastado com aqueles que nunca fumaram (BOFFETTA; TRICHOPOULOS, 2008; TRAVIS *et al.*, 2004).

Além do tabaco, observa-se um grupo de fatores de risco bem estabelecidos na literatura que inclui: (i) fatores genéticos (história familiar; polimorfismos genéticos; síndrome de Li-Fraumeni, ou seja, mutação germinativa do gene supressor de tumor p53) (MALHOTRA *et al.*, 2016); (ii) ocupações, exposição a metais e carcinógenos ocupacionais: berílio, níquel, cádmio, cromo VI e respectivos compostos; plutônio; arsênio inorgânico; bis-cloro-metil-éter; asbestos (todas as formas); sílica cristalina; radônio 222 e produtos de seu decaimento; mineração de hematita; indústria da borracha; ocupação de pintor; vapores de soldagem; HAPs oriundo da produção de alumínio, produção de coca, gaseificação de carvão, fundição de ferro e aço, e da destilação do alcatrão; (iii) radiação ionizante: radiação X; radiação gama; radônio radioativo e produtos de seu decaimento; (iv) outros: gás mostarda; fuligem; escapamento de *diesel*; benz[a]pireno; dioxinas; fumo passivo; água contaminada com arsênio; suplementação com altas doses de betacaroteno; quimioterápicos: mecloretamina, oncovin (vincristina), procarbazona e prednisona; poluição *indoor* por carvão; e finalmente poluição do ar ambiente ou *outdoor*, (COGLIANO *et al.*, 2011).

Os fatores de risco com evidência insuficiente incluem o consumo de álcool, café, carne vermelha e carne processada; hipovitaminose D; doenças infecciosas e afecções causadoras de processo inflamatório crônico no pulmão (tuberculose, clamídia, HPV, asma e DPOC); índice de massa corporal reduzido; terapia de substituição com estrogênio e progesterona (BOFFETTA; TRICHOPOULOS, 2008; MALHOTRA *et al.*, 2016).

Diferentemente do grupo de fatores considerados causais para câncer de pulmão, os fatores protetores são limitados quanto ao nível de evidência. Fatores sugestivos de proteção englobam o consumo elevado de frutas e vegetais em geral; consumo de alimentos ricos em isotiocianatos; consumo de chá verde; consumo de alimentos contendo carotenoides (alfa e beta), isoflavona, vitamina C e retinol; e atividade física (MALHOTRA *et al.*, 2016; WORLD CANCER RESEARCH FUND, 2018).

A poluição do ar ambiente, fator de interesse neste trabalho, é declarada cancerígena pela OMS e está associada ao desenvolvimento do câncer de pulmão. Do mesmo modo, os materiais particulados (MP) MP<sub>2,5</sub> e MP<sub>10</sub>, contaminantes químicos do ar, também o é (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

A despeito da contribuição de outros estudos para a construção de evidências sólidas sobre o tema, Boffetta e Nyberg (2003) após analisarem 14 estudos sobre o risco de câncer de pulmão associado a poluentes do ar ambiente concluíram que há um incremento no risco de desenvolver a doença nas categorias de maior exposição, livre do efeito confundidor. Logo, o Risco Relativo (RR) variou de 1,5 a 2,0 (BOFFETTA; NYBERG, 2003).

Estudo randomizado conduzido por *the National Lung Screening Trial* (NLST) com 53 mil participantes de alto risco (fumantes e ex-fumantes pesados com idade entre 55 e 74 anos) mostrou redução significativa de 20% na mortalidade em pessoas submetidas à tomografia computadorizada de baixa dosagem (TCBD) e afastou o efeito do *lead time bias* ou viés de tempo de espera, percebido com frequência em estudos anteriores.

Então, a NLST e outras instituições americanas (*the National Comprehensive Cancer Network, the American Cancer Society e the U.S. Preventive Services Task Force*) passaram a recomendar o rastreamento de câncer de pulmão por meio de TCBD de tórax em indivíduos de alto risco (BERG, 2011; MOYER, 2014; NATIONAL LUNG SCREENING TRIAL RESEARCH TEAM *et al.*, 2011; SMITH *et al.*, 2013; VOS *et al.*, 2015).

Considerando as evidências de que o tumor localizado de pulmão é curável e de que as taxas de mortalidade tendem a cair se a doença for detectada e tratada precocemente, o primeiro estudo sobre rastreamento do câncer de pulmão por tomografia computadorizada de baixa dosagem (TCBD) da América Latina iniciou em 2012 no Brasil e resulta da parceria entre o Hospital Israelita Albert Einstein e Ministério da Saúde por meio do Programa de Desenvolvimento Institucional do SUS (Proadi-SUS). Seu objetivo principal é verificar a capacidade do método para rastreamento populacional do câncer de pulmão por TCBD no Brasil.

Segundo os idealizadores do projeto, a prevalência de granulomatose, especialmente as relacionadas com doenças infectocontagiosas de tórax, costumam ser mais elevada nos países em desenvolvimento, gerando dúvidas acerca do método de rastreamento do câncer de pulmão validado nos Estados Unidos (SANTOS *et al.*, 2014).

Aspectos éticos e questões relevantes em qualquer programa de rastreamento se aplicam também ao câncer de pulmão: custo-benefício, disponibilidade de recursos; garantia de diagnóstico e tratamento oportuno e adequado; acesso; disponibilidade do sujeito; sobrediagnóstico; e cobertura, merecendo ser mais discutidos entre os segmentos da sociedade para proposição e construção de política pública sobre o tema.

Embora novas perspectivas de controle e avanços no tratamento do câncer de pulmão tenham sido alcançados recentemente (BYERS; RUDIN, 2015; ETTINGER *et al.*, 2014), a melhor maneira de reduzir a carga de doença é com prevenção, já que a queda na carga do tabagismo tem demonstrado efeito positivo sobre a mortalidade. Melhoria da qualidade do ar certamente contribuiria para o controle do câncer de pulmão na população (ISLAMI, TORRE, JEMAL, 2015; OMS, 2005).

## 1.2 Considerações preliminares e fatos históricos relacionados à poluição do ar

Descrita desde a antiguidade, a poluição do ar<sup>1</sup> passou a afetar a população em maiores proporções somente a partir da Revolução Industrial iniciada na Inglaterra no século XVIII (ARBEX *et al.*, 2012). No entanto, a poluição atmosférica e questões climatológicas há muito vêm sendo relacionadas a Londres. No fim da Idade Média e início da Era Moderna, por exemplo, Londres e outras cidades foram marcadas por forte crescimento urbano e incremento populacional, fruto de intenso êxodo rural experimentado à época (BRIMBLECOMBE, 1977).

Antes da Revolução Industrial, a principal fonte antropogênica de poluição do ar era atribuída à queima de biomassa para produção de energia. Depois, passou a ser proveniente da queima de combustíveis fósseis de motores a combustão, indústrias, automóveis (CANÇADO *et al.*, 2006).

Além da crescente emissão de poluentes na atmosfera, observada ao longo do ano, o processo de crescimento e aglomeração da população em centros urbanos ocorrido em todo mundo, sobretudo em megacidades, tem exposto cada vez mais pessoas a poluentes atmosféricos, impactando a qualidade do ar e o clima (BEIRLE *et al.*, 2011).

Episódios marcantes de elevação abrupta dos níveis de contaminação do ar ocorridos na primeira metade do século XX foram associados ao incremento na morbimortalidade da população (BELL; DAVIS; FLETCHER, 2004; HELFAND; LAZARUS; THEERMAN, 2001; NEMERY; HOET; NEMMAR, 2001).

O primeiro ocorreu em dezembro de 1930, numa região fortemente industrializada entre o leste belga e a França, conhecida como Vale do Rio Meuse. A este evento atribuiu-se 60 mortes, além do aumento na quantidade de pessoas sintomáticas ou com agravamento dos sintomas respiratórios, principalmente em idosos, pessoas debilitadas ou com doenças cardiorrespiratórias estabelecidas. Acredita-se que o principal agente poluidor relacionado ao evento tenha sido o dióxido de enxofre, seguido da elevada presença de material particulado no ar (NEMERY; HOET; NEMMAR, 2001).

O segundo aconteceu em 1948, na pequena cidade industrial de Donora, nos Estados Unidos da América (EUA), onde os níveis aumentados de poluição associado

ao fenômeno de inversão térmica foram atribuídos ao adoecimento de algo entre 5 mil e 7 mil pessoas, dos 14 mil residentes da cidade; à internação de 400; e à morte de 20 pessoas, segundo estimativas (HELFAND; LAZARUS; THEERMAN, 2001).

O terceiro e mais dramático caso ocorreu no ano de 1952 em Londres, sendo considerado historicamente o maior episódio de poluição do ar em termos de impacto à saúde, causado pela queima indiscriminada de combustíveis fósseis para suprir a demanda de indústrias e do transporte londrino. Conhecido como “The big smog”, estimou-se que 4 mil mortes tenham ocorrido somente nos primeiros cinco dias de nevoeiro, aumentando para 8 mil em dias subsequentes. Segundo os autores que conduziram o estudo retrospectivo e chegaram a tais valores, as taxas de mortalidade continuaram elevadas depois de alguns meses, sendo estimado um excesso de 13.500 óbitos entre dezembro de 1952 e março de 1953. Ademais, a preexistência de doenças cardíacas ou pulmonares e idades maiores do que 45 anos ou inferiores a um ano foram considerados fatores de risco de morte (BELL; DAVIS; FLETCHER, 2004).



### 1.3 Poluição do ar

A poluição atmosférica pode ser definida como a presença de substâncias estranhas na atmosfera oriundas de atividades antropogênicas ou eventos naturais (fontes biogênicas) como queimas naturais de biomassa e erupções vulcânicas, por exemplo, em concentrações suficientes para causar perturbações diretas ou indiretas na saúde, segurança e bem-estar dos seres vivos (COMRIE, 2002). Em outras palavras pode designar a degradação da qualidade do ar, resultante da presença indesejável de espécies químicas e outros materiais (CHEREMISINOFF, 2002).

Além disso, a presença de poluentes no ar pode resultar em impactos nocivos sobre os ecossistemas, uma vez que sua deposição ou mesmo persistência nos compartimentos ambientais podem ocasionar a acidificação das águas da chuva e poeira, conhecida por (i) chuva ácida, contaminando corpos d'água, biomas, solos, plantas e florestas (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2014); (ii) eutrofização de ecossistemas aquáticos; (iii) névoa e prejuízo na visibilidade; (iv) danos à vida selvagem, florestas e culturas agrícolas; (v) depleção da camada de ozônio e (vi) alterações climáticas em escala global (MASSACHUSETTS DEPARTMENT OF ENVIRONMENTAL PROTECTION, 2012).

A poluição do ar pode trazer ainda impactos negativos nas ordens econômica e social, haja vista a oneração e aumento dos custos do setor saúde com tratamento e internações hospitalares, prejuízos na agricultura, maior vulnerabilidade de grupos sociais desfavorecidos, tensão entre países no cenário internacional, uma vez que a dispersão de poluentes no ar não respeita os limites das fronteiras, e outros (BRAGA *et al.*, 2001; DEVOS *et al.*, 2015; GOUVEIA, 1999; PORTO; MILANEZ, 2009; RATTNER, 2009).

O ar poluído é composto por partículas, denominadas de material particulado (MP) e gases lançados na atmosfera. As principais fontes poluidoras do ar podem ser divididas em (i) fixas, tratando-se de instalações situadas em local fixo, que ocupam uma área física limitada e permitem avaliação direta na fonte emissora; ou (ii) móveis, dispersando pela comunidade, sem permitir avaliação na fonte (CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE, 2011).

Ambas estão ligadas à produção e consumo energético por meio da queima de combustíveis fósseis ou biomassa (madeira, carvão vegetal, incêndios florestais, resíduos agrícolas, esterco animal). As fontes classificadas como fixas referem-se às atividades da indústria de transformação, mineração e produção de energia em usinas termelétricas, enquanto as móveis representam basicamente os veículos automotores (IGNOTTI *et al.*, 2007; MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE, 2015; PO; FITZGERALD; CARLSTEN, 2011; SALVI; BARNES, 2009).

Segundo a categorização de fontes poluidoras proposta por Lents *et al.* (2011), as quais devem constar de inventários de emissão, tem-se: as estacionárias, subdivididas em (i) pontuais ou (ii) de áreas, se diferenciam quanto ao porte e volume de emissão. Ambas são fontes fixas. As fontes pontuais são capazes de emitir grandes quantidades de poluentes, ou seja, o volume total escapando a partir de um único ponto na contiguidade de uma indústria, por exemplo, podendo ser inventariadas individualmente. Já as de área representam pequenas fontes em relação à intensidade de poluentes emitidos individualmente, não sendo, portanto, relacionadas separadamente num inventário de fontes. Contudo, quando agregadas no contexto de uma cidade podem ter uma contribuição importante para o nível de poluição local (LENTS *et al.*, 2011).

As chamadas fontes móveis são divididas segundo mesmos autores em (iii) *on-road*, representadas por veículos automotores que se valem das vias de circulação para se deslocarem, e em (iv) *off-roads*, representadas por máquinas de obras, tratores, embarcações, trens e aeronaves (LENTS *et al.*, 2011).

Outro tipo de fonte cuja denominação de sua categoria ocorre com menos frequência na literatura é chamada de agrossilvopastoril e refere às queimadas de florestas e aos processos de produção agrícola e pecuário como incêndio de plantações, pulverização de agrotóxicos e criação de animais (PERONDI *et al.*, 2011).

Além disso, o ar contaminado pode ocorrer em ambientes distintos, diferenciando entre meio ambiente externo ou *outdoor*, onde o meio poluído corresponde à própria atmosfera; em ambientes internos ou *indoor*, representado basicamente pela queima de combustíveis sólidos provenientes de biomassa utilizados como fonte energética mais econômica no interior de residências, mas também por fumaça produzida pela queima de produtos do tabaco; além da contaminação de certos ambientes de trabalho por poluentes presentes em fumos e poeiras oriundos do processo produtivo (BEIRLE *et al.*, 2011; FARINHA *et al.*, 2009; SALVI; BARNES, 2009).

Já os poluentes, estes podem ser classificados em primários e dizem respeito àqueles lançados diretamente na atmosfera; e secundários, que resultam de reações químicas entre poluentes primários, segundo definição expressa no Decreto Nº 59.113, de abril de 2013, do estado de São Paulo (ESTADO DE SÃO PAULO, 2013).

Seguindo as referências de órgãos ambientais e de saúde do Brasil - como o Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), instância do Ministério do Meio Ambiente (MMA) - e do mundo - como a OMS, Agência Europeia do Ambiente (AEA) e outros - os principais poluentes primários monitorados são: os óxidos de nitrogênio ( $\text{NO}_2$  ou  $\text{NO}_x$ ), compostos orgânicos voláteis (COVs), monóxido de carbono (CO) e dióxido de enxofre ( $\text{SO}_2$ ). O ozônio ( $\text{O}_3$ ), formado a partir da reação de oxidação fotoquímica dos COVs e do  $\text{NO}_2$  na presença de raios ultravioleta emitidos pela luz solar, representa o grupo dos poluentes secundários monitorados no Brasil e no mundo (CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE, 1990; CALIFORNIA AIR RESOURCES BOARD, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

Além desses, a amônia ( $\text{NH}_3$ ), proveniente de atividades agrícolas; o chumbo (Pb), oriundo de processos de fundição deste metal e também componente de tintas e encanamentos antigos; e os poluentes orgânicos persistentes (POPs) emitidos em processos industriais e seus subprodutos entram no rol de poluentes do ar de importância para a saúde gerados tipicamente a partir de atividades do homem (KÜNZLI N, PEREZ L, 2010).

A agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos, em inglês, *United States Environmental Protection Agency* (EPA), criada nos anos 1970 para proteção da qualidade do meio ambiente e da saúde da população é o órgão ambiental dos EUA e, no que se refere à poluição atmosférica, segue as disposições da lei federal americana *Clean Air Act*, de 1963 (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2014).

Responsável pelo cumprimento das diretrizes contidas na lei supracitada, a EPA estabeleceu padrões de controle para seis poluentes atmosféricos considerados prioritários para a saúde e meio ambiente, dada a onipresença dos mesmos naquele país. São eles: monóxido de carbono, chumbo, dióxido de nitrogênio, ozônio, material particulado e dióxido de enxofre. Seguindo determinações legais, a EPA diferencia os padrões de qualidade do ar em: (i) padrões primários, voltado para a proteção da saúde humana, incluindo grupos mais vulneráveis como crianças, idosos e portadores de doenças respiratórias; e (ii) padrões secundários, focado na proteção do meio ambiente e bem-estar público contra possíveis efeitos adversos relacionados à poluição atmosférica (ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2014)

O estado da Califórnia nos Estados Unidos, por meio de sua Agência de Proteção Ambiental (CalEPA/CARB), ampliou seu espectro de monitoramento do ar para além do minimamente preconizado pela legislação federal para todos os estados americanos e incluiu os sulfatos ( $\text{SO}_4^{2-}$ ), o sulfeto de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{S}$ ) e as partículas redutoras da visibilidade em seu escopo de atuação (CALIFORNIA AIR RESOURCES BOARD, 2015).

O MP consiste numa mistura complexa de (i) substâncias orgânicas: um núcleo de carbono elementar ou orgânico, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP); (ii) inorgânicas: sulfatos, nitratos, metais de transição sob a forma de óxidos, sais solúveis; e (iii) material biológico. Caracterizado por suas propriedades físicas relacionadas ao transporte e deposição; e composição química responsável pelo tipo de efeito deletério causado à saúde, pode ser considerado de origem primária ou secundária (DOCKERY, D. W.; POPE, 1994).

Os primeiros trabalhos sobre os danos da poluição atmosférica na saúde utilizavam o termo PTS (Partículas Totais em Suspensão), que consiste num concentrado de partículas sólidas, fumos e poeiras, para fazer distinção de outras medidas de MP. Com o avanço tecnológico passou-se a utilizar medidores mais apurados e os pesquisadores passaram a considerar o MP<sub>10</sub> e, mais recentemente, o MP<sub>2,5</sub> (VESILIND; PEIRCE; WEINER, 1990).

Usualmente medido em diâmetro aerodinâmico, o MP é classificado por seu tamanho, de modo que partículas inferiores a 10 micrômetros ( $\mu\text{m}$ ) correspondam à fração inalável (MP<sub>10</sub>). São chamados de partícula fina quando menores do que 2,5  $\mu\text{m}$  (MP<sub>2,5</sub>) e ultrafina se menores do que 10 nanômetros ( $\text{nm}$ ), (MP<sub>0,1</sub>). Sua dimensão, juntamente com seu constituinte químico, são atributos responsáveis pelos danos à saúde (CHEREMISINOFF, 2002; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006a).

A quantidade de instrumentos normativos concernentes à poluição do ar no Brasil é ampla, mas isso não é satisfatório para orientar políticas públicas efetivas que garantam a adequada proteção do meio ambiente e da saúde de seu povo. Somente no ano 1975, estreou-se no país a primeira lei federal para regulamentação da qualidade do meio ambiente (Decreto-Lei nº 1.413, de 14 de agosto de 1975). Esta, complementada posteriormente pela Lei nº 6.803/1980, dispunha sobre o controle da poluição ambiental provocada por atividades industriais e foi concebida devido aos problemas relacionados à poluição do ar em áreas densamente industrializadas, como o município de Cubatão, no estado de São Paulo (PEREIRA, 2007).

Percebe-se com isso a imaturidade do estado brasileiro em apropriar-se de experiências vividas historicamente por outras nações, para antever potenciais situações danosas à sociedade com foco na construção de políticas públicas e implementação de estratégias de enfrentamento dela decorrentes, a fim de minimizar os custos sociais.

As consequências da Revolução Industrial sobre as sociedades modernas, a exemplo da urbanização intensa e poluição em escala planetária, não foram suficientes para que alguns países se preparassem para enfrentar essa questão. Uma vez que, a terceira etapa do processo de industrialização do Brasil ocorreu entre 1930 e 1955 e, vis-à-vis a ocorrência de eventos de poluição severa como a ocorrida na Inglaterra em 1952, nota-se curiosamente um atraso no lançamento do marco legal referente à poluição do ar, o qual vigorou no país, na forma de lei em 1975.

Um adendo sobre essa perspectiva inclui a possibilidade de que a criação da Lei nº 1.413/ 1975 tenha se dado como resposta brasileira às indicações e pressões da Conferência das Nações Unidas sobre o Homem e o Meio Ambiente, realizada em Estocolmo, em 1972 (BRASIL, 1975; PEREIRA, 2007). Ou ainda que, a partir dessa Conferência, e em função das exigências dos organismos multilaterais de financiamento, como o Banco Internacional para Reconstrução e Desenvolvimento (BIRD) e o Banco Interamericano de Desenvolvimento (BID), o componente ambiental passasse a integrar os estudos de viabilidade de empreendimentos de infraestrutura e de produção, tivesse culminado com o passo seguinte sobre essa questão: a criação da Política Nacional do Meio Ambiente com a Lei nº 6.938, de 31 de agosto de 1981 (PEREIRA, 2007).

Criado pela Lei nº 6.938/1981, o CONAMA vem estabelecendo, por meio de resoluções, as normas brasileiras para o controle da emissão de poluentes do ar por fontes fixas e móveis (BRASIL, 1981).

Ao incorporar o conteúdo da Lei nº 6.938/1981 em seu texto, a Constituição promulgada em 1988, em seu artigo 225 trata do meio ambiente como um direito coletivo, cuja preservação é dever do poder público e da coletividade. Em que, direito e dever aplicam-se ao controle da poluição (BRASIL, 1988)

Da perspectiva do arcabouço legal voltado para a saúde, tanto a Constituição Federal de 1988, quanto a Lei Orgânica da Saúde - Lei nº 8.080/90 - têm o meio ambiente incorporado em seu texto como objeto de proteção e um dos fatores determinantes de saúde. Além disso, aponta a responsabilidade do Estado em articular o desenvolvimento de políticas públicas correlatas com outros órgãos (BRASIL, 1988, 1990). Porém, o setor saúde não conta ainda com uma política pública de saúde ambiental, que proponha diretrizes explícitas a serem seguidas por cada ente federado e atores sociais no combate, prevenção e atuação frente à poluição do ar e seus potenciais efeitos à saúde humana.

No ano seguinte à promulgação da Carta constitucional, o CONAMA por meio da Resolução nº 05 de 15 de junho de 1989, criou o Programa Nacional de Controle de Qualidade do Ar (PRONAR), com o intuito de “permitir o desenvolvimento econômico e social do país de forma ambientalmente segura, pela limitação dos níveis de emissão de poluentes por fontes de poluição atmosférica, com vistas à melhora da qualidade do ar, ao atendimento aos padrões estabelecidos e ao não comprometimento da qualidade do ar em áreas consideradas não degradadas”.

O PRONAR foi instituído no país para ser um instrumento básico de gestão ambiental com pretensões de preservar a saúde, o bem estar e a qualidade de vida da população brasileira e apresenta os seguintes instrumentos de suporte e operacionalização, entre outros: o Programa Nacional de Controle da Poluição Industrial (PRONACOP), o Programa Nacional de Avaliação da Qualidade do AR, o Programa Nacional de Inventário de Fontes Poluidoras do Ar, os Programas Estaduais de Controle da Poluição do Ar (CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE, 1989; MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE, 2011).

Entretanto, segundo Vormittag et al. (2014), apesar do pioneirismo e passados 25 anos de seu estabelecimento em território nacional, desvelou-se a fragilidade do setor ambiental quanto ao não cumprimento de propostas estratégicas do programa quanto à regulação do monitoramento, a saber: a implantação da Rede Nacional de Monitoramento da Qualidade do Ar; o Programa Nacional de Avaliação da Qualidade do Ar; a gestão e fiscalização no âmbito federal (VORMITTAG *et al.*, 2014).

O primeiro dispositivo legal decorrente da Resolução que deu origem ao PRONAR em 1989, diz respeito à Portaria Normativa nº 348 de 14/03/90, a qual se transformou posteriormente na Resolução do CONAMA nº 03 de 28 de junho de 1990 e estabeleceu padrões nacionais da qualidade do ar, definindo também os episódios críticos de poluição. Os padrões para a qualidade do ar foram divididos em:

Padrões primários de qualidade do ar: são as concentrações de poluentes que, se ultrapassados, poderão acarretar danos à saúde da população. Devem ser atingidos em curto e médio prazo.

Padrões secundários de qualidade do ar: são as concentrações de poluentes abaixo dos quais se espera o mínimo efeito sobre a saúde da população, da fauna e da flora. Devem ser atingidos em longo prazo (CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE, 1989, 1990).

Hoje desatualizados frente aos avanços científicos alcançados, os padrões estabelecidos na referida Resolução apresentam valores de referência acima dos parâmetros recomendados por organismos internacionais para preservação da saúde humana (Tabela 2). Além disso, esta resolução veio estabelecer a responsabilidade dos estados quanto ao monitoramento do ar em seus territórios (VORMITTAG *et al.*, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006b).

A Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998, Lei de Crimes Ambientais, que dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades

lesivas ao meio ambiente prevê em seu artigo 54 que, “causar poluição de qualquer natureza em níveis tais que resultem ou possam resultar em danos à saúde humana” e meio ambiente é passível de penalidade (BRASIL, 1998).

A Resolução CONAMA nº 18, de 6 de maio de 1986, que instituiu o Programa de Controle da Poluição do Ar por Veículos Automotores (PROCONVE), antes mesmo do PRONAR, tem seus objetivos orientados para a redução dos níveis de emissão de poluentes por veículos automotores; promoção do desenvolvimento tecnológico nacional; criação de programas de inspeção e manutenção para veículos automotores em uso; promoção da conscientização da população com relação à questão da poluição do ar por veículos automotores; estabelecimento de condições de avaliação dos resultados alcançados; promoção de melhoria das características técnicas dos combustíveis líquidos, postos à disposição da frota nacional (CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE, 1986).

Em 2002, o Programa de Controle da Poluição do Ar por Motociclos e Veículos Similares (PROMOT), introduzido pela Resolução nº 297/2002 do CONAMA, veio com o objetivo primeiro de complementar o controle do PROCONVE, de modo a cooperar, sobremaneira, para a redução da poluição do ar por fontes móveis no Brasil. Tendo por base a legislação europeia, Diretiva da Comunidade Europeia 97/24/EC, estabeleciam-se limites de emissão por esta categoria de veículos automotores equivalentes ao primeiro nível do padrão europeu de emissões (EURO I), os quais entrariam em vigor em 2003. Posteriormente, novos parâmetros foram publicados por resoluções do CONAMA, a fim de alcançarem os valores da fase denominada M3 do Programa, equivalentes aos limites preconizados pelo padrão europeu do nível III (EURO III), os quais passariam a valer a partir de 2009. Hoje, o referido Programa encontra-se na fase 4, cujos valores de referência entraram em vigor em 2014 (CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE, 2002; EUROPEAN ENVIRONMENT AGENCY, 2013).

O Código de Trânsito Brasileiro, instituído pela Lei nº 9.503, de 23 de setembro de 1997, assegura por meio de inspeções o controle da emissão de gases poluentes, em seu artigo 104. Outros programas e normativas versando sobre a poluição ambiental constituem arcabouços normativos de fomento ao desenvolvimento e implementação de políticas públicas de controle da poluição do ar no Brasil (BRASIL, 1997; PEREIRA, 2007).



Em 2003, a Lei nº 10.650/2003 dispôs sobre o acesso público às informações ambientais provenientes de órgãos e entidades integrantes do Sistema Nacional do Meio ambiente (SISNAMA), o que, a princípio, garantiria para a sociedade a transparência de informações que refletissem a real situação de qualidade do ar (BRASIL, 2003).

Os efeitos adversos sistêmicos causados pela exposição aos poluentes do ar têm sido investigados há mais de 60 anos (*Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society*, 1996). Ao longo desses anos, estudos têm demonstrado evidências desses efeitos na saúde humana - agravamento de doenças respiratórias, alérgicas, cardiovasculares e neurológicas. (CENDON *et al.*, 2006; COMMITTEE OF THE ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL HEALTH ASSEMBLY OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1996; KATSOUYANNI; PERSHAGEN, 1997; POPE, 2002). Vide síntese dos principais contaminantes específicos do ar e seus efeitos na saúde humana em Quadro 1.

A despeito da bem estabelecida associação entre poluição do ar e morbimortalidade por grupos específicos de doenças (BRUNEKREEF; HOLGATE, 2002; POPE; DOCKERY, 2006; RÜCKERL *et al.*, 2011; SILVEIRA *et al.*, 2013), os fatores meteorológicos, notadamente a temperatura, têm sido associados à ocorrência de efeitos adversos sobre a saúde (BREITNER *et al.*, 2014). Variações sazonais da temperatura podem alterar o número diário de eventos de morbimortalidade de doenças respiratórias e cardiovasculares, de modo que tais efeitos são mais pronunciados nos grupos vulneráveis compreendidos por crianças e idosos. (BASU; OSTRO, 2007; HART *et al.*, 2015; KALKSTEIN; GREENE, 1997).

#### 1.4 Efeitos da poluição do ar na saúde humana e os impactos na Saúde Pública

Parece crescente a difusão e aumento da consciência ambiental em parcelas consideráveis da população, o que elevaria o nível preocupação com a melhoria da qualidade do ar. Nesse sentido, citam-se o membro do Centro de Pesquisa em Epidemiologia Ambiental de Barcelona (CREAL), Nino Künzli, “*Políticas de melhoria da qualidade do ar são de longe mais baratas do que os custos do impacto da poluição do ar na saúde das pessoas*” e Brian Miller, do Instituto de Medicina Ocupacional de Edimburgo, “*Você não pode pedir para que as pessoas deixem de respirar nos dias de intensa poluição do ar*”, de modo a abordar este problema que envolve o meio ambiente, com grande potencial para impactar negativamente a saúde das pessoas (KÜNZLI; MILLER [s.d.]).

Ademais, a existência de modificação de efeito e/ou potencial confundimento na cadeia causal entre poluição do ar e eventos agudos de morbimortalidade tem sido investigada para temperatura e sazonalidade (BACCINI, *et al.*, 2008; PARK; HONG; KIM, 2011; PATTENDEN *et al.*, 2010).

Outra categoria de doenças, as neoplasias, também têm sido investigadas quanto ao nexo causal, ou seja, quanto ao real papel desempenhado pela poluição do ar no seu aparecimento, de maneira que o câncer de pulmão, dado o nível de evidência científica alcançado, é considerado pela IARC uma neoplasia que pode ser causada pela exposição à poluição do ar (ARBEX *et al.*, 2012; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2013).

Além dos esforços despendidos por pesquisadores afeitos ao método epidemiológico e concernentes à identificação fidedigna dos efeitos causados pela poluição do ar na saúde humana, outras abordagens de investigação vêm sendo empregadas com a intenção de estimar o impacto das políticas de redução e controle dos níveis de poluição do ar sobre a saúde no Brasil, geralmente traduzindo as perdas em saúde pública para valores econômicos.

Nesse sentido, André et al. (2014) com base em suas projeções estimaram que, o adiamento da implementação da política de produção de veículos com base em tecnologias de diesel limpo para 2012, segundo padrões da EURO IV em seis regiões metropolitanas brasileiras, resultará no excesso estimado de 13.984 mortes e oneração do setor saúde em cerca de 11,5 bilhões de dólares até 2040 (ANDRÉ *et al.*, 2012).

No intuito de valorar economicamente os efeitos da poluição do ar no setor saúde em 29 regiões metropolitanas brasileiras, Miraglia e Gouveia (2014) estimaram os custos associados às 20.050 mortes prematuras atribuídas ao MP em 1,7 bilhões de dólares por ano, o que correspondeu a 2% do orçamento do Ministério da Saúde em 2014 (MIRAGLIA; GOUVEIA, 2014).

A diferença individual entre os níveis de exposição à poluição do ar produz efeito menor, em termos de risco à saúde, quando comparado ao tabagismo. Por exemplo, fumantes pesados estariam mais expostos do que fumantes leves ou não fumantes, produzindo uma diferença de risco “substancial”. Por outro lado, há consenso de que toda a população que habita centros urbanos está exposta à poluição do ar ambiente, inexistindo indivíduos não expostos (KÜNZLI, PEREZ, 2010).

Portanto, a relevância e os efeitos do impacto global da poluição do ar na saúde pública não devem ser tomados com base unicamente no pequeno RR encontrado em estudos epidemiológicos sobre poluição do ar. Devem ser considerados conjuntamente (i) a frequência da doença relacionada à poluição do ar na base da população e (ii) a distribuição da exposição. Essa compreensão de fração atribuível aplicada às questões de saúde e poluição do ar foi chamada por Künsli et al. (2010) de “*paradoxo da poluição do ar*” em que pequenos riscos podem causar um grande impacto na saúde pública (BOFFETTA; NYBERG, 2003; GREENLAND; ROBINS, 1988; KÜNZLI, PEREZ, 2010).

Estimativas da OMS para a UE em 2012 indicaram que a fração atribuível de morte por câncer de pulmão relacionado à poluição do ar na população foi de 7,27% [Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%): 1,24 - 12,99], o que correspondeu a 20.268 óbitos. Em termos globais, esta medida foi de 6% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Quadro 1 - Principais contaminantes do ar, origens, locais de ação no sistema respiratório e reflexos na saúde humana

Poluentes	Fontes	Penetração no sistema respiratório	Fisiopatologia
PTS	Fontes antropogênicas: concentração de poeira, fumos e partículas sólidas em geral provenientes de ruas, estradas, atividades agrícolas e construção civil.  Fontes naturais: sal marinho, pólen, esporos, fungos e cinzas vulcânicas.	Nariz, garganta.	Diminui a atividade muco-ciliar e de macrófagos. Produz irritação nas vias respiratórias. Causa estresse oxidativo e, por conseguinte, inflamação pulmonar e sistêmica. A exposição crônica pode ocasionar remodelamento brônquico e DPOC. Potencial cancerígeno.
MP <sub>10</sub>		Traqueia, brônquios, bronquíolos.	
MP <sub>2,5</sub>		Alvéolos.	
MP <sub>0,1</sub>		Alvéolos, tecido pulmonar, corrente sanguínea.	
O <sub>3</sub>	Não é emitido diretamente na atmosfera. Sua formação ocorre através de reações químicas complexas entre compostos orgânicos voláteis (COVs) e óxidos de nitrogênio (NO <sub>x</sub> ) - oriundos de veículos automotores, indústrias químicas, lavanderias e atividades que utilizam solventes - na presença de luz solar. A luz solar e a temperatura propiciam reações, de modo que os picos de concentração do ozônio ocorrem preferencialmente nos dias ensolarados e quentes.	Traqueia, brônquios, bronquíolos e alvéolos.	Trata-se de um agente oxidante fotoquímico e irritante. Causa inflamação da mucosa do trato respiratório. Em altas concentrações é capaz de causar irritação nos olhos, mucosa nasal e orofaringe. Provoca tosse e desconforto torácico. A exposição por várias horas pode lesionar o tecido epitelial de revestimento das vias aéreas. Pode causar também inflamação e obstrução das vias aéreas na presença de certos estímulos como, frio e prática de atividade física.
NO <sub>x</sub> e NO <sub>2</sub>	Fontes antropogênicas: a principal fonte de emissão é representada por motores de combustão, o que o torna um importante marcador de poluição veicular. As demais são representadas por indústrias de ácido nítrico e sulfúrico, queima de combustíveis em altas temperaturas e usinas térmicas.  Fontes naturais: a partir de descargas elétricas na atmosfera.	Traqueia, brônquios, bronquíolos, alvéolos.	Irritante. Acomete a mucosa dos olhos, nariz, garganta e vias aéreas inferiores (VAI). Estimula a reatividade brônquica e aumenta a suscetibilidade a infecções e alérgenos.
SO <sub>2</sub>	Fontes antropogênicas: refinarias de petróleo, veículos a diesel, fornos, metalurgia e fabricação de papel.  Fontes naturais: atividade vulcânica.	Vias aéreas superiores (VAS), traqueia, brônquios, bronquíolos.	Irritante. Afeta a mucosa dos olhos, nariz, garganta e trato respiratório. Causa tosse e aumenta a reatividade brônquica, favorecendo a bronco-constricção.
CO	Fontes antropogênicas: queima de biomassa e incêndios florestais, queima incompleta de combustíveis fósseis ou outros compostos orgânicos e escapamento veicular. A principal contribuição para emissões desse poluente está relacionada às áreas urbanas com tráfego intenso.  Fontes naturais: erupções vulcânicas e degradação da clorofila.	Alvéolos e corrente sanguínea.	Ligação com a hemoglobina, interferindo no transporte de oxigênio. Pode ocasionar cefaleia, náusea e tontura. Exerce efeito deletério sobre o feto e está associado com baixo peso ao nascer e morte fetal.

PTS: partículas totais em suspensão; MP<sub>10</sub>, MP<sub>2,5</sub> e MP<sub>0,1</sub>: material particulado menor do que 10, 2,5 e 0,1 µm de diâmetro, respectivamente.  
Fonte: Adaptado de Arbex et al., (2012); Künzil et al., (2010).

## 1.5 Rede de monitoramento da qualidade do ar no Brasil

O monitoramento da qualidade do ar é um importante instrumento de gestão, cujo objetivo primordial é assegurar níveis seguros de poluentes na atmosfera. Sendo assim, a partir de resultados obtidos pelo monitoramento é possível avaliar a efetividade e o direcionamento dos programas de monitoramento estabelecidos; propiciar a otimização de instrumentos; fornecer subsídios a gestores no processo de tomada de decisão e planejamento de ações; respaldar a construção de políticas públicas voltadas para a melhoria da qualidade do ar e propor medidas complementares às normas vigentes para controle da poluição em situações críticas (VORMITTAG *et al.*, 2014).

Sua relevância consiste em gerar dados que, se subsidiados por uma política efetiva de transparência pública, possam ser traduzidos em informações sobre a qualidade atual do ar para a sociedade. Outrossim, fornece dados para a construção de séries históricas e torna viável a estimativa de cenários de poluição e projeções futuras (VORMITTAG *et al.*, 2014).

O monitoramento da qualidade do ar no Brasil foi previsto no ano de 1989 com a criação do PRONAR (Resolução CONAMA nº 05, 15 de junho de 1989) frente à necessidade de estabelecer parâmetros e mecanismos de controle da poluição do ar válido no território nacional, uma vez que se observava àquela época o constante aumento dos níveis de poluição nas regiões metropolitanas relacionado ao crescimento urbano e industrial brasileiro.

A fim de seguir e conhecer a realidade de do país quanto aos níveis de poluentes, ficou definido como estratégias do PRONAR as criações de uma Rede Nacional de Monitoramento da Qualidade do Ar, bem como de um Inventário Nacional de Fontes e Emissões. Este último, objetivando o cadastramento e geração de dados de fontes poluidoras. A gestão do referido programa, assim como a articulação com setores organizados da sociedade civil, a coordenação e apoio a órgãos da administração pública, entidades privadas e demais atores sociais é responsabilidade do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) (CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE, 1989, 1990).

Na pesquisa realizada pelo Instituto Saúde e Sustentabilidade com objetivo de investigar a situação da atual rede monitoramento do ar no país, esta prevista na resolução CONAMA que instituiu o PRONAR (CONAMA nº 05 de 15/06/1989), os autores concluíram que o PRONAR não teria sido cumprido, uma vez que 60% das unidades federativas (UFs) não implementaram satisfatoriamente o monitoramento em seus territórios (CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE, 1989; VORMITTAG *et al.*, 2014).

Relataram ainda que, o acesso público a dados de monitoramento via websites institucionais, com exceção da Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB), é inadequado e acarreta em prejuízos para a divulgação de informações à sociedade (i); que as Resoluções CONAMA são falhas por não definirem prazos para o cumprimento de suas determinações, nem preverem sanções aos destinatários, governos dos estados e IBAMA, que a descumprirem (VORMITTAG *et al.*, 2014).

Tabela 2 - Padrões de referência da qualidade do ar

Poluente	Tempo de amostragem	Padrões de Qualidade do Ar				
		Brasil (Resolução CONAMA nº 03/1990) (µg/m³)	CETESB/SP (Decreto Estadual nº 59113/2013) (µg/m³)	Recomendações OMS (OMS, 2005) (µg/m³)	EUA (EPA, 2012) (µg/m³)	União Europeia (EEA, 2014) (µg/m³)
Partículas inaláveis (MP <sub>10</sub> )	24 horas	150*	120	50	150	50
	MAA	50	40	20	–	40
	24 horas	–	60	25	35	–
Partículas inaláveis finas (MP <sub>2,5</sub> )	MAA	–	20	10	12	25
Dióxido de enxofre (SO <sub>2</sub> )	24 horas	365	60	20 (24 horas)	196 (1 hora)	350 (1 hora)
	MAA	80	40			
Dióxido de nitrogênio (NO <sub>2</sub> )	1 hora	320	260	200	188	200
	MAA	100	60	40	100	125
Ozônio (O <sub>3</sub> )	8 horas	160 (1 hora)*	140	100	147	120
Monóxido de carbono (CO)	8 horas	9 (ppm)*	9 (ppm)	–	10 (mg/m³)	10 (mg/m³)
Fumaça (FMC)	24 horas	150	120	–	–	–
	MAA	60	40	–	–	–
Partículas Totais em Suspensão (PTS)	24 horas	240	240 <sup>†</sup>	–	–	–
	MGA	80	80 <sup>†</sup>	–	–	–
Chumbo (Pb)	MAA	–	0,5 <sup>†</sup>	–	0,15 (Média móvel 3 semanas)	0,5

\* Não deve ser excedido mais que uma vez ao ano. <sup>†</sup>PF – Padrão Final – sem prazo para entrar em vigor. MAA – Média Aritmética Anual. MGA – Média Geométrica Anual.

Fonte: Resolução CONAMA nº 3 de 28/06/90 e outros.

A partir da resolução que instituiu o PRONAR (Resolução CONAMA nº 03/1990) e para que este pudesse ser viabilizado no país, estabeleceram-se os padrões nacionais de qualidade do ar, cujos poluentes e parâmetros encontram-se inalterados desde a vigência da norma, ou seja, há 25 anos. Os poluentes monitorados e seus parâmetros de referência no Brasil podem ser comparados com os padrões

estabelecidos por outros órgãos, como pode ser visto na Tabela 2 (CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE, 1990).

Frente ao exposto, constata-se que o Brasil não conta com a rede nacional de monitoramento da qualidade do ar originalmente prevista em dispositivo normativo. Na atualidade, o país contabiliza cerca de 252 estações de monitoramento, distribuídas em 94 municípios de 11 UFs representadas pelos estados da Bahia, Espírito Santo, Goiás, Mato Grosso, Minas Gerais, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, São Paulo, Sergipe e pelo Distrito Federal (VORMITTAG *et al.*, 2014)

Quanto à tecnologia utilizada em 92% das estações de monitoramento no Brasil, para as quais o grupo de pesquisa do Instituto de Saúde e Sustentabilidade obteve informação no ano de 2014, 137 delas são automáticas, 41 semiautomáticas e 54 manuais, sendo que estas duas últimas categorias operam sob conceito tecnológico parecidos e são inferiores em relação às automáticas que oferecem maior representatividade das medidas e resultados mais precisos, fornecendo informações continuamente e em tempo real - dados horários.

Como foi constatado no estudo conduzido pelo Instituto Saúde e Sustentabilidade com sede em São Paulo, se de um lado não existe estado da região Norte do Brasil com monitoramento do ar, de outro a região Sudeste sozinha possui 75 municípios e 194 estações de monitoramento do ar, correspondendo a 78% e 76% da totalidade do país. Ainda, os estados de São Paulo e Rio de Janeiro juntos representam em torno de 65% de todas as estações de monitoramento do país, ou seja, 166 estações. Além disso, apenas esses dois estados, São Paulo e Rio de Janeiro, monitoram  $MP_{2,5}$  em 16% e 22% de suas estações, nesta ordem. Os estados e respectivos municípios que monitoram o  $MP_{10}$  podem ser conferidos no Quadro 2 abaixo (MARQUES; SANTOS, 2012; VORMITTAG *et al.*, 2014).



Quadro 2 - Estados e cidades que monitoram MP10 no Brasil

Estado	Municípios	Último Relatório
Mato Grosso do Sul	Três Lagoas	Não disponibiliza relatórios, apenas uma plataforma com índices horários
Bahia	Camaçari	Não disponibiliza em relatórios, apenas a plataforma com índices horários da qualidade do ar
Espírito Santo	Cariacica, Serra, Vila Velha e Vitória	2013
Minas Gerais	Belo Horizonte, Betim, Contagem e Ibirité	2011
Rio de Janeiro	Barra Mansa, Belford Roxo, Cantagalo, Duque de Caxias, Itaboraí, Itaguaí, Itatiaia, Japeri, Macaé, Macuco, Mangaratiba, Nilópolis, Niterói, Nova Iguaçu, Porto Real, Quatis, Resende, Rio de Janeiro, São João da Serra, Seropédica e Volta Redonda	Último relatório de 2014, ano base 2013
São Paulo	Americana, Araçatuba, Araraquara, Barretos, Bauru, Campinas, Carapicuíba, Catanduva, Cordeirópolis, Cubatão, Diadema, Guarulhos, Jaboticabal, Jacareí, Jaú, Jundiá, Limeira, Marília, Mauá, Osasco, Paulínia, Piracicaba, Pirassununga, Presidente Prudente, Ribeirão Preto, Rio Claro, Santa Gertrudes, Santo André, Santos, São Bernardo do Campo, São Caetano do Sul, São José do Rio Preto, São Paulo, Sorocaba, Taboão da Serra e Tatuí	2014
Paraná	Araucária, Curitiba, Castro e Piraí	2013
Rio Grande do Sul	Canoas, Caxias do Sul, Charqueadas, Esteio, Gravataí, Guaíba, Montenegro, Porto Alegre, Rio Grande, Santa Maria, Sapucaia do Sul e Triunfo	2012

Fonte: Vormittag et al. (2014).

Entre os dez estados brasileiros com maior densidade demográfica – o que pode pressupor maiores níveis de poluição (COOPER *et al.*, 2012) e, portanto, requerer maior atenção e proteção - seis não apresentam monitoramento: Alagoas, Pernambuco, Santa Catarina, Ceará, Rio Grande do Norte e Paraíba. A Bahia é o único estado cujas estações são monitoradas exclusivamente pela iniciativa privada. Já no estado Rio de Janeiro uma parte delas, na área de abrangência de um empreendimento, - emissão por fonte fixa - é monitorada pela iniciativa privada com base no licenciamento ambiental, cujos gastos com equipamentos, recursos operacionais e manutenção ficam a cargo da entidade privada, enquanto o órgão público ambiental se responsabiliza pela supervisão desse monitoramento (VORMITTAG *et al.*, 2014).

Sobre os poluentes-padrão, percebeu-se não haver uma padronização quanto ao monitoramento dos mesmos nas estações de monitoramento brasileiras, de modo que o MP é monitorado em 82%, o O<sub>3</sub> em 46% e o SO<sub>2</sub> em 45% delas (VORMITTAG *et al.*, 2014).

Comparativamente, a rede de monitoramento da qualidade do ar dos EUA, iniciada em 1980 sob responsabilidade da EPA, disponibiliza publicamente dados de 10 mil estações de monitoramento da qualidade do ar, garantindo a transparência de informações. Destas, cinco mil encontram-se ativas nos EUA, monitorando os seis poluentes considerados prioritários para aquele país. Além disso, utiliza tecnologias de sensoriamento remoto por satélites e aviões para aprimorar o monitoramento em áreas do território com rede de monitoramento terrestre escassa (COOPER *et al.*, 2012; UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2014).

Tomando agora o exemplo da Agência Europeia do Meio Ambiente (EEA), encarregada de coordenar a Rede Europeia de Informação e Observação do Meio Ambiente (EIONET), com respeito às normas europeias de melhoria da qualidade do ar, Diretivas 2008/50/EC e 1996/62/EC, a rede de monitoramento é constituída de 7,5 mil estações espalhadas no território europeu, cujos dados são disponibilizados publicamente na rede mundial de computadores (EUROPEAN ENVIRONMENT AGENCY, 2013).

Em função do tamanho do território brasileiro, de sua população, da densidade demográfica de suas metrópoles, do seu nível de urbanização (84,4% das pessoas vivendo nas cidades, segundo Censo de 2010) e de sua conjuntura industrial e econômica, observa-se na Tabela 3 a restrição quanto ao número de estações de monitoramento em comparação com EUA e União Europeia (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010; VORMITTAG *et al.*, 2014).

Além da defasem na cobertura observada nos indicadores da Tabela 3, fatores como a insuficiência no histórico amostral, parâmetros monitorados e representatividade das medições apontam para uma gestão ambiental que não prioriza este tipo de atividade em prol da saúde e bem-estar da população.

Essa situação pode ser justificada em certo grau pela carência de recursos para a adequada implantação, ampliação e manutenção da rede de monitoramento, visto que os custos são elevados e podem chegar a 500 mil dólares para uma estação automática “completa”, incluindo poluentes ainda não regulamentados em nível nacional como o PM<sub>2,5</sub> e os COV, conforme levantado pelo Instituto de Energia e Meio Ambiente em 2014 (INSTITUTO DE ENERGIA E MEIO AMBIENTE, 2014).

Portanto, a baixa cobertura de estações no território nacional, somada à incompletude e variação de poluentes monitorados por cada estação, ao atraso na atualização das normas vigentes frente ao avanço no conhecimento e à falta de transparência na informação dos dados pelos órgãos ambientais são fatores que agravam o cenário de monitoramento da qualidade do ar no país.

O acesso a indicadores de exposição populacional, ou seja, a concentração média de poluentes, fica comprometido e os estudos de poluição do ar e saúde se restringem a poucas cidades ou buscam alternativas como a observada neste trabalho, de utilização de indicadores *proxy* de poluição do ar.

Quadro 3 - Indicadores de cobertura do monitoramento do ar em 2014, no Brasil, EUA e EU

Local	Número de estações em atividade	Área do território (Km <sup>2</sup> )	População total (2014)	Estações por mil Km <sup>2</sup>	Estações por cem mil habitantes
Brasil	252	8.515.767	202.768.562	0,03	0,12
<i>Estado de São Paulo</i>	86	248.222	44.035.304	0,35	0,20
<i>Estado do Rio de Janeiro</i>	80	43.780	16.461.173	1,83	0,49
EUA	5.000	9.826.675	318.857.056	0,51	1,57
União Europeia	7.500	4.234.000	507.524.315	1,77	1,48

Fonte: Adaptado de Vormittag et al. (2014).

## 1.6 Saúde ambiental: Vigilância de Populações Expostas à Poluição do Ar no contexto do SUS

A vigilância em saúde pública tem como objeto o processo contínuo e sistemático de coleta, análise, gerenciamento e interpretação de dados que, traduzidos em informações, servem de base para a formulação de políticas e programas de saúde, bem como para a proposição de ações estratégicas em saúde pública. Em outras palavras a vigilância em saúde consiste no principal elemento de auxílio e orientação no processo de tomada de decisões e empoderamento dos gestores de saúde pública, com vistas à produção de respostas oportunas e resultados efetivamente úteis, sustentados por evidências (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2012; PORTA, 2014).

A evolução da vigilância em saúde pública nos EUA teve seu desenvolvimento centrado, historicamente, nas doenças infecciosas. Frente a isso, os autores apontam os desafios e perspectivas futuras para o avanço do sistema de vigilância no país e propõem um modelo conceitual de vigilância em saúde pública que leva em consideração o monitoramento ambiental como uma das fontes de dados essenciais para alimentação desse modelo (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2012; KEARNEY *et al.*, 2015)

No Brasil, o modelo de vigilância em saúde exige ênfase nos aspectos de promoção e prevenção e entende a vigilância em saúde ambiental (VSA) como uma das áreas de conhecimento da saúde pública ainda em construção. Dessa maneira, Augusto (2003) conclui que a vigilância em saúde ambiental requer um modelo capaz de compreender a realidade e propor ações de prevenção e promoção orientadas para o aprimoramento dos serviços de saúde e angariamento de recursos para as políticas de desenvolvimento sustentável (DECLARAÇÃO DE ALMA-ATA, 1978; LALONDE, 1974; UNITED NATIONS, 1972; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1946).

De modo mais pragmático, Barcellos e Quitério (2006) apontaram àquela época a imprecisão de seu objeto de atuação e a reestruturação de suas ações como desafios para vigilância em saúde ambiental. Além disso, conjecturaram sobre as dificuldades de efetivação da vigilância em saúde ambiental no SUS - considerada uma área nova naquele momento - indicando que a multidisciplinariedade, intersectorialidade e estruturação de sistemas de informação na área seriam fundamentais nesse processo (BARCELLOS; QUITÉRIO, 2006).

Por ser uma previsão legal, a vigilância em saúde no Brasil configura-se nos moldes de um sistema maior composto por subsistemas integrados e articulados entre si. Entre estes, encontra-se o Subsistema Nacional de Vigilância em Saúde Ambiental (SINVSA). A fim de elucidar a trajetória e evolução do processo de implantação e sedimentação da área da VSA no SUS, abordar-se-á a seguir, resumidamente, os marcos teóricos relevantes e caminhos perseguidos até anos mais recentes pela área (ALONZO *et al.*, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Conforme colocado por Rohlfs *et al.* (2011), a VSA, por meio da Coordenação-Geral de Vigilância em Saúde Ambiental (CGVAM), atua em parceria com a Coordenação-Geral de Laboratórios de Saúde Pública (CGLAB) na definição de uma rede de referência em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador, com vistas a suportar as necessidades de estados e municípios. Internacionalmente, se articula, coopera e firma compromissos (ROHLFS *et al.*, 2011).

Além disso, Rohlfs *et al.* (2011) destacam a implementação das seguintes iniciativas em VSA: fomento a pesquisas; desenvolvimento e contribuição para políticas públicas de saúde e ambiente; revisão de normas técnicas como a Norma Brasileira de Potabilidade da água; cooperação e apoio à construção de espaços coletivos de debate de relevante interesse para a área, como a I Conferência Nacional de Saúde Ambiental (CNSA) em 2009 e o I Simpósio Brasileiro de Saúde Ambiental (SIBSA) em 2010, este último organizado pela Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO) com apoio do Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador (DSAST) e do Instituto Evandro Chagas, sendo estas apoiadoras entidades da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) (ROHLFS *et al.*, 2011).

O objetivo primordial da VSA diz respeito à instrumentalização do SUS para o planejamento e execução de ações voltadas para a promoção da saúde, prevenção e controle de danos associados aos fatores ambientais, sob a ótica da integralidade. A partir da Instrução Normativa (IN) SVS nº 01/2005, a CGVAM passou por uma reorganização de suas áreas, apresentando uma estrutura pautada na gestão do risco. (MACHADO *et al.*, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; ROHLFS *et al.*, 2011).

Ademais, a VSA concebe em seu âmbito de atuação a transversalidade com eixos temáticos relacionados à mitigação e adaptação do setor saúde às (i) mudanças climáticas; (ii) processos de licenciamento ambiental em grandes empreendimentos e (iii) desenvolvimento sustentável (ROHLFS *et al.*, 2011).

Hoje, a estrutura organizacional instituída pela Portaria Nº. 1419, de 8 de junho de 2017 para coordenar e supervisionar as ações no âmbito do SINVSA está assentada em seis unidades técnicas: (i) Vigilância da Qualidade da Água para Consumo Humano (Vigiagua); (ii) Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Contaminantes Químicos (Vigipeq), englobando as antigas áreas responsáveis pela vigilância de áreas contaminadas e vigilância de acidentes com produtos perigosos; (iii) Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Poluentes Atmosféricos (Vigiar); (iv) Vigilância em Saúde dos Riscos Associados aos Desastres (Vigidesastres); (v) Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Fatores Físicos (Vigifis); e (vi) Planejamento e Monitoramento Integrado para o Desenvolvimento Sustentável e Mudanças Climáticas (Nudes) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

## 1.7 As regiões metropolitanas no Brasil

Desde a Constituição Federal de 1988, as regiões metropolitanas (RMs) e aglomerações urbanas são recortes de municípios limítrofes que formam uma unidade regional. São instituídas por lei complementar estadual e visam integrar a organização, o planejamento e a execução de funções públicas de interesse comum. As Regiões Integradas de Desenvolvimento (RIDEs), por sua vez, integram diferentes entidades político-administrativas, ou seja, municípios pertencentes a mais de uma UF, e são instituídas mediante legislação específica de competência da União. (BRASIL, 1988).

Com base na Constituição Federal foi sancionada em 12 de janeiro de 2015 a Lei nº.13.089, denominada “Estatuto da Metrópole”, com objetivo de estabelecer diretrizes, normas e instrumento de governança interfederativa, bem como critérios para o apoio da União às ações de fomento ao desenvolvimento urbano (BRASIL, 2015).

Em face do referido apoio, nos anos 1990, o Brasil passou por um processo de metropolização, caracterizado pelo crescimento do número de RMs país afora, intitulado “metropolização institucional”. Como observado, esse processo decorreu de interesses e motivações dos estados visando acesso privilegiado a recursos repassados pela União, sendo justificado pela suposta intensificação do movimento de urbanização (INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA, 2011).

Por isso, optou-se pela utilização do critério demográfico-populacional na seleção das 19 RMs de estudo entre as 78 RMs contabilizadas em 31 de dezembro de 2015 no Brasil (PERES et al., 2018; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICAS, 2015). Assim, a designação de RM empregada, genericamente, neste trabalho considerou as seguintes unidades urbanas institucionalizadas: RMs propriamente ditas, os aglomerados urbanos e as RIDEs. Essa definição é baseada no conceito de “grandes concentrações urbanas” do INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICAS (2015, p. 35,48):

[...] arranjos populacionais acima de 750 mil habitantes e os municípios isolados (que não formam arranjo) de mesma faixa populacional. [...] As concentrações urbanas [...] apresentam alto grau de integração entre os municípios componentes, em particular com o núcleo, e podendo ter manchas de urbanização que resultam da expansão de uma ou mais cidades, formando conurbações com formas variadas.

Em geral, as RMs têm experimentado um processo de crescimento urbano e industrial acelerado, o que leva a uma alta densidade populacional e, conseqüentemente, grande demanda energética e de transporte. Como resultado deste processo tem-se notado um ar de baixa qualidade e um grande número de pessoas expostas a seus poluentes (FAJERSZTAJN *et al.*, 2013).

Os estudos I e II detalhados na seção 4 - MATERIAL E MÉTODOS - serão conduzidos, portanto, nas 19 RMs brasileiras com mais de um 1,5 milhão de habitantes (Tabela 5), segundo estimativas do IBGE para o ano de 2015. São elas, em ordem decrescente de tamanho populacional: São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Porto Alegre, Distrito Federal e entorno, Fortaleza, Salvador, Recife, Curitiba, Campinas (SP), Manaus, Vale do Paraíba e Litoral Norte (SP), Goiânia, Belém, Grande Vitória, Sorocaba (SP), Baixada Santista (SP), Grande São Luís e Natal (INSTITUTO BRASILEIRO DE ESTATÍSTICA E GEOGRAFIA, 2016).



Quadro 4 - População das Regiões Metropolitanas, Regiões Integradas de Desenvolvimento e Aglomerações Urbanas com mais de um milhão e meio de habitantes

Região Metropolitana*	População (2016)	População em relação ao total do Brasil (%)
RM São Paulo	21.242.939	10,3
RM Rio de Janeiro	12.330.186	6,0
RM Belo Horizonte#	5.873.841	2,9
RIDE - Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno	4.284.676	2,1
RM Porto Alegre	4.276.475	2,1
RM Fortaleza	4.019.213	2,0
RM Salvador	3.984.583	1,9
RM Recife	3.940.456	1,9
RM Curitiba	3.537.894	1,7
RM Campinas	3.131.528	1,5
RM Manaus	2.568.817	1,2
RM do Vale do Paraíba e Litoral Norte	2.475.879	1,2
RM Goiânia	2.458.504	1,2
RM Belém	2.422.481	1,2
RM Grande Vitória	1.935.483	0,9
RM de Sorocaba	1.908.425	0,9
RM Baixada Santista	1.813.033	0,9
RM Grande São Luís	1.605.305	0,8
RM Natal	1.537.211	0,7
Total	85.346.929	41,4

RM = Região Metropolitana e RIDE = Região Integrada de Desenvolvimento.

\* Composição das Regiões Metropolitanas vigente em 31/12/2015. # Inclui o Colar Metropolitano.

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas - DPE, Coordenação de População e Indicadores Sociais – COPIS (2016).

### 1.8 Poluição do ar e câncer de pulmão

Em uma concepção mais abrangente, o termo “meio ambiente” é usualmente abordado na literatura médica e da saúde para se referir aos fatores externos ao ser humano, como os biológicos, físicos e químicos, excluindo os fatores genéticos, comportamentais ligados ao estilo de vida e de ambientes naturais que não podem sofrer intervenção do homem. Sob esse prisma, os fatores ambientais estariam atrelados causalmente à maioria dos cânceres em seres humanos.

Entretanto, Boffetta e Nyberg (2003) concebem o meio ambiente sob uma perspectiva mais estrita, porém mais simples e razoável, ao considerar que os agentes carcinogênicos podem estar naturalmente ou sinteticamente presentes no cotidiano das pessoas, sem que o homem tenha controle sobre sua exposição a tais agentes. Seriam eles: contaminação ambiental do ar de ambientes internos (outdoor e indoor), do solo e da água, desconsiderando os agentes cuja exposição depende de fatores comportamentais e estilo de vida (BOFFETTA; NYBERG, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006b).

Ao longo da vida, os seres humanos são expostos, por diferentes meios e rotas de exposição, a uma grande variedade de poluentes presentes no meio ambiente, originados de fontes diversas. Contudo, os efeitos prejudiciais à saúde e o risco de desenvolver tipos de câncer relacionados às exposições ambientais dependem do potencial carcinogênico do agente, da duração e dose da exposição e da susceptibilidade individual (ESPINA et al., 2013; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2009).

Sob essa visão, compreende-se que os contaminantes ambientais são capazes de afetar a população geral por meio de exposições que, a princípio, não podem ser controladas pelo indivíduo, a exemplo da poluição do ar (ESPINA et al., 2015).

Um desafio ao se estabelecer a carga de câncer relacionada ao meio ambiente, ao contrário do observado em contextos ocupacionais, repousa sobre a dificuldade de quantificar e determinar os níveis de exposição, uma vez que a prevalência da exposição e a magnitude do risco para exposições de baixa dose são pouco conhecidos. Igualmente desconhecidos são os eventuais efeitos aditivos ou sinérgicos derivados da exposição a múltiplos carcinógenos ambientais. Além disso, a exposição a poluentes carcinogênicos presentes em baixas doses no meio ambiente é mais dramática, uma vez que implica em exposição involuntária a uma mistura complexa de substâncias por um grande número de indivíduos (COGLIANO et al., 2011; ESPINA et al., 2015).

A IARC coordena um programa de avaliação do risco carcinogênico em humanos que resulta na publicação de monografias sobre os fatores ambientais identificados como potenciais causadores de câncer. O *Monographs Programme* tem por princípio um rigoroso processo de avaliação e classificação dos agentes carcinogênicos, sendo considerada uma das principais fontes do cenário científico a

sustentar as principais evidências e recomendações sobre câncer relacionado ao meio ambiente (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015).

A poluição do ar é considerada o maior problema de saúde ambiental da Europa. Em 2013, a IARC definiu que tanto a poluição do ar ambiente (*outdoor*), como o MP são fatores carcinogênicos para humanos, classificando-os no Grupo 1 (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2009, 2013; LOOMIS *et al.*, 2013). No Quadro 5 são apresentados os poluentes do ar considerados carcinogênicos pela IARC.

Quadro 5 - Síntese de agentes químicos, misturas e metais tóxicos contaminantes do ar, a classificação dos mesmos como “carcinogênicos para humanos” (Grupo 1, IARC) e locais de ocorrência de câncer a eles associados

Agentes carcinogênicos relacionados à poluição do ar	Evidência suficiente em humanos*	
	Câncer de pulmão	Cânceres de outros tipos
Químicos e misturas		
<i>Compostos Orgânicos Voláteis (COV)</i>	Indiretamente <sup>†</sup>	Hematolinfáticos; fígado; nasofaringe
<i>Compostos Orgânicos Halogenados e contendo Nitrogênio</i>	Sim <sup>‡</sup>	Pele; bexiga
<i>Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos (HAP) relacionados ao alcatrão de hulha e fuligem</i>	Sim	Pele
<i>Dioxinas e outros subprodutos de combustão</i>	Indiretamente <sup>†</sup>	Todos os tipos combinados
<i>Escapamento de motor a diesel</i>	Sim	-
<i>Emissões indoor provenientes da combustão doméstica do carvão<sup>§</sup></i>	Sim	-
<i>Poluição ambiental do ar (outdoor)</i>	Sim	-
<i>Material Particulado (MP)</i>	Sim	-
<i>Fumaça de tabaco e fumo passivo<sup>  </sup></i>	Sim	-
Metais tóxicos <sup>¶</sup>	Sim	Pele; bexiga; cavidade nasal e paranasal

\* O (Grupo 1, IARC) é utilizado quando há evidência suficiente de carcinogenicidade em humanos, admitindo-se em casos excepcionais, agentes com limitadas evidências em humanos. Neste caso, optou-se por apresentar, apenas os agentes carcinogênicos com evidência suficiente em humanos. <sup>†</sup>Especificamente, nenhum COV ou dioxinas foram classificados pela IARC como agente causador do câncer de pulmão. Porém, alguns destes agentes, bem como subprodutos de combustão, podem compor a porção gasosa do MP, sugerindo relação causal indireta. <sup>‡</sup>Éter Diclorometílico. <sup>§</sup>Fonte de MP, HAP e formaldeído. <sup>||</sup>Ar ambiente. Não inclui o hábito de fumar, nem outras formas de exposição ao tabaco. <sup>¶</sup>Alguns metais, assim como poeiras e fibras podem também estar associados a processos produtivos, caracterizando exposição ocupacional. Fonte: Adaptado de Espina et al. (2015); Cogliano et al. (2011).

O corpo de evidências que contribuiu para que o grupo de pesquisadores da IARC concluísse sobre o potencial carcinogênico da poluição do ar ambiente, fosse como mistura, fosse como MP separadamente, proveio de estudos com animais e de importantes estudos epidemiológicos. Estes últimos se mostraram consistentes quanto ao risco aumentado para câncer de pulmão observado em várias partes do mundo (LOOMIS *et al.*, 2013).

Destacadamente, dois grandes estudos foram decisivos para consenso final do grupo de trabalho formado pela IARC. Um deles, *European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*, conhecido pelo acrônimo ESCAPE, baseou-se na análise agrupada de 10 países europeus e chegou ao seguinte resultado para MP<sub>10</sub>: (RR: 1,22; IC 95%: 1,03 – 1,45) e MP<sub>2,5</sub>: (RR: 1,40; IC 95%: 0,92 – 2,13) (RAASCHOU-NIELSEN *et al.*, 2013). O outro se referia a um estudo de coorte de escala nacional realizado nos EUA (KREWSKI; JERRETT; BURNETT; MA; HUGHES; SHI; TURNER; POPE III; *et al.*, 2009).

Por se tratar de uma mistura complexa, inúmeros agentes químicos presentes no ar poluído (benzapireno, benzeno, metais, MP e possivelmente o ozônio) são carcinogênicos conhecidos, justificando biologicamente seu potencial de causar câncer de pulmão. Assim, observou-se experimentalmente que a exposição a certos poluentes do ar, mesmo em concentrações abaixo de seu potencial carcinogênico, é capaz de causar mutação no gene supressor de tumor *p53* por meio de mecanismos que envolvem processo inflamatório crônico e aumento das concentrações de radicais livres e que podem interferir nos processos de reparação do ácido desoxirribonucleico (DNA) (HARRIS, 1993; TOMATIS *et al.*, 1997).

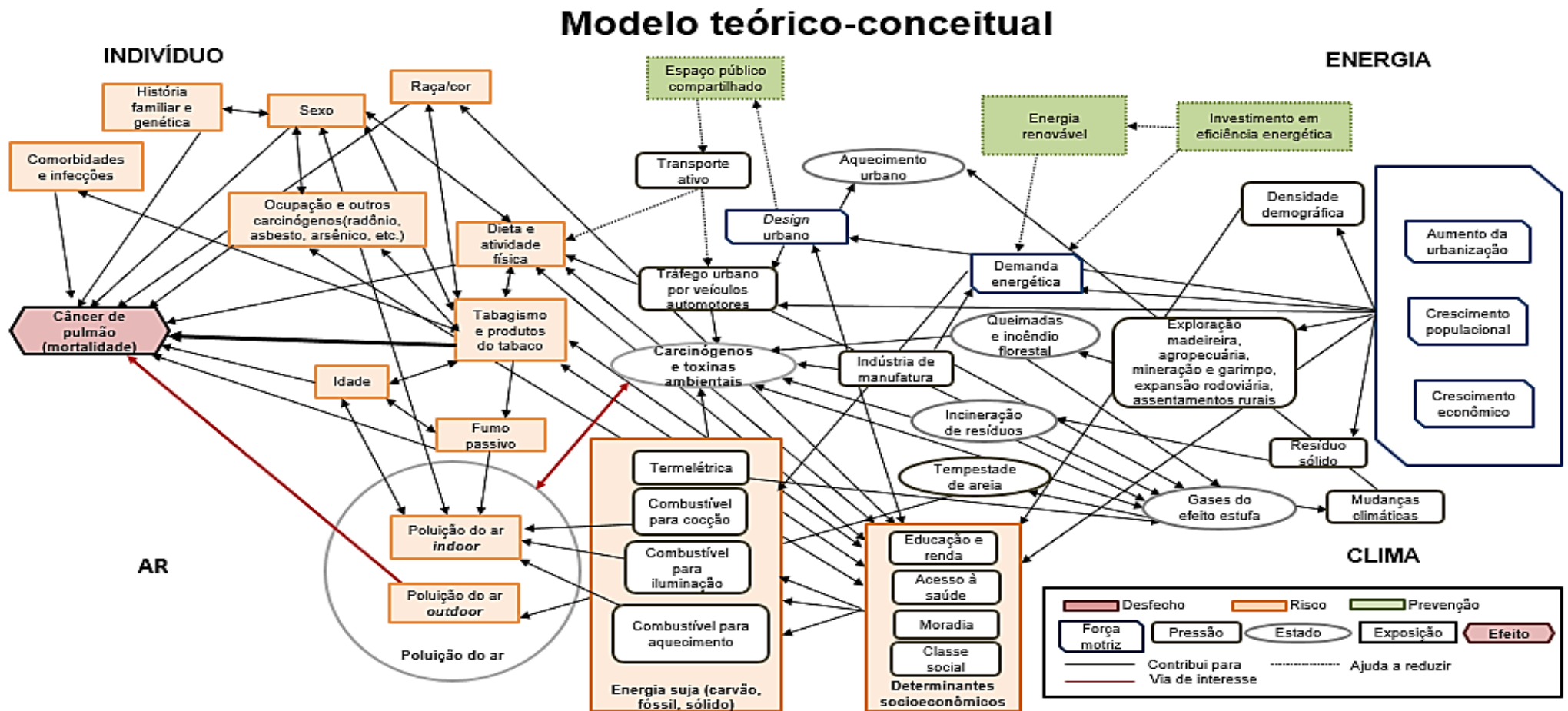
Foi estimado para o ano 2020 no Brasil, 17.206 mortes por câncer de pulmão em homens e 11.680 em mulheres atribuídas a um conjunto de fatores ambientais que inclui o MP<sub>10</sub>. A fração atribuível na população (FAP) relativa a fatores modificáveis como tabaco, fumo passivo e exposição ao MP<sub>10</sub> acima da média anual recomendada pela OMS ( $20\mu/m^3$ ) foi de 88,3% em homens e 73,6% em mulheres. Especificamente para poluição do ar, considerando uma concentração média anual para o MP<sub>10</sub> de  $39\mu/m^3$  (prevalência), este mesmo estudo estimou que 5,08% das mortes por câncer de pulmão naquele ano poderão ser atribuídas à poluição do ar (AZEVEDO e SILVA *et al.*, 2016).

Além desse, foram identificados três estudos no Brasil que examinaram a influência da poluição do ar no câncer de pulmão. Um deles encontrou correlação sem significância estatística entre o ozônio e a incidência do câncer de pulmão na cidade de São Paulo ( $r = 0,723$ ;  $p = 0,277$ ) (PEREIRA *et al.*, 2005). Neste mesmo ano, 2005, outro estudo verificou a associação estatística entre poluição do ar e mortalidade diária por câncer de pulmão em idosos no município do Rio de Janeiro. Riscos relativos de 1,130 (IC 95% 1,000 - 1,276) com defasagem de três dias e de 1,23 (IC 95% 1,003 – 1,515) com defasagem de 7 dias foram observados para o monóxido de carbono (CO) (JUNGER, LEON, SILVA, 2005).

O terceiro, encontrou correlações significativas entre  $MP_{10}$  e mortalidade por câncer de pulmão, também na cidade de São Paulo. Além disso, este estudo sugeriu um longo período de latência entre a exposição e desfecho (11 a 16 anos). Segundo os autores, consonante ao observado na literatura (YANAGI, ASSUNÇÃO, BARROZO, 2012).

O modelo teórico-conceitual abordado neste trabalho indica as relações da poluição do ar com o câncer de pulmão no contexto das RMs. Sua representação esquemática exprime a complexidade do relacionamento entre as variáveis latentes, variáveis de interesse e desfecho. O modelo adotado permitiu selecionar as variáveis preditoras, representadas por: taxa de mortalidade por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), índice de envelhecimento, produto interno bruto a preços correntes (PIB), taxa de motorização, potencial energético de termelétricas e industrialização, e auxiliou na definição da via de interesse (Figura 1).

Figura 1 - Modelo teórico-conceitual da relação entre o câncer de pulmão e os principais fatores de risco



Fonte: Revisado e adaptado de Soares, Buss, Hongoh (2016). Trabalho apresentado: *Towards measuring progress on Environmental Health through the SDGs. A proposed conceptual framework and template.*

## 2 JUSTIFICATIVA

A OMS estima que a cada ano 4,3 milhões de mortes possam ser atribuídas à poluição do ar no interior de domicílios (*indoor*) e 3,7 milhões à poluição do ar ambiente (*outdoor*), representando um custo elevado para as sociedades (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Além disso, há evidência científica suficiente de que a exposição a poluentes do ar, inclusive material particulado grosso (MP<sub>10</sub>), consiste no principal fator de risco ambiental para doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) em adultos como: doença isquêmica do coração, acidente vascular cerebral (AVC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma e câncer, representando uma grave ameaça para a saúde pública no presente e para as gerações futuras (BARATH *et al.*, 2013; BROOK *et al.*, 2007; LIU *et al.*, 2016; SHI; LIU; SONG, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Posto que o câncer somado às doenças cardíacas e respiratórias compartilham um conjunto de fatores de risco semelhantes entre si, inclusive a exposição à poluição do ar, torna-se necessária a implementação de políticas públicas e estratégias que considerem a redução dos carcinógenos ambientais no controle e prevenção dessas doenças, alcançando um benefício mútuo para a saúde pública.

A IARC considerou que há evidência suficiente para classificar a poluição ambiental do ar (*outdoor*), que tem o MP - principal componente da poluição *outdoor* – como agente causal do câncer de pulmão, cuja avaliação incluiu a existência do efeito dose-resposta. Segundo seu sistema de classificação, a IARC incluiu tais fatores ambientais no grupo dos carcinógenos humanos do Grupo 1: comprovadamente cancerígenos. Além disso, foi confirmado, ainda, o risco aumentado de desenvolver câncer de bexiga associado à poluição ambiental do ar (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2013; RAASCHOU-NIELSEN *et al.*, 2013).

Como esperado, quanto maior a duração, longo ou curto prazo, e intensidade da exposição, pior será o impacto causado na saúde dos indivíduos expostos. No entanto, exposições crônicas ao MP, por exemplo, ainda que em níveis reduzidos, são capazes de trazer prejuízos à saúde.

A poluição do ar afeta com maior frequência e severidade a saúde de crianças, idosos, mulheres e tende a expor, principalmente, populações de baixa renda residentes de espaços urbanos mais poluídos ou que utilizam a queima de biomassa como principal fonte energética no preparo e aquecimento de alimentos, em detrimento de alternativas menos poluidoras e também mais dispendiosas (BRAGA et al., 2001; BREITNER et al., 2014; DEVLIN et al., 1991; KALKSTEIN; GREENE, 1997; VALLERO, 2008).

Os impactos na saúde relacionados à poluição do ar podem ser considerados um importante indicador de saúde para avaliar o desenvolvimento de políticas sustentáveis (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). Portanto, a articulação das políticas públicas de saúde com aquelas direcionadas para a erradicação da pobreza, diminuição das desigualdades sociais e crescimento econômico pautado numa matriz de desenvolvimento ambientalmente sustentável são essenciais para a redução de custos em saúde pública relacionados à poluição do ar, propiciando consequências socioeconômicas positivas (DEVOS *et al.*, 2015; MIRAGLIA; GOUVEIA, 2014; RODRIGUES-SILVA *et al.*, 2012).

O câncer de pulmão apresenta importância epidemiológica para a saúde pública brasileira (AZEVEDO e SILVA et al., 2008). Além disso, são escassos os estudos epidemiológicos que analisaram a relação entre poluição do ar e mortalidade por câncer de pulmão em regiões metropolitanas (JUNGER; LEON; SILVA, 2005; PEREIRA *et al.*, 2005; YANAGI; ASSUNÇÃO; BARROZO, 2012), onde a intensa urbanização consiste de importante fator de risco para esse desfecho (DOMÍNGUEZ-BERJÓN; GANDARILLAS; SOTO, 2016; SHEN; WANG; ZHU, 2017).

Investigações realizadas no Brasil têm ficado sujeitas às localidades onde há monitoramento da qualidade do ar, já que as estimativas de exposição em geral se baseiam nos dados sobre a concentração de poluentes atmosféricos aferidos nas estações de monitoramento. Assim, o presente trabalho explorou a relação de interesse nas 19 RMs mais importantes do país, sem depender da existência de dados oriundos do monitoramento ambiental nessas localidades. Para tanto, foram utilizados indicadores *proxy* de poluição do ar, elaborados com esse fim.



Justifica-se, portanto, o desenvolvimento deste estudo à guisa da contribuição acadêmica para a epidemiologia do câncer de pulmão no país ao considerar as transformações relacionadas ao processo de urbanização intensificado nos últimos anos. Para além do tabagismo, a poluição do ar se estabeleceu como importante fator de risco para o câncer de pulmão, expondo involuntariamente uma grande quantidade de pessoas nos grandes centros urbanos do país. Desse modo, uma abordagem temporal e a investigação da correlação de indicadores preditores da qualidade do ar e de fatores associados à mortalidade por câncer de pulmão auxiliaria na compreensão do comportamento da doença no contexto das maiores áreas urbanas do país.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Analisar a tendência da mortalidade por câncer de pulmão em homens e mulheres com 30 anos e mais anos em regiões metropolitanas brasileiras, de 2000 a 2015, e a correlação com indicadores potencialmente relacionados à poluição do ar.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Analisar a tendência da mortalidade por câncer de pulmão em maiores de 30 anos, segundo sexo, em 33 unidades geográficas (19 RMs e demais municípios de 14 UFs que não se incluem nas RMs correspondentes), no período de 2000 a 2015;
- Avaliar a associação entre as variáveis preditoras estudadas (indicadores): taxa de mortalidade por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); índice de envelhecimento; Produto Interno Bruto (PIB) a preços correntes *per capita*; frota por cem habitantes; potencial energético de termelétricas *per capita*; unidades industriais por mil habitantes; e a mortalidade por câncer de pulmão em maiores de 30 anos, de 19 RMs no período de estudo.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

O desenvolvimento desta tese está sustentado em dois estudos voltados para o mesmo objeto de investigação. Assim, as próximas sessões serão apresentadas de acordo com cada objetivo, sendo denominadas de *Estudo 1* e *Estudo 2*, respectivamente.

### 4.1 Estudo 1

#### 4.1.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo de série temporal da mortalidade por câncer de pulmão em indivíduos com 30 ou mais anos, em regiões metropolitanas brasileiras selecionadas, 2000-2015.

#### 4.1.2 População de estudo

As unidades de análise definidas neste estudo englobam 19 RMs, incluindo a RIDE DF e entorno, e 14 UFs, totalizando 33 unidades. São elas: RM São Paulo, RM Rio de Janeiro, RM Belo Horizonte, RIDE Distrito Federal e Entorno, RM Porto Alegre, RM Fortaleza, RM Salvador, RM Recife, RM Curitiba, RM Campinas, RM Manaus, RM do Vale do Paraíba e Litoral Norte, RM Goiânia, RM Belém, RM Grande Vitória, RM de Sorocaba, RM Baixada Santista, RM Grande São Luís, RM Natal, Bahia exceto RM Salvador, Amazonas exceto RM Manaus, São Paulo (estado) exceto RM São Paulo, Rio Grande do Sul exceto RM Porto Alegre, Rio Grande do Norte exceto RM Natal, Rio de Janeiro (estado) exceto RM Rio de Janeiro, Paraná exceto RM Curitiba, Pernambuco exceto RM Recife, Pará exceto RM Belém, Minas Gerais exceto RM Belo Horizonte e colar metropolitano, Maranhão exceto RM Grande São Luís, Goiás exceto RM Goiânia, Espírito Santo exceto RM Grande Vitória e Ceará exceto RM Fortaleza.

O critério adotado na seleção das RMs baseou-se aspectos demográficos, uma vez que o propósito seria avaliar áreas mais densamente populosas e urbanizadas do país. Assim, foram selecionadas as RMs com população acima de 1,5 milhão de habitantes estimada segundo IBGE.

A composição das regiões metropolitanas brasileiras pode variar ao longo do tempo, com relação à configuração municipal. A fim de contornar esta questão, procedeu-se com a criação de unidades geográficas das RMs, adotando uma matriz composta pelos 409 municípios que integravam as 19 regiões, vigente em 31 de dezembro de 2015. Esta matriz é capaz de conferir certa estabilidade no tempo, permitindo que as RMs recompostas sejam minimamente comparáveis. Assim, as potenciais variações observadas nas séries não possam ser atribuídas a mudanças na composição das RMs.

Apesar da variação que possa ocorrer nas RMs em função de critérios e interesses político-econômicos das UFs, as maiores e principais RMs do país têm se mantido relativamente constantes desde os anos 1970.

A fim de observar o contraste entre as áreas mais urbanizadas, geralmente envolvendo a capital de um estado, optou-se por avaliar também o estado, fora a RM selecionada. Ou seja, as 14 UFs foram analisadas considerando-se o total de municípios que compõem cada uma delas, menos os municípios da RM, inclusive capital.

Apesar de o estado de São Paulo apresentar quatro RMs inseridas no estudo, apenas os municípios da RM de São Paulo (capital) foram excluídos para reconstituir a matriz de municípios do estado de São Paulo.

Das 19 RMs do estudo, a RIDE DF e entorno apresenta características e definição político-organizativa distinta das demais, em que pese sua semelhança conceitual básica no tange aos aspectos de aglomeração urbana. Por ser formada por municípios de mais de um estado (DF, Goiás e Minas Gerais), a RIDE DF e entorno foi analisada sem que houvesse uma UF correspondente.

#### 4.1.3 Fonte de dados e definição de variáveis

Os dados de óbitos por câncer de pulmão em maiores de 30 anos foram obtidos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) para (i) cada RM selecionada segundo critério demográfico; (ii) para o estado correspondente àquela RM, desconsiderando a mesma; no período de 2000 a 2015. Os dados demográficos foram obtidos por meio da Rede Interagencial de Informações para a Saúde (Ripsa), com disponibilização no sítio DATASUS (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?novapop/cnv/popbr.def>) para a mesma população, local e período dos óbitos. Portanto, a variável de desfecho consiste na taxa de mortalidade por câncer de pulmão, padronizada pela população Brasil 2010, expressa pelo número de óbitos em indivíduos com 30 anos e mais anos de idade por cem mil habitantes, ocorridos entre 2000 e 2015, nas regiões estudadas.

#### 4.1.4 Análise estatística

##### 4.1.4.1 Correção das informações sobre óbitos por câncer de pulmão

O Brasil apresenta proporções elevadas de óbitos por causas mal definidas. Esses valores alarmantes refletem nos sistemas de informação, ao comprometerem a fidedignidade das estatísticas de mortalidade por causa específica, e também apontam as dificuldades de acesso e o comprometimento da qualidade de assistência recebida pela população (Laurenti *et al.*, 2004; Jorge *et al.*, 2017). Segundo levantamento realizado pelo Ministério da Saúde, os óbitos por causas mal definidas correspondiam a 14,3% do total em 2000, apresentando grande variabilidade entre os municípios e regiões, com proporções que variavam de 6,3% no Sul a 28,4% no Nordeste (França *et al.*, 2014).

A correção da causa básica do óbito foi realizada levando em conta os métodos e técnicas propostas previamente em estudos sobre a redistribuição dos óbitos classificados como mal definidos ou aqueles classificados como códigos inespecíficos (Mathers *et al.*, 2005; Pavlidis e Pentheroudakis, 2012).

A etapa de redistribuição e reclassificação dos óbitos mal definidos e inespecíficos por câncer de pulmão foi realizada segundo estratégia proposta por Azevedo Silva *et al.*, (2016) que considerou aspectos da neoplasia maligna, no que diz respeito à histologia e história clínica da doença. Para isso, o método contou ainda com a realização de reuniões com pesquisadores, oncologistas e patologistas.

A informações sobre sexo e idade ignoradas foram avaliadas, preliminarmente, com vistas à distribuição proporcional por RM, estado fora RM, causa básica de óbito, sexo e grupos etário de cinco anos a partir de 30 (30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80 e mais anos). Entretanto, a ocorrência de informações ignoradas foi irrelevante e permitiu que se avançasse para etapas posteriores sem a necessidade de redistribuição.

Uma vez que os registros de óbito nas capitais costumam apresentar melhor qualidade em relação ao restante do estado e regiões periféricas, a correção proposta foi aplicada às RMs e UFs exceto RM correspondente, em vez das capitais isoladamente.

Dando sequência à estratégia desenvolvida por Azevedo Silva *et al.*, (2016) para reclassificação dos óbitos, realizou-se a distribuição proporcional dos códigos-lixos (C78, C79 e C80) segundo sexo, unidade geográfica, grupo etário e grupo de câncer específico (códigos-alvo) da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde - Décima Revisão (CID-10): (C16, C18, C22, C25, C33, C34, C56, C64). Destaca-se que, os óbitos cuja causa básica foi registrada com o código C80 foram redistribuídos desconsiderando-se 5% desse total (Pavlidis e Pentheroudakis, 2012).

As causas mal definidas foram redistribuídas proporcionalmente seguindo os mesmos parâmetros utilizados para os códigos-lixo. Dessa maneira, foram consideradas as seguintes causas mal definidas: (i) capítulo XVIII da CID-10 (R00-R99); (ii) morte súbita de origem cardíaca (I46.1); (iii) parada cardíaca não especificada (I46.9); (iv) hipotensão não especificada (I95.9); (v) insuficiência respiratória aguda (J96.0); (vi) insuficiência respiratória não especificada (J96.9); e (vii) insuficiência respiratória do recém-nascido (P28.5).

#### 4.1.4.2 Cálculo das taxas de mortalidade e análise de tendência

A partir da correção dos óbitos por câncer de pulmão do banco do SIM realizou-se o cálculo das taxas de mortalidade levando em consideração os códigos para câncer de pulmão da CID-10: códigos C33 e C34, no período considerado. O cálculo foi efetuado considerando (i) o total de óbitos por câncer de pulmão na população e período considerados no numerador e (ii) dados demográficos de população no denominador, para o mesmo local, período e grupo etário dos óbitos.

A população residente utilizada no cálculo das taxas foi estimada por meio da parceria envolvendo a Ripsa, o Ministério da Saúde e o IBGE, para os municípios brasileiros, desagregadas por sexo e idade, para o período de 2000 a 2015.

As taxas de mortalidade foram calculadas desagregadas por idade, sexo e unidade geográfica (RM e UF fora RM). As taxas brutas foram ainda ajustadas por idade, com base na população brasileira de 2010.

A população-padrão adotada foi Brasil (2010) e utilizou como fonte a Projeção da População 2000-2030 do IBGE realizada em 2013 (IBGE, 2013). Optou-se pelo uso da população-padrão referente ao ano de 2010, por se tratar do último ano censitário ocorrido no Brasil e devido a sua posição menos descentralizada com relação à série temporal analisada.

Os termos de erro para regressão em séries temporais costumam ser correlacionados, necessitando a modelagem da autocorrelação. Para avaliar a tendência temporal da mortalidade por câncer de pulmão, por sexo, nas regiões selecionadas, foi ajustado um modelo de tendência linear com erros autorregressivos de primeira ordem e parâmetros estimados pelo método de máxima verossimilhança gaussiana, obtendo-se a tendência linear.

O termo autorregressivo de primeira ordem foi empregado nesta circunstância, uma vez que a série no instante  $t$  foi função da série com o tempo imediatamente anterior AR 1. Desse modo, realizou-se o ajuste do modelo para a série de resíduos  $\varepsilon_t$ . Para satisfazer o modelo em questão, verificou-se as suposições sobre os resíduos quanto a sua distribuição normal, média zero, variância constante e independência.

Além da tendência linear, foram calculados os ICs de 95% para os coeficientes  $\beta_1$  das tendências lineares. Todos os cálculos foram realizados com o *software* IBM SPSS *Statistics for Windows*, versão 22.

## 4.2 Estudo 2

### 4.2.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo ecológico com dados repetidos e abordagem por modelos lineares generalizados mistos (MLGM).

### 4.2.2 Fonte de dados

As variáveis analisadas foram obtidas para os municípios que integravam as RMs em 2015 e agregadas por RMs, conforme especificado a seguir. Para mais detalhes, vide Quadro 6.

- i. Do *SIM/DATASUS*: acesso público no sítio <http://www2.datasus.gov.br>
  - Número de óbitos por câncer de pulmão em homens e mulheres maiores de 30 anos, com base nos códigos CID-10: C33 e C34;
  - Número de óbitos por DPOC em maiores de 40 anos, códigos CID-10: J40-J44;
- ii. Do *IBGE*: por meio do endereço <http://www.ibge.gov.br>
  - Informações territoriais; demográficas, socioeconômicas e unidades industriais.
- iii. De outros órgãos oficiais: Departamento Nacional de Trânsito (DENATRAN) e Banco de Informações de Geração da Agência Nacional de Energia Elétrica (BIG-ANEEL), pelos endereços <https://www.denatran.gov.br> e <http://www2.aneel.gov.br>, respectivamente.
  - Informações sobre frota de automóveis e usinas termelétricas, na devida ordem.



Quadro 6 - Detalhamento das variáveis resposta e preditoras do estudo

Informações sobre as variáveis/indicadores utilizados no estudo			
Variável	Descrição	Principal fonte de dados do indicador	Disponibilidade da informação
Taxa de mortalidade por câncer de pulmão em indivíduos com 30 e mais anos, segundo sexo (desfecho)	Total de óbitos por câncer de pulmão em indivíduos com 30 anos e mais anos, ocorridos anualmente nas regiões metropolitanas de interesse, dividido pela população residente no local e período do óbito, por cem mil.	SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade / DATASUS. Disponível em: <a href="http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02">http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02</a>	2000 a 2015
Taxa de mortalidade por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em indivíduos com 40 e mais anos, segundo sexo	Proxy para carga de tabagismo na população. Considera o número de mortes específica por DPOC ocorridas anualmente em indivíduos com 40 e mais anos, dividida pela população total com 40 anos ou mais, por cem mil habitantes.	SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade/DATASUS Disponível em: <a href="http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02">http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02</a>	2000 a 2015
Índice de envelhecimento	Índice de envelhecimento: número de pessoas de 65 e mais anos de idade, para cada 100 pessoas menores de 15 anos de idade. Valores elevados desse índice indicam que a transição demográfica se encontra em estágio avançado.	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Disponível em: <a href="https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=12">https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=12</a>	2000 a 2015
Produto Interno Bruto (PIB) a preços correntes per capita (mil reais)	PIB per capita - referência 2010 (PIB dividido pela população total); referência 2002 (PIB dividido pela população total). Expresso em mil reais.	Sistema de Recuperação Automática. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE-SIDRA (Tabela 21 e 5938). Disponível em: <a href="https://sidra.ibge.gov.br/home/ipca15/brasil">https://sidra.ibge.gov.br/home/ipca15/brasil</a>	2000 a 2012; 2002 a 2015
Taxa de motorização por cem habitantes (frota por grupo de cem habitantes)	Frota por cem habitantes ou taxa de motorização por mil habitantes. Designada pelo número total de veículos considerado no fim de cada ano, dividido pelo total de habitantes, vezes cem.	Sistema de Registro Nacional de Veículos Automotores - RENAVAN / DENATRAN. Disponível em: <a href="http://www.denatran.gov.br/estatistica/237-frota-veiculos">http://www.denatran.gov.br/estatistica/237-frota-veiculos</a>	2001 a 2015
Potencial energético total outorgado para usinas termelétricas (kW per capita).	Representa a produção de energia considerada suja. Caracterizada pela potência outorgada total das Usinas do tipo termelétricas em operação dividido pela população total. Reflete a potência outorgada (kW) cumulativa ao longo dos anos por habitante.	Banco de Informações de Geração. Agência Nacional de Energia Elétrica - ANEEL. Disponível em: <a href="http://www2.aneel.gov.br/aplicacoes/capacidadebrasil/GeracaoTipoFase.asp">http://www2.aneel.gov.br/aplicacoes/capacidadebrasil/GeracaoTipoFase.asp</a>	2000 a 2015
Unidades industriais por mil habitantes	Total de unidades locais de indústrias por grupo de mil residentes em RM e ano respectivo.	Sistema de Recuperação Automática. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE-SIDRA (2000 a 2005: Tabela 1735; 2006 a 2015: Tabela 1685). Disponível em: <a href="https://sidra.ibge.gov.br/home/ipca15/brasil">https://sidra.ibge.gov.br/home/ipca15/brasil</a>	2000 a 2015

Fonte: Elaboração própria.

### 4.2.3 Características do estudo

O termo medidas repetidas é usado para se referir a conjuntos de dados provenientes de mais de uma mensuração em uma mesma unidade ou indivíduo (LITTELL *et al.*, 1996). Assim, um fator diz respeito ao tempo, o mesmo que dizer dentro da unidade observada (intraespecífico). Outro componente de interesse é relativo às observações entre unidades amostrais e pode ser denominada interespecífica (COSTA, 2003).

Nas situações em que a variável de interesse não segue uma distribuição normal, pode ser imprescindível o emprego de modelos tecnicamente mais flexíveis para análise dos dados. Nesse sentido foi desenvolvido por Nelder e Wedderburn (1972) a classe de modelos denominada modelos lineares generalizados (MLG), cuja proposta era estimar os parâmetros de um modelo linear com base na distribuição dos dados utilizando o pelo método da máxima verossimilhança.

O termo *generalizado* foi utilizado para exprimir uma distribuição mais ampla do que a normal para a variável de interesse e uma função não linear que ligasse a média desta variável com a parte determinística do modelo (CORDEIRO, 1986).

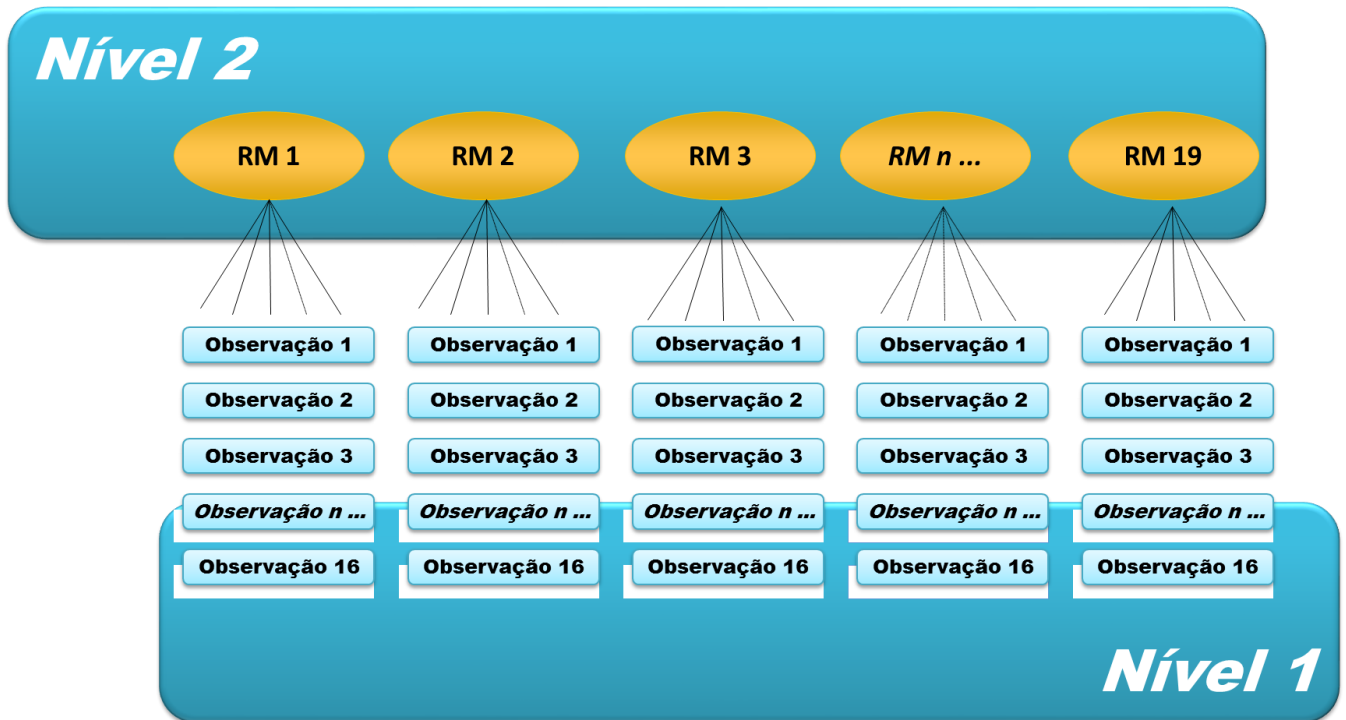
Por definição, os MLG apresentam três componentes para uma única variável resposta: i. componente aleatório associado à distribuição da variável resposta; ii) componente sistemático linear relacionado às variáveis independentes e iii) uma ligação funcional capaz de combinar os componentes aleatório e sistemático do modelo (DEMÉTRIO, 1993; RESENDE; BIELE, 2002).

Nos estudos com medidas repetidas em que os dados são coletados ordenadamente é de se esperar que as observações em série de uma mesma unidade estejam correlacionadas, violando a suposição de independência inerente ao modelo linear tradicional.

Os MLG apresentam apenas um componente aleatório em sua estrutura. Posto que os dados repetidos estão comumente correlacionados no tempo, ampliar os efeitos aleatórios no preditor linear pode representar uma opção adequada para abordar estudos com medidas repetidas. Logo, a extensão dos MLG culmina nos MLGM. O termo *misto* significa que o modelo contém parâmetros de efeitos fixos e aleatórios, com modelagem da parte aleatória por meio da estrutura de covariância dos dados observados (LITTELL *et al.*, 1996).

Neste estudo, os dados estão estruturados de modo que as observações medidas no tempo se encontram aninhadas nas unidades estatísticas, configurando uma hierarquia de dados, também referido por multinível (RAUDENBUSH, 2002; GOLDSTEIN, 1993).

Figura 2 - Estrutura do estudo com relação às unidades de análise e o tempo



Fonte: Elaboração própria.

Especificamente, as medidas repetidas de óbitos por câncer de pulmão, segundo sexo, assim como para indicadores ambientais e socioeconômicos foram aferidas nos municípios e agregados para 19 RMs ao longo de 16 anos, formando um painel com 304 observações (Figura 2). Destaca-se que não houve incompletude nos dados e as observações foram tomadas regularmente em relação ao tempo (ano a ano). Portanto, estratégias analíticas adicionais não foram necessárias, visto que os dados estavam balanceados.

#### 4.2.4 Desfecho

Taxa de mortalidade por câncer de pulmão, desagregado por sexo, ano e RM. A causa básica dos óbitos foi corrigida, sendo redistribuído aqueles classificados no *Capítulo XVIII Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte (R00-R99)* ou como códigos inespecíficos da CID-10.

O tratamento inicial dos dados buscou aprimorar a qualidade da variável resposta. Essa abordagem foi pautada nos métodos de correção propostos pela OMS e por Azevedo Silva et al. (2016) (MATHERS *et al.*, 2003; AZEVEDO SILVA *et al.*, 2016).

#### 4.2.5 Variáveis preditoras

As variáveis preditoras consistem de indicadores construídos levando em consideração o referencial teórico subjacente ao objeto estudado, a fim de representar os dois principais constructos de interesse: dimensão ambiental; socioeconômica e demográfica (possíveis variáveis de confusão).

Foram inseridas nos modelos as variáveis que, depois de analisadas e testadas quanto à capacidade de expressar a dimensão ambiental (fonte de emissão de poluentes do ar) ou potencial para confundimento, se ajustaram significativamente (nível descritivo de  $p < 0,05$ ). São elas: taxa de mortalidade por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), segundo sexo, por cem mil habitantes; unidades industriais por mil habitantes; índice de envelhecimento; PIB *per capita* (mil reais); frota ou taxa de motorização por cem habitantes (veículo automotivo por grupo de cem habitantes) e potencial energético de termelétricas *per capita* (kW por habitante). Mais detalhes descritos na Figura 3.

As informações de cada variável foram agregadas em RM, de modo a se obter uma medida resumo (média) para cada ano. Então, efetuou-se o cálculo dos indicadores. As variáveis preditoras foram, por fim, centradas na média.

É importante destacar que o tabagismo representa um importante fator de risco na cadeia causal do desfecho. Por isso, se fez necessário a utilização de variável substituta, já que não há informação sobre a prevalência de tabagismo para todas as RMs, repetidamente, nos 16 anos de estudo. Assim, a variável *proxy*, taxa de mortalidade por DPOC, foi utilizada como medida indireta do tabagismo. Segundo Pope *et al.* (2009), esta medida é capaz de refletir a exposição cumulativa por tabaco na população (POPE; EZZATI; DOCKERY, 2009).

#### 4.2.6 Análise estatística

Análises iniciais foram conduzidas a fim de explorar aspectos relevantes dos dados para construção dos modelos. Desse modo, medidas de tendência central, de dispersão e teste de comparação das médias foram calculados. Análises descritivas e avaliação gráfica foi utilizada para verificar a distribuição e comportamento temporal das variáveis. Matriz de correlação com cálculo do coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ), matriz de dispersão, teste formal para avaliar a homogeneidade das variâncias (estatística de Levene) e estatísticas de colinearidade (teste de tolerância e fator de inflação de variância) também foram realizados nessa fase.

O método de escolha para estimação dos modelos levou em conta a natureza e discreta do desfecho, assumindo distribuição de Poisson para os dados, a suposição de dependência temporal das observações e a heterogeneidade na variabilidade entre RMs.

Modelos não condicional e condicional foram construídos para homens e mulheres. Para isso, a taxa de mortalidade foi modelada considerando a inclusão do termo *offset*, referente ao logaritmo da população, no denominador. A função de ligação utilizada para associar o componente aleatório ao componente sistemático foi a logarítmica. Por isso, a interpretação dos resultados necessitou de transformação dos valores obtidos.

Os modelos não condicionais foram criados e comparados com os modelos cheios. Dada sua limitação para explicar a variabilidade do desfecho, somente os modelos cheios foram apresentados.

Os modelos condicionais (cheios) foram construídos para estimar o efeito das covariáveis na mortalidade por câncer de pulmão. Esses modelos foram estimados com e sem as variáveis *taxa de mortalidade por DPOC* e *índice de envelhecimento*, já que estas poderiam representar fonte de confundimento.

A escolha do modelo final considerou diferentes estruturas de covariância como ARMA, AR1, identidade e componentes de variância, sendo considerada a mais adequada as que apresentassem os menores valores segundo o Critério de Informação de Akaike (CIA) (AKAIKE, 1974).

Admitiu-se que os erros aleatórios apresentassem distribuição normal com média 0 e variância  $\nu_i$ . Finalmente, os resíduos foram verificados quanto à normalidade, homocedasticidade, estacionariedade e autocorrelação.

As análises foram realizadas com o *software IBM SPSS Statistics for Windows*, versão 22.

## 5 RESULTADOS

Os resultados dos estudos 1 e 2 serão apresentados nesta seção na forma de dois manuscritos, como seguem.

## **5.1 Mortalidade por câncer de pulmão: redistribuição de causas mal definidas de óbitos e tendência temporal em regiões metropolitanas e interior do Brasil (Manuscrito 1)**

### ***Lung cancer mortality: redistribution of ill-defined causes of death and temporal trends in metropolitan and country areas of Brazil***

#### **RESUMO**

A neoplasia maligna do pulmão é a principal causa de morte por câncer no Brasil. O objetivo deste estudo foi avaliar a tendência da mortalidade por câncer de pulmão, segundo sexo, em maiores de 30 anos, em 19 regiões metropolitanas (RMs) e para os demais municípios de cada unidade federativa (UF) onde a RM inclui a capital, 2000-2015. Realizou-se correção dos registros oficiais de óbito por câncer de pulmão com base na redistribuição das causas mal definidas e códigos inespecíficos da CID-10. Foram calculadas taxas de mortalidade anuais ajustadas por idade, segundo sexo e unidade de análise. Tendências de mortalidade foram analisadas com modelos lineares autorregressivos. Em geral, a magnitude das taxas foi maior em homens do que em mulheres e nas RMs em comparação com o interior. Tendência de queda e de aumento da mortalidade coexistiram entre homens, enquanto padrão de aumento predominou em mulheres no período avaliado. Incremento na mortalidade em homens foi observado no interior de estados do Norte e Nordeste, destacadamente no Rio Grande do Norte (1,03; IC 95%: 0,47; 1,58). Declínio mais acentuado foi verificado em homens na RM de Porto Alegre (-2,55; IC 95%: -2,79; -2,31). Em mulheres, o maior aumento foi notado no interior do Ceará (0,86; IC 95%: 0,79; 0,92). Trinta e três regiões heterogêneas do Brasil foram consideradas neste estudo indicando padrões de mortalidade diferenciados segundo região estudada e sexo.

Palavras-chave: Mortalidade. Neoplasias Pulmonares. Estudos de Séries Temporais. Sistema de Registros.



## ABSTRACT

Malignant neoplasm of the lung is the leading cause of cancer death in both sexes in Brazil. The aim was to evaluate the trend of lung cancer mortality, according to sex, in the 30 and over age group, for 19 metropolitan areas (MAs) and municipalities of 14 states in which the RM includes the capital, 2000-2015. Correction of official death records for lung cancer was performed based on the redistribution of ill-defined causes and nonspecific codes of ICD-10. Annual age-standardized mortality rates were calculated according to sex and unit of analysis. Mortality trends were analyzed using autoregressive linear models. In general, magnitude of the rates was higher in males than in females and in MAs compared to inner. Downward and increased mortality coexisted among men, while upwards pattern predominated in women for the assessed period. Increases in mortality were observed in the inner of North and Northeast states for men, especially in Rio Grande do Norte state (1.03, 95% CI: 0.47, 1.58). The decline was more pronounced in men from Porto Alegre MA (-2.55; 95% CI: -2.79; -2.31). In women, increase was notably noted in the inner municipalities of Ceará (0.86, 95% CI: 0.79, 0.92). Thirty-three heterogeneous regions of Brazil were considered in this study indicating differentiated mortality patterns according to region and sex.

Keywords: Mortality. Lung Neoplasms. Time Series Studies. Registries.

## INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão consiste na neoplasia mais diagnosticada no mundo e correspondeu a 12,9% dos novos casos de câncer em 2012. Estima-se também que seja a principal causa global de morte por câncer, totalizando 1,59 milhões de óbitos em 2012. Em mulheres de países desenvolvidos o total de mortes por esse câncer pode superar os óbitos por câncer de mama (FERLAY *et al.*, 2015).

Estimativas do estudo sobre a carga global de doenças focado em câncer corroboraram a relevância da neoplasia maligna de pulmão na carga de mortes por câncer em 195 países. Levando em conta o *Disability Adjusted Life Year* (DALY) ou total de anos de vida perdidos ajustado por incapacidades, esse estudo revelou que o câncer de pulmão foi responsável por 25,9 milhões (25 - 27 milhões) de DALYs em homens em 2015, ocupando a primeira posição de 32 grupos de câncer. No sexo feminino, o câncer de pulmão ocupou a segunda posição em termos de DALY em 2015 (10,5 milhões; 10,1 – 11,0 milhões) (FITZMAURICE *et al.*, 2017).

Seguindo o padrão mundial, os óbitos por neoplasias malignas representaram em 2015 o segundo maior grupo de causas de morte registrado no Brasil (n = 209.780; 16,6%). Do total de óbitos por câncer em homens registrados naquele ano, 15.514 (14%) foram por tumor maligno de brônquio, traqueia e pulmão, representando a principal causa de óbitos por câncer nessa população. Em mulheres, o câncer de pulmão contabilizou 10.978 (11,1%) dos óbitos por câncer, sendo a segunda causa de morte nesse grupo, atrás apenas do câncer de mama (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Embora o total de óbitos por câncer de pulmão observado anualmente no mundo seja elevado, estudos têm indicado tendência geral de decréscimo na mortalidade por essa neoplasia em homens nas últimas décadas. Enquanto isso, tendência inversa ou estabilidade é observada em muitos países para o sexo feminino (CHENG *et al.*, 2016; WONG *et al.*, 2017; MALVEZZI *et al.*, 2018). Variações de tendência entre países e padrões distintos observados entre os sexos podem sugerir níveis e estágios diferenciados da epidemia de tabagismo em subpopulações ao redor do mundo (TORRE *et al.*, 2015).

No Brasil, comportamento divergente é observado na mortalidade entre os sexos, acompanhando o padrão identificado mundialmente. Logo, tendência geral de queda em homens e crescimento marcante em mulheres tem sido documentadas na literatura (CHATENOUD, *et al.*, 2010, 2014; MALTA *et al.*, 2007, 2016). Não obstante, Azevedo Silva (2012) observou que a diferença na magnitude das taxas de mortalidade entre homens e mulheres vem diminuindo no Brasil desde os anos 1980, como consequência dos níveis distintos da prevalência de tabagismo e de exposição ao fumo passivo.

Embora com letalidade alta, trata-se de doença passível de prevenção primária. Além do tabagismo, considerado como o fator de risco predominante para o câncer de pulmão, outros fatores podem estar associados a esta neoplasia como: susceptibilidade genética, fumo passivo, doença inflamatória preexistente do pulmão e infecções, exposições ocupacionais ao asbesto e radônio, poluição ambiental do ar, uso doméstico e queima de combustíveis sólidos (DE GROOT; MUNDEN, 2012).

A despeito da sobrevida global mais elevada em mulheres do que em homens, o prognóstico de câncer de pulmão permanece desfavorável independentemente do sexo (FERLAY *et al.*, 2015). Informações sobre a incidência do câncer são escassas no Brasil e a letalidade do câncer de pulmão é elevada, aproximando os padrões de mortalidade e de incidência. Sendo assim, as estatísticas de óbito podem se mostrar particularmente úteis em estudos epidemiológicos (MONTEIRO; KOIFMAN; KOIFMAN, 1997), ajudando a compreender a distribuição geográfica e a quantificar a magnitude do câncer de pulmão no país.

Alguns estudos publicados na última década têm examinado a mortalidade por câncer de pulmão no Brasil (FONSECA; RÊGO, 2013; GUERRA; GALLO; AZEVEDO SILVA, 2005; MACIEL; FERREIRA; RODRIGUES, 2011; MALTA *et al.*, 2007, 2016). Geralmente, esses estudos avaliam unidades geográficas muito abrangentes ou cidades e estados específicos do território nacional, de sorte que a heterogeneidade da tendência em regiões e contextos variados do país tem sido pouco explorados, com destaque para o contraste entre locais com diferentes níveis de urbanização.

O objetivo deste estudo é analisar a tendência temporal da mortalidade por câncer de pulmão em maiores de 30 anos, segundo sexo, no período 2000-2015, nas 19 maiores regiões metropolitanas (RMs) do Brasil e no conjunto de municípios dos estados onde estas RMs estão localizadas. Para isso, considerou-se a estratégia de correção da causa básica de óbito, a fim de minimizar os erros de classificação e estimar com mais precisão a tendência de mortalidade por câncer de pulmão.

## MÉTODOS

Foram construídas séries temporais da mortalidade por câncer de pulmão, segundo sexo, para as 19 RMs com mais de 1,5 milhão de habitantes e para os demais municípios de cada unidade federativa (UF) onde a RM incluiu a capital, no período de 2000 a 2015.

### ***Fonte de dados***

Os dados de óbito foram extraídos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), para cada RM selecionada e para o estado correspondente àquela RM, excluindo-se a mesma, como observado.

A população residente anual utilizada no denominador das taxas foi estimada para os municípios brasileiros, desagregada por sexo e idade, por meio da parceria envolvendo a Rede Interagencial de Informações para a Saúde (Ripsa) e o Ministério da Saúde, com validação pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e disponibilizada no sítio do DATASUS ([www.datasus.saude.gov.br](http://www.datasus.saude.gov.br)).

A população residente utilizada no denominador das taxas foi estimada por meio da parceria envolvendo a Ripsa e o Ministério da Saúde e validada pelo IBGE, para os municípios brasileiros, desagregadas por sexo e idade, para o período de 2000 a 2015.

### ***População de estudo***

Foram incluídos no estudo os óbitos de residentes de todas as RMs com mais de 1,5 milhão de habitantes em 2015, inclusive a Região Integrada de Desenvolvimento Econômico do Distrito Federal (RIDE DF e entorno).

A designação para região metropolitana, empregada genericamente neste trabalho, se baseia no conceito de grandes concentrações urbanas definido pelo IBGE. Nesse sentido, a terminologia RIDE se aplica basicamente aos aglomerados urbanos que integram mais de uma UF em sua composição (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICAS, 2015).

Além das regiões metropolitanas, também foi incluído o conjunto de municípios de 14 UFs envolvidas neste trabalho, à exceção daqueles que compõem a RM correlata, inclusive a capital. Esses municípios formaram 14 unidades geográficas distintas, servindo de comparação entre áreas densamente populosas e economicamente desenvolvidas, com regiões menos urbanizadas do território.

Dessa forma, o estado de São Paulo contou com quatro RMs avaliadas neste estudo: RM de Campinas, RM de São Paulo (capital), RM de Sorocaba e RM do Vale do Paraíba e Litoral Norte. Porém, somente os municípios da RM de São Paulo foram excluídos para reconstituir o interior do estado de São Paulo. Ou seja, o contraste esperado se deu entre a RM de São Paulo e os municípios do estado de São Paulo, fora a referida RM que inclui a capital do estado.

Como mencionado, a RIDE DF e entorno é formada por municípios do Distrito Federal, dos estados de Goiás e de Minas Gerais. Por isso, a unidade geográfica denominada RIDE DF e entorno foi analisada sem que houvesse uma unidade complementar correspondente a ela.

Por conseguinte, este estudo totalizou 33 unidades de análises. As RMs estão dispostas em ordem decrescente em termos de tamanho populacional, como segue: RM São Paulo, RM Rio de Janeiro, RM Belo Horizonte, RIDE Distrito Federal e Entorno, RM Porto Alegre, RM Fortaleza, RM Salvador, RM Recife, RM Curitiba, RM Campinas, RM Manaus, RM do Vale do Paraíba e Litoral Norte, RM Goiânia, RM Belém, RM Grande Vitória, RM de Sorocaba, RM Baixada Santista, RM Grande São Luís e RM Natal. As UFs fora RM, também em ordem decrescente de população, são: São Paulo exceto RM São Paulo, Minas Gerais exceto RM Belo Horizonte e colar metropolitano, Bahia exceto RM Salvador, Paraná exceto RM Curitiba, Rio Grande do Sul exceto RM Porto Alegre, Pará exceto RM Belém, Maranhão exceto RM Grande São Luís, Pernambuco exceto RM Recife, Ceará exceto RM Fortaleza, Rio de Janeiro exceto RM Rio de Janeiro, Goiás exceto RM Goiânia, Espírito Santo exceto RM Grande Vitória, Rio Grande do Norte exceto RM Natal e Amazonas exceto RM Manaus.

As regiões metropolitanas brasileiras variam ao longo do tempo, em termos de municípios que as compõem. No intuito de controlar e garantir a comparabilidade no tempo, procedeu-se com a criação de unidades geográficas minimamente comparáveis, com base na matriz de 409 municípios que compunham as 19 RMs em 31 de dezembro de 2015. Dessa maneira, as potenciais variações observadas nas séries temporais não seriam atribuídas às alterações na composição de municípios das RMs.

### ***Correção dos óbitos***

Tem-se observado em anos recentes aumento na qualidade das informações sobre mortalidade no país, bem como o reconhecimento por especialistas de que os óbitos por câncer costumam ser bem declarados (DOLL; PETO, 1981; FRANÇA *et al.*, 2014). Entretanto, problemas de acurácia na variável causa básica da declaração de óbito podem ocorrer. Por exemplo, o registro do sítio da metástase disseminada em vez da localização anatômica primária do tumor maligno concorre para a má classificação da causa básica, especialmente em regiões com capacidade diagnóstica limitada. Erros de codificação também são esperados. Esses problemas, portanto, devem ser levados em conta ao analisar estatísticas de câncer com base nas informações de mortalidade (LAURENTI; JORGE; GOTLIEB, 2008).

Altas proporções de óbitos por causas mal definidas e diagnósticos inespecíficos, estes denominados “códigos lixo ou *garbage*”, sinalizam problemas de acesso, assistência e capacidade diagnóstica dos serviços de saúde para a população. Mesmo com a redução observada nos últimos anos no total de óbitos cuja causa básica foi mal definida, a variabilidade na proporção desses óbitos entre, ou mesmo intrarregiões, estados e municípios é observada no Brasil (AZEVEDO SILVA *et al.*, 2011).

Em 2013, a título de exemplo, essa proporção foi menor do que 1% no Distrito Federal, enquanto no estado do Amazonas a proporção de causas mal definidas ficou em torno de 13% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A diferença verificada na proporção desses óbitos entre diferentes localidades pode alterar a real magnitude das taxas de mortalidade por causa específica e introduzir erros em análises e comparações.

Portanto, foram considerados óbitos por câncer de pulmão os códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde - Décima Revisão (CID-10): C33 e C34 relativos a brônquio, traqueia e pulmão. As informações sobre os óbitos bem como os dados demográficos foram obtidos no sítio do DATASUS para cada unidade geográfica, nos anos de 2000 a 2015.

A variável de desfecho neste estudo é a taxa de mortalidade por câncer de pulmão, padronizada pela população Brasil 2010, expressa pelo número de óbitos em indivíduos com 30 anos e mais anos de idade por cem mil habitantes, ocorridos entre 2000 e 2015, nas regiões estudadas.

O Brasil pode apresentar proporções elevadas de óbitos por causas mal definidas, variando segundo a localidade dos óbitos. Essas proporções refletem nos sistemas de informação ao comprometerem a fidedignidade das estatísticas de mortalidade por causa específica, além de apontarem as dificuldades de acesso e o comprometimento da qualidade de assistência recebida pela população (LAURENTI; MELLO JORGE; GOTLIEB, 2004).

Segundo dados do Ministério da Saúde, os óbitos por causas mal definidas correspondiam a 14,3% do total para o ano 2000, apresentando grande variabilidade entre os municípios e regiões, com proporções que variaram de 6,3% no Sul a 28,4% no Nordeste (FRANÇA *et al.*, 2014).

Assim, para a correção da causa básica do óbito foi realizado levantamento das estratégias e técnicas propostas na literatura sobre a fidedignidade da variável causa básica na declaração de óbito e naqueles sobre a redistribuição dos óbitos classificados como mal definidos ou como códigos inespecíficos, estes últimos denominado códigos garbage (códigos especificados adiante) (AZEVEDO SILVA *et al.*, 2011; LAURENTI; JORGE; GOTLIEB, 2008; MALTA; ABREU; MOURA; *et al.*, 2016; MATHERS *et al.*, 2005; SOARES FILHO; CORTEZ-ESCALANTE; FRANÇA, 2016).



Sabe-se que os registros de óbitos em capitais são de maior qualidade se comparados com o interior do estado e com municípios de regiões periféricas. Por isso, a correção foi aplicada às RMs, já que estas englobam não só o município polo, comumente capital de estado, mas também um conjunto de municípios periféricos. A correção proposta também foi empregada no conjunto de municípios do interior, complementar à principal RM daquele estado. Basicamente, dois grupos foram corrigidos para análise da evolução da mortalidade por câncer de pulmão: i) municípios das RMs e ii) municípios das UFs (estados) exceto a RM correspondente.

O processo de redistribuição e reclassificação dos óbitos mal definidos e inespecíficos para cálculo da taxa de mortalidade por câncer de pulmão foi realizada segundo estratégia metodológica utilizada pela OMS e os preceitos colocados por Azevedo Silva et al. (2016) ao considerar os aspectos da neoplasia maligna em questão, quanto à histologia e história clínica da doença. A propositura destes colaboradores foi sustentada pela realização de reuniões entre os autores e especialistas: pesquisadores, oncologistas e patologistas (AZEVEDO SILVA *et al.*, 2016).

Nessa etapa foram calculados fatores de correção seguindo a proposta de Matters et al. (2003) representada na fórmula:

$$\frac{\text{Total de óbitos} - \text{Óbitos por causas externas}}{\text{Total de óbitos} - \text{Óbitos por causas externas} - \text{Códigos inespecíficos/mal definidos}}$$

Após definição dos procedimentos metodológicos a serem seguidos na correção do banco, foram averiguadas as informações ignoradas sobre sexo e idade dos óbitos. Observou-se que a ocorrência de informações ignoradas não impactaria as taxas quando desagregadas por ano, grupo etário, sexo e local de residência. Dos 322.063 óbitos por câncer de pulmão registrados no SIM no período considerado, 182 (0,056%) não tinham informação para as variáveis sexo ou idade. Portanto, não houve necessidade de realizar a imputação desses óbitos, permitindo que se avançasse para as etapas seguintes.

Dando sequência à reclassificação dos óbitos, realizou-se a redistribuição proporcional das causas mal definidas, segundo sexo, unidade geográfica (RM e estado correspondente, exceto a RM) e grupo etário quinquenal a partir de 30 (30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80 e mais anos), para cálculo do fator de correção.

Foram consideradas como causas mal definidas: (i) capítulo XVIII da CID-10 (R00-R99): *Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte*; (ii) morte súbita de origem cardíaca (I46.1); (iii) parada cardíaca não especificada (I46.9); (iv) hipotensão não especificada (I95.9); (v) insuficiência respiratória aguda (J96.0); (vi) insuficiência respiratória não especificada (J96.9); e (vii) insuficiência respiratória do recém-nascido (P28.5).

Além da redistribuição das causas mal definidas foi feita, em etapas subsequentes, a redistribuição dos códigos-lixo ou *garbage* (NAGHAVI *et al.*, 2010) conforme Figura 1.

Destaca-se que os óbitos registrados com o código C80 na variável causa básica foram redistribuídos desconsiderando-se 5% desse total de óbitos, já que uma proporção das neoplasias malignas, em torno de 5%, será de natureza não especificada (PAVLIDIS; PENTHEROUDAKIS, 2012).

### ***Cálculo das taxas***

Após o processo de correção, foram calculadas inicialmente as taxas brutas anuais de mortalidade para todas as RMs, segundo sexo, grupo etário com 30 e mais anos e expressas por cem mil habitantes.

Em seguida, para aqueles estados cuja RM incluía a capital, foram calculadas as taxas para o resto do estado, fora a RM. Isto é, as taxas de 14 UFs foram computadas com fins de comparação.

As taxas brutas foram ajustadas por idade. A população-padrão adotada foi Brasil 2010 e utilizou como fonte a Projeção da População 2000-2030 do IBGE realizada em 2013 e atualizada em 2016 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2016). Optou-se pelo uso da população-padrão referente ao ano de 2010, por se tratar do último ano censitário ocorrido no Brasil. Portanto, com distribuição etária da população mais próxima da atual. Além disso, considerou-se a posição do ano 2010 relativamente centralizada com relação à série temporal de 16 anos analisada.

Com fins de comparação, foi calculada a razão das taxas de mortalidade por câncer de pulmão para cada ano, com a RM no numerador e a UF menos a RM da capital no denominador. Então, a evolução temporal da razão de taxas foi verificada em homens e mulheres.

### ***Análise de tendência temporal***

Para avaliar a tendência temporal da mortalidade por câncer de pulmão, por sexo, nas regiões geográficas selecionadas, foi ajustado um modelo de tendência linear definido por  $\mu_{t=\beta_0+\beta_1t}$  com erros autorregressivos de primeira ordem e parâmetros estimados pelo método de máxima verossimilhança gaussiana.

Além da tendência linear, foram calculados os Intervalos de Confiança (IC) de 95% para os coeficientes  $\beta_1$ . Valores positivos de  $\beta_1$  indicam inclinação crescente da reta, ao passo que os negativos, inclinação decrescente. Do mesmo modo, o grau de inclinação da reta de tendência varia segundo o valor de  $\beta_1$ .

Os termos de erro para regressão em séries temporais costumam ser correlacionados, necessitando, por isso, modelagem da autocorrelação (LATORRE; CARDOSO, 2001). Para satisfazer o modelo em questão, verificou-se as suposições sobre os resíduos quanto a sua distribuição normal, média zero, variância constante e independência. Então, realizou-se o ajuste do modelo para a série de resíduos  $\varepsilon_t$ , segundo  $\varepsilon_t = \phi_1 \varepsilon_{t-1} + \mu_t$ .

Todos os cálculos foram realizados com o *software* IBM SPSS *Statistics for Windows*, versão 22.

## RESULTADOS

O processo de correção dos óbitos por câncer de pulmão com 30 e mais anos de idade registrados no SIM resultou no aumento de 4.269 óbitos, aproximadamente 29%, no ano 2000 e 3.377, em torno de 13%, no último ano da série (2015). As causas mal definidas representaram o principal grupo responsável pelo incremento dos óbitos por câncer de pulmão verificado no fim do processo de correção, variando de 7% a 21%. Ao longo desse período, a qualidade no registro da causa básica do óbito melhorou nas unidades geográficas investigadas, com redução gradual no percentual de óbitos corrigidos, como pode ser observado por meio do fator de correção total (Apêndice A).

As taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pulmão na faixa etária considerada neste estudo foram maiores em homens do que em mulheres para os 16 anos avaliados. No primeiro ano da série, as taxas em homens variaram de 4,9 por cem mil no estado do Maranhão fora a RM de São Luís a 109,6 por cem mil na RM de Porto Alegre. Ainda no ano 2000, nove das dez maiores taxas em homens foram observadas em unidades geográficas referente a regiões metropolitanas. A exceção ficou com o interior do Rio Grande do Sul (fora a RM de Porto Alegre) que ocupou a segunda posição, como se observa em ordem decrescente: RM Porto Alegre (109,6); Rio Grande do Sul exceto RM Porto Alegre (95,5); RM Rio de Janeiro (68,4); RM São Paulo (64,0); RM Manaus (60,6); RM Recife (56,3); RM Campinas (55,4); RM Grande Vitória (54,7); RM Baixada Santista (54,3); RM Curitiba (53,9) (Tabela 1).

Em 2015, o risco variou de 16,3 por cem mil habitantes no estado da Bahia fora a RM de Salvador a 74,3 por cem mil na RM de Porto Alegre. Neste ano, notou-se mesmo padrão observado em 2000 quanto ao ordenamento da magnitude das taxas em homens por unidade de análise. Nove das dez primeiras posições também foram ocupadas por regiões metropolitanas, classificados em ordem decrescente, como observado na sequência: RM Porto Alegre (74,3); Rio Grande do Sul exceto RM Porto Alegre (64,3); RM Manaus (45,1); RM Goiânia (44,3); RM Fortaleza (44,0); RM Grande São Luís (42,3); RM Recife (40,7); RM Grande Vitória (40,0); RM São Paulo (38,5); RM Curitiba (38,5) (Tabela 1).

Nas mulheres, a taxa padronizada de mortalidade por câncer de pulmão por 100.000 habitantes em 2000 variou de 2,1 no estado do Maranhão fora a RM de São Luís a 31,4 na RM de Porto Alegre. Em 2015, variou de 9,8/100.000 no estado da Bahia fora RM de Salvador a 36,1/100.000 na RM de Porto Alegre (Tabela 2).

Ainda em relação às mulheres, observou-se que das dez unidades de análise com as maiores taxas em 2000, 3 foram no interior de estado: Rio Grande do Sul (26,7), Paraná (21,8) e do Goiás (21,6). As outras 7 foram notadas nas RMs a seguir: RM Porto Alegre (31,4); RM Manaus (27,0); RM Curitiba (26,2); RM Goiânia (24,1); RM São Paulo (22,2); RM Rio de Janeiro (21,5); RM Baixada Santista (19,8) (Tabela 2).

Das dez maiores taxas em mulheres no ano 2015, oito foram observadas em regiões metropolitanas e duas nos estados do Rio Grande do Sul (30,4) e do Paraná (23,2), fora as respectivas regiões metropolitanas das capitais desses estados. As dez maiores taxas em mulheres variaram de 22,8 na RM de São Luís a 36,1 na RM de Porto Alegre, em 2015 (Tabela 2).

A Tabela 3 mostra a evolução temporal da razão de taxas de mortalidade entre RM e UF exceto a RM da capital ao longo dos anos. Nela, observa-se que as taxas nas RMs podem ser até 6,90 vezes maiores do que as taxas registradas no interior da UF correspondente.

Variando de 3,14 na RM Recife/Pernambuco a 6,90 na RM de Belém em relação ao restante do Pará em 2001, todas as razões acima de 3 foram observadas no Norte e Nordeste do país. De outro lado, observa-se que este contraste é menos pronunciado nas demais regiões do país, sendo que as taxas de mortalidade da RM de Curitiba nos anos 2006 e 2012 foram inferiores ao observado no interior do Paraná. A série histórica da razão de taxas sugere que a diferença observada entre RM e interior do estado tende a diminuir ao longo do tempo (Tabela 3). Os Apêndices B e C apresentam a evolução temporal da razão de taxas RM/interior da UF segundo sexo.

Na análise de tendência linear da mortalidade total por câncer de pulmão no período estudado, verificou-se tendência de aumento significativo em nove unidades geográficas, incluindo uma região metropolitana: RM de Fortaleza ( $\beta_1 = 0,61$ ; IC95% = 0,46, 0,76). As outras oito unidades que apresentaram tendência significativamente crescente para o período compreendem o interior de estados das regiões Norte e Nordeste do país e de Minas Gerais ( $\beta_1 = 0,17$ ; IC95% = 0,12, 0,21) (Figura 1).

Contrariamente, em 18 unidades geográficas verificou-se tendência de queda na mortalidade total por câncer de pulmão. Decréscimo mais discreto foi observado na RM de Salvador ( $\beta_1 = -0,25$ ; IC95% = -0,37, -0,13) e mais acentuado na RM de Porto Alegre ( $\beta_1 = -0,83$ ; IC95% = -0,75, -0,91). Entre estas, quatro não eram regiões metropolitanas e correspondiam a municípios do interior das regiões Sul e Sudeste (Paraná, Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul) (Figura 1).

O padrão de queda na mortalidade por câncer de pulmão predominou entre homens, com declínio sutil observado na RM de Recife ( $\beta_1 = -0,63$ ; IC95% = -1,02, -0,24) e mais acentuado na RM de Porto Alegre ( $\beta_1 = -2,55$ ; IC95% = -2,79, -2,31). Contudo, tendência de aumento foi observada em oito unidades geográficas das regiões Norte e Nordeste do Brasil e, discretamente, em Minas Gerais ( $\beta_1 = 0,09$ ; IC95% = 0,01, 0,17). Tendência não significativa foi notada nas RMs de São Luís, Natal e Goiânia, assim como nos estados do Goiás e Espírito Santo (Figura 2).

Notadamente, em mulheres prevaleceu tendência de crescimento da mortalidade, sendo observada em 20 das 33 unidades analisadas. Os maiores coeficientes foram verificados na região Nordeste, com destaque para o estado do Ceará ( $\beta_1 = 0,86$ ; IC95% = 0,79, 0,92), seguido de sua RM de Fortaleza ( $\beta_1 = 0,78$ ; IC95% = 0,59, 0,96) (Figura 4). Incremento menos expressivo foi observado no estado do Rio de Janeiro ( $\beta_1 = 0,20$ ; IC95% = 0,12, 0,28) (Figura 3). Para mais resultados da análise de tendência vide Apêndice D.

## DISCUSSÃO

A tendência temporal de mortalidade por câncer de pulmão na população masculina de 30 e mais anos de 33 unidades geográficas brasileiras selecionadas entre 2000 e 2015 foi declinante em 15 das 19 RMs analisadas. Ao mesmo tempo, verificou-se aumento estatisticamente significativo nos municípios fora da RM (municípios do interior) em 9 das 14 UFs analisadas. Esta tendência crescente predominou nas regiões Norte e Nordeste. Já entre as mulheres, foi observado aumento na mortalidade em 20 unidades analisadas, sendo 8 RMs (Fortaleza, Natal, Porto Alegre, Baixada Santista, Grande São Luís, Recife, Goiânia, Vale do Paraíba e Litoral Norte). Nas 13 unidades geográficas restantes verificou-se situação de estabilidade.

Estima-se que câncer de pulmão represente 2,32% de todos os óbitos ocorridos no Brasil em 2016, sendo a principal causa de morte por neoplasias malignas no país (FITZMAURICE *et al.*, 2017). Acredita-se que sua carga de mortalidade seja mais elevada em países como o Brasil do que em países de alta renda em razão das barreiras de acesso a serviços de saúde (FERLAY *et al.*, 2014; GOSS *et al.*, 2013).

O aumento do número de óbitos ao longo do tempo, contudo, pode ser parcialmente atribuído ao crescimento e envelhecimento da população. Guerra *et al.* (2017) observaram queda de 12% na taxa de mortalidade por câncer de pulmão entre 1990 e 2015. Mesmo assim, a taxa de mortalidade por câncer de pulmão foi a segunda maior entre as neoplasias malignas no sexo masculino. Em mulheres, ascensão expressiva de 20,7% na taxa foi descrito entre os anos de 1990 e 2015, representando a segunda maior causa de morte por neoplasias em mulheres (GUERRA *et al.*, 2017)

O aumento da mortalidade por câncer de pulmão em homens residentes de capitais do Nordeste e queda, a partir de meados dos anos 1990, nas demais capitais brasileiras já foram relatadas anteriormente (AZEVEDO E SILVA *et al.*, 2008), além de comportamentos distintos das taxas de municípios do interior e das capitais (AZEVEDO SILVA *et al.*, 2011). A ratificação de um padrão desfavorável e evidências de contraste geográfico na mortalidade por câncer de pulmão implica em maior esforço da vigilância em saúde para garantir que programas de controle dos fatores de risco alcancem igualmente toda população, impactando positivamente na mortalidade.

O presente estudo verificou que os municípios do interior dos estados do Norte e Nordeste foram os que, de fato, apresentaram tendência de aumento. Entre as regiões metropolitanas, a de Fortaleza foi a única que apresentou evolução crescente. As demais RMs das regiões Norte e Nordeste tiveram tendência declinante ou estável no mesmo período. Tal fato pode sugerir que a epidemia de tabagismo possa ter ocorrido mais tardiamente nas regiões Norte e Nordeste em comparação com o restante do Brasil.

Os padrões de tendência observados em RMs neste estudo foram próximos daqueles descritos por Azevedo Silva et al. (2011) para as capitais brasileiras, segundo sexo e grandes regiões. Ao comparar os achados de ambos, parece razoável concluir que as capitais, em detrimento dos municípios periféricos, têm influência importante sobre o padrão de mortalidade por câncer de pulmão observado nas RMs cujo polo urbano é formado pela capital da UF.

O contraste entre RMs e municípios do interior das UFs foi perceptível tanto para magnitude das taxas, quanto para a tendência de mortalidade em homens. Apenas quatro dentre 14 unidades geográficas formadas por municípios do interior das UFs apresentaram tendência favorável na mortalidade (interior do Paraná e Rio Grande do Sul e interior dos estados do Rio de Janeiro e de São Paulo).

É possível que o acesso a serviços de saúde para diagnóstico, tratamento do câncer e a influência dos programas de controle do tabagismo seja desigual não só entre regiões do país, mas dentro da mesma UF. De maneira geral, populações residentes de áreas mais desenvolvidas socioeconomicamente tendem a ter facilidade de acesso a recursos de saúde para prevenção e tratamento do câncer que nem sempre estão disponíveis a populações interioranas, periféricas e menos favorecidas (AZEVEDO SILVA *et al.*, 2014).

Por outro lado, observa-se que países e regiões com rendas média a alta e índice de desenvolvimento humano (IDH) elevado apresentam taxas mais elevadas de mortalidade por câncer de pulmão se comparados com países mais pobres. O efeito de “ocidentalização” observado nestas localidades estaria relacionado a maiores índices de tabagismo e poluição do ar (WONG *et al.*, 2017). Similarmente, taxas mais elevadas de mortalidade por câncer de pulmão são referidas em áreas urbanas se comparadas com áreas rurais da China (CHEN *et al.*, 2015; SHE *et al.*, 2013).



O contraste observado no perfil de mortalidade por câncer de pulmão entre RMs (taxas de mortalidade mais elevadas) e interior das UFs, (menores taxas de mortalidade) deve ser visto com cautela pois diferenças na prevalência de tabagismo e nos níveis de contaminação do ar entre RM e interior podem explicar, em parte, este contraste. Por outro lado, as RMs tendem a ter o sistema de notificação de mortalidade mais estruturado e robusto do que o de municípios do interior, o que leva à subestimação de taxas no interior.

A tendência ao aumento da mortalidade por câncer de pulmão entre mulheres, mais fortemente observada no interior de estados do Nordeste reforçam a evidência de que a epidemiologia desta neoplasia maligna tem características distintas entre os sexos, sob influência de fatores hormonais, genéticos e ambientais, por exemplo (BARRERA-RODRIGUEZ; MORALES-FUENTES, 2012; PLANCHARD *et al.*, 2009). A queda na mortalidade por câncer de pulmão em homens e o aumento ou estabilidade em mulheres configuram um padrão que tem ocorrido não só no Brasil, mas em diferentes partes do mundo e estaria relacionado principalmente ao aumento do tabagismo nas mulheres em anos mais recentes (AZEVEDO SILVA *et al.*, 2008; TORRE *et al.*, 2015).

Calcula-se que só 15% dos fumantes desenvolverão câncer de pulmão. Porém, de 85% a 90% dos casos são causados pelo tabagismo (SHOPLAND; EYRE; PECHACEK, 1991; SPITZ *et al.*, 2003). Considerado o principal fator de risco para câncer de pulmão, o tabagismo tem sido enfrentado no Brasil desde a década de 1980 com bons resultados. Pautado em metas de redução das doenças crônicas não transmissíveis e da prevalência do tabagismo, medidas regulatórias e políticas de controle do tabagismo tem intensificado no país desde os anos 2000 (LEVY; ALMEIDA; SZKLO, 2012; MALTA *et al.*, 2014; MALTA; SILVA JR, 2013). Estima-se que o tabagismo seja responsável por aproximadamente 65% das mortes por câncer de pulmão em homens e 25% em mulheres nos países com IDH alto ou médio como o Brasil (EZZATI; LOPEZ, 2003; JHA *et al.*, 2013).

O longo período de latência, de aproximadamente 30 anos, compreendido entre exposição ao tabaco e seus derivados e ocorrência com subsequente morte por câncer de pulmão, faz com que o impacto causado pelo declínio na prevalência do tabagismo sobre a mortalidade seja tardio (THUN *et al.*, 2012).

Dados de inquéritos nacionais que levaram em conta a proporção de fumantes atuais de tabaco com 18 anos ou mais anos mostraram que, entre 1989 e 2003, essa proporção registrou variação percentual negativa de 37,4% em homens contra 31,9% em mulheres. De 2003 a 2013, contudo, a queda na prevalência de tabagismo foi mais pronunciada em mulheres (-40,2%) do que em homens (-30,3%) (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015).

Dessa maneira, a epidemia de tabagismo no Brasil ocorrida primeiramente em homens, com queda a partir dos anos 1980, e posteriormente em mulheres, iniciada por volta da década de 1970, pode responder por parte das diferenças observadas na tendência de mortalidade entre os sexos (AZEVEDO SILVA, 2012; NG *et al.*, 2014).

A expansão do tabagismo no Brasil variou em função da região geográfica, passando por um processo de interiorização a partir das capitais, destacadamente em mulheres. Especula-se, por isso, que a tendência de mortalidade em mulheres seguirá crescente nos próximos anos, tanto nas capitais e regiões mais urbanizadas, quanto no interior do Brasil.

De todas as RMs, a de Fortaleza foi a única a apresentar incremento estatisticamente significativo tanto nas taxas de mortalidade geral, quanto em homens e mulheres separadamente. Em linhas gerais, nas RMs do Nordeste foram encontrados valores mais elevados para os coeficientes angulares de tendência do que nas demais RMs do país. Já as taxas, que eram menores para aquelas RMs no início do período, alcançaram ou superaram o patamar de RMs de Sul e Sudeste. Nas RMs de Porto Alegre, São Paulo e Rio de Janeiro onde as taxas eram elevadas foi verificada queda importante em homens, mas não em mulheres.

Embora as taxas de mortalidade por câncer de pulmão sejam, em geral, menores fora das RMs, o interior das UFs não apresentou o mesmo padrão de tendência verificado para as RMs. Com as maiores taxas de mortalidade do interior dos estados analisados, Paraná, Rio de Janeiro, São Paulo e Rio Grande do Sul, foram os únicos que apresentaram redução na mortalidade. Entretanto, este declínio foi percebido somente em homens.

As ações para redução da mortalidade por câncer de pulmão no país permanecem centradas na prevenção do tabagismo. Os resultados deste estudo indicam a necessidade de implementação ou reforço das estratégias de controle do tabagismo nas regiões menos desenvolvidas e interior do país, com foco e atenção diferenciada para mulheres.

Ao analisar o comportamento da mortalidade por câncer de pulmão, os níveis socioeconômicos de uma população devem ser levados em conta. Países mais ricos e desenvolvidos apresentam maiores taxas em comparação com os mais pobres. O referido contraste pode ser presumido ao comparar RMs e sua contraparte, municípios do interior, ou mesmo estados por grandes regiões do país. Assim, as maiores taxas foram observadas nas RMs em comparação com o interior de seus estados e, do mesmo modo, nas regiões Sul e Sudeste em relação aos estados do Norte e Nordeste.

A desigualdade por regiões parece afetar não apenas a magnitude das taxas, mas também a sobrevida no Brasil. Diferenças geográficas de até duas vezes na sobrevida, sem ajuste por tipo histológico, foram reportadas para o Brasil (CHENG *et al.*, 2016).

Uma limitação deste estudo é inerente ao uso de dados secundários. Contudo, para melhorar a qualidade da informação optamos por fazer a correção dos óbitos por causa básica. Com isso, aumentou-se a confiabilidade na causa da morte sem incorrer em superestimação dos casos. Logo, fica pouco provável que a tendência de aumento observada em mulheres decorra do aprimoramento da qualidade dos registros de óbito observada ao longo dos anos, posto que não haveria motivo para justificar a melhoria desigual dos dados entre homens e mulheres.

Em que pese a perspectiva futura de identificação de mais biomarcadores moleculares, o desenvolvimento de novas drogas de terapia alvo e tecnologias para diagnóstico e tratamento do câncer, existe uma imposição de aumento dos custos sobre os sistemas de saúde que nem sempre são viáveis ou estão disponíveis para toda a população. Em face disso, presume-se que os avanços citados ou melhora da sobrevida levarão um tempo para impactar a tendência de mortalidade por câncer de pulmão.

Em conclusão, as tendências observadas neste estudo mostram que no período analisado houve incremento das taxas de mortalidade por câncer de pulmão em mulheres, com velocidade mais expressiva em municípios afastados dos grandes centros urbanos e capitais dos estados. Em homens a tendência de queda predominou nas regiões metropolitanas, contudo regiões interioranas do Norte e Nordeste ainda mostram tendência de aumento.

Tais achados indicam que não existe um mesmo padrão em todo o país e a dinâmica da mortalidade por este tipo de câncer é complexa devendo considerar não só fatores de risco conhecidos como também questões ambientais e culturais que devem interferir nesta dinâmica.

## REFERÊNCIAS

- AZEVEDO SILVA, G. et al. Acesso à detecção precoce do câncer de mama no Sistema Único de Saúde: uma análise a partir dos dados do Sistema de Informações em Saúde. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 30, n. 7, p. 1537–1550, 2014.
- AZEVEDO SILVA, G. Câncer de pulmão e as tendências atuais do tabagismo no Brasil. *Cad. Saúde Pública*, v. 28, n. 9, p. 1620–1621, 2012.
- AZEVEDO SILVA, G. et al. Cancer mortality trends in Brazilian state capitals and other municipalities between 1980 and 2006. *Revista de Saúde Pública*, v. 45, n. 6, p. 1009–18, 14 dez. 2011.
- AZEVEDO SILVA, G. et al. Diferenças de gênero na tendência de mortalidade por câncer de pulmão nas macrorregiões brasileiras. *Rev Bras Epidemiol*, v. 11, n. 3, p. 411–19, 2008.
- AZEVEDO SILVA, G. et al. *Relatório da Pesquisa*. Estimativas de câncer para o Brasil em 2020 com base em dados corrigidos de óbito. Rio de Janeiro, 2016.
- BARRERA-RODRIGUEZ, R.; MORALES-FUENTES, J. LCTT 37319 Female lung cancer. A unique entity. *Lung Cancer: Targets and Therapy*, v. 3, p. 79–89, dez. 2012.
- CHATENOUD, L. et al. Trends in cancer mortality in Brazil, 1980-2004. *European journal of cancer prevention. The official journal of the European Cancer Prevention Organization (ECP)*, v. 19, n. 2, p. 79–86, 2010.
- CHATENOUD, L. et al. Trends in mortality from major cancers in the Americas: 1980–2010. *Annals of Oncology*, v. 25, p. 1843–1853, 2014.
- CHEN, W. et al. Epidemiology of lung cancer in China. *Thoracic Cancer*, v. 6, n. 2, p. 209–215, mar. 2015.
- CHENG, T. Y. D. et al. The international epidemiology of lung cancer: Latest trends, disparities, and tumor characteristics. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 11, n. 10, p. 1653–1671, 2016.
- DE GROOT, P.; MUNDEN, R. F. Lung Cancer Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Radiologic Clinics of North America*. Set. 2012
- DOLL, R.; PETO, R. The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 66, n. 6, p. 1192–1308, 1981.
- EZZATI, M.; LOPEZ, A. D. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*, v. 362, n. 9387, p. 847–852, set. 2003.

- FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, v. 136, n. 5, p. E359–E386, 1 mar. 2015.
- FITZMAURICE, 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 Global Burden. *JAMA Oncology*, v. 3, n. 4, p. 524–548, 1 abr. 2017.
- FONSECA, A. A.; RÊGO, M. A. V. Tendência da mortalidade por câncer de pulmão na cidade de Salvador e no Estado da Bahia, Brasil, 1980 a 2010. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 59, n. 2, p. 175–183, 2013.
- FRANCA, E. et al. Ill-defined causes of death in Brazil: A redistribution method based on the investigation of such causes. *Revista de Saúde Pública*, v. 48, n. 4, p. 671–681, 2014.
- GOSS, P. E. et al. The Lancet Oncology Commission Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncology*, v. 14, p. 391–436, 2013.
- GUERRA, M. R. et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 20, n. Suppl 1, p. 102–115, 2017.
- GUERRA, M. R.; GALLO, C. V. DE; MENDONÇA, G. A. E. S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 51, n. 3, p. 227–234, 2005.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e idade: 2000-2030: IBGE, 2016.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICAS. Arranjos populacionais e concentrações urbanas no Brasil. Rio de Janeiro: 2015.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. OBSERVATÓRIO DA POLÍTICA NACIONAL DE CONTROLE DO TABACO. Comissão Nacional para o Controle do Uso do Tabaco. Prevalência de tabagismo, 2015. Disponível em : [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/observatorio\\_controle\\_tabaco/site/home/dados\\_numeros/prevalencia-de-tabagismo](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/observatorio_controle_tabaco/site/home/dados_numeros/prevalencia-de-tabagismo). Acesso em dez. 2015.
- JHA, P. et al. 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. *New England Journal of Medicine*, v. 368, n. 4, p. 341–350, 24 jan. 2013.
- LATORRE, M. R. D. O.; CARDOSO, M. R. A. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Rev. Bras. Epidemiol*, v. 4, n. 3, p. 145–152, 2001.
- LAURENTI, R.; JORGE, M. H. P. DE M.; GOTLIEB, S. L. D. Mortalidade segundo causas: considerações sobre a fidedignidade dos dados. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 23, n. 5, p. 349–356, 2008.

LAURENTI, R.; MELLO JORGE, M. H. P. DE; GOTLIEB, S. L. D. A confiabilidade dos dados de mortalidade e morbidade por doenças crônicas não-transmissíveis. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 9, n. 4, p. 909–920, 2004.

LEVY, D.; DE ALMEIDA, L. M.; SZKLO, A. The Brazil SimSmoke Policy Simulation Model: The Effect of Strong Tobacco Control Policies on Smoking Prevalence and Smoking-Attributable Deaths in a Middle Income Nation. *PLoS Medicine*, 2012.

MACIEL, M. DAS G. G.; FERREIRA, L. O. C.; RODRIGUES, C. S. Tendência da mortalidade por câncer de pulmão em mesorregiões de Pernambuco entre 1996 e 2005. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 20, n. 2, p. 173–181, jun. 2011.

MALTA, D. C. et al. A implementação das prioridades da Política Nacional de Promoção da Saúde, um balanço, 2006 a 2014. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, n. 11, p. 4301–4312, nov. 2014.

MALTA, D. C.; ABREU, D. M. X. DE; LENILDO DE MOURA; et al. Tendência das taxas de mortalidade de câncer de pulmão corrigidas no Brasil e regiões. *Rev. Saúde Pública*, v. 50, n. 33, p. 1–10, 2016.

MALTA, D. C.; ABREU, D. M. X. DE; MOURA, L. DE; et al. Tendência das taxas de mortalidade de câncer de pulmão corrigidas no Brasil e regiões. *Rev. Saúde Pública*, v. 50, n. 33, p. 1–10, 2016.

MALTA, D. C. et al. Tendência de mortalidade do câncer de pulmão, traquéia e brônquios no Brasil, 1980-2003. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, n. 5, p. 536–543, 2007.

MALTA, D. C.; SILVA JR, J. B. DA. O Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil e a definição das metas globais para o enfrentamento dessas doenças até 2025: uma revisão. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 22, n. 1, p. 151–164, mar. 2013.

MALVEZZI, M. et al. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. *Annals of Oncology*, v. 29, n. 4, p. 1016–1022, 1 abr. 2018.

MATHERS, C. D. et al. Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 83, n. 3, p. 171–177, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Sistema de Informações sobre Mortalidade. Brasília: DATASUS. 2017

MONTEIRO, G. T. R.; KOIFMAN, R. J.; KOIFMAN, S. Confiabilidade e validade dos atestados de óbito por neoplasias. I. Confiabilidade da codificação para o conjunto das neoplasias no Estado do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 13, n. Supl 1, p. S39–S52, 1997.

NAGHAVI, M. et al. Algorithms for enhancing public health utility of national causes of death data. *Population Health Metrics*, v. 8, n. 9, 2010.

NG, M. et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA*, v. 311, n. 2, p. 183–192, 8 jan. 2014.

PAVLIDIS, N.; PENTHEROUDAKIS, G. Cancer of unknown primary site. *The Lancet*, v. 379, n. 9824, p. 1428–1435, abr. 2012.

PLANCHARD, D. et al. Differential Expression of Biomarkers in Men and Women. *Seminars in Oncology*, v. 36, n. 6, p. 553–565, dez. 2009.

SHE, J. et al. Lung cancer in China: Challenges and interventions. *Chest*, v. 143, n. 4, p. 1117–1126, abr. 2013.

SHEN, X.; WANG, L.; ZHU, L. Spatial Analysis of Regional Factors and Lung Cancer Mortality in China, 1973–2013. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, v. 26, n. 4, p. 569–577, abr. 2017.

SHOPLAND, D. R.; EYRE, H. J.; PECHACEK, T. F. Smoking - Attributable Cancer Mortality in 1991: Is Lung Cancer Now the Leading Cause of Death Among Smokers in the United States. *J. Nat. Cancer Inst.*, v. 83, n. 2, p. 1142–1148, jul. 1991.

SOARES FILHO, A. M.; CORTEZ-ESCALANTE, J. J.; FRANÇA, E. Revisão dos métodos de correção de óbitos e dimensões de qualidade da causa básica por acidentes e violências no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 21, n. 12, p. 3803–3818, 2016.

SPITZ, M. R. et al. Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and repair. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. A publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, v. 12, n. 8, p. 689–98, 1 jul. 2003.

THUN, M. et al. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tobacco Control*, v. 21, n. 2, p. 96–101, 16 mar. 2012.

TORRE, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 65, n. 2, p. 87–108, 1 mar. 2015.

WONG, M. C. S. et al. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 14300, 2017.



## TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 - Taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pulmão após correção dos óbitos em homens segundo unidade de análise, 2000-2015

Unidade geográfica (região metropolitana e UF correspondente)	Taxa de mortalidade padronizada, por cem mil habitantes#															
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Amazonas exceto RM Manaus	17,7	16	13,1	11,9	19,3	14,4	13,6	22,6	19,4	16,7	17,4	19,9	19,3	20,9	29	21,4
RM Manaus	60,6	53,2	62,9	56,7	57,2	57,9	45,3	45	55,5	51,3	38,3	52,5	55,4	45,8	47,5	45,1
Bahia exceto RM Salvador	8,4	11,7	9,4	10,1	10,7	11,1	13,6	14,4	14,4	15,4	13,8	14	15,4	14,8	15,9	16,3
RM Salvador	45	47,4	43,4	45,3	41,4	44,6	39,8	43,6	39,2	44,3	40,2	40	33,9	33,9	37,4	35,6
Ceará exceto RM Fortaleza	12,5	14,8	15,7	19	17,1	19,8	19,5	22,8	19,9	19,6	23,7	24,6	21,9	25,2	25,1	26
RM Fortaleza	34,9	34,5	38,8	38,3	37,2	44	38,3	41,2	41,8	44,5	36,5	44,3	49,6	34,7	42,9	44
Espírito Santo exceto RM Grande Vitória	30	29,3	34,8	32,2	36,6	39,6	34	32,5	28,1	33,1	32,9	29,3	30,1	33	25,3	29,2
RM Grande Vitória	54,7	51,2	62,6	45,2	54,6	49,4	49,6	44,5	44,8	43,8	45,7	45,4	41	47,2	41,3	40
Goiás exceto RM Goiânia	28,8	36,1	26,5	28	34,8	34,1	28,8	32,8	29,4	30,5	31,4	28,8	32,4	35	35,6	32,9
RM Goiânia	38,4	42,8	51,1	44	48,4	40,5	37,1	46,4	46,1	41	41	45,3	44,8	46,6	44	44,3
Maranhão exceto RM Grande São Luís	4,9	5,9	3,3	8,6	6,9	12,8	11,7	12	16	15,9	17	14,1	15,3	17,4	17,7	20,4
RM Grande São Luís	31,1	42,1	30,7	42,9	39,3	37,7	31,1	35,4	35,6	41,3	35,4	27,8	35,6	45,9	39,9	42,3
Minas Gerais exceto RM Belo Horizonte	26,2	26,7	28,3	26,9	27,9	27,2	27,2	26,9	25,8	26,8	29,1	27,6	29,5	27,3	29,1	26,9
RM Belo Horizonte	40,7	44,4	42,5	39	35,1	40,6	38,5	38,2	36,5	33,8	33,4	31,5	30,6	33,1	32,1	32,6
Pará exceto RM Belém	7,2	8	6,4	10,7	9,3	8,5	13,6	15,9	18,2	18,1	16,3	14,5	13,2	17,1	17,5	21,2
RM Belém	45,8	64,2	46,7	54,2	46,6	53,8	43,5	39,9	52	37,7	37,2	41,8	47,1	35,9	40	34,3
Paraná exceto RM Curitiba	48	48,4	46	45,4	46	45,7	46,5	46,6	41,5	43,1	43,8	40,2	39,2	39,8	39,2	38,1
RM Curitiba	53,9	56,7	58,3	61,5	54,1	45,9	43,4	44,8	47,1	45,9	45,5	44,9	40,2	44,1	41,4	38,5
Pernambuco exceto RM Recife	12,5	11,8	13,1	14,3	16,5	19,1	18,2	17,8	21,4	19,9	20,4	20,3	21,6	25,4	23,2	23,3
RM Recife	56,3	47,5	48,5	42,2	49	46,4	48,3	43,9	42,4	33,8	44,7	43,9	43,4	43,9	42,5	40,7
Rio de Janeiro exceto RM Rio de Janeiro	50,6	46,9	47,1	47,1	45,5	43,1	42,8	44,6	41,3	39,2	38,5	37,3	38,7	40,4	35,6	36,4
RM Rio de Janeiro	68,4	65,7	66,2	59,7	65,1	56,2	53,9	52,4	51,6	48,3	49,6	45,3	44,9	42,2	38,5	37,2
Rio Grande do Norte exceto RM Natal	6,8	9,1	13,6	14,6	22	25,1	21,1	19,6	22,9	22,9	16,7	24,9	24,2	20,9	25,6	25,7
RM Natal	26,4	22,5	32,2	39,1	47,7	44,4	30,8	34	35,8	29,3	35,3	29,9	28	37,2	32,2	32,2
Rio Grande do Sul exceto RM Porto Alegre	95,5	87,8	89,1	90,5	88	88,9	78,5	80,6	79,7	72,1	74,2	68,6	70,1	67,7	66,7	64,3
RM Porto Alegre	109,6	105,2	102,1	102	105,5	92,6	93,8	91,8	90,2	89,6	86,1	81,4	75	76,9	69,8	74,3
São Paulo exceto RM São Paulo	49	49,2	50,3	49,3	46,4	44,9	42,7	41,2	42,8	40,3	37,6	37,8	38,4	37,2	36,3	35,5
RM São Paulo	64	62,1	60,8	60,2	55,9	50,8	49,6	49	47,2	46,9	43,5	42,1	41,5	41,6	38,1	38,5
RIDE - Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno*	47,9	49,5	40,3	37,6	39,6	48,2	40,3	41,1	35,2	38	42,4	31,6	37	38,5	32,9	32
RM Baixada Santista*	54,3	62,4	67,8	57,2	60,2	55,7	52	54	50,7	47,6	47	46,6	42,1	45,6	44,6	38,3
RM Campinas*	55,4	48,1	44,3	54,7	55,6	50,3	39,6	39,8	43,9	46,4	40,4	35,7	34,1	37,8	37,5	34,5
RM de Sorocaba*	48,8	45,7	49,2	45,5	47,2	49,5	38,1	38,9	42,2	36,3	38	33,1	34,1	35,4	34,6	29,5
RM do Vale do Paraíba e Litoral Norte*	47,7	48,3	42,3	45,9	39,9	38,3	39,6	40,6	32,1	39,4	31,8	30	27,4	31,7	33	32,9

\* Região metropolitana sem unidade geográfica complementar

# Gradação de cores segundo a magnitude das taxas. Classificação do maior (matiz escura) para o menor (matiz clara).

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 2 - Taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pulmão após correção dos óbitos em mulheres segundo unidade de análise, 2000-2015

Unidade geográfica (região metropolitana e UF correspondente)	Taxa de mortalidade padronizada, por cem mil habitantes <sup>#</sup>															
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Amazonas exceto RM Manaus	7,8	9	6,5	7,7	3,1	11,3	8,2	7,5	7,4	8,2	10,4	7,4	11,5	11,2	13,6	11,1
RM Manaus	27	29,6	25,5	27,3	28,2	28	30,4	27,9	29,9	25,2	20,4	27,6	28,9	30,2	24,6	28,2
Bahia exceto RM Salvador	4,1	4,5	5,8	5,3	5,3	5,3	7,6	5,6	7,8	8,3	7,4	8,7	8,7	9,4	9,9	9,8
RM Salvador	16,1	12,4	18,6	17,9	17,2	18,2	16,9	15,6	16,2	18,5	17,4	18,6	17	16,1	20,1	16,8
Ceará exceto RM Fortaleza	7,5	9,2	9,6	10,1	12	11,4	13,2	12,8	14,8	15,6	18,7	15,9	18,7	17,5	19,9	21,7
RM Fortaleza	16,8	18,8	18,6	19,8	15,3	21,8	21,1	25,1	24,5	24,1	23,8	24,4	27,6	30,5	25,4	27,2
Espírito Santo exceto RM Grande Vitória	11	11,3	11,2	15,6	13,5	14,6	13,4	11,8	12,5	14,6	15	16	14,9	15,2	13,9	15,3
RM Grande Vitória	17,5	21,6	19	24	21,9	18,4	18,7	22	19,5	21,2	17,4	17,8	17,7	21,2	20,4	16,6
Goiás exceto RM Goiânia	21,6	20,3	17,6	18,4	20,8	18,7	19	19,2	18,7	21,4	17,9	18,1	22	21,4	22,5	22
RM Goiânia	24,1	20,3	25,1	19,9	27,1	17,4	21,9	23,9	21,4	22,8	23,4	23,2	26,8	22,2	29,9	24
Maranhão exceto RM Grande São Luís	2,1	2,4	4,2	3,4	3,9	5,7	6,1	7	8,3	8,9	9,1	9,7	9,6	9,3	11,3	12,2
RM Grande São Luís	11,1	18,4	16,4	11,9	16,1	15,3	13,7	17,7	11	16,2	15,4	13,1	17	20,3	17,2	22,8
Minas Gerais exceto RM Belo Horizonte	11,6	11,2	11,4	12,1	12,8	11,9	12,8	13,8	12,6	12,8	13,2	13,8	13,7	14,7	14,9	15
RM Belo Horizonte	15,8	14,1	12,4	16,3	14,1	15,1	14,4	13,3	14,7	13,4	13,9	15	15,3	15,2	14,2	18,3
Pará exceto RM Belém	2,9	4,6	2,5	6,3	4	6,4	7,3	6,9	8,7	10,5	6,9	7,2	8,2	6,9	9,7	12,3
RM Belém	19,6	30,8	17	23	14,1	14,1	19,2	22,1	16,1	19,4	14,5	19,4	21,5	18,4	17,5	17
Paraná exceto RM Curitiba	21,8	21,2	21,5	21,7	22,2	20,8	18,7	21	22,6	21,5	22,5	23,5	22,6	21,4	20,5	23,2
RM Curitiba	26,2	25,7	25,5	24	25,7	22,9	26	22,2	28,3	23,3	22,9	22,4	21,3	25,9	23,8	25,8
Pernambuco exceto RM Recife	7,6	6,4	8,1	6,8	9,7	9	11,4	13,7	12,5	12,5	12,3	13,1	15,5	15,5	14,7	15,3
RM Recife	14	16,8	13,5	17,7	16,2	21,5	17,7	17,2	19,6	18,7	19,9	18,9	16,2	18,4	20,5	20
Rio de Janeiro exceto RM Rio de Janeiro	17,3	15,6	18,6	15,9	15,9	16,2	17,3	16,8	18,7	18,5	17,8	18	19,4	19,5	18,6	18,8
RM Rio de Janeiro	21,5	19	20,8	21,3	22,9	21,9	20,5	20,6	21,5	22,1	22,2	20,9	21,2	21,6	21,9	21,8
Rio Grande do Norte exceto RM Natal	6,9	9,2	8,1	11,4	9,1	13,4	12,2	14,4	13,1	13	13,8	17,4	14,1	19	16,8	16,2
RM Natal	10,6	15,8	17,3	16,1	19,1	15,1	16,8	18	18,8	18,6	16,9	20,1	16,5	16,6	19,7	23,1
Rio Grande do Sul exceto RM Porto Alegre	26,7	25,2	24,3	27,2	26,6	28,7	24,9	27,3	26,7	27,9	26,9	30,7	28,2	28,8	30,3	30,4
RM Porto Alegre	31,4	34,7	30,9	31,1	29,9	31,8	36,9	36,2	35,2	34,9	37,1	34,9	38,7	35,6	35,4	36,1
São Paulo exceto RM São Paulo	16,6	17,2	17,1	18	17,1	17,4	18,4	18,9	17,2	18,1	18,4	19	19,5	20,1	19,1	20,2
RM São Paulo	22,2	21	19,4	20,9	20,6	20,1	21,1	21,3	21,4	21	21,2	21,4	20,6	20,1	20,7	21,9
RIDE - Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno*	18	19,7	18,5	14,5	20	15,1	23,8	15,9	18,3	15,1	17,7	18,4	20,9	19,4	20,8	18,2
RM Baixada Santista*	19,8	20,3	18	22,3	27,1	20,9	20,4	24,2	28,9	22	25,7	23,1	26,1	21	26,8	25,8
RM Campinas*	15,6	15,8	16,7	17,5	17,8	18,7	15,1	15,9	19,3	15,4	16,2	16,7	15,8	20	15,9	18,9
RM de Sorocaba*	17,8	15,5	17,3	20,5	20,7	18,9	17,8	20,8	21,4	14,8	17	16,5	15	15,1	22,3	21,5
RM do Vale do Paraíba e Litoral Norte*	13,7	16,9	19,3	14,1	17,2	16,2	15,9	17,5	18,2	18,6	19,9	17,9	17	16,3	20,6	20,1

\* Região metropolitana sem unidade geográfica complementar

<sup>#</sup> Gradação de cores segundo a magnitude das taxas. Classificação do maior (matiz escura) para o menor (matiz clara).

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 3 – Evolução temporal da razão de taxas de mortalidade geral por câncer de pulmão, RM pelo interior da UF, 2000-2015

RM / UF correspondente	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Evolução temporal da razão de taxas
Manaus / Amazonas	3,20	3,19	4,29	4,08	3,50	3,19	3,40	2,31	3,04	2,94	2,01	2,76	2,58	2,28	1,59	2,15	
Salvador / Bahia	4,45	3,31	3,75	3,76	3,42	3,59	2,47	2,71	2,32	2,42	2,51	2,40	1,96	1,92	2,09	1,85	
Fortaleza / Ceará	2,49	2,15	2,16	1,93	1,69	2,01	1,75	1,82	1,85	1,87	1,39	1,62	1,79	1,53	1,45	1,42	
Grande Vitória / Espírito Santo	1,68	1,73	1,69	1,37	1,46	1,17	1,39	1,46	1,54	1,34	1,28	1,32	1,26	1,35	1,51	1,21	
Goiânia / Goiás	1,21	1,07	1,66	1,33	1,31	1,05	1,20	1,30	1,33	1,19	1,27	1,40	1,28	1,16	1,24	1,20	
Grande São Luís / Maranhão	5,72	6,96	6,08	4,28	4,95	2,68	2,37	2,62	1,82	2,19	1,83	1,59	2,02	2,35	1,84	1,89	
Belo Horizonte e colar metropolitano / Minas Gerais	1,42	1,44	1,30	1,36	1,15	1,36	1,26	1,20	1,28	1,13	1,08	1,08	1,02	1,09	1,00	1,18	
Belém / Pará	5,80	6,90	6,44	4,20	4,03	4,09	2,80	2,55	2,24	1,86	2,02	2,60	2,97	2,08	1,94	1,42	
Curitiba / Paraná	1,10	1,13	1,18	1,21	1,13	1,01	1,05	0,96	1,15	1,05	1,00	1,02	0,97	1,12	1,06	1,04	
Recife / Pernambuco	3,14	3,26	2,63	2,66	2,30	2,28	2,04	1,77	1,72	1,57	1,85	1,72	1,47	1,40	1,54	1,47	
Rio de Janeiro / Rio de Janeiro	1,26	1,27	1,25	1,23	1,37	1,27	1,17	1,14	1,16	1,17	1,23	1,14	1,11	1,03	1,09	1,05	
Natal / Rio Grande do Norte	2,54	2,02	2,22	2,01	2,08	1,45	1,38	1,48	1,46	1,29	1,63	1,16	1,11	1,24	1,17	1,29	
Porto Alegre / Rio Grande do Sul	1,11	1,19	1,12	1,09	1,12	1,03	1,22	1,15	1,14	1,19	1,18	1,13	1,13	1,13	1,06	1,14	
São Paulo / São Paulo	1,26	1,19	1,14	1,15	1,16	1,10	1,11	1,13	1,11	1,12	1,12	1,08	1,04	1,04	1,03	1,05	

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 1 - Esquema de recodificação na base de mortalidade dos códigos-lixo e respectivos códigos-alvo

<b>Códigos-lixo CID-10</b>	<b>Códigos-alvo</b>
<b>Específicos</b>	
Neoplasia maligna do trato intestinal, parte não especificada (C26.0)	C18-C21
Neoplasia maligna do útero, porção não especificada (C55)	C53-C54
Neoplasia maligna da cabeça, face e pescoço (C76.0)	C00-C14, C30-C32
<b>Inespecíficos</b>	
Neoplasia maligna do aparelho digestivo com lesão invasiva (26.8);	C15-C25
Neoplasia maligna de localizações mal definidas dentro do aparelho digestivo (C26.9)	
Neoplasia maligna dos órgãos genitais femininos com lesão invasiva (C57.8);	C51-C57.7
Neoplasia maligna de órgão genital feminino, não especificado (C57.9)	
Neoplasia maligna do abdome (C76.2)	C15-C25, C48, C49.4
Neoplasia maligna da pelve (C76.3)	C19-C20, C49.5, C53-C57.7, C67
Neoplasia maligna secundária dos órgãos respiratórios e digestivos (C78);	C16, C18, C22, C25, <u>C33</u> , <u>C34</u> , C56, C64
Neoplasia maligna secundária de outras localizações (C79)	
Neoplasia maligna, sem especificação de localização (C80*)	C16, C18, C22, C25, <u>C33</u> , <u>C34</u> , C56, C64

\*Distribuição apenas do que excedeu 5% dos óbitos que tiveram esta CID como causa básica do óbito

Fonte: Adaptado de Azevedo Silva et al. (2016).

Figura 1 - Tendência linear das taxas padronizadas de mortalidade total por câncer de pulmão, segundo unidades de análise, 2000-2015

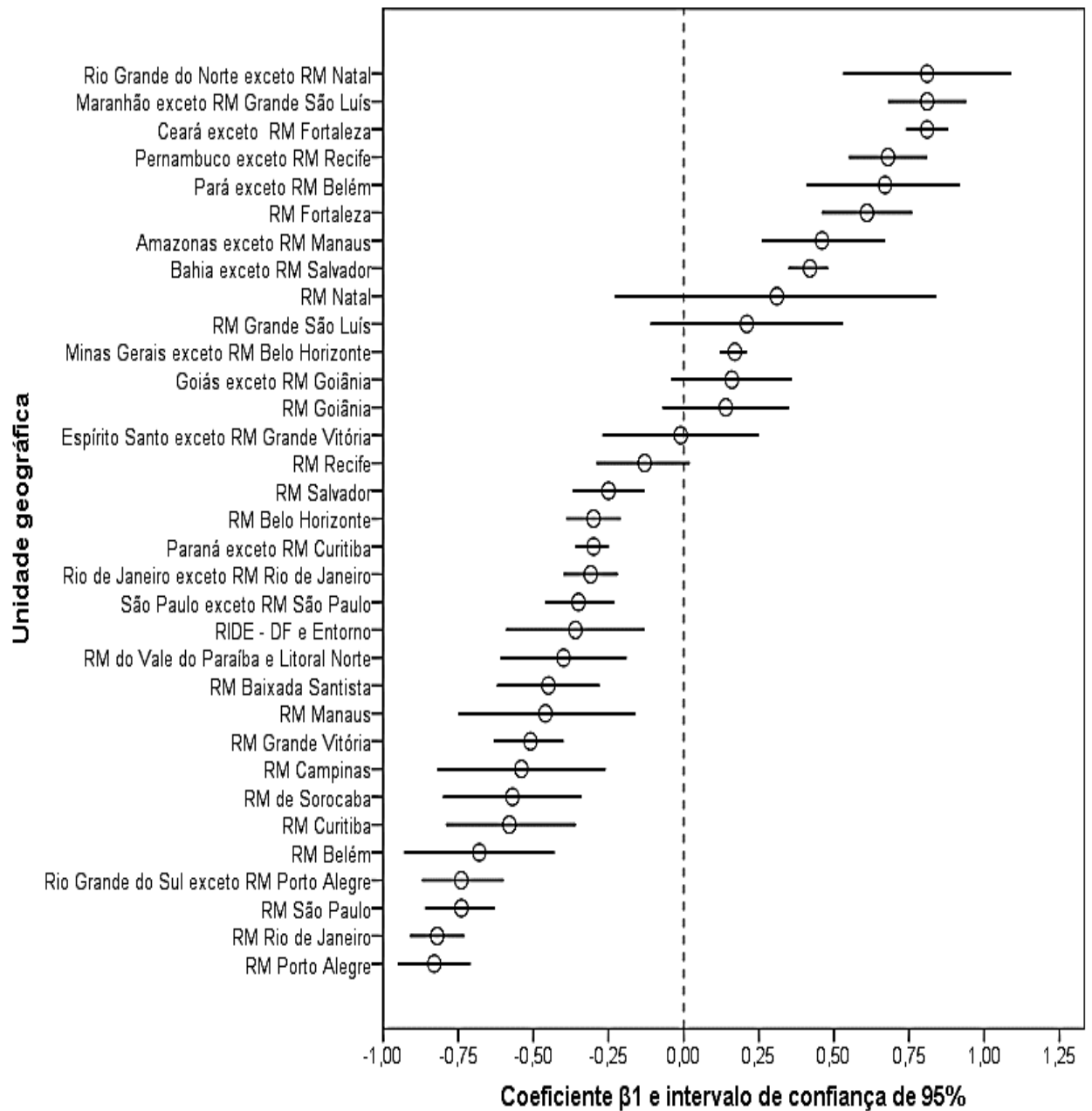


Figura 2 - Tendência linear das taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pulmão em homens, segundo unidades de análise, 2000-2015

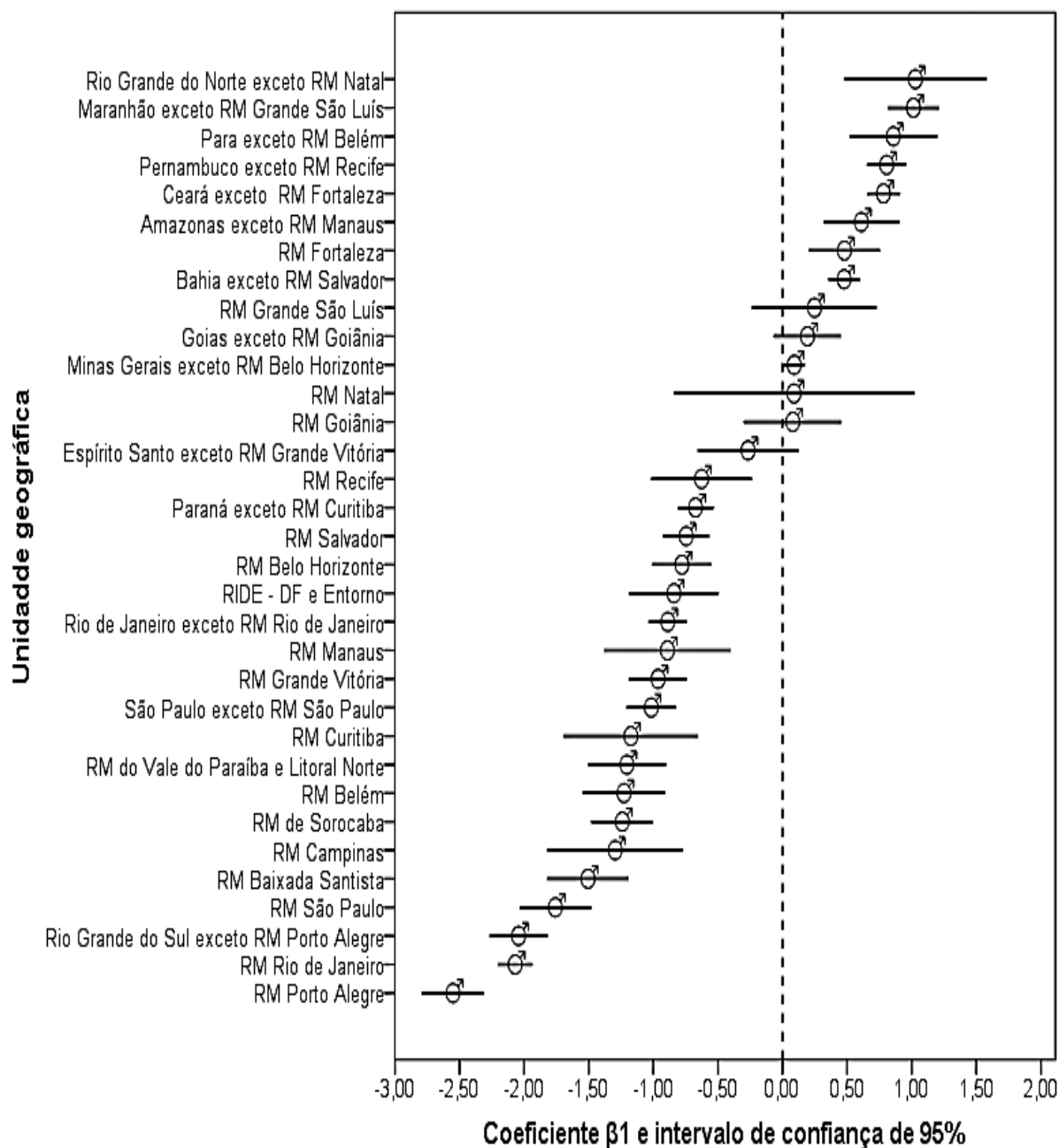
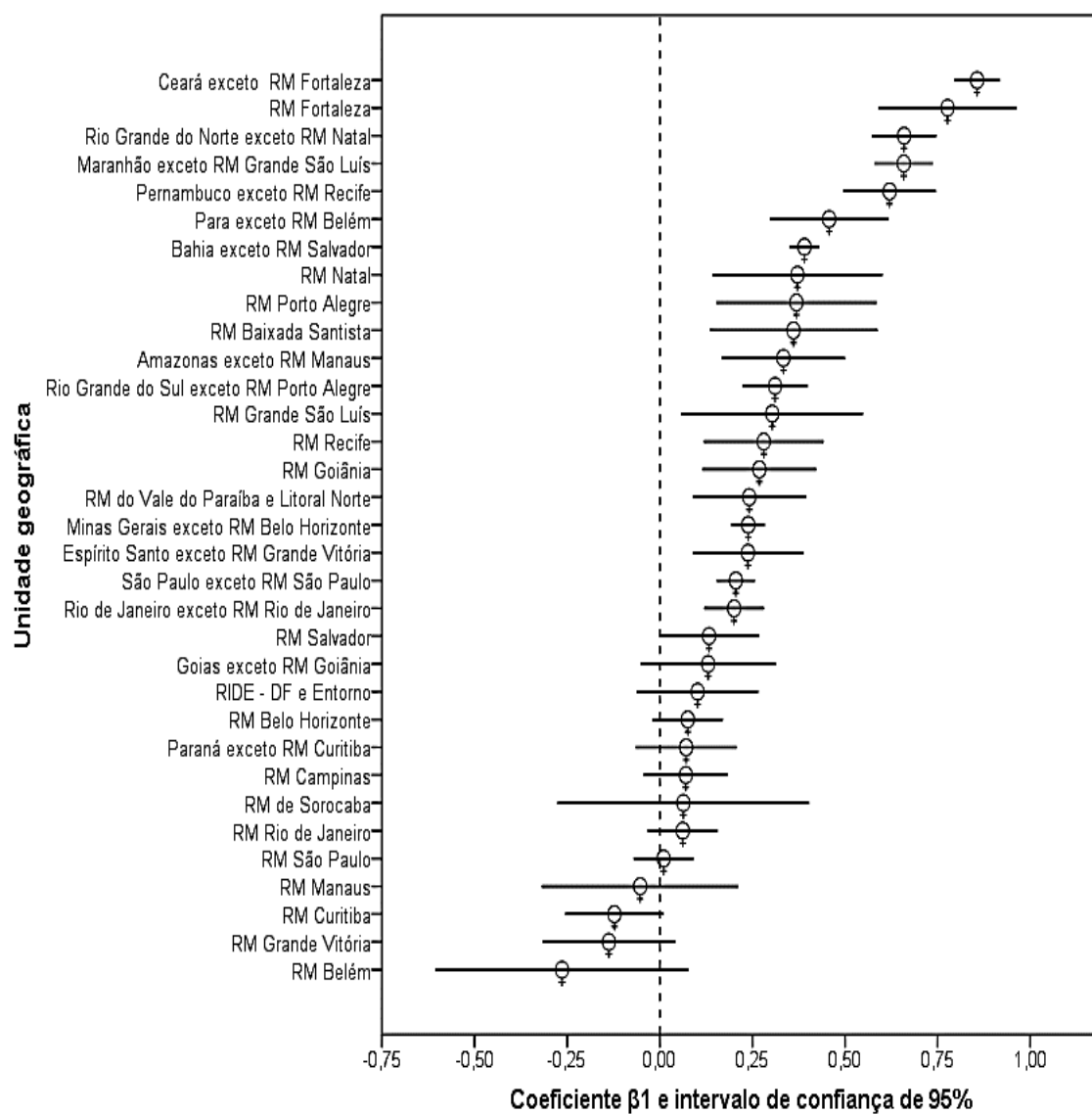


Figura 3 - Tendência linear das taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pulmão em mulheres, segundo unidades de análise, 2000-2015



## APÊNDICE

### APÊNDICE A – Esquema com etapas do processo de correção do total de óbitos por câncer de pulmão nas unidades geográficas investigadas e fatores de correção empregados, 2000-2015

Etapas do processo de correção	Ano															
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Total de óbitos SIM	779.887	801.240	822.744	844.574	872.382	860.727	887.881	907.365	936.399	962.931	1.000.669	1.034.862	1.044.468	1.075.635	1.091.647	1.133.947
Óbitos por câncer	115.145	119.978	124.333	129.114	135.188	141.709	149.966	155.572	161.939	166.327	173.290	178.526	185.685	191.412	196.415	204.106
Códigos inespecíficos ou <i>garbage</i>	126.892	130.001	129.856	128.902	124.028	102.757	82.148	77.554	76.089	75.882	77.022	76.679	73.700	70.590	70.213	71.483
Óbitos por causas externas	61.087	63.441	65.389	66.249	68.066	69.235	69.912	71.743	75.226	77.735	82.186	85.007	88.338	89.366	92.994	91.917
<b>Fator de Correção 1</b> para neoplasias malignas. Capítulo XVIII da CID-10 (R00-R99): Mal definidas e outros códigos (morte súbita de origem cardíaca, parada cardíaca não especificada, etc.)	1,21	1,21	1,21	1,20	1,18	1,15	1,11	1,10	1,10	1,09	1,09	1,09	1,08	1,08	1,08	1,07
Óbitos por C78 e C79	2.561	2.472	2.548	2.728	2.577	2.964	3.520	3.591	3.737	4.055	3.925	4.215	4.154	4.209	3.896	3.983
<b>Fator de Correção 2</b> para câncer de pulmão - códigos <i>target</i> : C33 e C34 - utilizando os códigos <i>garbage</i> : C78 e C79. Dentro do capítulo de Neoplasias	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02	1,02
Óbitos por C80	4.716	5.105	5.073	4.926	5.096	5.146	5.927	5.720	5.859	6.028	6.154	6.103	6.410	6.201	6.088	6.286
<b>Fator de Correção 3</b> para câncer de pulmão - códigos <i>target</i> : C33 e C34 - utilizando o código <i>garbage</i> C80. Dentro do capítulo de Neoplasias	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03	1,03
Total de óbitos por câncer de pulmão no SIM. CID-10: C33 e C34	14.607	15.086	15.531	16.347	17.395	17.970	18.603	19.728	20.504	20.952	21.748	22.305	23.361	24.379	25.284	26.377
<b>Aplicando a Correção 1</b>	17.738	18.313	18.745	19.592	20.566	20.651	20.680	21.746	22.491	22.916	23.739	24.264	25.312	26.258	27.196	28.320
<b>Aplicando a Correção 2</b>	18.142	18.698	19.137	20.015	20.966	21.092	21.177	22.260	23.022	23.489	24.289	24.850	25.891	26.849	27.746	28.883
<b>Aplicando a Correção 3</b> - Óbitos corrigidos para câncer de pulmão	18.876	19.486	19.909	20.767	21.745	21.846	22.003	23.066	23.842	24.327	25.137	25.685	26.769	27.701	28.588	29.754
<b>Fator de correção total</b>	1,29	1,29	1,28	1,27	1,25	1,22	1,18	1,17	1,16	1,16	1,16	1,15	1,15	1,14	1,13	1,13

Fonte: Elaboração própria.



**APÊNDICE B – Evolução temporal da razão de taxas de mortalidade por câncer de pulmão em homens, RM pelo interior da UF, 2000-2015**

RM / UF correspondente	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Evolução temporal da razão de taxas
RM Manaus / Amazonas	3,42	3,33	4,80	4,76	2,96	4,02	3,33	1,99	2,86	3,07	2,20	2,64	2,87	2,19	1,64	2,11	
RM Salvador / Bahia	5,36	4,05	4,62	4,49	3,87	4,02	2,93	3,03	2,72	2,88	2,91	2,86	2,20	2,29	2,35	2,18	
RM Fortaleza / Ceará	2,79	2,33	2,47	2,02	2,18	2,22	1,96	1,81	2,10	2,27	1,54	1,80	2,26	1,38	1,71	1,69	
RM Grande Vitória / Espírito Santo	1,82	1,75	1,80	1,40	1,49	1,25	1,46	1,37	1,59	1,32	1,39	1,55	1,36	1,43	1,63	1,37	
RM Goiânia / Goiás	1,33	1,19	1,93	1,57	1,39	1,19	1,29	1,41	1,57	1,34	1,31	1,57	1,38	1,33	1,24	1,35	
RM Grande São Luís / Maranhão	6,35	7,14	9,30	4,99	5,70	2,95	2,66	2,95	2,23	2,60	2,08	1,97	2,33	2,64	2,25	2,07	
RM Belo Horizonte e colar metropolitano / Minas Gerais	1,55	1,66	1,50	1,45	1,26	1,49	1,42	1,42	1,41	1,26	1,15	1,14	1,04	1,21	1,10	1,21	
RM Belém / Pará	6,36	8,03	7,30	5,07	5,01	6,33	3,20	2,51	2,86	2,08	2,28	2,88	3,57	2,10	2,29	1,62	
RM Curitiba / Paraná	1,12	1,17	1,27	1,35	1,18	1,00	0,93	0,96	1,13	1,06	1,04	1,12	1,03	1,11	1,06	1,01	
RM Recife / Pernambuco	4,50	4,03	3,70	2,95	2,97	2,43	2,65	2,47	1,98	1,70	2,19	2,16	2,01	1,73	1,83	1,75	
RM Rio de Janeiro / Rio de Janeiro	1,35	1,40	1,41	1,27	1,43	1,30	1,26	1,17	1,25	1,23	1,29	1,21	1,16	1,04	1,08	1,02	
RM Natal / Rio Grande do Norte	3,88	2,47	2,37	2,68	2,17	1,77	1,46	1,73	1,56	1,28	2,11	1,20	1,16	1,78	1,26	1,25	
RM Porto Alegre / Rio Grande do Sul	1,15	1,20	1,15	1,13	1,20	1,04	1,19	1,14	1,13	1,24	1,16	1,19	1,07	1,14	1,05	1,16	
RM São Paulo / São Paulo	1,31	1,26	1,21	1,22	1,20	1,13	1,16	1,19	1,10	1,16	1,16	1,11	1,08	1,12	1,05	1,08	

Fonte: Elaboração própria.

**APÊNDICE C - Evolução temporal da razão de taxas de mortalidade por câncer de pulmão em mulheres, RM pelo interior da UF, 2000-2015**

RM / UF correspondente	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Evolução temporal da razão de taxas
RM Manaus / Amazonas	3,46	3,29	3,92	3,55	9,10	2,48	3,71	3,72	4,04	3,07	1,96	3,73	2,51	2,70	1,81	2,54	
RM Salvador / Bahia	3,93	2,76	3,21	3,38	3,25	3,43	2,22	2,79	2,08	2,23	2,35	2,14	1,95	1,71	2,03	1,71	
RM Fortaleza / Ceará	2,24	2,04	1,94	1,96	1,28	1,91	1,60	1,96	1,66	1,54	1,27	1,53	1,48	1,74	1,28	1,25	
RM Grande Vitória / Espírito Santo	1,59	1,91	1,70	1,54	1,62	1,26	1,40	1,86	1,56	1,45	1,16	1,11	1,19	1,39	1,47	1,08	
RM Goiânia / Goiás	1,12	1,00	1,43	1,08	1,30	0,93	1,15	1,24	1,14	1,07	1,31	1,28	1,22	1,04	1,33	1,09	
RM Grande São Luís / Maranhão	5,29	7,67	3,90	3,50	4,13	2,68	2,25	2,53	1,33	1,82	1,69	1,35	1,77	2,18	1,52	1,87	
RM Belo Horizonte e colar metropolitano / Minas Gerais	1,36	1,26	1,09	1,35	1,10	1,27	1,13	0,96	1,17	1,05	1,05	1,09	1,12	1,03	0,95	1,22	
RM Belém / Pará	6,76	6,70	6,80	3,65	3,53	2,20	2,63	3,20	1,85	1,85	2,10	2,69	2,62	2,67	1,80	1,38	
RM Curitiba / Paraná	1,20	1,21	1,19	1,11	1,16	1,10	1,39	1,06	1,25	1,08	1,02	0,95	0,94	1,21	1,16	1,11	
RM Recife / Pernambuco	1,84	2,63	1,67	2,60	1,67	2,39	1,55	1,26	1,57	1,50	1,62	1,44	1,05	1,19	1,39	1,31	
RM Rio de Janeiro / Rio de Janeiro	1,24	1,22	1,12	1,34	1,44	1,35	1,18	1,23	1,15	1,19	1,25	1,16	1,09	1,11	1,18	1,16	
RM Natal / Rio Grande do Norte	1,54	1,72	2,14	1,41	2,10	1,13	1,38	1,25	1,44	1,43	1,22	1,16	1,17	0,87	1,17	1,43	
RM Porto Alegre / Rio Grande do Sul	1,18	1,38	1,27	1,14	1,12	1,11	1,48	1,33	1,32	1,25	1,38	1,14	1,37	1,24	1,17	1,19	
RM São Paulo / São Paulo	1,34	1,22	1,13	1,16	1,20	1,16	1,15	1,13	1,24	1,16	1,15	1,13	1,06	1,00	1,08	1,08	

Fonte: Elaboração própria.

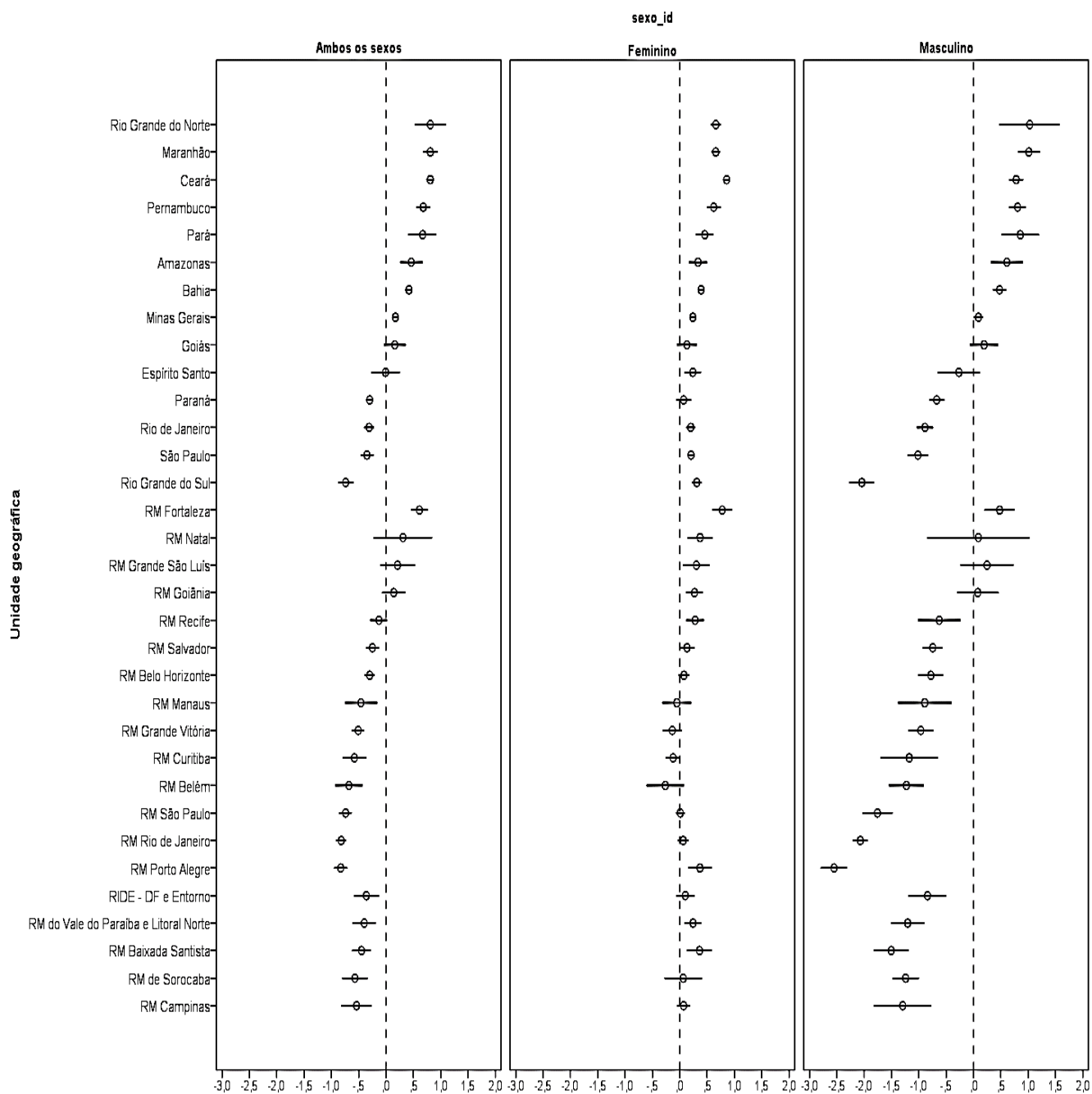
**APÊNDICE D** – Valores dos coeficientes  $\beta_1$  e intervalo de confiança para a tendência linear da mortalidade por câncer de pulmão, por unidade de análise, sexo, 2000-2015

Unidade geográfica	Sexo								
	Total			Masculino			Feminino		
	Beta	Limite Inferior	Limite Superior	Beta	Limite Inferior	Limite Superior	Beta	Limite Inferior	Limite Superior
Amazonas exceto RM Manaus	0,46	0,26	0,67	0,61	0,32	0,90	0,33	0,17	0,50
Bahia exceto RM Salvador	0,42	0,35	0,48	0,48	0,35	0,60	0,39	0,35	0,43
Ceará exceto RM Fortaleza	0,81	0,74	0,88	0,78	0,65	0,91	0,86	0,79	0,92
Espírito Santo exceto RM Grande Vitória	-0,01	-0,27	0,25	-0,27	-0,66	0,12	0,24	0,09	0,39
Goiás exceto RM Goiânia	0,16	-0,04	0,36	0,19	-0,07	0,45	0,13	-0,05	0,31
Maranhão exceto RM Grande São Luís	0,81	0,68	0,94	1,01	0,81	1,21	0,66	0,58	0,74
Minas Gerais exceto RM Belo Horizonte	0,17	0,12	0,21	0,09	0,01	0,17	0,24	0,19	0,28
Pará exceto RM Belém	0,67	0,41	0,92	0,86	0,52	1,20	0,46	0,30	0,62
Paraná exceto RM Curitiba	-0,30	-0,36	-0,25	-0,67	-0,81	-0,54	0,07	-0,07	0,21
Pernambuco exceto RM Recife	0,68	0,55	0,81	0,81	0,65	0,96	0,62	0,50	0,75
RIDE - DF e Entorno	-0,36	-0,59	-0,13	-0,84	-1,19	-0,49	0,10	-0,06	0,27
Rio de Janeiro exceto RM Rio de Janeiro	-0,31	-0,40	-0,22	-0,89	-1,04	-0,74	0,20	0,12	0,28
Rio Grande do Norte exceto RM Natal	0,81	0,53	1,09	1,03	0,47	1,58	0,66	0,57	0,75
Rio Grande do Sul exceto RM Porto Alegre	-0,74	-0,87	-0,60	-2,04	-2,27	-1,82	0,31	0,22	0,40
RM Baixada Santista	-0,45	-0,62	-0,28	-1,51	-1,82	-1,19	0,36	0,13	0,59
RM Belém	-0,68	-0,93	-0,43	-1,23	-1,55	-0,91	-0,26	-0,61	0,08
RM Belo Horizonte	-0,30	-0,39	-0,21	-0,78	-1,01	-0,55	0,08	-0,02	0,17
RM Campinas	-0,54	-0,82	-0,26	-1,30	-1,82	-0,77	0,07	-0,04	0,18
RM Curitiba	-0,58	-0,79	-0,36	-1,17	-1,70	-0,65	-0,12	-0,26	0,01
RM de Sorocaba	-0,57	-0,80	-0,34	-1,24	-1,48	-1,00	0,06	-0,28	0,40
RM do Vale do Paraíba e Litoral Norte	-0,40	-0,61	-0,19	-1,20	-1,51	-0,90	0,24	0,09	0,39
RM Fortaleza	0,61	0,46	0,76	0,48	0,20	0,75	0,78	0,59	0,96
RM Goiânia	0,14	-0,07	0,35	0,08	-0,30	0,46	0,27	0,12	0,42
RM Grande São Luís	0,21	-0,11	0,53	0,25	-0,24	0,73	0,30	0,06	0,55
RM Grande Vitória	-0,51	-0,63	-0,40	-0,96	-1,19	-0,74	-0,14	-0,32	0,04
RM Manaus	-0,46	-0,75	-0,16	-0,89	-1,38	-0,40	-0,05	-0,32	0,21
RM Natal	0,31	-0,23	0,84	0,09	-0,84	1,02	0,37	0,14	0,60
RM Porto Alegre	-0,83	-0,95	-0,71	-2,55	-2,79	-2,31	0,37	0,15	0,59
RM Recife	-0,13	-0,29	0,02	-0,63	-1,02	-0,24	0,28	0,12	0,44
RM Rio de Janeiro	-0,82	-0,91	-0,73	-2,07	-2,20	-1,94	0,06	-0,03	0,16
RM Salvador	-0,25	-0,37	-0,13	-0,75	-0,93	-0,57	0,13	0,00	0,27
RM São Paulo	-0,74	-0,86	-0,63	-1,76	-2,03	-1,48	0,01	-0,07	0,09
São Paulo exceto RM São Paulo	-0,35	-0,46	-0,23	-1,02	-1,21	-0,83	0,21	0,15	0,26

Tendência linear das taxas de mortalidade por câncer de pulmão padronizadas pela população Brasil (2010) realizada após correção do banco de óbitos.  
Fonte: Elaboração própria.

## APÊNDICE E – Ilustrações

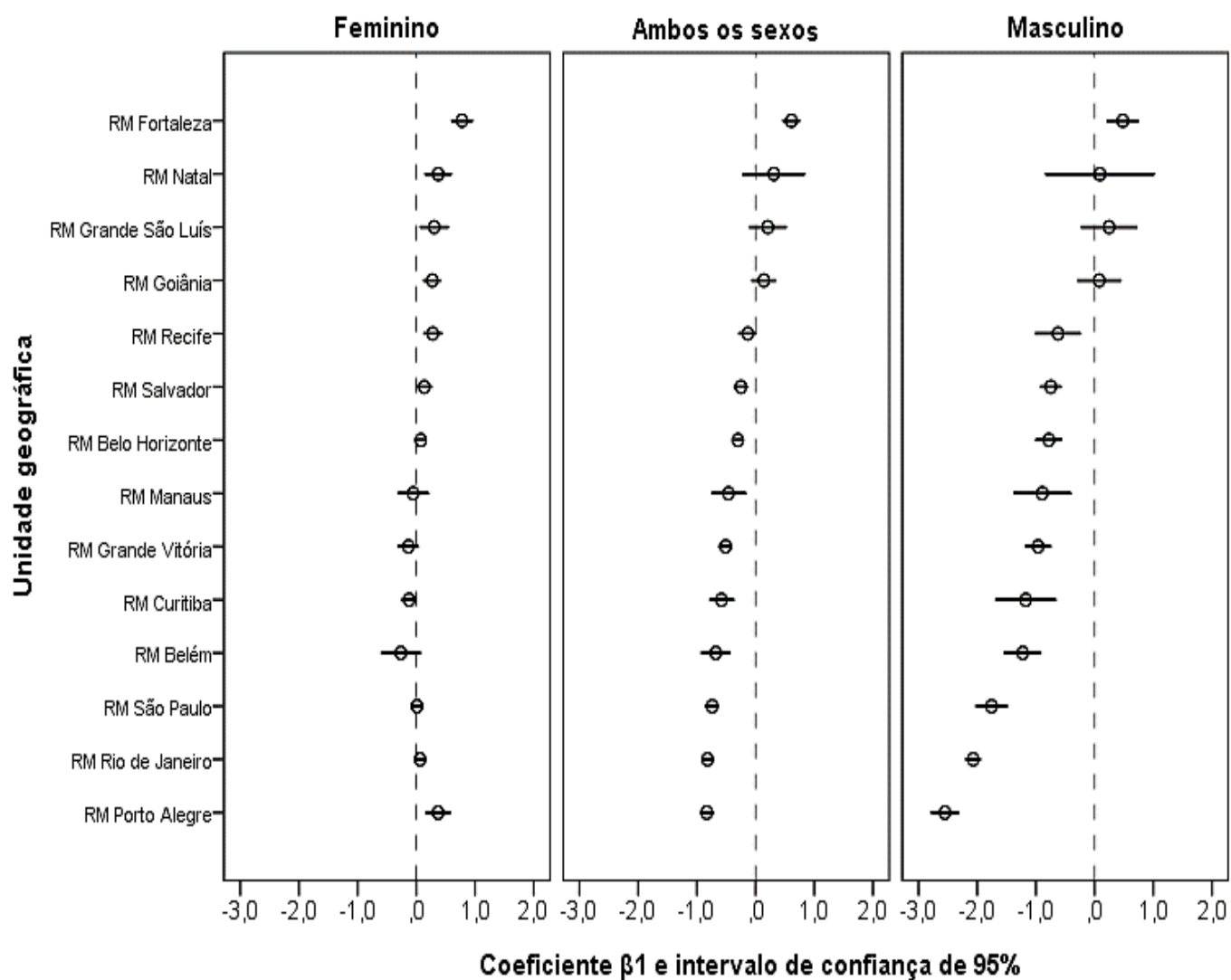
Figura – Tendência linear das taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pulmão, segundo unidades geográfica\* e sexo, 2000-2015



Fonte: Elaboração própria.

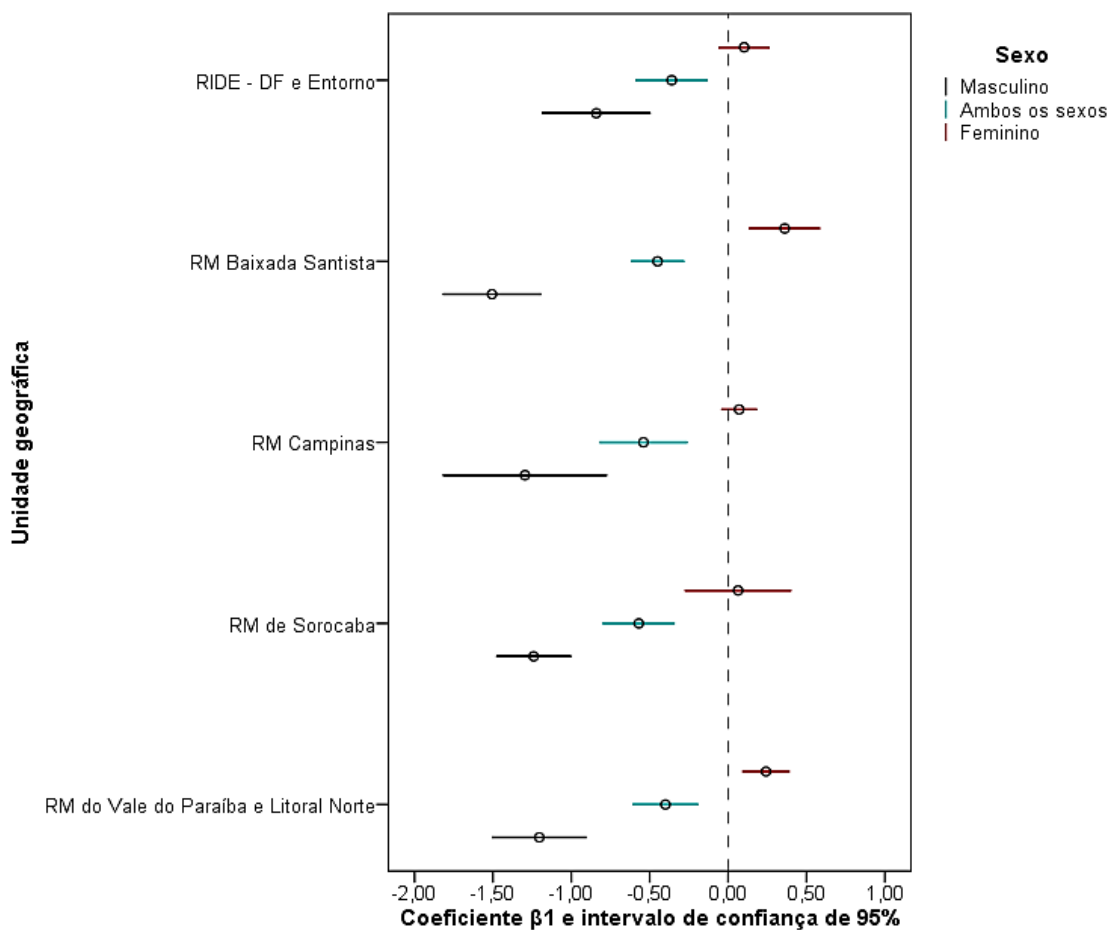
\*Primeiro grupo de unidades geográficas : UF sem RM da capital (n=14); segundo: RMs das capitais (n=14) ; terceiro: RIDE DF e RMs sem capitais (n=5).

Figura – Tendência linear das taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pulmão em regiões metropolitanas, segundo sexo, 2000-2015



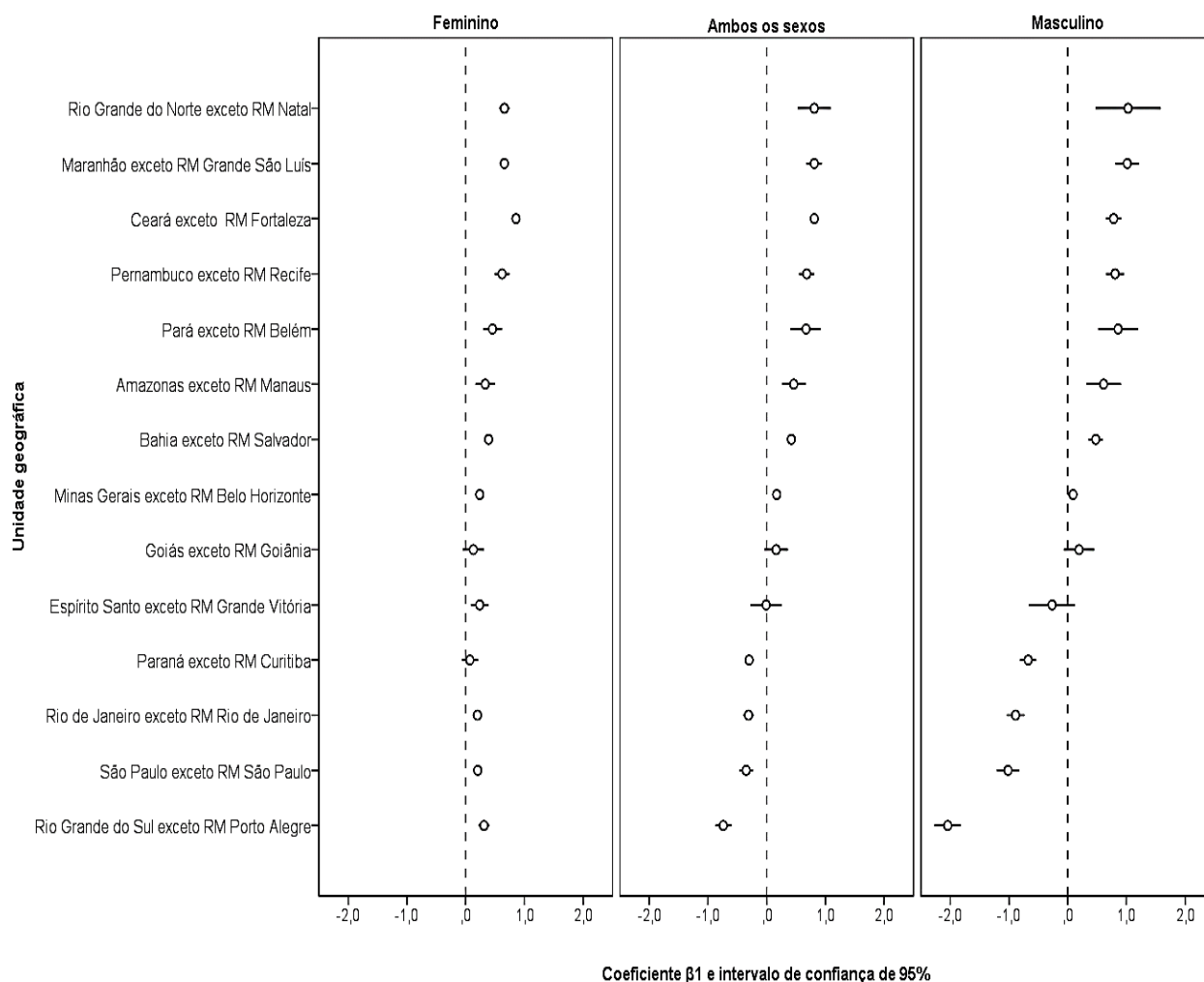
Fonte: Elaboração própria.

Figura - Tendência linear das taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pulmão em regiões metropolitanas cujo núcleo não é capital, segundo sexo, 2000-2015



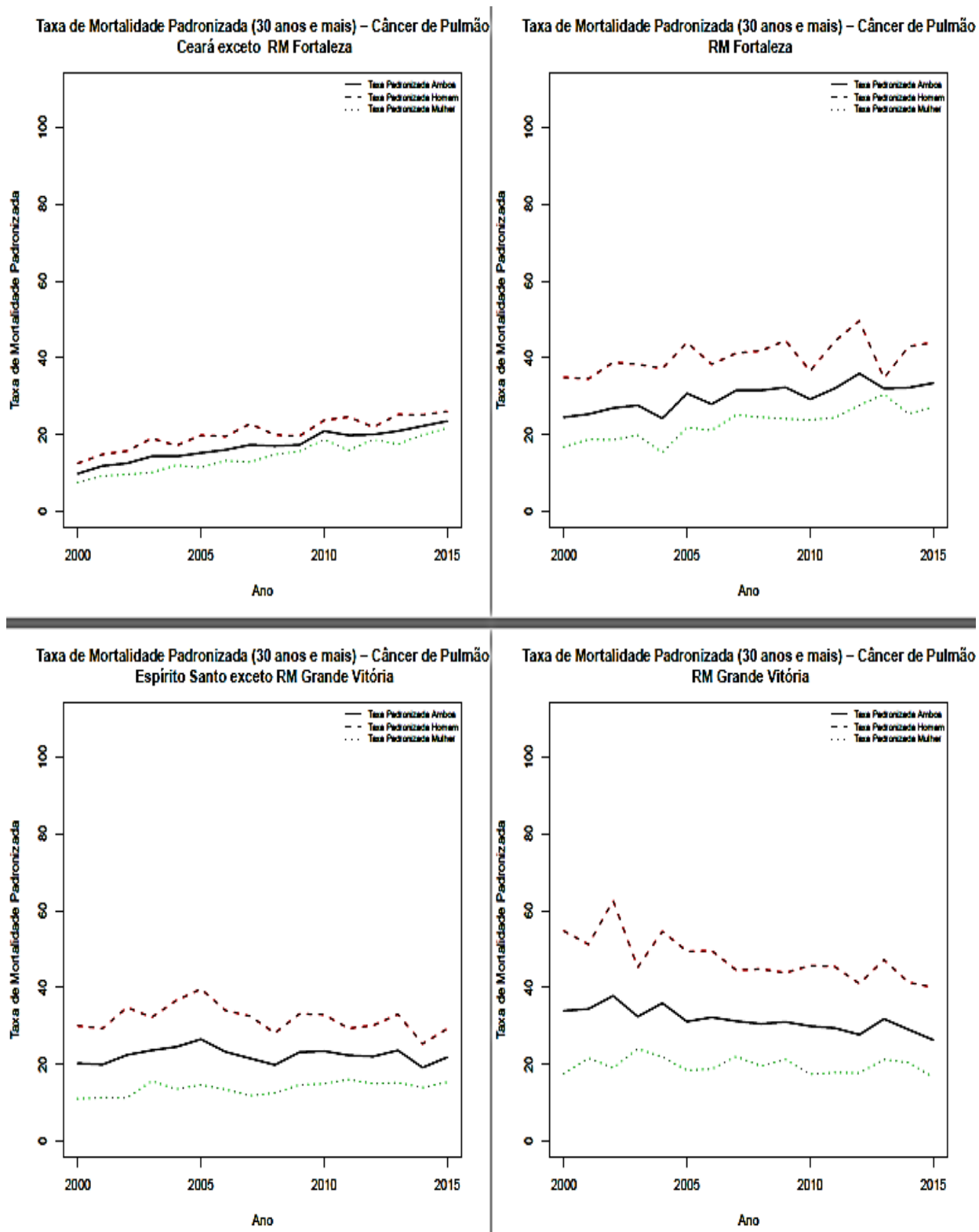
Fonte: Elaboração própria.

Figura - Tendência linear das taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pulmão nos demais municípios das UF onde a RM inclui a capital, segundo sexo, 2000-2015



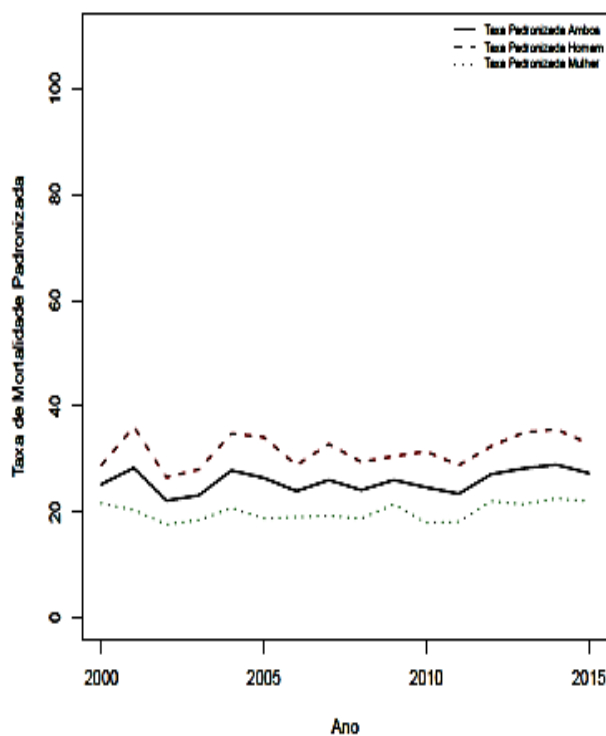
Fonte: Elaboração própria.

Figura - Gráficos de tendências lineares das taxas padronizadas de mortalidade por câncer de pulmão, segundo sexo, unidade de análise, 2000-2015

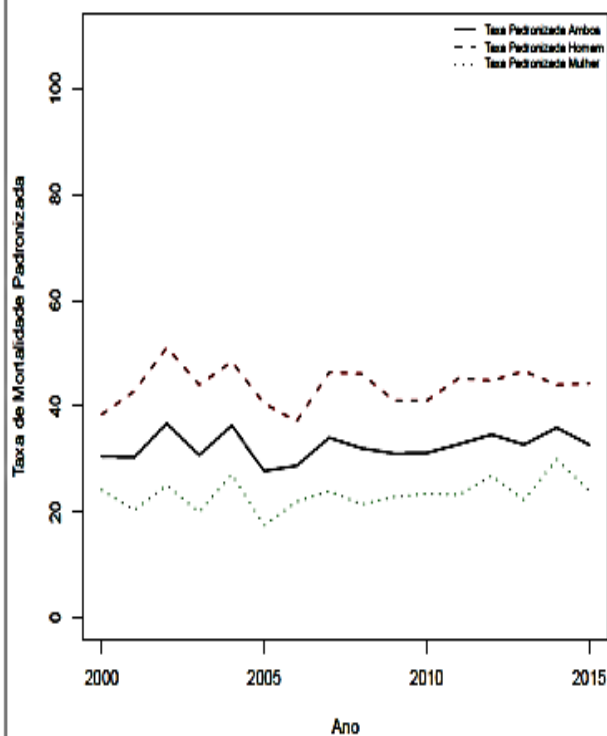




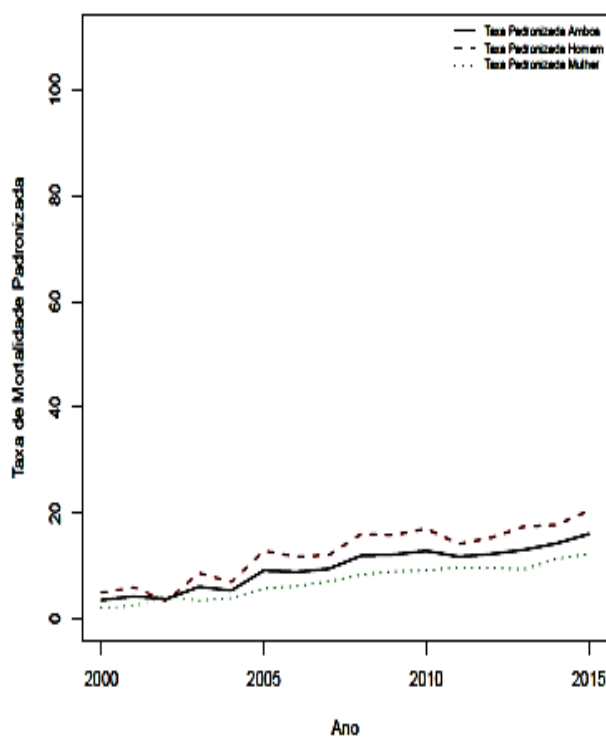
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
Goiás exceto RM Goiânia



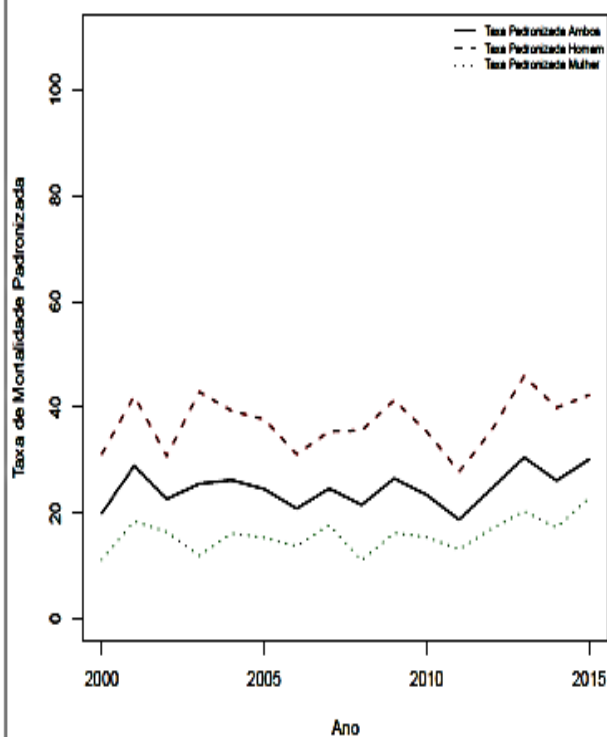
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RM Goiânia



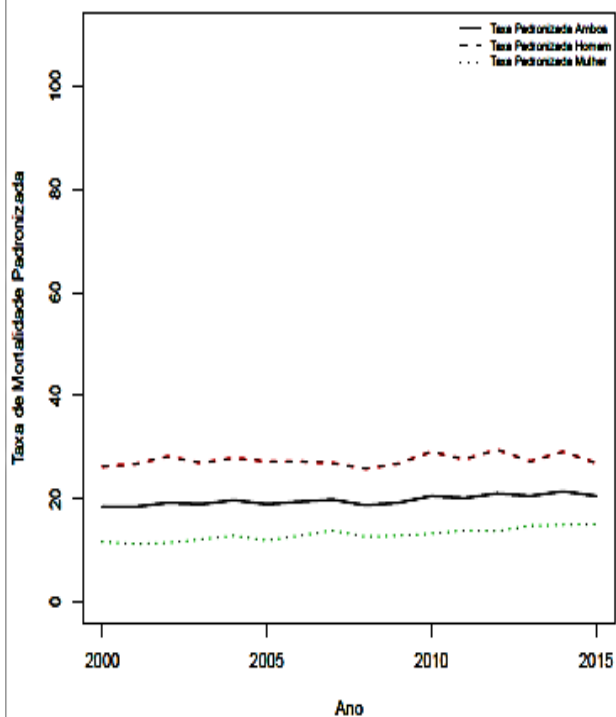
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
Maranhão exceto RM Grande São Luís



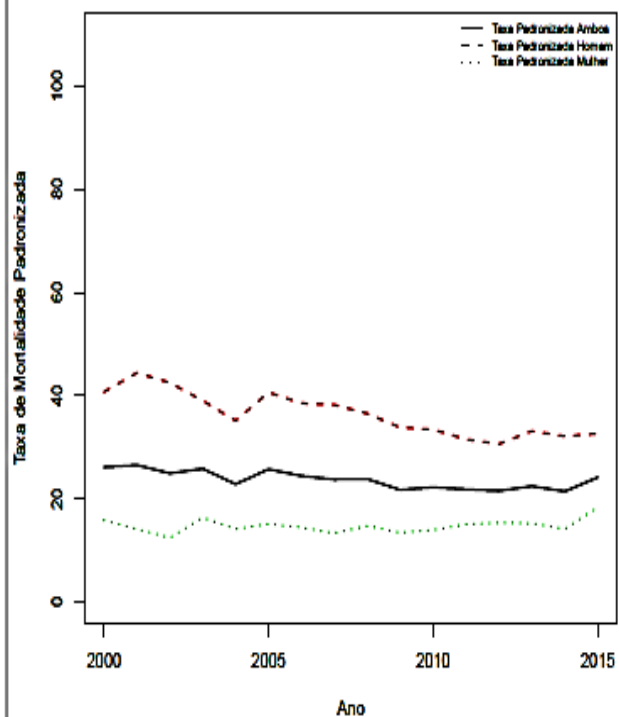
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RM Grande São Luís



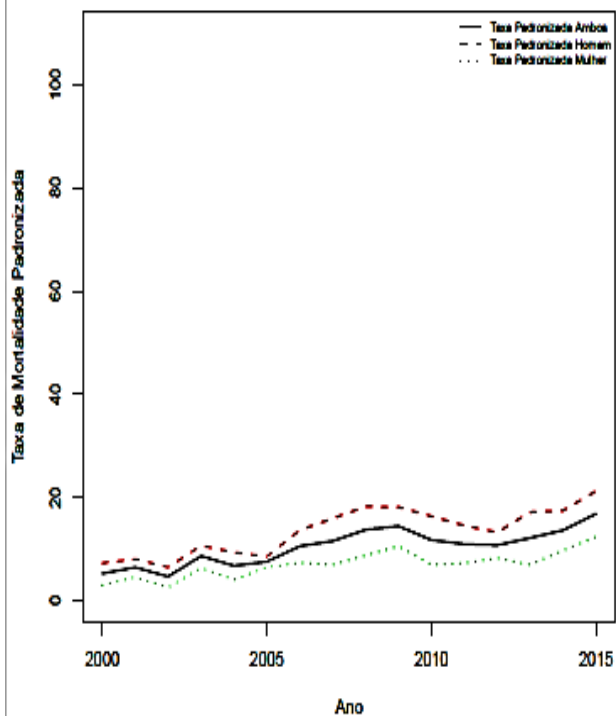
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
Minas Gerais exceto RM Belo Horizonte



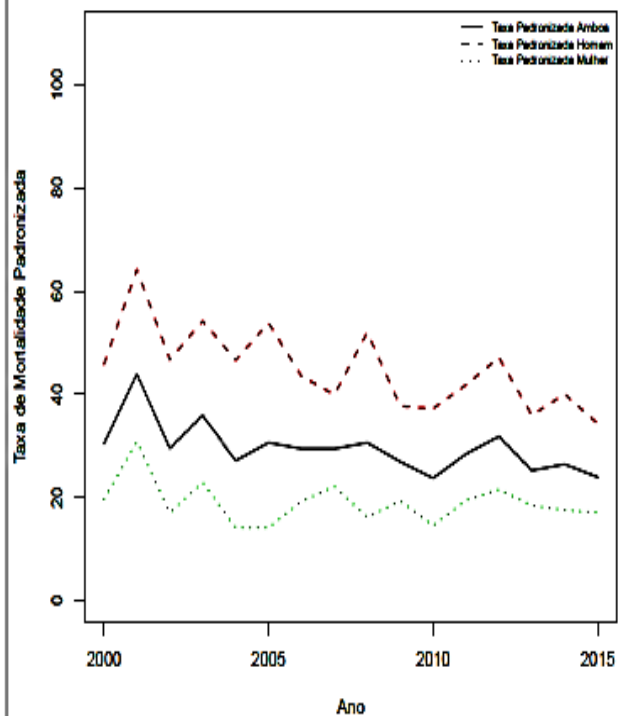
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RM Belo Horizonte



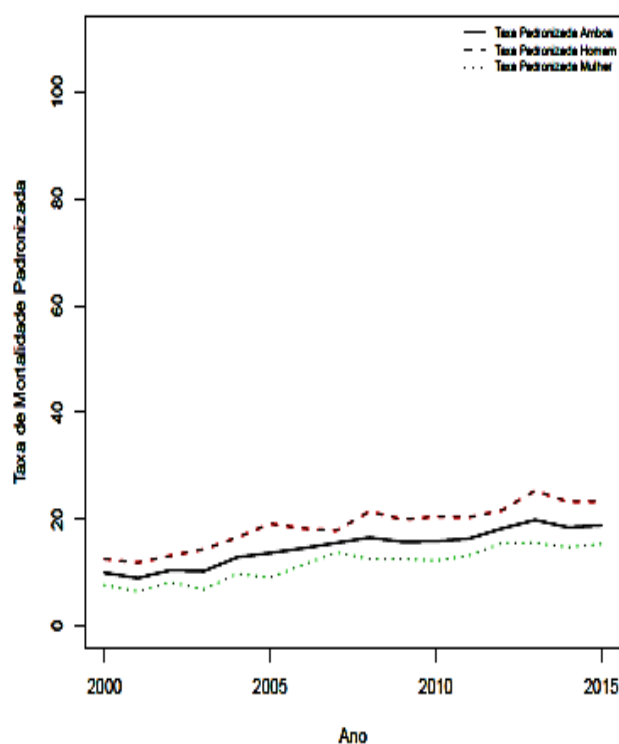
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
Para exceto RM Belém



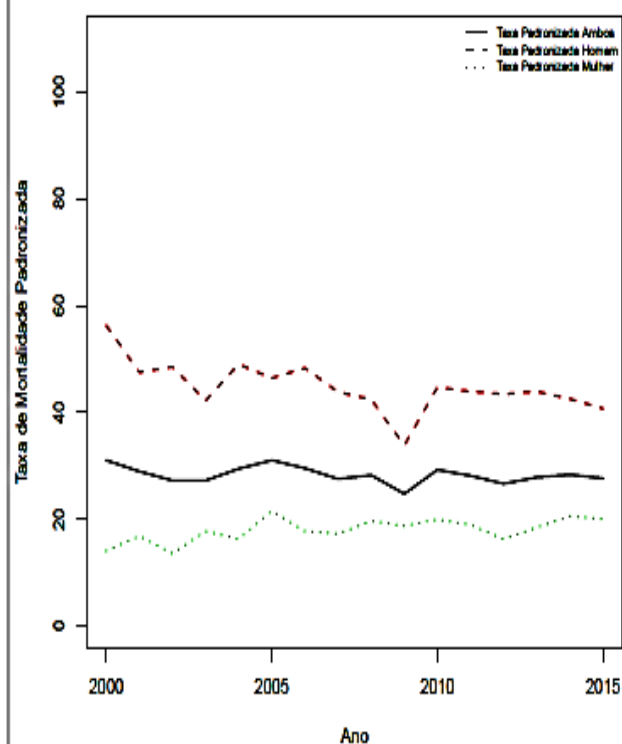
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RM Belém



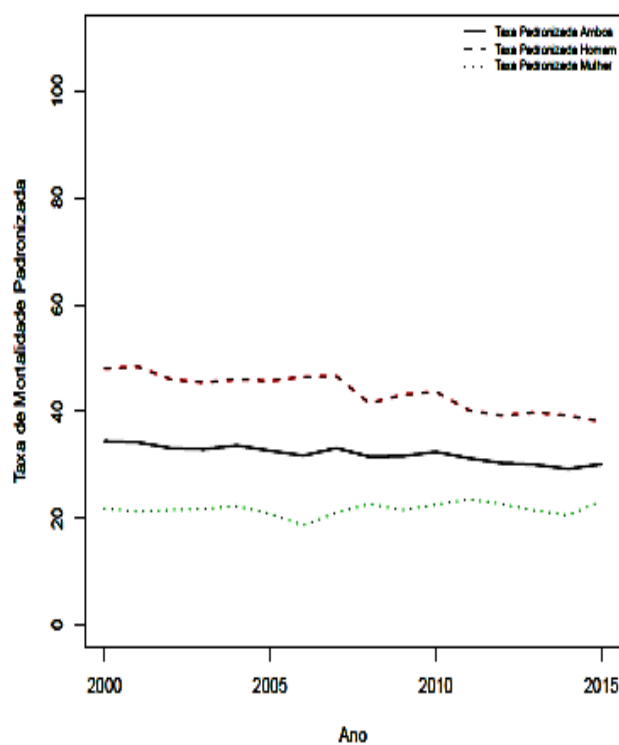
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
Pernambuco exceto RM Recife



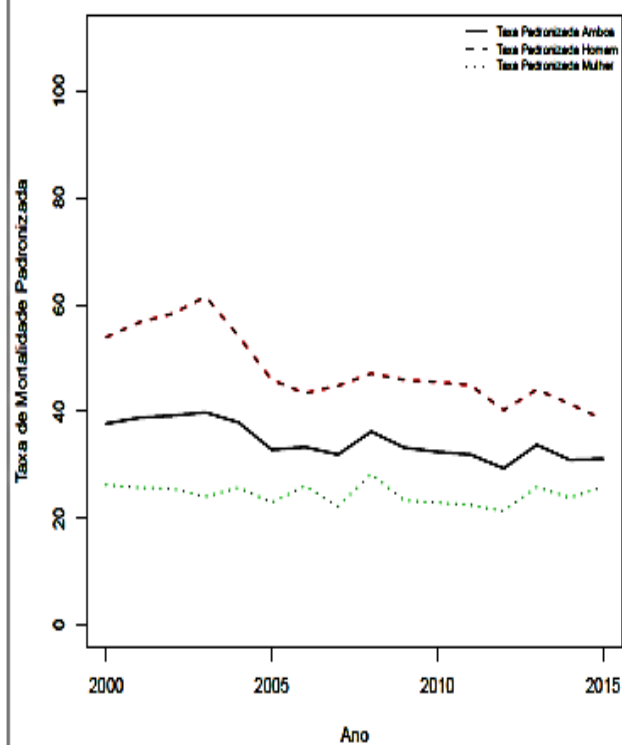
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RM Recife



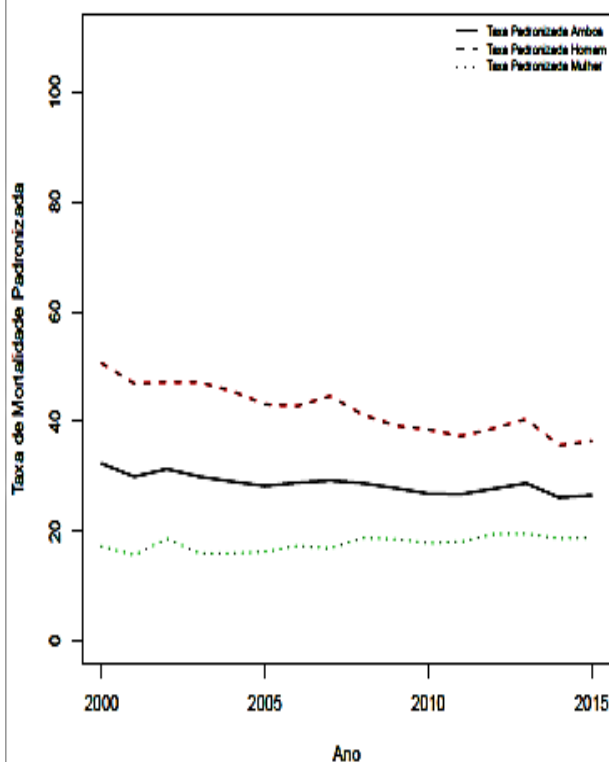
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
Paraná exceto RM Curitiba



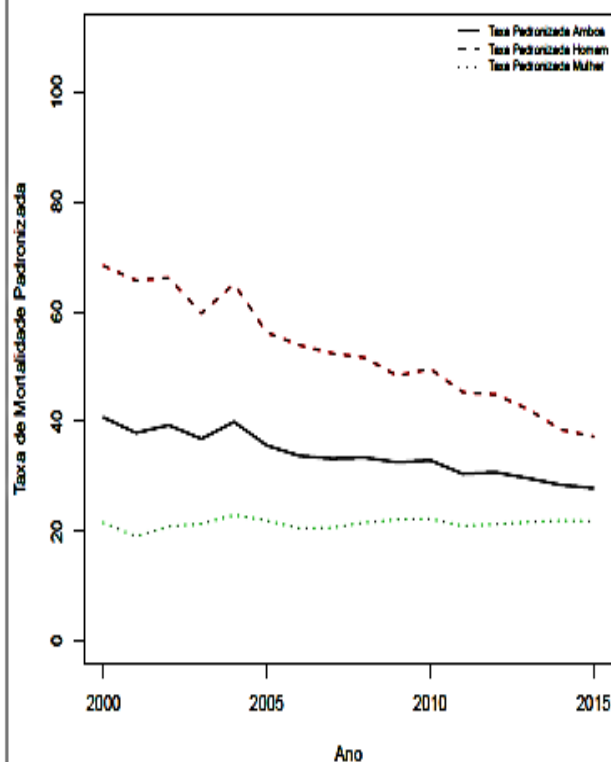
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RM Curitiba



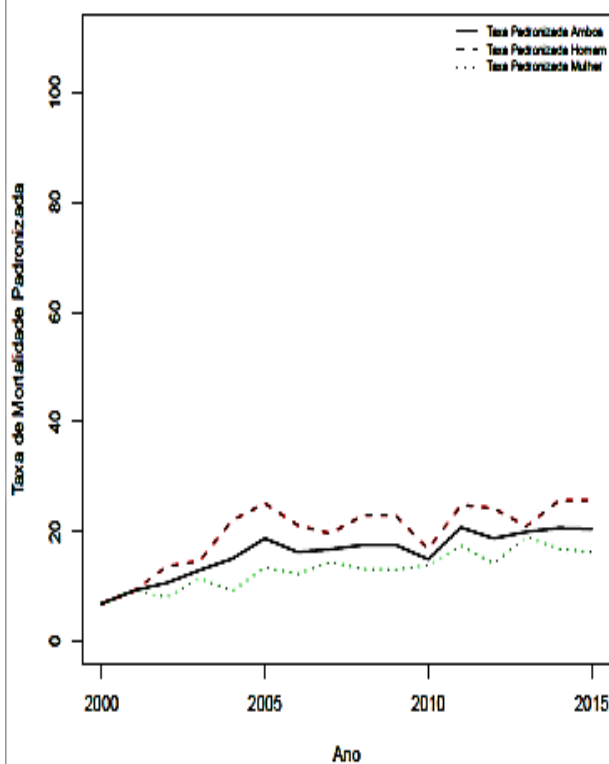
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
Rio de Janeiro exceto RM Rio de Janeiro



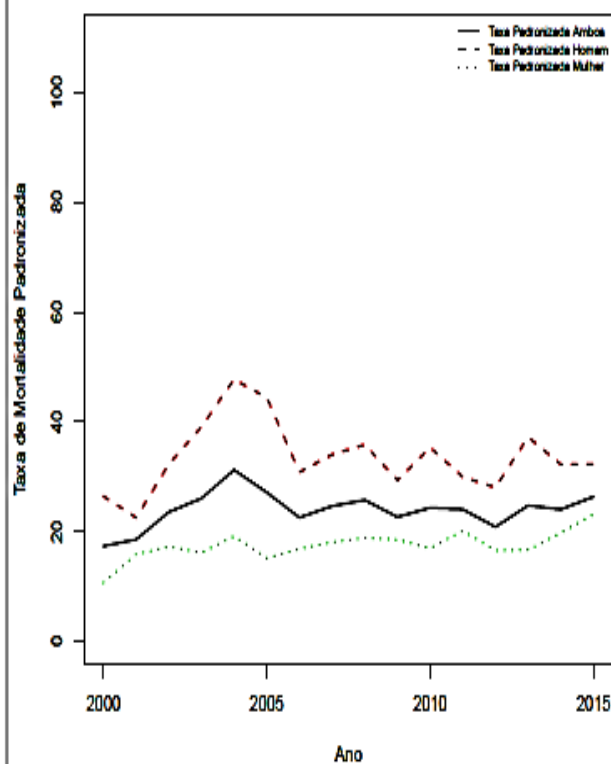
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RM Rio de Janeiro



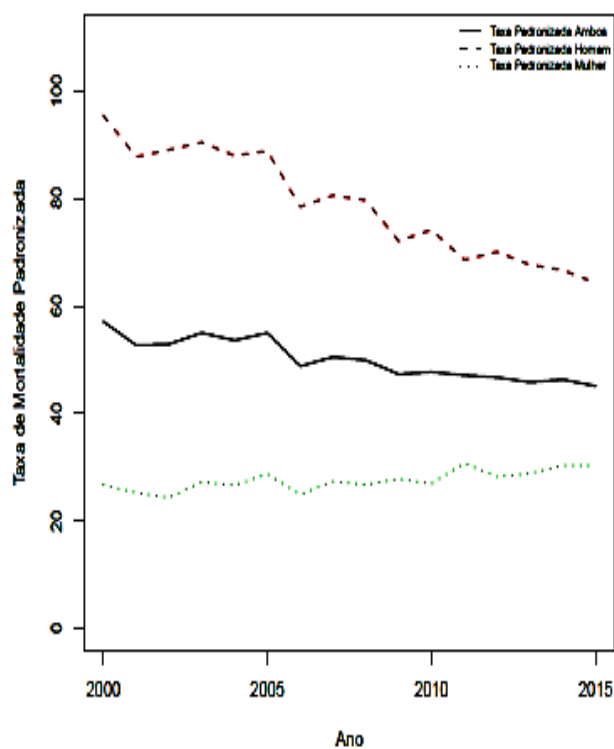
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
Rio Grande do Norte exceto RM Natal



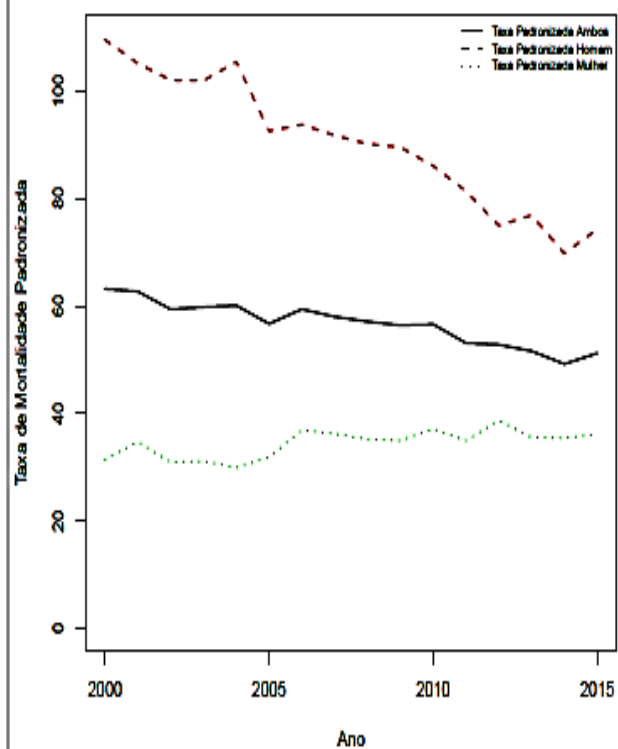
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RM Natal



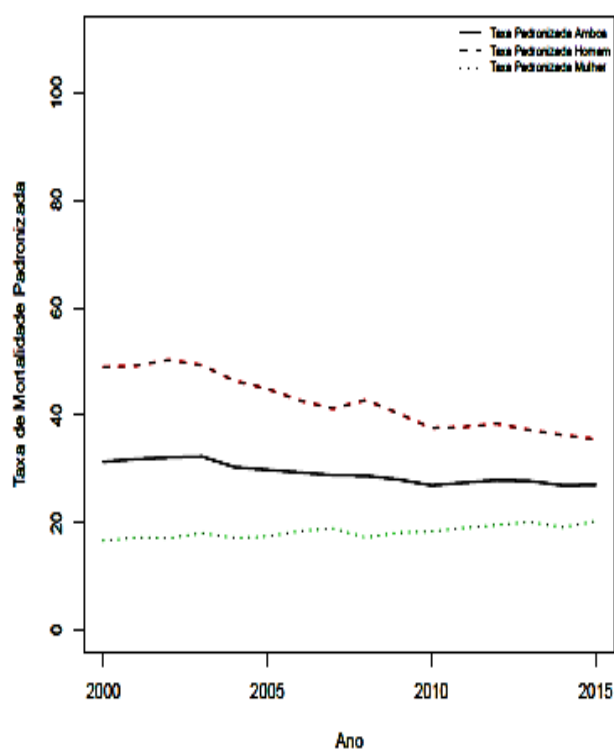
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
Rio Grande do Sul exceto RM Porto Alegre



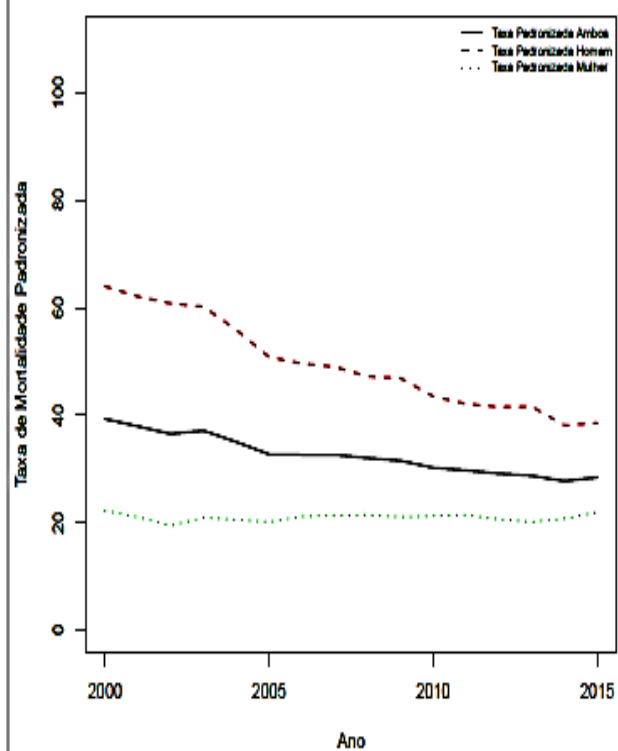
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RM Porto Alegre



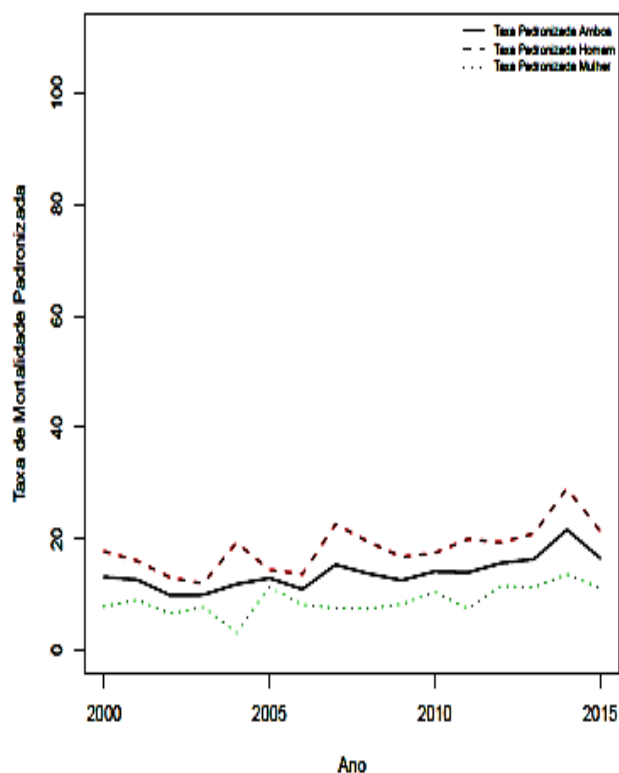
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
São Paulo exceto RM São Paulo



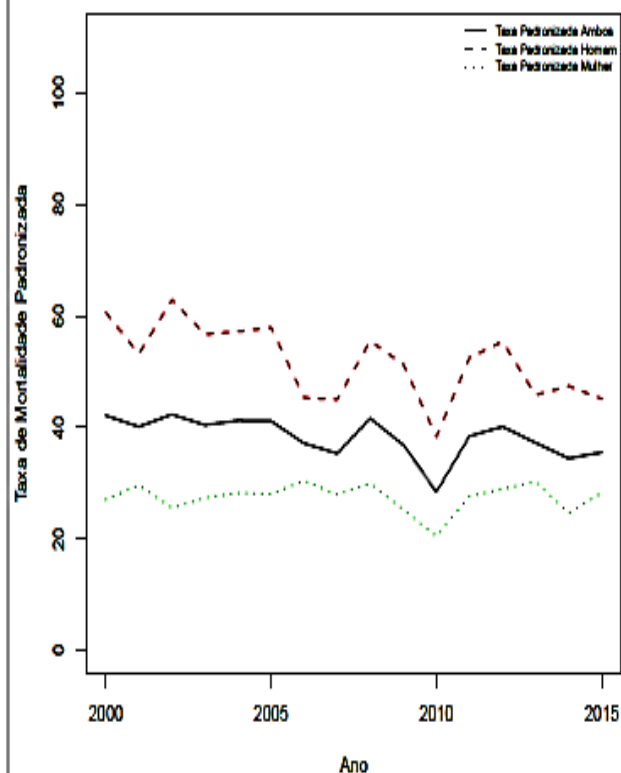
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RM São Paulo



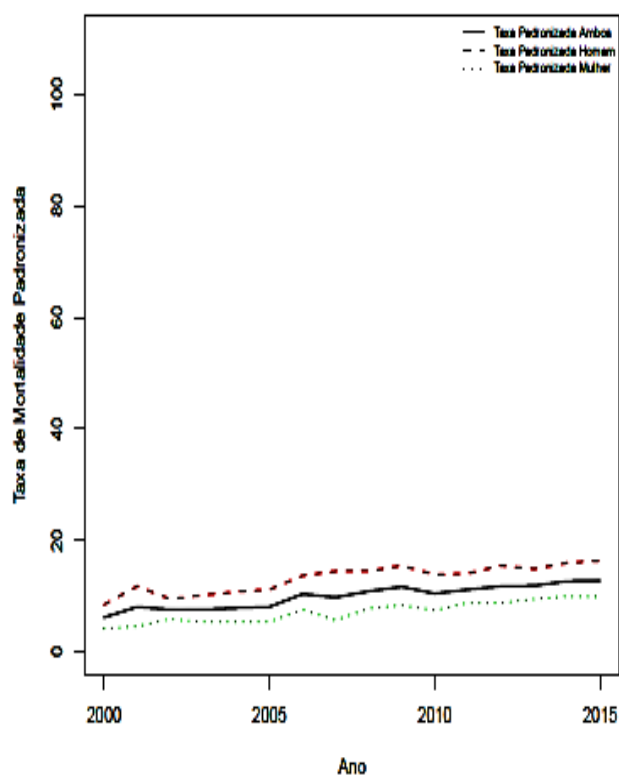
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
Amazonas exceto RM Manaus



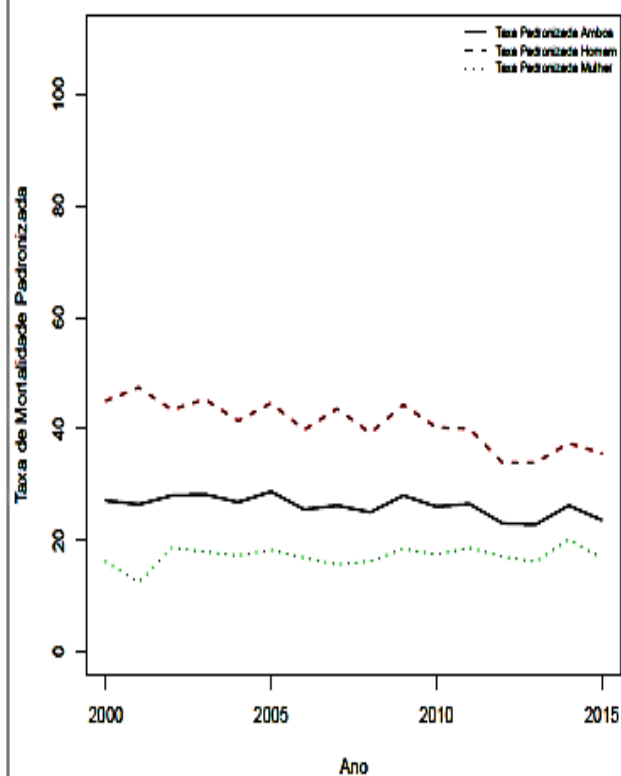
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RM Manaus



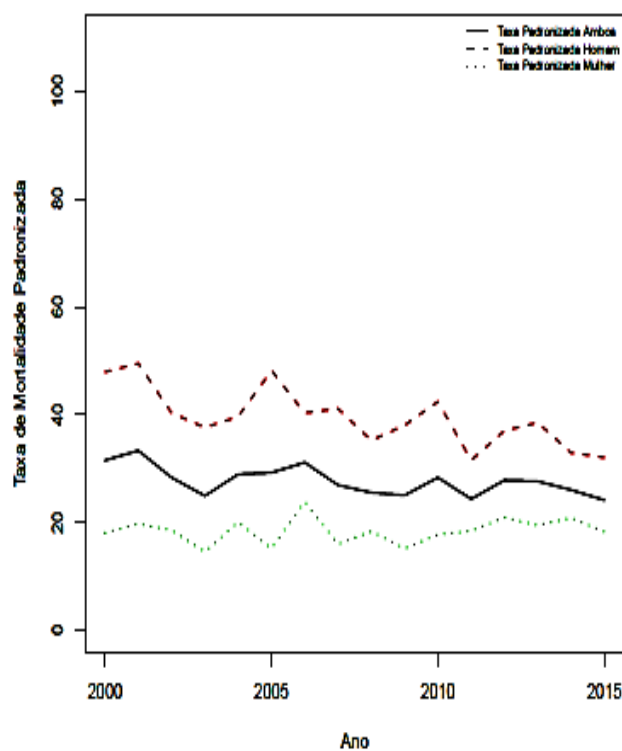
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
Bahia exceto RM Salvador



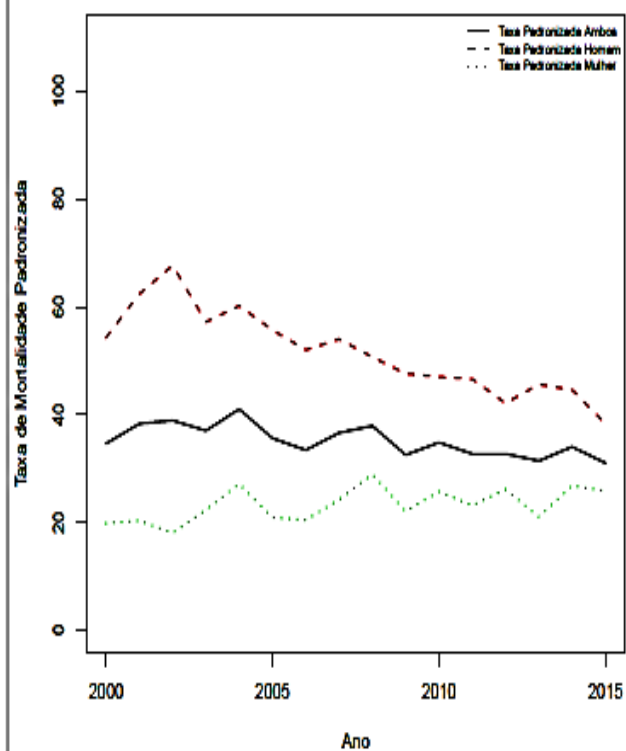
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RM Salvador



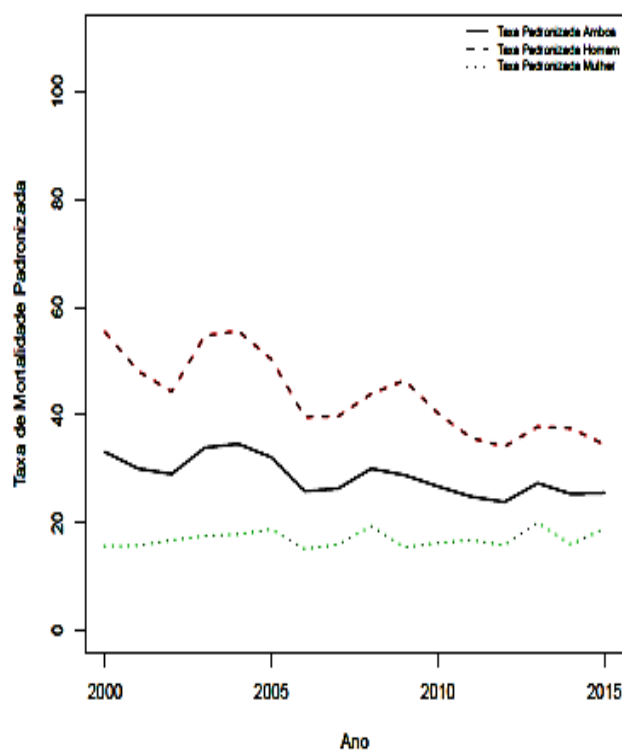
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RIDE – DF e Entorno



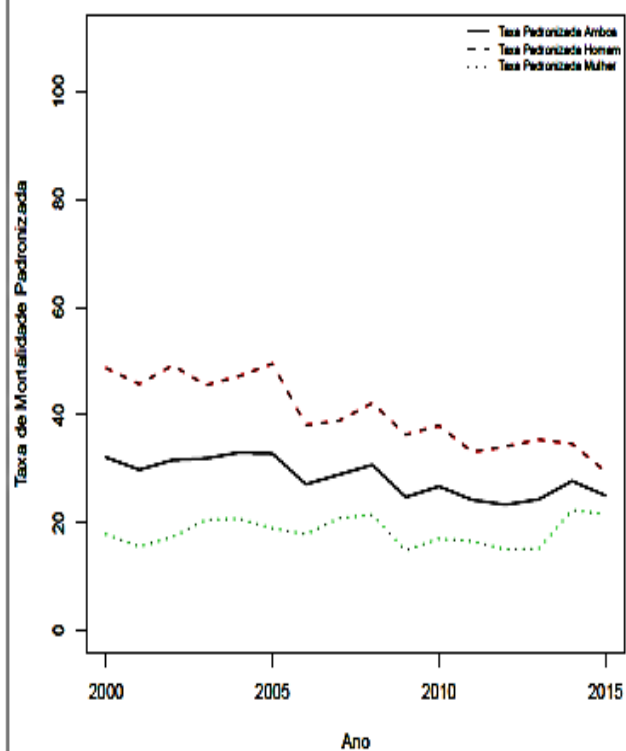
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RM Baixada Santista



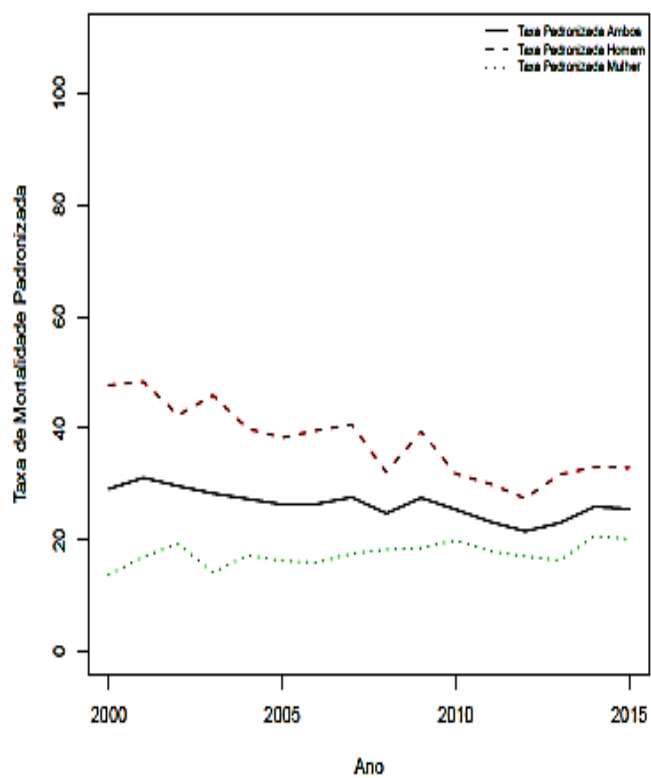
Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RM Campinas



Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RM de Sorocaba



Taxa de Mortalidade Padronizada (30 anos e mais) – Câncer de Pulmão  
RM do Vale do Paraíba e Litoral Norte



Fonte: Elaboração própria.



Figura - Mapa das unidades geográficas avaliadas segundo RM e não RM (interior da UF)<sup>2</sup>



Fonte: Elaboração própria.

---

<sup>2</sup>Elaborado com referência nas informações do IBGE sobre os municípios que formavam as regiões metropolitanas em 2015.

## APÊNDICE F – Sintaxe modelos com erros autorregressivos de primeira ordem (AR1) com SPSS

\*\* TOTAL & HOMEM & MULHER

\*\* RM & FORA RM

PREDICT THRU END.

\* Modelador de séries temporais.

TSMODEL

/MODELSUMMARY PRINT=[NONE]

/MODELSTATISTICS DISPLAY=NO

/MODELDETAILS PRINT=[ PARAMETERS] PLOT=[ RESIDACF RESIDPACF]

/SERIESPLOT OBSERVED FIT FITCI

/OUTPUTFILTER DISPLAY=ALLMODELS

/SAVE LCL(LCL) UCL(UCL) NRESIDUAL(NResidual)

/AUXILIARY CILEVEL=95 MAXACFLAGS=24

/MISSING USERMISSING=EXCLUDE

/MODEL DEPENDENT=Taxa\_padron INDEPENDENT=Ano

    PREFIX='Modelo'

/ARIMA AR=[1] DIFF=0 MA=[0]

    TRANSFORM=NONE CONSTANT=YES

/TRANSFERFUNCTION VARIABLES=Ano NUM=[0] DENOM=[0] DIFF=0 DELAY=0

TRANSFORM=NONE

/AUTOOUTLIER DETECT=OFF.

## 5.2 Mortalidade por câncer de pulmão e poluição do ar em regiões metropolitanas do Brasil, 2000-2015 (Manuscrito 2)

### *Lung cancer mortality and air pollution in metropolitan areas of Brazil, 2000-2015*

#### RESUMO

A poluição do ar é causa de câncer de pulmão e atinge um grande número de pessoas nos grandes centros urbanos. O objetivo deste estudo foi avaliar efeitos de indicadores ambientais relacionados à poluição do ar e potenciais cofatores na mortalidade por câncer de pulmão, segundo sexo, em 19 regiões metropolitanas do Brasil, de 2000 a 2015. Estudo ecológico e abordagem com modelo linear generalizado misto foi empregado para estimar efeitos da poluição do ar na mortalidade por câncer de pulmão, segundo sexo, a partir de indicadores elaborados com este fim. Variáveis de confusão em potencial foram consideradas. A taxa de motorização (1,33%; IC 95%: 0,82%; 1,84%) e o potencial de termelétricas (21,91%; IC 95%: 1,05%; 47,09%) estiveram correlacionados com a mortalidade por câncer de pulmão em homens das RMs do Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Correlação positiva também foi verificada para taxa de motorização em homens (0,64%; IC 95%: 0,49%; 0,79%) e mulheres (0,32%; IC 95%: 0,12%; 0,52%) de RMs interior do estado de São. O nível de industrialização mostrou associação direta com a mortalidade por câncer de pulmão em homens para o total de RMs avaliadas (0,28%; IC 95%: 0,02%; 0,53%) e nas RMs do interior do estado de São Paulo (0,73%; IC 95%: 0,20%; 1,27%). Os indicadores de poluição do ar mostraram correlação positiva com o aumento da mortalidade por este tipo de câncer nos grandes centros urbanos do país nos 16 anos avaliados, indicando a necessidade de medidas efetivas de controle da qualidade do ar nestas áreas.

Palavras-chave: Mortalidade. Neoplasias Pulmonares. Modelos Lineares Generalizados Mistos. Poluição do Ar.

## ABSTRACT

Air pollution causes lung cancer and is supposed to affect a large number of people in urban areas. The aim of the present study was to evaluate the effects of environmental indicators related to air pollution and potential cofactors in lung cancer mortality, according to sex, in 19 Brazilian metropolitan areas, from 2000 to 2015. An ecological study and approach with mixed generalized linear model was performed to estimate the effects of air pollution on lung cancer mortality, according to sex, based on indicators developed for this purpose. Potential confounding variables were considered. The motorization rate (1.33%; 95% CI: 0.82%; 1.84%) and the potential energy of thermoelectric power plants (21.91%, 95% CI: 1.05%, 47.09%) were correlated with mortality from lung cancer in men from North, Northeast and Central West MAs. Positive correlation was also verified for the motorization rate in men (0.64%; 95% CI: 0.49%; 0.79%) and women (0.32%; 95% CI: 0.12%; 0.52%) from MAs in interior of São Paulo State. The level of industrialization showed a small but significant association with lung cancer mortality in males for all MAs evaluated (0.28%, 95% CI: 0.02%, 0.53%) and MAs in interior of São Paulo state (0.73%, 95% CI: 0.20%, 1.27%). Air pollution indicators showed a positive correlation on increasing mortality lung cancer from large urban areas of the country in the period evaluated, which emphasizes the need for effective measures of air quality control in these areas.

Keywords: Mortality. Lung Neoplasms. Generalized Linear Mixed Models. Air Pollution.

## INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão é um importante problema de saúde pública, dada sua elevada incidência e letalidade (SUNDARAM; KAZEROONI, 2012; WONG *et al.*, 2017). Estima-se que em 2012 tenha ocorrido 1,59 milhão de mortes por câncer de pulmão em todo mundo, representando a principal causa de morte por câncer (19,4%) (FERLAY *et al.*, 2015).

Dados mais recentes do Brasil mostram que 14% de todas as mortes ocorridas por câncer em homens foram atribuídas ao câncer de pulmão. Em mulheres o percentual observado foi de aproximadamente 11%, entretanto estudos têm destacado o incremento expressivo da mortalidade por câncer de pulmão em mulheres brasileiras (CHENG *et al.*, 2016; WONG *et al.*, 2017). Isso significa dizer que a neoplasia maligna de pulmão representou em 2015 a principal causa de morte por câncer em homens e a segunda em mulheres (DATASUS, 2014).

Trata-se de uma doença multifatorial associada a fatores genéticos, ambientais e estilo de vida. Os principais fatores de risco conhecidos na população geral incluem tabagismo, poluição do ar ambiente (outdoor) e interno ou doméstico (indoor), fumo passivo, radônio e história familiar (STELIGA; DRESLER, 2011). Estudos explorando o papel de determinantes socioeconômicos, fatores ambientais indiretos como nível de urbanização e diferenças espaço-temporal tem crescido nos últimos anos (HASTERT *et al.*, 2015; LIU *et al.*, 2016).

O primeiro estudo prospectivo a encontrar risco aumentado de morte por câncer de pulmão decorrente de exposição de longo prazo à poluição do ar foi conduzido na coorte americana do *Cancer Prevention Study II* da *American Cancer Society* e publicado em 1995 (POPE *et al.*, 1995).

Dois estudos de coorte realizados nos Estados Unidos estimaram resultados parecidos quanto ao risco de morte por câncer de pulmão relacionado à poluição do ar. O excesso de risco observado foi significativo, de cerca de 8% em ambos, para um acréscimo médio de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  na concentração de material particulado fino (MP<sub>2,5</sub>) (KREWSKI *et al.*, 2009; POPE, 2002).

A partir de então, a quantidade de estudos explorando a relação da poluição do ar com mortalidade por câncer de pulmão aumentou. Técnicas de modelagem, de controle do confundimento e procedimentos de avaliação da exposição foram aprimorados ao longo de três décadas. Reanálises, metanálises, estudos sobre mecanismos fisiopatológicos, genotoxicidade, mutagenicidade, epigenética e estudos epidemiológicos estatisticamente mais poderosos foram realizados neste período (POPE et al., 2002; COHEN, 2003; KREWSKI et al., 2009; TURNER et al., 2011; JARDIM, 2011; HUANG et al., 2011; BENBRAHIM-TALLAA et al., 2012; LEPEULE et al., 2012; DEMETRIOU et al., 2012; NELSON et al., 2012). Com base no corpo de evidências produzido, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) concluiu que a poluição do ar ambiente (*outdoor*) causa câncer de pulmão em seres humanos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015; POPE et al., 2017).

Dois estudos experimentais realizados no Brasil observaram propriedades carcinogênicas no ar da cidade de São Paulo e risco aumentado de desenvolver câncer de pulmão em ratos expostos em longo prazo ao ar da cidade (BATALHA et al., 1999; REYMÃO et al., 1997).

Estudos de série temporal da mortalidade por câncer de pulmão no Brasil geralmente apresentam abordagem descritiva, variando em relação ao espaço, tempo e população avaliados (BOING; ROSSI, 2007; CARVALHO MALTA et al., 2016; CHATENOUUD et al., 2014). A análise dessas séries consideram que o padrão observado reflete principalmente o perfil da carga de tabagismo no país, explorando timidamente outros fatores de risco (ARAUJO et al., 2018).

Entretanto, um número pequeno de trabalhos investigou a potencial correlação da mortalidade por essa neoplasia com outros fatores, buscando alternativas para melhor compreensão do fenômeno no país. Um deles, realizado no município de São Paulo entre os anos 1988 e 2005, encontrou correlações significativamente positivas entre material particulado grosso (MP<sub>10</sub>) e mortalidade por câncer de pulmão. Os riscos relativos estimados foram maiores nos bairros da zona central da cidade e chegou a 2,09 no bairro de Bom Retiro (YANAGI; ASSUNÇÃO; BARROZO, 2012).

O outro explorou a mortalidade diária por câncer de pulmão no município do Rio de Janeiro correlacionada à exposição de curto prazo a poluentes do ar e observou excesso de risco associado ao monóxido de carbono com defasagem acumulada de sete dias (RR = 1,232; IC 95% 1,003; 1515) (JUNGER; LEON; SILVA, 2005).

Mesmo apresentando risco moderadamente pequeno em comparação com o tabagismo, a poluição do ar tem impacto relevante na saúde pública. É esperado que 5,08% das mortes por câncer de pulmão no Brasil em 2020 sejam atribuídas à poluição do ar (AZEVEDO SILVA et al., 2016a). Estudo publicado recentemente estimou 61,6 mil mortes prematuras por câncer de pulmão relacionadas ao MP<sub>2,5</sub>, as quais teriam ocorrido nas 161 cidades mais urbanizadas da China em 2015 (MAJI et al., 2018).

No Brasil, pesquisas sobre os potenciais efeitos da poluição do ar na saúde são observados com maior frequência em municípios de grande porte e de regiões metropolitanas do país, uma vez que estimativas mais fidedignas da exposição requerem uma rede mínima de monitoramento da qualidade do ar (GOUVEIA et al., 2003; MARCILIO; GOUVEIA, 2007; FREITAS et al., 2016).

Nem todas as cidades brasileiras de grande porte dispõem de monitoramento ambiental da qualidade do ar necessário para produção de dados de exposição a poluentes atmosféricos, dificultando a condução de estudos epidemiológicos sobre a matéria. Regiões urbanizadas sugerem maiores níveis de contaminação do ar e, aliado a uma maior concentração de pessoas expostas, faz da poluição do ar um importante fator de risco ambiental à saúde da população em grandes centros urbanos (DOMÍNGUES-BERJÓN; GANDARILLAS; SOTO, 2016).

A relação entre câncer de pulmão e fatores associados é pouco estudada no país, além de não incluir regiões metropolitanas (RMs). Estudos ecológicos parecem representar uma abordagem adequada para este fim. Este estudo buscou selecionar indicadores relacionados ao objeto de interesse, a fim de estudar a relação entre eles e a mortalidade por câncer de pulmão em RMs. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar potenciais efeitos de indicadores de poluição do ar, relacionados a importantes fontes de emissão em centros urbanos na mortalidade por câncer de pulmão em 19 RMs brasileiras, segundo sexo e grandes regiões do país, no período de 2000 a 2015.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo

Este estudo segue um delineamento ecológico com medidas repetidas e abordagem por modelos lineares generalizados mistos (MLGM). Os dados estão estruturados de modo que as medidas repetidas se aninham nas unidades de análise, configurando uma hierarquia em dois níveis. O primeiro nível diz respeito às medidas repetidas, dimensão temporal do estudo, e o segundo nível às RMs.

Nos estudos ecológicos as unidades de análise são grupos e não indivíduos. Neste caso, as unidades são representadas pelos indivíduos agrupados em uma dada RM com área geograficamente definida e em relação ao tempo formando um painel de dados repetidos.

Este tipo de estudo ecológico apresenta um delineamento misto em que a estimação dos efeitos é aprimorada já que as comparações ocorreriam concomitantemente dentro dos grupos, ao longo do tempo, e entre os grupos (MORGENSTERN, 1995).

A despeito dos problemas metodológicos inerentes aos estudos ecológicos, no âmbito da epidemiologia ambiental este tipo de desenho é desejável na medida em que utiliza medidas agregadas na avaliação de fatores ambientais, refletindo adequadamente processos que ocorrem no nível coletivo ao invés do individual (ROTHMAN; GREENLAND, 1998).

Uma vez que a variável resposta consiste de eventos de contagem, posteriormente transformados em taxa, a mesma foi analisada com base na distribuição de Poisson, em que a variância é igual à média. O uso de modelos lineares generalizados (MLG) pressupõe independência temporal dentro das unidades de análises ao considerar uma observação por unidade, com apenas um componente aleatório (NELDER; WEDDERBURN, 1972).

Posto que as RMs foram observadas ao longo do tempo, era de se esperar que suas medidas estivessem correlacionadas, violando a suposição de independência. Em face disso, optou-se pelo modelo linear generalizado misto (MLGM) para modelagem de dados repetidos. Esse método amplia a possibilidade de análise para medidas repetidas ao considerar a correlação existente e permitir a inclusão de variáveis latentes, efeitos aleatórios, no preditor linear (BRESLOW; CLAYTON, 1993).



Os MLGM são formados por um componente aleatório, que neste caso apresenta também distribuição de Poisson; o preditor linear, que representa o componente sistemático; e a função de ligação que relaciona os componentes aleatório e sistemático, associando a média ao preditor linear (GARCIA *et al.*, 2012). Este tipo de modelo expande o uso dos modelos lineares tradicionais permitindo que a variável desfecho apresente distribuição não-normal e que os dados estejam estruturados como neste estudo.

### **Fonte de dados**

Os dados foram coletados por município, sendo agregados posteriormente para formarem as RMs de interesse. Com isso, chegou-se a uma medida resumo (média) para cada ano. Por fim, efetuou-se o cálculo dos indicadores. Os óbitos por câncer de pulmão em maiores de 30 anos, segundo sexo; e por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em maiores de 40 anos, CID-10: J40-J44, foram obtidos do SIM/DATASUS para os municípios que integravam as RMs, para cada ano específico. Acesso público no sítio (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS>). As informações territoriais, demográficas e o número de indústrias foram obtidas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no endereço (<http://www.ibge.gov.br>).

Os dados de frota de veículos foram coletados do sítio do Departamento Nacional de Trânsito (DENATRAN), pelo endereço (<https://www.denatran.gov.br>). Do Banco de Informações de Geração, disponibilizado pela Agência Nacional de Energia Elétrica (BIG-ANEEL) em (<http://www2.aneel.gov.br>), foram obtidas informações sobre usinas termelétricas (UTE).

### **População de estudo**

A definição de região metropolitana utilizada neste trabalho é genérica, porém fundamentada nos conceitos atualizados pelo IBGE em seu último estudo sobre os arranjos populacionais e concentrações urbanas do Brasil. Para representar o alto nível da urbanização brasileira, foram incluídos neste trabalho as 19 RMs que em 2015 eram formadas por população superior a 1,5 milhão de habitantes. São elas, em ordem decrescente de população: RM São Paulo, RM Rio de Janeiro, RM Belo Horizonte, RIDE Distrito Federal e Entorno, RM Porto Alegre, RM Fortaleza, RM Salvador, RM Recife, RM Curitiba, RM Campinas, RM Manaus, RM do Vale do Paraíba e Litoral Norte, RM Goiânia, RM Belém, RM Grande Vitória, RM de Sorocaba,

RM Baixada Santista, RM Grande São Luís e RM Natal. As mensurações para as 19 RMs em 16 anos de seguimento, 2000 a 2015, totalizaram 304 observações (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2016).

Variações observadas na composição municipal das RMs foram controladas ano a ano com o objetivo de garantir que as mesmas se tornassem unidades geográficas minimamente comparáveis no tempo. Para isso, utilizou-se a matriz de municípios do IBGE referente a 31 de dezembro de 2015 para as 19 RMs, totalizando 409 municípios.

### **Variáveis do estudo**

#### ***Desfecho***

A variável resposta corresponde à taxa de mortalidade por câncer de pulmão, desagregado por sexo, ano e RM. Para isso, utilizou-se o Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde (SIM/DATASUS) para extrair os registros de óbito com base nos códigos específicos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde - Décima Revisão (CID-10) para neoplasia maligna do pulmão (C33 e C34) no período de 16 anos (2000-2015) (DATASUS, 2014).

A fim de aumentar a qualidade e acurácia da variável de interesse foi realizada a correção da causa básica dos óbitos e redistribuição daqueles classificados como mal definidos no Capítulo XVIII Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte (R00-R99) ou como códigos inespecíficos, denominados *garbage*, seguindo a estratégia metodológica utilizada pela OMS e as considerações propostas por Azevedo Silva et al. (2016b). A partir disso, o total anual de óbitos foi recalculado para cada RM, segundo sexo e grupo de idade (MATHERS *et al.*, 2005; AZEVEDO SILVA *et al.*, 2016b).

### ***Variáveis preditoras***

As variáveis preditoras consistem de indicadores fundamentados no modelo teórico-conceitual subjacente ao objeto de estudo, sendo classificados em possivelmente confudidores: taxa de mortalidade por DPOC em homens ou mulheres com 40 ou mais anos por cem mil habitantes (*proxy* para carga tabágica na população), índice de envelhecimento (idosos por cem indivíduos menores de 15 anos) e produto interno bruto (PIB) *per capita* (mil reais); e ambientais: relacionados à qualidade do ar e cuja associação com desfechos de saúde seja reconhecida (REQUIA *et al.*, 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Este último grupo foi especificado considerando os principais tipos de fontes emissoras de poluentes na atmosfera em grandes centros urbanos:

Produção de energia: representada pelo potencial energético de termelétricas *per capita* (kW por habitante);

Transporte urbano: frota ou taxa de motorização por cem habitantes (veículo por grupo de cem habitantes);

Produção industrial: designada pelo número de unidades industriais por mil habitantes.

Todas as variáveis preditoras são contínuas, tendo sido calculadas e agregadas a partir de dados municipais para cada ano e RM de estudo.

Uma vez que não há disponibilidade de informação sobre a prevalência de tabagismo ao longo do tempo para todas as RM, foi necessário a utilização de uma variável *proxy*, justificando o uso da taxa de mortalidade por DPOC, como variável explicativa para medir indiretamente o tabagismo.

### **Análise estatística**

Análise exploratória preliminar foi realizada para todas as variáveis, considerando o comportamento temporal, os valores de tendência central e de dispersão. Matriz de correlação foi criada a fim de averiguar, por meio do coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ), o nível de correlação linear existente entre elas. A autocorrelação da variável resposta no tempo foi inspecionada por meio das funções de autocorrelação (FAC) e autocorrelação parcial (FACP). Com fins descritivos e de comparação, as taxas de mortalidade por câncer de pulmão foram ajustadas por idade, com base na população brasileira (2010) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010).

Técnicas descritivas e testes formais foram empregados para auxiliar na seleção das variáveis explicativas do modelo final. Nesta etapa, as variáveis independentes foram testadas quanto à colinearidade por meio do fator de inflação da variância (FIV) e quanto à normalidade. De todas as covariáveis disponíveis, foram selecionadas aquelas de maior importância epidemiológica, pouca colinearidade e significância estatística nos coeficientes de regressão. Ademais, foram consideradas variantes no tempo.

O método de escolha para estimação dos modelos levou em conta a natureza discreta do desfecho, a suposição de dependência temporal das observações e a heterogeneidade na variabilidade entre RMs. Portanto, o MLGM com distribuição de Poisson assumida para o desfecho pode ser representado genericamente por:

$$\log \mu_{ij} = \eta_{ij} \quad (1)$$

Com o preditor linear tem-se:

$$\eta_{ij} = x'_{ij}\beta + z'_{ij}\nu_i \quad (2)$$

Adicionando o *offset* ( $\log t_{ij}$ ) ao preditor linear, chega-se à expressão final:

$$\eta_{ij} = \log t_{ij} + x'_{ij}\beta + z'_{ij}\nu_i \quad (3)$$

Em que:  $i$  está associado às RMs (RM = 1,2,3, ...,19) no nível 2 e  $j$  às observações repetidas (ano = 1,2,3, ...,16) no nível 1;  $x_i$  o vetor de covariáveis para cada RM com efeito fixo  $\beta$ ;  $z_{ij}$  o vetor de covariáveis com efeitos aleatórios;  $v_i$  representa um efeito aleatório com distribuição normal  $N(0, \sigma_v^2)$  para cada RM e indica a influência de cada RM  $i$  sobre sua medida repetida, não captada pelas covariáveis;  $\sigma_v^2$  denota o parâmetro para variância na população, ou seja, o nível de heterogeneidade das RMs (EVERITT; HOWELL, 2005).

Assim, o denominador da taxa foi incluído no modelo pelo termo *offset* na forma do logaritmo da população de homens ou mulheres no modelo correspondente. Na análise de regressão, o desfecho foi ajustado com base nos MLGM, sendo construído modelos separados para homens e mulheres.

A função de ligação utilizada foi a logarítmica, uma vez que os dados provêm de uma distribuição de Poisson. Por isso, a interpretação dos resultados requereu a transformação exponencial dos coeficientes, os quais foram expressos em variação percentual. Expressão dada por:

$$[e^{(\beta \times k)} - 1] \times 100 ; k = 1 \quad (4)$$

Inicialmente, foram construídos modelos não condicionais, ou seja, sem variáveis explicativas, por sexo, para o total de RMs, com o objetivo de verificar o ajuste entre modelos cheio e vazio. Os modelos cheios foram elaborados para o total e para três categorias de RMs, estratificados por sexo, levando em conta as características em comum e a localização geográfica das mesmas. Logo, quatro grupos foram analisados separadamente: (i) total de RMs (n=19); (ii) RMs das regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (n=9); (iii) RMs de capitais do Sul e Sudeste (n=6); e (iv) RMs fora de capital (interior do estado de São Paulo) (n=4).

Modelos simples foram criados para cada estrato e depois ajustados pelas possíveis variáveis de confundimento: índice de envelhecimento, PIB *per capita* e taxa de mortalidade por DPOC.

A variável ano foi inserida na parte fixa do modelo, permitindo estimar o efeito do tempo na mortalidade por câncer de pulmão. Nas especificações da parte aleatória do modelo, foi considerada a variabilidade do desfecho entre RMs, representada pelo intercepto aleatório, e dentro das RMs no tempo, representada pela variância dos resíduos.

Diferentes estruturas de covariância foram experimentadas para os resíduos: autorregressiva de primeira ordem (AR1), componente de variância, identidade e diagonal, com o objetivo de se chegar àquela com melhor ajuste. A seleção da matriz mais adequada foi orientada pelo Critério de Informação de Akaike (CIA) (AKAIKE, 1974).

Admitiu-se que os erros aleatórios apresentassem distribuição normal com média 0 e variância  $\nu_i$ . Por fim, o ajuste dos dados ao modelo foi verificado quanto aos pressupostos de normalidade e homocedasticidade dos resíduos, por meio do gráfico de probabilidade normal para os resíduos, do gráfico de dispersão dos valores ajustados contra os resíduos, respectivamente. Além destes, testes de estacionariedade com FACP e periodograma foram realizados com o objetivo de identificar possíveis ciclos nos resíduos.

As análises estatísticas foram realizadas com o *software* IBM SPSS *Statistics for Windows*, versão 22.

## RESULTADOS

Ao longo de 16 anos foram registrados 112.965 óbitos por câncer de pulmão em homens e 68.687 em mulheres nas 19 RMs de estudo. Diferença estatisticamente significativa foi observada nas taxas de mortalidade em homens e mulheres e, também, entre RMs.

As maiores taxas de mortalidade no período avaliado foram observadas na RM de Porto Alegre, tanto em homens, quanto mulheres. Notadamente, a maior delas foi registrada no ano 2000 em homens (109,60 por cem mil habitantes). A menor taxa em homens foi verificada na RM de Natal no início (26,39) e fim (32,23) do estudo. A RM de Natal registrou também a menor taxa de mortalidade por câncer de pulmão em mulheres no ano 2000 (32,23). Já a RM de Vitória, a menor de 2015 (16,60) (Tabela 1).

Desagregando por grupos de RM, as maiores taxas de mortalidade em homens no período investigado foram observadas para as RMs das capitais do Sul e Sudeste. Porém, entre os anos 2000 (65,23) e 2015 (43,50) observou-se redução de 33,31% na taxa média deste grupo. A menor taxa média em homens no início do estudo foi verificada para as RMs do Norte, Nordeste e Centro-Oeste (42,93). Em 2015, a menor foi observada para as RMs fora de capitais (33,78) (Tabela 1).

Em mulheres, a taxa média mais expressiva foi verificada para as RMs das capitais do Sul e Sudeste no início e fim do estudo, seguido das RMs do Norte, Nordeste e Centro-Oeste (Tabela 1). Apesar das maiores taxas verificadas nas RMs de capitais do Sul e Sudeste (22,44) em 2000 e (23,42) em 2015, variação percentual positiva de 4,37% foi verificada nestas RMs, enquanto para o total de RMs foi observado aumento de 18,22% no mesmo período. Nas RMs do Norte, Nordeste e Centro-Oeste a variação percentual foi de 25,40%.

Tabela 1 – Taxas padronizadas (30 e mais anos) de mortalidade por câncer de pulmão entre 2000 e 2015, segundo Região Metropolitana e sexo

Regiões metropolitanas	Homem		Mulher	
	Taxa padronizada por cem mil habitantes		Taxa padronizada por cem mil habitantes	
	2000	2015	2000	2015
Total	51,78	39,30	18,88	22,32
Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste	42,93	38,95	17,48	21,92
<i>Belém</i>	45,84	34,26	19,59	16,98
<i>Distrito Federal e entorno</i>	47,91	32,04	18,04	18,16
<i>Fortaleza</i>	34,92	44,00	16,83	27,19
<i>Goiânia</i>	38,39	44,26	24,07	24,00
<i>Grande São Luís</i>	31,05	42,27	11,08	22,79
<i>Manaus</i>	60,60	45,12	27,00	28,16
<i>Natal</i>	26,39	32,23	10,61	23,12
<i>Recife</i>	56,25	40,73	14,00	20,04
<i>Salvador</i>	45,01	35,62	16,06	16,82
Capitais das regiões Sul e Sudeste	65,23	43,50	22,44	23,42
<i>Belo Horizonte</i>	40,72	32,60	15,79	18,30
<i>Curitiba</i>	53,86	38,46	26,19	25,76
<i>Grande Vitória</i>	54,72	39,98	17,51	16,60
<i>Porto Alegre</i>	109,60	74,27	31,44	36,14
<i>Rio de Janeiro</i>	68,43	37,21	21,53	21,83
<i>São Paulo</i>	64,03	38,49	22,18	21,87
Fora de capitais	51,52	33,78	16,72	21,56
<i>Baixada Santista</i>	54,25	38,29	19,77	25,84
<i>Campinas</i>	55,43	34,45	15,58	18,88
<i>Sorocaba</i>	48,75	29,51	17,82	21,45
<i>Vale do Paraíba e Litoral Norte</i>	47,67	32,85	13,69	20,08

Fonte: Elaboração própria.

A análise do FIV e o teste de tolerância considerando o total de RMs refutaram a possibilidade de multicolinearidade entre as covariáveis, posto que o maior valor de FIV observado foi de 4,45 e o menor nível de tolerância foi de 0,22 para a variável frota por cem habitantes, indicando que as covariáveis testadas não são linearmente dependentes para o total de RMs avaliadas (Apêndice A).



A autocorrelação da variável resposta foi também considerada nas análises preliminares. Forte correlação ao longo dos anos foi notada em homens e mulheres, com coeficientes de correlação superiores a 98% ( $p < 0,01$ ), sugerindo dependência temporal das observações. Os gráficos da FAC, FACP e outras análises descritivas são apresentadas nos Apêndices B e C.

Correlação significativamente positiva foi verificada entre PIB *per capita* e frota por cem habitantes ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,01$ ). Os demais coeficientes variaram de moderado a fraco, nem sempre significativos (Tabela 2).

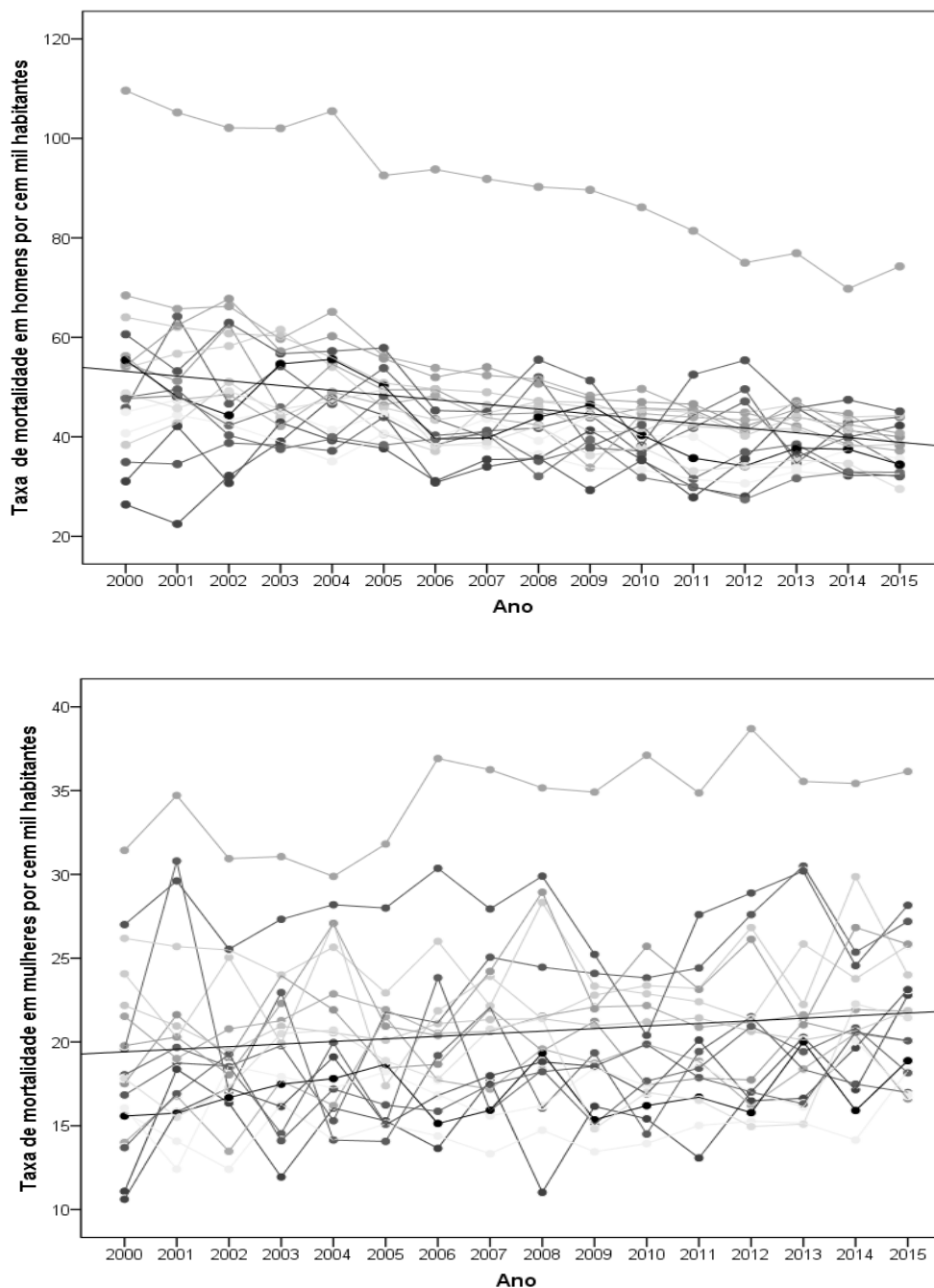
Na Figura 1 é possível observar a variabilidade da mortalidade no tempo e entre RMs para homens e mulheres.

Tabela 2 – Nível de relação das variáveis estudadas para as regiões metropolitanas, 2000-2015

Correlação de Pearson	Taxa de mortalidade por DPOC em mulher	Índice de envelhecimento	PIB per capita	Frota por cem habitantes	Potencial energético de termelétricas	Unidades industriais por mil habitantes
Taxa de mortalidade por DPOC em homem por cem mil	0,866*	-0,025	-0,021	-0,012	-0,135*	0,013
Taxa de mortalidade por DPOC em mulher por cem mil		0,029	-0,025	-0,032	-0,082	0,021
Índice de envelhecimento			0,598*	0,579*	-0,043	0,424*
PIB per capita (mil reais)				0,814*	0,111	0,339*
Frota por cem habitantes					-0,068	0,591*
Potencial energético de termelétricas <i>per capita</i> (kW)						-0,274

\* A correlação é significativa no nível 0,01.  
Fonte: Elaboração própria.

Figura 1 – Evolução temporal das taxas padronizadas (30 e mais anos) de mortalidade por câncer de pulmão nas 19 regiões metropolitanas de estudo, segundo sexo, 2000-2015



Fonte: Elaboração própria.

O indicador proposto para designar o nível de industrialização nas RMs, isto é, unidades industriais por mil habitantes, apresentou variação percentual positiva e estatisticamente significativa em homens, mantendo a significância mesmo após o ajuste. Assim, o aumento de uma unidade neste indicador representou incremento médio de 0,28% na mortalidade por câncer de pulmão neste grupo. Correlações positivas também foram observadas para as variáveis taxa de motorização (0,11%) e potencial energético de termelétricas (17,40%) em mulheres, porém sem significância estatística. Índice de envelhecimento foi o único indicador diretamente correlacionado com aumento na mortalidade por câncer de pulmão em mulheres (Tabela 3).

Notadamente no grupo de RMs das regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, o tamanho da frota, indicado por veículo por cem habitantes, esteve diretamente associado com aumento da mortalidade por câncer de pulmão em homens (1,33%). Também neste grupo foi observada associação positiva e significativa entre a capacidade energética de termelétricas e o desfecho (22%). Em mulheres, essas variáveis perderam significância estatística quando ajustadas por índice de envelhecimento, PIB *per capita* e mortalidade por DPOC, apesar da relevância dos percentuais verificados para taxa de motorização (0,6%) e potencial energético de termelétricas *per capita* (29%) neste estrato (Tabela 4).

Com relação às RMs de capitais das regiões Sul e Sudeste do país, verificou-se associação inversa e significativa entre a taxa de mortalidade por câncer de pulmão e potencial energético de termelétricas apenas em homens (-37%). Já a variação percentual observada para unidades industriais foi significativamente negativa tanto em homens (-0,25%), quanto mulheres (-0,48%) (Tabela 5).

Nas RMs do interior do estado de São Paulo, a correlação observada de veículo por grupo de cem habitantes com a taxa de mortalidade por câncer de pulmão foi positiva em homens (0,64%) e em mulheres (0,32%) no período avaliado. Associação direta também foi verificada para o nível de industrialização (0,73%) em homens. Por outro lado, o tabagismo pareceu ter papel importante na mortalidade em mulheres destas localidades (Tabela 6).

Tabela 3 – Variação percentual na mortalidade por câncer de pulmão associada a variáveis ambientais selecionadas simples e ajustada por índice de envelhecimento, PIB per capita e taxa de mortalidade por DPOC, em homens e mulheres, regiões metropolitanas do Brasil, 2000-2015

Sexo/ Variáveis	Modelo simples			Modelo 1 <i>Frota</i>			Modelo 2 <i>Potencial energético de termelétricas</i>			Modelo 3 <i>Unidades industriais</i>		
	Variação percentual (%)	Intervalo de Confiança 95%		Variação percentual* (%)	Intervalo de Confiança 95%		Variação percentual* (%)	Intervalo de Confiança 95%		Variação percentual* (%)	Intervalo de Confiança 95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Inferior	Superior
<b>Homem</b>												
Índice de envelhecimento (idosos por cem indivíduos menores de 15 anos)	-0,43	-1,01	0,15	-0,44	-1,02	0,15	-0,42	-1,00	0,15	-0,43	-1,00	0,14
PIB <i>per capita</i> (mil reais)	-0,31	-0,73	0,11	-0,24	-0,62	0,15	-0,05	-0,40	0,31	-0,22	-0,57	0,13
Taxa de mortalidade por DPOC em homens (por cem mil habitantes)	-0,01	-0,04	0,02	-0,01	-0,04	0,02	-0,003	-0,03	0,03	-0,01	-0,04	0,02
Frota (veículo por cem habitantes)	0,24	-0,02	0,51	0,25	-0,01	0,50						
Potencial energético de termelétricas <i>per capita</i> (kW por habitante)	9,43	-11,30	35,00				12,41	-8,07	37,45			
Unidades industriais (por mil habitantes)	<b>0,28</b>	<b>0,02</b>	<b>0,55</b>							<b>0,28</b>	<b>0,02</b>	<b>0,53</b>
<b>Mulher</b>												
Índice de envelhecimento (idosos por cem indivíduos menores de 15 anos)	<b>0,85</b>	<b>0,19</b>	<b>1,50</b>	<b>0,81</b>	<b>0,16</b>	<b>1,46</b>	<b>0,89</b>	<b>0,27</b>	<b>1,52</b>	<b>0,74</b>	<b>0,11</b>	<b>1,38</b>
PIB <i>per capita</i> (mil reais)	-0,24	-0,71	0,24	<b>-0,47</b>	<b>-0,90</b>	<b>-0,04</b>	-0,34	-0,73	0,05	-0,32	-0,70	0,07
Taxa de mortalidade por DPOC em mulheres (por cem mil habitantes)	0,01	-0,05	0,06	0,001	-0,051	0,053	0,002	-0,05	0,05	0,005	-0,05	0,06
Frota (veículo por cem habitantes)	0,16	-0,13	0,45	0,11	-0,18	0,40						
Potencial energético de termelétricas <i>per capita</i> (kW por habitante)	20,74	-4,39	52,49				17,40	-5,72	46,19			
Unidades industriais (por mil habitantes)	-0,32	-0,67	0,02							-0,30	-0,62	0,02

\*Ajustado por índice de envelhecimento, PIB per capita e taxa de mortalidade por DPOC. Destaque em negrito para resultados com significância estatística.

Tabela 4 – Variação percentual na mortalidade por câncer de pulmão associada a variáveis ambientais selecionadas simples e ajustada por índice de envelhecimento, PIB per capita e taxa de mortalidade por DPOC, em homens e mulheres, regiões metropolitanas das regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste do Brasil, 2000-2015

Sexo/ Variáveis	Modelo simples			Modelo 1 <i>Frota</i>			Modelo 2 <i>Potencial energético de termelétricas</i>			Modelo 3 <i>Unidades industriais</i>		
	Variação percentual (%)	Intervalo de Confiança 95%		Variação percentual* (%)	Intervalo de Confiança 95%		Variação percentual* (%)	Intervalo de Confiança 95%		Variação percentual* (%)	Intervalo de Confiança 95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Inferior	Superior
<b>Homem</b>												
Índice de envelhecimento (idosos por cem indivíduos menores de 15 anos)	-0,01	-1,13	1,11	-0,27	-1,45	0,93	0,76	-0,44	1,98	0,39	-0,93	1,73
PIB <i>per capita</i> (mil reais)	-0,31	-0,81	0,20	<b>-0,56</b>	<b>-1,07</b>	<b>-0,04</b>	0,01	-0,48	0,49	-0,19	-0,72	0,35
Taxa de mortalidade por DPOC em homens (por cem mil habitantes)	0,01	-0,02	0,04	0,005	-0,034	0,044	0,02	-0,04	0,07	0,01	-0,05	0,07
Frota (veículo por cem habitantes)	<b>1,13</b>	<b>0,63</b>	<b>1,63</b>	<b>1,33</b>	<b>0,82</b>	<b>1,84</b>						
Potencial energético de termelétricas <i>per capita</i> (kW por habitante)	<b>26,07</b>	<b>8,75</b>	<b>46,14</b>				<b>21,91</b>	<b>1,05</b>	<b>47,09</b>			
Unidades industriais (por mil habitantes)	0,01	-0,78	0,80							0,53	-0,19	1,27
<b>Mulher</b>												
Índice de envelhecimento (idosos por cem indivíduos menores de 15 anos)	<b>2,28</b>	<b>0,44</b>	<b>4,16</b>	1,74	-0,20	3,71	<b>1,93</b>	<b>0,18</b>	<b>3,72</b>	<b>2,32</b>	<b>0,37</b>	<b>4,30</b>
PIB <i>per capita</i> (mil reais)	-0,38	-1,20	0,44	-0,66	-1,53	0,21	-0,43	-1,13	0,26	-0,49	-1,25	0,28
Taxa de mortalidade por DPOC em mulheres (por cem mil habitantes)	-0,04	-0,14	0,07	-0,09	-0,20	0,01	-0,08	-0,19	0,02	<b>-0,12</b>	<b>-0,22</b>	<b>-0,02</b>
Frota (veículo por cem habitantes)	<b>1,03</b>	<b>0,18</b>	<b>1,88</b>	0,59	-0,20	1,38						
Potencial energético de termelétricas <i>per capita</i> (kW por habitante)	<b>29,54</b>	<b>0,29</b>	<b>67,32</b>				28,97	-0,02	66,37			
Unidades industriais (por mil habitantes)	<b>-1,19</b>	<b>-2,29</b>	<b>-0,08</b>							-0,39	-1,36	0,60

\*Ajustado por índice de envelhecimento, PIB per capita e taxa de mortalidade por DPOC. Destaque em negrito para resultados com significância estatística.

Tabela 5 – Variação percentual na mortalidade por câncer de pulmão associada a variáveis ambientais selecionadas simples e ajustada por índice de envelhecimento, PIB per capita e taxa de mortalidade por DPOC, em homens e mulheres, regiões metropolitanas de capitais das regiões Sul e Sudeste do Brasil, 2000-2015

Sexo/ Variáveis	Modelo simples			Modelo 1 <i>Frota</i>			Modelo 2 <i>Potencial energético de termelétricas</i>			Modelo 3 <i>Unidades industriais</i>		
	Variação percentual (%)	Intervalo de Confiança 95%		Variação percentual* (%)	Intervalo de Confiança 95%		Variação percentual* (%)	Intervalo de Confiança 95%		Variação percentual* (%)	Intervalo de Confiança 95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Superior	Inferior
<b>Homem</b>												
Índice de envelhecimento (idosos por cem indivíduos menores de 15 anos)	-0,27	-1,02	0,48	-0,24	-1,07	0,60	-0,22	-0,89	0,46	-0,18	-0,86	0,52
PIB <i>per capita</i> (mil reais)	-0,26	-0,79	0,27	0,04	-0,40	0,49	-0,12	-0,53	0,30	0,28	-0,12	0,67
Taxa de mortalidade por DPOC em homens (por cem mil habitantes)	0,01	-0,03	0,04	-0,004	-0,037	0,029	0,01	-0,02	0,04	0,01	-0,03	0,04
Frota (veículo por cem habitantes)	0,09	-0,22	0,41	0,10	-0,19	0,39						
Potencial energético de termelétricas <i>per capita</i> (kW por habitante)	<b>-45,02</b>	<b>-64,73</b>	<b>-14,29</b>				<b>-36,96</b>	<b>-57,70</b>	<b>-6,07</b>			
Unidades industriais (por mil habitantes)	0,05	-0,25	0,35							<b>-0,25</b>	<b>-0,50</b>	<b>-0,01</b>
<b>Mulher</b>												
Índice de envelhecimento (idosos por cem indivíduos menores de 15 anos)	0,52	-0,46	1,50	0,22	-0,33	0,77	0,62	-0,01	1,26	0,47	-0,11	1,05
PIB <i>per capita</i> (mil reais)	-0,30	-0,98	0,39	<b>-0,45</b>	<b>-0,79</b>	<b>-0,12</b>	<b>-0,48</b>	<b>-0,92</b>	<b>-0,03</b>	-0,12	-0,53	0,30
Taxa de mortalidade por DPOC em mulheres (por cem mil habitantes)	-0,01	-0,07	0,06	-0,01	-0,05	0,03	-0,004	-0,05	0,05	0,005	-0,04	0,05
Frota (veículo por cem habitantes)	-0,04	-0,29	0,22	-0,14	-0,34	0,07						
Potencial energético de termelétricas <i>per capita</i> (kW por habitante)	-21,26	-52,60	30,79				-8,90	-35,63	28,94			
Unidades industriais (por mil habitantes)	-0,34	-0,77	0,09							<b>-0,48</b>	<b>-0,79</b>	<b>-0,16</b>

\*Ajustado por índice de envelhecimento, PIB per capita e taxa de mortalidade por DPOC. Destaque em negrito para resultados com significância estatística.

Tabela 6 – Variação percentual na mortalidade por câncer de pulmão associada a variáveis ambientais selecionadas simples e ajustada por índice de envelhecimento, PIB per capita e taxa de mortalidade por DPOC, em homens e mulheres, regiões metropolitanas fora de capitais do Sudeste do Brasil, 2000-2015

Sexo/ Variáveis	Modelo simples			Modelo 1 <i>Frota</i>			Modelo 2 <i>Potencial energético de termelétricas</i>			Modelo 3 <i>Unidades industriais</i>		
	Variação percentual (%)	Intervalo de Confiança 95%		Variação percentual* (%)	Intervalo de Confiança 95%		Variação percentual* (%)	Intervalo de Confiança 95%		Variação percentual* (%)	Intervalo de Confiança 95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Inferior	Superior		Superior	Inferior
<b>Homem</b>												
Índice de envelhecimento (idosos por cem indivíduos menores de 15 anos)	<b>2,97</b>	<b>2,12</b>	<b>3,83</b>	<b>2,92</b>	<b>2,18</b>	<b>3,66</b>	<b>2,73</b>	<b>1,67</b>	<b>3,81</b>	<b>2,54</b>	<b>1,58</b>	<b>3,50</b>
PIB <i>per capita</i> (mil reais)	<b>-1,31</b>	<b>-1,85</b>	<b>-0,76</b>	<b>-1,35</b>	<b>-1,80</b>	<b>-0,90</b>	<b>-0,77</b>	<b>-1,32</b>	<b>-0,22</b>	<b>-0,92</b>	<b>-1,36</b>	<b>-0,48</b>
Taxa de mortalidade por DPOC em homens (por cem mil habitantes)	-0,003	-0,030	0,025	0,002	-0,022	0,026	-0,01	-0,04	0,02	-0,01	-0,04	0,02
Frota (veículo por cem habitantes)	<b>0,61</b>	<b>0,42</b>	<b>0,80</b>	<b>0,64</b>	<b>0,49</b>	<b>0,79</b>						
Potencial energético de termelétricas <i>per capita</i> (kW por habitante)	3,56	-27,87	48,68				-18,63	-44,79	19,91			
Unidades industriais (por mil habitantes)	0,33	-0,21	0,88							<b>0,73</b>	<b>0,20</b>	<b>1,27</b>
<b>Mulher</b>												
Índice de envelhecimento (idosos por cem indivíduos menores de 15 anos)	<b>4,98</b>	<b>3,52</b>	<b>6,46</b>	<b>4,85</b>	<b>3,60</b>	<b>6,11</b>	<b>4,41</b>	<b>3,11</b>	<b>5,73</b>	<b>4,47</b>	<b>3,22</b>	<b>5,75</b>
PIB <i>per capita</i> (mil reais)	<b>-1,71</b>	<b>-2,46</b>	<b>-0,96</b>	<b>-1,51</b>	<b>-2,17</b>	<b>-0,84</b>	<b>-1,19</b>	<b>-1,88</b>	<b>-0,50</b>	<b>-1,14</b>	<b>-1,72</b>	<b>-0,55</b>
Taxa de mortalidade por DPOC em mulheres (por cem mil habitantes)	<b>0,08</b>	<b>0,01</b>	<b>0,14</b>	<b>0,09</b>	<b>0,01</b>	<b>0,16</b>	<b>0,11</b>	<b>0,00</b>	<b>0,21</b>	<b>0,12</b>	<b>0,02</b>	<b>0,22</b>
Frota (veículo por cem habitantes)	<b>0,29</b>	<b>0,15</b>	<b>0,44</b>	<b>0,32</b>	<b>0,12</b>	<b>0,52</b>						
Potencial energético de termelétricas <i>per capita</i> (kW por habitante)	-21,37	-44,36	11,11				-20,36	-58,29	52,04			
Unidades industriais (por mil habitantes)	0,31	-0,36	0,99							0,19	-0,54	0,93

\*Ajustado por índice de envelhecimento, PIB per capita e taxa de mortalidade por DPOC. Destaque em negrito para resultados com significância estatística.

## DISCUSSÃO

Os resultados deste trabalho mostraram diferenças segundo sexo e geográficas importantes na mortalidade por câncer de pulmão relacionadas a fatores ambientais. Destacadamente, a taxa de motorização se mostrou associada à mortalidade por câncer de pulmão em homens e mulheres na maioria das RMs avaliadas.

No Brasil, a avaliação de efeitos na saúde é realizada utilizando a concentração média dos poluentes predefinidos como parâmetros de qualidade do ar. Embora sejam mais acurados, o uso desse tipo de indicador restringe as análises aos locais com rede de monitoramento da qualidade do ar estabelecida e ativa.

A abordagem utilizada neste trabalho permitiu ampliar o escopo de análise para localidades sem monitoramento terrestre da qualidade do ar. Para isso, considerou como variáveis explicativas, os indicadores elaborados para representar as fontes de emissão mais importantes no contexto das metrópoles brasileiras: combustível e transporte, geração de energia e industrialização. Indicadores similares já foram empregados em outros estudos para estimar a associação entre poluição do ar e saúde humana (GURJAR *et al.*, 2010; LIU, Y. *et al.*, 2016; VILLENEUVE *et al.*, 2015).

Algumas suposições foram consideradas inicialmente para os indicadores utilizados. Diferentes tipos de combustíveis são utilizados em usinas termelétricas (UTE) e em veículos automotores, pressupondo diferentes níveis e tipos de contaminação do ar. Variações tecnológicas relacionadas aos níveis de emissão de poluentes em UTEs, indústrias e veículos não puderam ser levadas em conta no delineamento deste estudo, em função da ausência de informação deste tipo.

Assumiu-se ainda que os indicadores utilizados representam importantes fontes de emissão de poluentes em grandes centros urbanos e que a composição química e toxicidade de poluentes como o material particulado fino (MP<sub>2,5</sub>), reconhecido pela capacidade de transportar uma mistura complexa de compostos orgânicos e outros espécimes químicos profundamente para dentro dos pulmões (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015), seja similar entre RMs.



Na região metropolitana de Santiago, no Chile, foi demonstrado que a venda de combustíveis relacionados ao petróleo estava diretamente relacionada com os níveis de concentração de  $MP_{2,5}$ , no ar. Esta relação linear nem sempre é evidente, mas confirmou que o consumo de combustíveis fósseis afetava diretamente a tendência do  $MP_{2,5}$  naquele contexto. Em face disso, concluiu-se que a frota automotiva representava uma relevante fonte emissora de  $MP_{2,5}$  em Santiago (JHUN *et al.*, 2013).

As conclusões do estudo de Santiago ajudam a compreender os resultados do presente trabalho. Resguardadas as peculiaridades relacionadas a aspectos geográficos, meteorológicos e contextuais, acredita-se que a variável taxa de motorização seja um indicador relevante para estimar genericamente a poluição do ar por material particulado fino. Além disso, a força da associação encontrada sugere um efeito verdadeiro na população mesmo considerando as incertezas do estudo e o efeito de confundimento residual.

Estudos ecológicos de série temporal para avaliar a influência da poluição do ar na saúde em grandes centros urbanos são frequentes no Brasil desde os anos 1990, mas os desenhos propostos, geralmente, buscam correlacionar desfechos de saúde decorrentes da exposição de curto prazo à poluição do ar (JUNGER; LEON; SILVA, 2005; MARTINS *et al.*, 2002; SALDIVA *et al.*, 1994; SCHWARTZ, 1991).

Investigação epidemiológica do câncer de pulmão relacionado à exposição de longo prazo a poluentes do ar é escassa no país. Somente dois estudos com essas características foram encontrados, ambos realizados no município de São Paulo (PEREIRA *et al.*, 2005; YANAGI; ASSUNÇÃO; BARROZO, 2012).

Yanagi, Assunção, Barroso (2012), encontraram correlação importante entre poluição do ar, medida em termos de  $MP_{10}$  e câncer de pulmão. Observaram também uma defasagem temporal significativa sugerindo uma variação de 11 a 16 anos entre a exposição e ocorrência e mortalidade por câncer de pulmão, sugerindo um longo período de latência.

Nos achados deste estudo, o efeito atribuído à produção de energia por termelétricas foi controverso e variou entre RMs. A associação do indicador que representa energia suja com a mortalidade por câncer de pulmão foi positiva em RMs do Norte, Nordeste e Centro-Oeste, mas negativa nas RMs das capitais do Sul e Sudeste.

Enquanto a associação encontrada para o nível de industrialização em homens de todas as RMs de estudo foi positiva, correlação inversa foi observada nas RMs de capitais das duas regiões mais ricas do país, Sul e Sudeste. De fato, este indicador está associado ao nível socioeconômico de uma população, podendo confundir a relação esperada entre poluição do ar e mortalidade por câncer de pulmão (RIAZ *et al.*, 2011; MAGE *et al.*, 1996; RUMANA *et al.*, 2014).

Então, é possível que esse indicador reflita não apenas níveis de poluição provenientes de instalações industriais. Do mesmo modo, o indicador de potencial energético de termelétricas apresentou associações com sentidos opostos em homens de RMs de diferentes regiões. Portanto, acredita-se que, apesar de ajustado, confusão residual possa ser atribuída à associação negativa encontrada.

Estudos têm relatado diferenças na mortalidade por câncer de pulmão relacionada à urbanização entre homens e mulheres, mesmo após ajuste por fatores socioeconômicos (GARTNER *et al.*, 2011; PUIGPINÓS-RIERA *et al.*, 2011; VAN HOOIJDONK *et al.*, 2008). Por ser uma topografia de câncer mais comum em homens do que em mulheres, as diferenças biológicas e o comportamento diferenciado segundo sexo de fatores de risco na etiologia da doença pode explicar em parte os achados deste trabalho.

Padrões distintos de mortalidade por câncer de pulmão entre sexos e entre regiões têm sido relatados em estudos brasileiros recentes (CARVALHO MALTA *et al.*, 2016; GUERRA *et al.*, 2017; ARAUJO *et al.*, 2018). A magnitude observada nas taxas é maior em homens do que em mulheres e estabilidade ou tendência temporal de declínio costuma ser observado no sexo masculino, enquanto em mulheres é notado incremento.

Atribui-se a isso, a diferença na prevalência de tabagismo e o fato de mulheres terem aderido ao tabagismo mais tardiamente em comparação com homens, uma vez que o aparecimento do câncer de pulmão decorrente da exposição ao tabaco leva um tempo e seu impacto na mortalidade é tardio (AZEVEDO SILVA *et al.*, 2008; WÜNSCH FILHO *et al.*, 2010).

Diferenças observadas entre regiões têm sido relacionadas ao tabagismo, que sempre foi maior em regiões Sul e Sudeste do país. Porém, declínio mais acentuado no tabagismo vem sendo observado nessas regiões do que no Norte e Nordeste. Diferentemente das regiões Sul e Sudeste, o desenvolvimento econômico do Nordeste é mais recente, de modo que mudanças de estilo de vida nas RMs desta região levariam um certo tempo para ocorrer.

O ajuste por tabagismo, principal fator de risco para câncer de pulmão, foi considerado neste trabalho. Como proxy de tabagismo foi utilizada a taxa de mortalidade por DPOC, uma vez que esta doença está diretamente associada à exposição ao tabaco, refletindo o efeito acumulado na população. Esta variável substituta já foi empregada anteriormente como mediadora da relação entre poluição do ar e desfecho de saúde (LI *et al.*, 2015; POPE; EZZATI; DOCKERY, 2009).

A correlação da variável proxy com o desfecho foi menor do que o esperado neste estudo. Tem se especulado efeito sinérgico entre tabagismo e poluição do ar na mortalidade por câncer de pulmão (TURNER *et al.*, 2014). Entretanto, o controle da carga tabágica em diferentes estudos tem mostrado ausência ou efeitos com sentidos opostos no risco de morte por câncer de pulmão relacionado à exposição de longo prazo ao MP<sub>2.5</sub> (DOCKERY, DOUGLAS W. *et al.*, 1993; POPE *et al.*, 2002; VILLENEUVE *et al.*, 2015).

O envelhecimento populacional representa um processo demográfico importante por que tem passado o Brasil em anos recentes. Por outro lado, o índice de envelhecimento de uma população pode ser indiretamente atribuído a melhores condições de vida e no nível de desenvolvimento humano, justificando, portanto, seu uso como potencial fator de confusão.

Como ponto forte do estudo destaca-se a estratégia analítica adotada, considerando a estrutura dos dados e a dependência das medidas repetidas. Assim, método mais robusto, de modelos lineares generalizados mistos, foi utilizado em detrimento de métodos de regressão convencionais. O controle do efeito do tabagismo é considerado uma força neste trabalho.

Por outro lado, a impossibilidade de analisar os indicadores baseados na concentração de poluentes combinados com os indicadores deste estudo representa uma limitação deste estudo. Estimativas mais acuradas seriam esperadas caso a abordagem com os dois tipos de indicadores fosse empregada, como sugerem Requia *et al.* (2018).

Outra fragilidade do estudo diz respeito à qualidade dos dados disponíveis para construção dos indicadores usados como variáveis preditoras. Mesmo assim, o número de óbitos (variável resposta) foi corrigido, resguardado o rigor metodológico necessário ao processo e conhecimento tradicionalmente produzido pelo setor saúde sobre registro informação de mortalidade no país. Além disso, conclusões e generalizações devem ser prudentemente considerados na interpretação dos resultados, dada a natureza ecológica do estudo.

Mesmo com as limitações apontadas, os resultados indicam haver um padrão diferenciado na tendência do câncer de pulmão e sua associação com fatores associados à poluição do ar. Não foi possível explorar neste estudo medidas mais diretas de mensuração dos poluentes atmosféricos. Embora os resultados alcançados possam ser considerados ainda exploratórios, servem de alerta e indicam a necessidade de investigações mais aprofundadas para compreensão do problema no contexto de cada região do país, em função das modificações demográficas e condições econômicas, sociais e culturais em curso e seus reflexos na epidemiologia do câncer de pulmão.

## REFERÊNCIAS

- AKAIKE, H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, v. 19, n. 6, p. 716–723, 1974.
- AZEVEDO SILVA, G. et al. Diferenças de gênero na tendência de mortalidade por câncer de pulmão nas macrorregiões brasileiras *Rev Bras Epidemiol*, v. 11, n. 3, p. 411–19, 2008.
- AZEVEDO SILVA, G. et al. The Fraction of Cancer Attributable to Ways of Life, Infections, Occupation, and Environmental Agents in Brazil in 2020. *PLoS ONE*, v. 11, n. 2, 2016a.
- AZEVEDO SILVA, G. et al. *Relatório da Pesquisa*. Estimativas de câncer para o Brasil em 2020 com base em dados corrigidos de óbito. Rio de Janeiro, 2016b.
- BATALHA, J. R. et al. Exploring the clastogenic effects of air pollutants in São Paulo (Brazil) using the *Tradescantia micronuclei* assay. *Mutation Research*, v. 426, n. 2, p. 229–32, 19 maio 1999.
- BENBRAHIM-TALLAA, L. et al. Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *The Lancet Oncology*, v. 13, n. 7, p. 663–4, 1 jul. 2012.
- BOING, A. F.; ROSSI, T. F. Tendência temporal e distribuição espacial da mortalidade por câncer de pulmão no Brasil entre 1979 e 2004: magnitude, padrões regionais e diferenças entre sexos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, n. 5, p. 544–551, 2007.
- BRESLOW, N. E.; CLAYTON, D. G. Approximate Inference in Generalized Linear Mixed Models. *Journal of the American Statistical Association*, v. 88, n. 421, p. 9–25, 1993.
- CHATENOUD, L. et al. Trends in mortality from major cancers in the Americas: 1980–2010. *Annals of Oncology*, v. 25, p. 1843–1853, 2014.
- CHENG, T. Y. D. et al. The international epidemiology of lung cancer: Latest trends, disparities, and tumor characteristics. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 11, n. 10, p. 1653–1671, 2016.
- COHEN, A. J. Air pollution and lung cancer: what more do we need to know? *Thorax*, v. 58, n. 12, p. 1010–2, 1 dez. 2003.
- DATASUS. *Sistema de Informações de Mortalidade*. Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/sim-sistema-de-informacoes-de-mortalidade>>.

- DEMETRIOU, C. A. et al. Biomarkers of ambient air pollution and lung cancer: a systematic review. *Occupational and environmental medicine*, v. 69, n. 9, p. 619–27, 1 set. 2012.
- DOCKERY, D. W. et al. An Association between Air Pollution and Mortality in Six U.S. Cities. *New England Journal of Medicine*, v. 329, n. 24, p. 1753–1759, 9 dez. 1993.
- DOMÍNGUEZ-BERJÓN, M. F.; GANDARILLAS, A.; SOTO, M. J. Lung cancer and urbanization level in a region of Southern Europe: influence of socio-economic and environmental factors. *Journal of Public Health*, v. 38, n. 2, p. 229–236, jun. 2016.
- EVERITT, B.; HOWELL, D. C. Encyclopedia of statistics in behavioral science. [S.l.]: *John Wiley & Sons*, 2005.
- FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, v. 136, n. 5, p. E359–E386, 1 mar. 2015.
- FILHO, V. W. et al. Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas Tobacco smoking and cancer in Brazil: evidence and prospects. *Rev Bras Epidemiol*, v. 13, n. 2, p. 175–87, 2010.
- FREITAS, C. U. et al. Air pollution and its impacts on health in Vitoria, Espírito Santo, Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 50, n. 4, p. 9, 2016.
- GARCIA, D. A. et al. Modelos lineares generalizados mistos na avaliação genética da prenhez precoce na raça Nelore. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*, v. 64, n. 3, p. 675–682, 2012.
- GARTNER, A. et al. Rural/urban mortality differences in England and Wales and the effect of deprivation adjustment. *Social Science & Medicine*, v. 72, n. 10, p. 1685–1694, maio 2011.
- GOUVEIA, N. et al. Poluição do ar e efeitos na saúde nas populações de duas grandes metrópoles brasileiras. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 12, n. 1, p. 29–40, mar. 2003.
- GUERRA, M. R. et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 20, n. suppl 1, p. 102–115, 2017.
- HASTERT, T. A. et al. Disparities in cancer incidence and mortality by area-level socioeconomic status: a multilevel analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health*, v. 69, n. 2, p. 168–176, fev. 2015.
- HENRIQUE ARAUJO, L. et al. Câncer de pulmão no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44(1), p. 55–64, 2018.
- HUANG, Y.-W. et al. An overview of epigenetics and chemoprevention. *FEBS letters*, v. 585, n. 13, p. 2129–36, 7 jul. 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e idade: 2000-2030. IBGE. , 2016

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Disponível em: <<http://monographs.iarc.fr/>>. Acesso em: 1 dez. 2015.

JARDIM, M. J. microRNAs: Implications for air pollution research. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, v. 717, n. 1–2, p. 38–45, 1 dez. 2011.

JHUN, I. et al. PM2.5 mass and species trends in Santiago, Chile, 1998 to 2010: The impact of fuel-related interventions and fuel sales. *Journal of the Air & Waste Management Association*, v. 63, n. 2, p. 161–169, 13 fev. 2013.

JUNGER, W. L.; LEON, P. A.; SILVA, G. A. Associação entre mortalidade diária por câncer de pulmão e poluição do ar no município do Rio de Janeiro: um estudo ecológico de séries temporais. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 51, n. 2, p. 111–115, 2005.

KREWSKI, D. et al. Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality. *Res Rep Health Eff Inst*, n. 140, p. 5–36, 2009.

LEPEULE, J. et al. Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow-up of the Harvard Six Cities study from 1974 to 2009. *Environmental Health Perspectives*, v. 120, n. 7, p. 965–70, jul. 2012.

LI, X. et al. Neighborhood deprivation and lung cancer incidence and mortality: a multilevel analysis from Sweden. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, v. 10, n. 2, p. 256–63, 1 fev. 2015.

LIU, S. K. et al. The effect of pollutional haze on pulmonary function. *Journal of Thoracic Disease*, v. 8, n. 1, p. E41–E56, 2016.

MALTA, D. I. et al. Tendência das taxas de mortalidade de câncer de pulmão corrigidas no Brasil e regiões. Artigo Original *Rev Saúde Pública*, v. 50, 2016.

MARCILIO, I.; GOUVEIA, N. Quantifying the impact of air pollution on the urban population of Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 23, p. S529–S536, 2007.

MARTINS, L. C. et al. Poluição atmosférica e atendimentos por pneumonia e gripe em São Paulo, Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 36, p. 88–94, 2002.

MATHERS, C. D. et al. Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 83, n. 3, p. 171–177, 2005.

MORGENSTERN, H. ECOLOGIC STUDIES IN EPIDEMIOLOGY. Concepts, Principles, and Methods. *Annu. Rev. Public Health*, v. 16, p. 61–81, 1995.

NELDER, J. A.; WEDDERBURN, R. W. M. Generalized Linear Models. Source *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)* J. R. Statist. Soc. A, v. 135, n. 3, p. 370–384, 1972.

NELSON, H. H. et al. Key epigenetic changes associated with lung cancer development: results from dense methylation array profiling. *Epigenetics*, v. 7, n. 6, p. 559–66, 1 jun. 2012.

PEREIRA, F. et al. Influence of Air Pollution on the Incidence of Respiratory Tract Neoplasm. *Journal of the Air & Waste Management Association Online*, v. 55, n. 1, p. 1096–2247, 2005.

POPE III, C. A. et al. Lung Cancer and Cardiovascular Disease Mortality Associated with Ambient Air Pollution and Cigarette Smoke: Shape of the Exposure-Response Relationships. *Environmental Health Perspectives*, v. 119, n. 11, p. 1616–1621, 2011.

POPE III, C. A. Lung Cancer, Cardiopulmonary Mortality, and Long-term Exposure to Fine Particulate Air Pollution. *JAMA*, v. 287, n. 9, p. 1132, 2002.

POPE, C. A. et al. Fine Particulate Air Pollution and Mortality: Response to Enstrom's Reanalysis of the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Cohort. Dose-response : a publication of *International Hormesis Society*, v. 15, n. 4, p. 1559325817746303, 2017.

POPE, C. A. et al. Fine Particulate Air Pollution and Mortality: Response to Enstrom's Reanalysis of the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Cohort. Dose-response : a publication of International Hormesis Society, v. 15, n. 4, p. 1559, 2017.

POPE, C. A. et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*, v. 287, n. 9, p. 1132–41, 6 mar. 2002.

POPE, C. A. et al. Particulate Air Pollution as a Predictor of Mortality in a Prospective Study of U.S. Adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 151, n. 3\_pt\_1, p. 669–674, mar. 1995.

POPE, C. A.; EZZATI, M.; DOCKERY, D. W. Fine-Particulate Air Pollution and Life Expectancy in the United States. *N Engl J Med*, v. 360, p. 376–86, 2009.

PUIGPINÓS-RIERA, R. et al. Cancer mortality inequalities in urban areas: a Bayesian small area analysis in Spanish cities. *International Journal of Health Geographics*, v. 10, n. 1, p. 6, 2011.

REQUIA, W. J. et al. Global Association of Air Pollution and Cardiorespiratory Diseases: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Investigation of Modifier Variables. *American journal of public health*, v. 108, n. S2, p. S123–S130, abr. 2018.

REYMÃO, M. S. F. et al. Urban Air Pollution Enhances the Formation of Urethane-Induced Lung Tumors in Mice. *Environmental Research*, v. 74, n. 2, p. 150–158, ago. 1997.



- RIAZ, S. P. et al. Lung Cancer Incidence and Survival in England: An Analysis by Socioeconomic Deprivation and Urbanization. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 6, n. 12, p. 2005–2010, dez. 2011.
- ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S. Types of Epidemiologic Studies. Modern Epidemiology. Boston, Massachusetts: *Lippincott Williams & Wilkins*, 1998. p. 768.
- SALDIVA, P. H. N. et al. Association between Air Pollution and Mortality Due to Respiratory Diseases in Children in São Paulo, Brazil: A Preliminary Report. *Environmental Research*, v. 65, n. 2, p. 218–225, 1 mai. 1994.
- SCHWARTZ, J. Particulate air pollution and daily mortality in Detroit. *Environmental Research*, v. 56, n. 2, p. 204–213, 1 dez. 1991.
- STELIGA, M. A.; DRESLER, C. M. Epidemiology of Lung Cancer: Smoking, Secondhand Smoke, and Genetics. *Surgical Oncology Clinics of North America*, v. 20, n. 4, p. 605–618, out. 2011.
- SUNDARAM, B.; KAZEROONI, E. A. Preface. *Radiologic Clinics of North America*, v. 50, n. 5, p. xi, set. 2012.
- TURNER, M. C. et al. Long-term Ambient Fine Particulate Matter Air Pollution and Lung Cancer in a Large Cohort of Never-Smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 184, n. 12, p. 1374–1381, 15 dez. 2011.
- VAN HOOIJDONK, C. et al. The Netherlands: who is at risk? Higher mortality in urban neighbourhoods. *J Epidemiol Community Health C*, v. 62, p. 499–505, 2008.
- VILLENEUVE, P. J. et al. Long-term Exposure to Fine Particulate Matter Air Pollution and Mortality Among Canadian Women. v. 26, n. 4, 2015.
- WONG, M. C. S. et al. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 14300, 2017.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Report on Urban Health. Equitable, healthier cities for sustainable development. *WHO*. Kobe, Japan: World Health Organization, 2016.
- YANAGI, Y.; ASSUNÇÃO, J. V. DE; BARROZO, L. V. The impact of atmospheric particulate matter on cancer incidence and mortality in the city of São Paulo, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 28, n. 9, p. 1737–1748, set. 2012.

## APÊNDICE

### APÊNDICE A – Diagnóstico de multicolinearidade das variáveis preditoras

<b>Variáveis preditoras</b>	<b>Tolerância</b>	<b>FIV</b>
Taxa de mortalidade DPOC homem (por cem mil habitantes)	0,237	4,222
Taxa de mortalidade DPOC mulher (por cem mil habitantes)	0,240	4,160
Índice de envelhecimento (idosos por 100 indivíduos menores de 15 anos)	0,584	1,712
PIB per capita (mil reais)	0,274	3,649
Taxa de motorização (frota por cem habitantes)	0,224	4,455
Potencial energético de termelétricas per capita (kW por habitante)	0,850	1,177
Unidades industriais (por mil habitantes)	0,533	1,877

## APÊNDICE B – Tabelas descritivas

Tabela – Resumo descritivo das variáveis preditoras por grupo de RMs, 2000-2015

Variáveis preditoras	Categorias de RMs																			
	Total de RMs					RMs Norte, Nordeste e Centro-Oeste					RMs de capitais do Sul e Sudeste					RMs fora de capitais				
	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Taxa bruta de mortalidade por DPOC em homens por cem mil habitantes		21,79	181,90	69,23	26,78		21,79	181,90	69,09	26,84		25,48	167,33	67,37	26,30		24,88	163,03	72,35	27,48
Taxa bruta de mortalidade por DPOC em mulheres por cem mil habitantes		11,09	108,56	43,92	18,59		11,09	108,56	43,68	18,57		14,33	92,88	44,24	18,29		13,52	101,14	43,97	19,36
Índice de envelhecimento (por cem indivíduos menores de 15 anos)	304	8,68	51,32	23,74	8,27	144	8,68	32,18	18,26	5,24	96	16,24	51,32	28,32	7,80	64	18,29	46,46	29,19	6,65
PIB <i>per capita</i> (mil reais)		4,20	56,02	20,05	11,19		4,20	56,02	15,69	9,88		7,78	50,11	23,43	10,65		9,23	55,91	24,78	11,25
Potencial de termelétricas per capita (kW)		0,001	0,78	0,15	0,16		0,001	0,78	0,18	0,22		0,01	0,33	0,15	0,08		0,01	0,21	0,08	0,05
Taxa de motorização por cem habitantes		0,13	68,05	30,41	15,80		0,13	63,69	22,63	13,35		2,03	67,68	35,80	14,56		3,21	68,05	39,81	14,30
Unidades industriais por mil habitantes		10,46	61,04	29,73	10,68		10,46	38,39	21,60	7,07		22,02	61,04	37,96	9,28		28,47	45,14	35,67	3,89

Fonte: Elaboração própria.

Tabela – Resumo descritivo das variáveis preditoras por região metropolitana, 2000-2015

Região Metropolitana	Taxa de motorização (veículo por cem habitantes)				Potencial de termelétricas per capita (kW por habitante)				Unidades industriais (por mil habitantes)				Índice de envelhecimento (idosos por cem indivíduos menores de 15 anos)				PIB per capita (mil reais)				Taxa de mortalidade por DPOC em homens (por cem mil habitantes)				Taxa de mortalidade por DPOC em mulheres (por cem mil habitantes)			
	Média	DP*	Min.†	Max.‡	Média	DP	Min.	Max.	Média	DP	Min.	Max.	Média	DP	Min.	Max.	Média	DP	Min.	Max.	Média	DP	Min.	Max.	Média	DP	Min.	Max.
<b>Distrito Federal e entorno</b>	35,09	9,04	23,02	48,37	0,007	0,000	0,007	0,008	29,24	2,13	24,05	31,27	15,86	4,57	10,27	24,71	33,14	13,44	16,87	56,02	78,54	34,06	32,15	144,02	46,22	24,63	12,83	108,56
<b>Baixada Santista</b>	28,96	6,95	19,69	38,80	0,118	0,075	0,052	0,206	34,52	3,23	29,94	40,59	33,85	6,45	25,56	46,46	18,82	7,27	9,23	33,61	76,55	26,42	27,12	121,64	46,82	22,12	14,45	101,14
<b>Belém</b>	4,89	2,87	0,13	9,75	0,008	0,005	0,004	0,015	12,74	1,05	10,46	14,39	17,30	3,68	12,70	24,34	9,98	4,60	4,20	17,58	81,78	38,37	21,79	181,90	49,14	24,36	11,09	92,16
<b>Belo Horizonte</b>	34,17	13,56	2,60	51,98	0,083	0,020	0,032	0,095	33,12	3,02	27,06	37,17	27,00	6,08	18,82	38,15	19,85	9,64	7,78	34,03	75,06	30,95	36,40	158,18	44,50	20,80	19,38	92,88
<b>Campinas</b>	49,49	16,84	3,21	68,05	0,087	0,004	0,082	0,093	39,86	3,02	34,20	45,14	29,35	5,92	21,46	40,58	32,18	13,47	14,04	55,91	74,73	33,12	38,05	163,03	42,38	17,97	14,52	77,54
<b>Curitiba</b>	47,85	16,94	3,87	67,68	0,157	0,052	0,024	0,190	45,13	3,77	38,49	51,06	23,63	5,15	16,94	33,15	24,61	11,37	10,11	42,30	76,86	35,02	29,05	167,33	46,80	23,00	16,54	85,24
<b>Sorocaba</b>	41,49	14,32	9,51	61,01	0,020	0,004	0,008	0,025	34,56	2,92	28,64	37,70	27,35	5,96	19,78	39,07	22,61	10,51	9,61	39,22	75,30	28,06	30,32	143,40	45,59	20,30	13,52	82,34
<b>Vale do Paraíba e Litoral Norte</b>	39,31	9,73	26,75	54,17	0,103	0,026	0,049	0,119	33,74	3,17	28,47	38,91	26,21	6,09	18,29	37,97	25,51	9,19	14,18	41,82	62,82	21,41	24,88	103,00	41,07	18,06	16,85	80,34
<b>Fortaleza</b>	21,48	7,06	13,43	33,68	0,223	0,154	0,007	0,481	23,24	2,41	19,83	27,68	19,75	3,45	15,07	26,07	11,38	5,64	4,81	21,29	71,72	25,03	33,48	139,37	44,52	16,43	18,24	78,60
<b>Goiânia</b>	46,12	12,18	30,81	63,69	0,055	0,036	0,002	0,096	34,28	3,04	28,22	38,39	20,17	4,17	14,46	27,73	15,43	7,50	6,13	27,97	68,48	23,59	25,68	133,44	41,38	17,49	14,44	81,96
<b>Grande São Luís</b>	15,97	7,88	0,30	27,79	0,066	0,108	0,001	0,283	16,18	1,50	13,69	18,92	14,90	2,19	11,69	18,74	10,92	5,33	4,35	19,79	65,84	22,31	29,25	114,39	37,78	14,31	16,23	69,19
<b>Grande Vitória</b>	30,21	8,78	18,37	41,98	0,202	0,118	0,009	0,335	33,55	2,61	29,01	37,81	22,73	4,71	16,24	31,53	23,04	9,15	10,05	34,40	64,34	25,58	25,48	124,39	41,24	17,57	15,72	71,89
<b>Manaus</b>	19,06	6,02	10,86	28,05	0,642	0,116	0,467	0,778	13,16	1,78	10,79	16,62	10,45	1,63	8,68	13,75	19,34	7,33	8,92	29,46	64,61	23,53	27,76	119,21	41,17	17,40	16,15	71,62
<b>Natal</b>	20,29	7,31	3,56	30,33	0,060	0,044	0,021	0,114	22,34	1,91	19,19	26,20	21,39	3,65	16,66	28,28	11,54	5,41	4,53	20,23	69,67	25,41	29,50	118,45	48,11	18,52	19,63	77,07
<b>Porto Alegre</b>	36,04	12,56	2,03	51,57	0,195	0,017	0,140	0,212	50,20	6,39	42,76	61,04	32,62	7,27	23,36	46,26	21,78	9,36	10,53	38,60	64,83	19,45	30,34	107,86	44,14	16,14	19,62	80,44
<b>Recife</b>	21,05	7,73	4,17	32,13	0,199	0,131	0,017	0,438	19,37	1,61	16,97	22,57	24,24	4,17	18,68	32,18	13,57	6,99	5,46	24,89	61,24	20,86	26,64	105,49	44,12	15,77	20,04	76,74
<b>Rio de Janeiro</b>	24,32	8,16	3,30	35,87	0,217	0,059	0,109	0,303	24,56	1,49	22,02	27,32	37,20	7,00	28,70	51,32	21,18	9,37	10,13	38,44	64,35	23,52	28,25	118,54	43,57	17,74	14,33	74,07
<b>Salvador</b>	19,71	5,67	12,54	28,32	0,321	0,130	0,093	0,472	23,86	2,35	21,14	28,28	20,29	4,04	14,77	27,66	15,92	6,27	8,34	27,24	59,94	21,43	27,41	98,65	40,69	17,11	16,41	78,85
<b>São Paulo</b>	42,22	14,05	2,97	58,00	0,053	0,011	0,035	0,062	41,20	2,95	35,64	46,34	26,74	5,67	19,53	37,88	30,14	12,85	13,85	50,11	58,79	18,66	34,12	98,22	45,16	15,95	22,66	78,52

Fonte: Elaboração própria.

\* Desvio-padrão. †Mínimo. ‡Máximo.

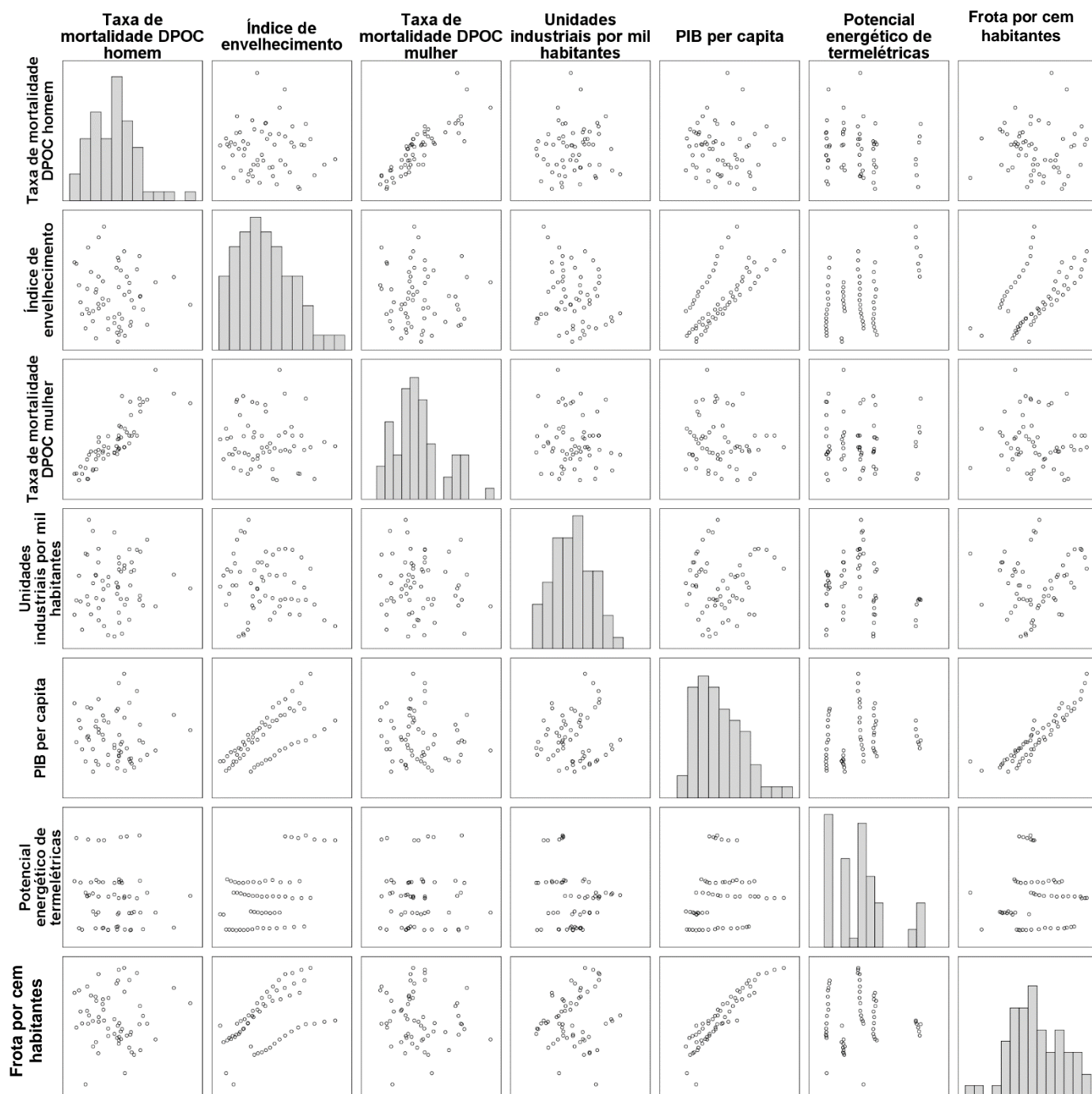
Tabela – Modelo não condicional (vazio) para o total de RMs, por sexo, 2000-2015

Variáveis	Modelo vazio Homem			Modelo vazio Mulher		
	Coeficiente	Intervalo de Confiança 95%		Coeficiente	Intervalo de Confiança 95%	
		Inferior	Superior		Inferior	Superior
<b>Homem</b>						
<i>Efeitos fixos</i>						
Intercepto (Taxa média de óbitos por câncer de pulmão)	-7,959	-8,082	-7,837	-8,585	-8,697	-8,472
Ano (centrado na média)	-0,012	-0,017	-0,007	0,018	0,013	0,023
<i>Efeitos aleatórios</i>						
Intercepto	0,073	0,039	0,137	0,061	0,033	0,114
Resíduo	1,455	1,195	1,1679	1,486	1,254	1,761
<i>Critério de Informação Akaike (CIA)</i>		-539,022			-395,271	

Fonte: Elaboração própria.

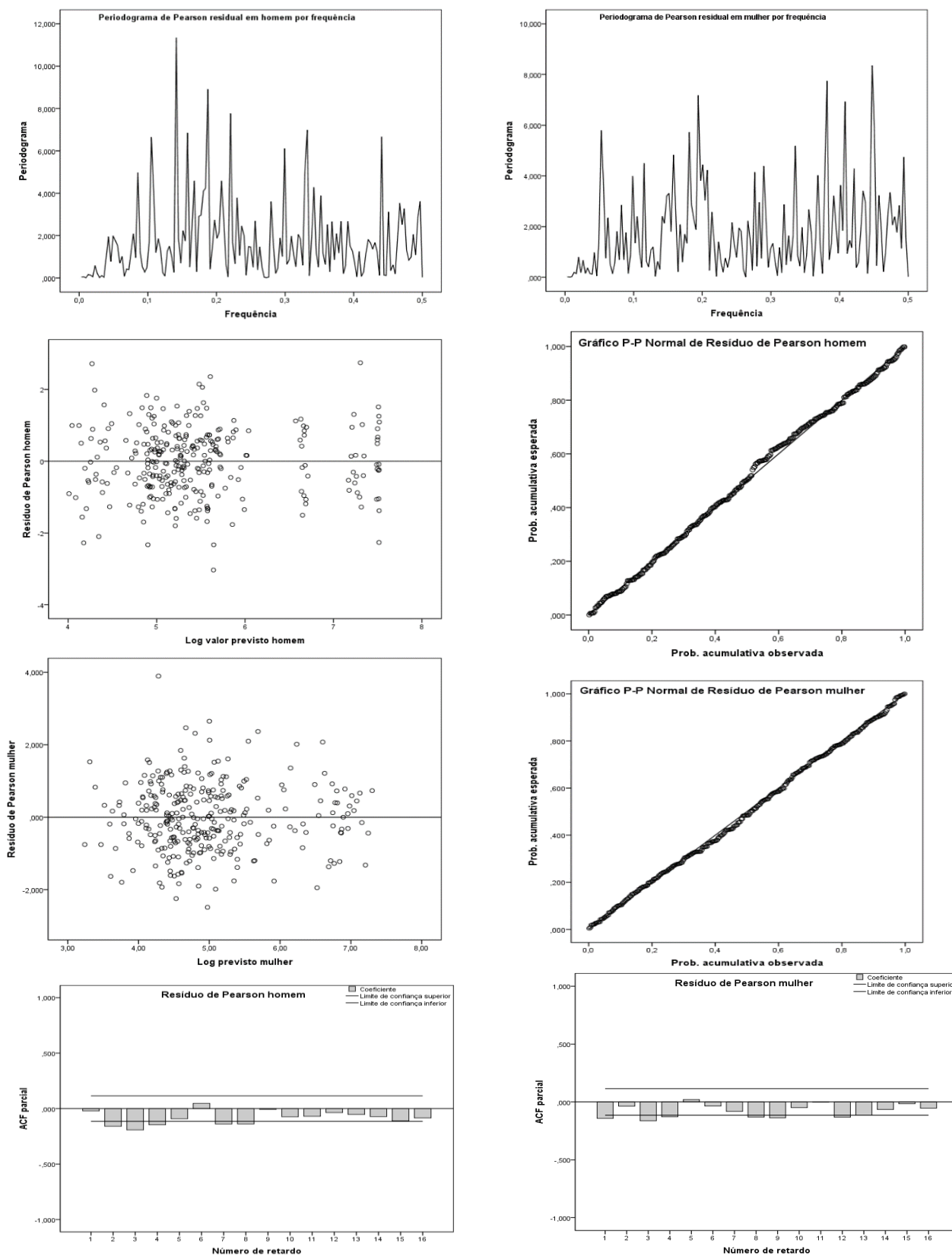
## APÊNDICE C - Ilustrações

Figura – Matriz de dispersão das covariáveis



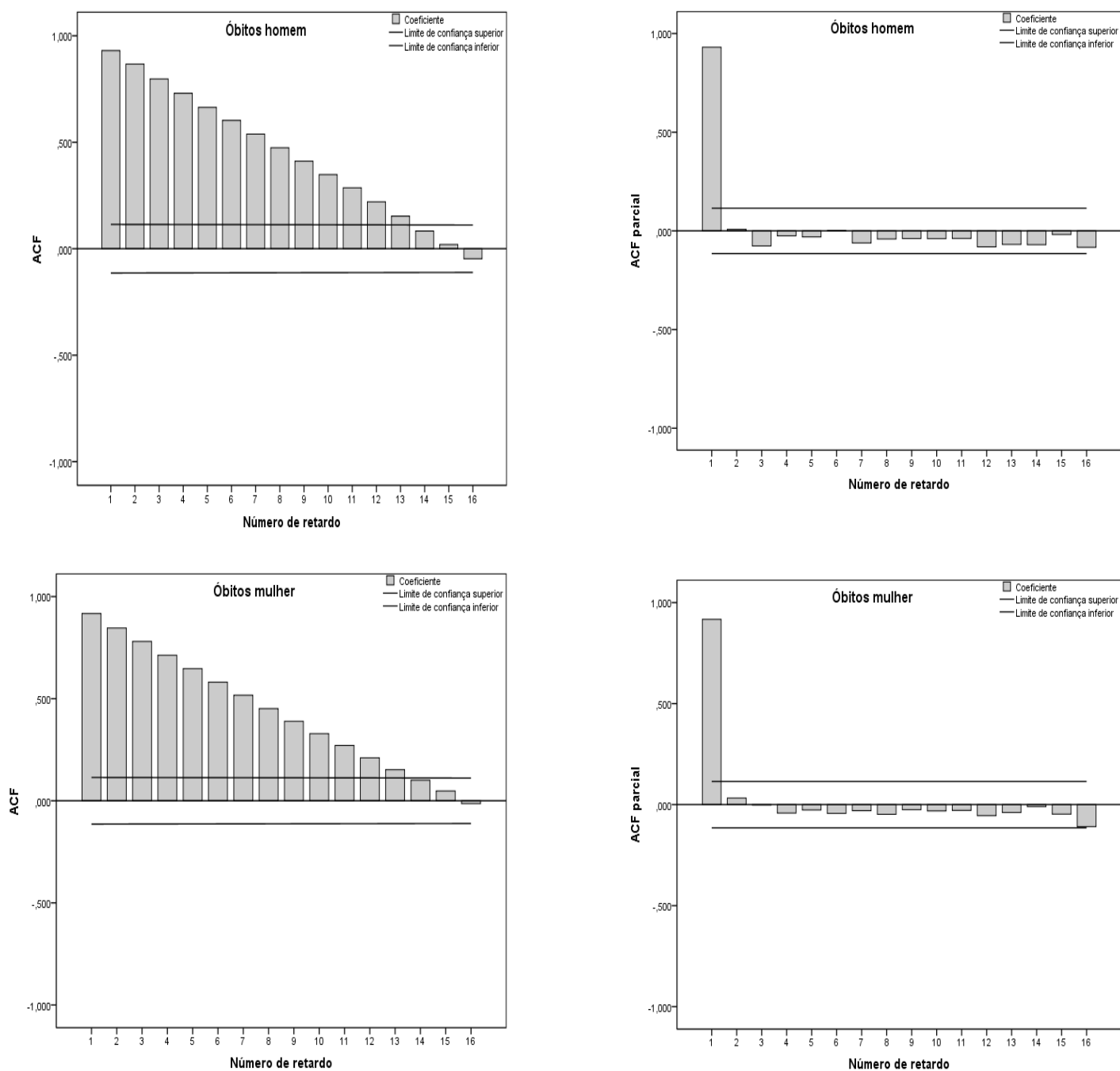
Fonte: Elaboração própria.

Figura - Análise de resíduos do modelo para o total de RMs, segundo sexo



Fonte: Elaboração própria.

Figura – Gráficos da função de autocorrelação (FAC) e função de autocorrelação parcial (FACP) para mortalidade por câncer de pulmão, segundo sexo



Fonte: Elaboração própria.



## APÊNDICE D – Sintaxe modelos lineares generalizados mistos com SPSS

\*\* MODELO SIMPLES

\*HOMEM

```

GENLINMIXED
  /DATA_STRUCTURE SUBJECTS=RM_id REPEATED_MEASURES=ano_id
COVARIANCE_TYPE=DIAGONAL
  /FIELDS TARGET=Y_masc_cont_obit TRIALS=NONE OFFSET=FIELD(pop_log_masc)
  /TARGET_OPTIONS DISTRIBUTION=POISSON LINK=LOG
  /FIXED EFFECTS=ano_cent frota_pch_cent potenctermel_pc_cent uni_ind_mil_hab_cent
ind_enve_cent PIBref2002_2010_pc_cent tx_DPOC_masc_cent
  USE_INTERCEPT=TRUE
  /RANDOM USE_INTERCEPT=TRUE SUBJECTS=RM_id COVARIANCE_TYPE=IDENTITY
  /BUILD_OPTIONS TARGET_CATEGORY_ORDER=ASCENDING
INPUTS_CATEGORY_ORDER=ASCENDING MAX_ITERATIONS=100
  CONFIDENCE_LEVEL=95 DF_METHOD=RESIDUAL COVB=MODEL
PCONVERGE=0.0001(ABSOLUTE) SCORING=10
  /EMMEANS_OPTIONS SCALE=ORIGINAL PADJUST=LSD.

```

\* MULHER

```

GENLINMIXED
  /DATA_STRUCTURE SUBJECTS=RM_id REPEATED_MEASURES=ano_id
COVARIANCE_TYPE=DIAGONAL
  /FIELDS TARGET=Y_fem_cont_obit TRIALS=NONE OFFSET=FIELD(pop_log_fem)
  /TARGET_OPTIONS DISTRIBUTION=POISSON LINK=LOG
  /FIXED EFFECTS=ano_cent frota_pch_cent potenctermel_pc_cent uni_ind_mil_hab_cent
ind_enve_cent PIBref2002_2010_pc_cent tx_DPOC_fem_cent
  USE_INTERCEPT=TRUE
  /RANDOM USE_INTERCEPT=TRUE SUBJECTS=RM_id COVARIANCE_TYPE=IDENTITY
  /BUILD_OPTIONS TARGET_CATEGORY_ORDER=ASCENDING
INPUTS_CATEGORY_ORDER=ASCENDING MAX_ITERATIONS=100
  CONFIDENCE_LEVEL=95 DF_METHOD=RESIDUAL COVB=MODEL
PCONVERGE=0.0001(ABSOLUTE) SCORING=10
  /EMMEANS_OPTIONS SCALE=ORIGINAL PADJUST=LSD.

```

\*\* MODELO FROTA

\* HOMEM

```

GENLINMIXED
  /DATA_STRUCTURE SUBJECTS=RM_id REPEATED_MEASURES=ano_id
COVARIANCE_TYPE=DIAGONAL
  /FIELDS TARGET=Y_masc_cont_obit TRIALS=NONE OFFSET=FIELD(pop_log_masc)
  /TARGET_OPTIONS DISTRIBUTION=POISSON LINK=LOG
  /FIXED EFFECTS=ano_cent frota_pch_cent ind_enve_cent PIBref2002_2010_pc_cent
tx_DPOC_masc_cent
  USE_INTERCEPT=TRUE
  /RANDOM USE_INTERCEPT=TRUE SUBJECTS=RM_id COVARIANCE_TYPE=IDENTITY
  /BUILD_OPTIONS TARGET_CATEGORY_ORDER=ASCENDING
INPUTS_CATEGORY_ORDER=ASCENDING MAX_ITERATIONS=100
  CONFIDENCE_LEVEL=95 DF_METHOD=RESIDUAL COVB=MODEL
PCONVERGE=0.0001(ABSOLUTE) SCORING=10
  /EMMEANS_OPTIONS SCALE=ORIGINAL PADJUST=LSD.

```

\* MULHER

```

GENLINMIXED
  /DATA_STRUCTURE SUBJECTS=RM_id REPEATED_MEASURES=ano_id
COVARIANCE_TYPE=ARMA11
  /FIELDS TARGET=Y_fem_cont_obit TRIALS=NONE OFFSET=FIELD(pop_log_fem)
  /TARGET_OPTIONS DISTRIBUTION=POISSON LINK=LOG
  /FIXED EFFECTS=ano_cent frota_pch_cent ind_enve_cent PIBref2002_2010_pc_cent
tx_DPOC_fem_cent
  USE_INTERCEPT=TRUE
  /RANDOM USE_INTERCEPT=TRUE SUBJECTS=RM_id COVARIANCE_TYPE=IDENTITY
  /BUILD_OPTIONS TARGET_CATEGORY_ORDER=ASCENDING
INPUTS_CATEGORY_ORDER=ASCENDING MAX_ITERATIONS=100
  CONFIDENCE_LEVEL=95 DF_METHOD=RESIDUAL COVB=MODEL
PCONVERGE=0.0001(ABSOLUTE) SCORING=10
  /EMMEANS_OPTIONS SCALE=ORIGINAL PADJUST=LSD.

```

\*\* MODELO POTENCIAL TERMELETRICAS

\* HOMEM

```

GENLINMIXED
  /DATA_STRUCTURE SUBJECTS=RM_id REPEATED_MEASURES=ano_id
COVARIANCE_TYPE=DIAGONAL
  /FIELDS TARGET=Y_masc_cont_obit TRIALS=NONE OFFSET=FIELD(pop_log_masc)
  /TARGET_OPTIONS DISTRIBUTION=POISSON LINK=LOG
  /FIXED EFFECTS=ano_cent potenctermel_pc_cent ind_enve_cent PIBref2002_2010_pc_cent
tx_DPOC_masc_cent
  USE_INTERCEPT=TRUE
  /RANDOM USE_INTERCEPT=TRUE SUBJECTS=RM_id COVARIANCE_TYPE=IDENTITY
  /BUILD_OPTIONS TARGET_CATEGORY_ORDER=ASCENDING
INPUTS_CATEGORY_ORDER=ASCENDING MAX_ITERATIONS=100
  CONFIDENCE_LEVEL=95 DF_METHOD=RESIDUAL COVB=MODEL
PCONVERGE=0.0001(ABSOLUTE) SCORING=10
  /EMMEANS_OPTIONS SCALE=ORIGINAL PADJUST=LSD.

```

\* MULHER

```

GENLINMIXED
  /DATA_STRUCTURE SUBJECTS=RM_id REPEATED_MEASURES=ano_id
COVARIANCE_TYPE=DIAGONAL
  /FIELDS TARGET=Y_fem_cont_obit TRIALS=NONE OFFSET=FIELD(pop_log_fem)
  /TARGET_OPTIONS DISTRIBUTION=POISSON LINK=LOG
  /FIXED EFFECTS=ano_cent potenctermel_pc_cent ind_enve_cent PIBref2002_2010_pc_cent
tx_DPOC_fem_cent
  USE_INTERCEPT=TRUE
  /RANDOM USE_INTERCEPT=TRUE SUBJECTS=RM_id COVARIANCE_TYPE=IDENTITY
  /BUILD_OPTIONS TARGET_CATEGORY_ORDER=ASCENDING
INPUTS_CATEGORY_ORDER=ASCENDING MAX_ITERATIONS=100
  CONFIDENCE_LEVEL=95 DF_METHOD=RESIDUAL COVB=MODEL
PCONVERGE=0.0001(ABSOLUTE) SCORING=10
  /EMMEANS_OPTIONS SCALE=ORIGINAL PADJUST=LSD.

```

## \*\* MODELO UNIDADES INDUSTRIAIS

## \* HOMEM

```

GENLINMIXED
  /DATA_STRUCTURE SUBJECTS=RM_id REPEATED_MEASURES=ano_id
COVARIANCE_TYPE=DIAGONAL
  /FIELDS TARGET=Y_masc_cont_obit TRIALS=NONE OFFSET=FIELD(pop_log_masc)
  /TARGET_OPTIONS DISTRIBUTION=POISSON LINK=LOG
  /FIXED EFFECTS=ano_cent uni_ind_mil_hab_cent ind_enve_cent PIBref2002_2010_pc_cent
tx_DPOC_masc_cent
  USE_INTERCEPT=TRUE
  /RANDOM USE_INTERCEPT=TRUE SUBJECTS=RM_id COVARIANCE_TYPE=IDENTITY
  /BUILD_OPTIONS TARGET_CATEGORY_ORDER=ASCENDING
INPUTS_CATEGORY_ORDER=ASCENDING MAX_ITERATIONS=100
  CONFIDENCE_LEVEL=95 DF_METHOD=RESIDUAL COVB=MODEL
PCONVERGE=0.0001(ABSOLUTE) SCORING=10
  /EMMEANS_OPTIONS SCALE=ORIGINAL PADJUST=LSD.

```

## \* MULHER

```

GENLINMIXED
  /DATA_STRUCTURE SUBJECTS=RM_id REPEATED_MEASURES=ano_id
COVARIANCE_TYPE=DIAGONAL
  /FIELDS TARGET=Y_fem_cont_obit TRIALS=NONE OFFSET=FIELD(pop_log_fem)
  /TARGET_OPTIONS DISTRIBUTION=POISSON LINK=LOG
  /FIXED EFFECTS=ano_cent uni_ind_mil_hab_cent ind_enve_cent PIBref2002_2010_pc_cent
tx_DPOC_fem_cent
  USE_INTERCEPT=TRUE
  /RANDOM USE_INTERCEPT=TRUE SUBJECTS=RM_id COVARIANCE_TYPE=IDENTITY
  /BUILD_OPTIONS TARGET_CATEGORY_ORDER=ASCENDING
INPUTS_CATEGORY_ORDER=ASCENDING MAX_ITERATIONS=100
  CONFIDENCE_LEVEL=95 DF_METHOD=RESIDUAL COVB=MODEL
PCONVERGE=0.0001(ABSOLUTE) SCORING=10
  /EMMEANS_OPTIONS SCALE=ORIGINAL PADJUST=LSD.

```

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os achados apresentados nos dois estudos desta tese mostram que o padrão de mortalidade por câncer de pulmão em RMs do país tem distribuição geográfica diferenciada, sendo diferente também entre os sexos. Enquanto em homens foi observado estabilidade ou tendência declinante, em mulheres tendência de aumento predominou. Além disso, o indicador taxa de motorização mostrou associação estatística positiva com a mortalidade por câncer de pulmão na maioria das RMs avaliadas, mesmo depois de ajustada por variáveis de confusão. Associação significativa e direta entre industrialização e mortalidade por câncer de pulmão em homens também foi observada para todas as RMs de estudo.

Em geral, tendência favorável é mais frequentemente observada em regiões metropolitanas do que no interior dos estados e nas regiões do Sul e Sudeste em comparação com as demais. O recorte por regiões metropolitanas não é muito usual na avaliação e estudos em saúde. Esta opção se mostrou adequada e efetiva na investigação de fatores tipicamente relacionados à urbanização intensa: poluição do ar e mortalidade por câncer de pulmão, ao longo do tempo.

Os dados utilizados, mesmo com suas limitações permitiram verificar a tendência de mortalidade por câncer de pulmão em homens e mulheres ao longo de 16 anos, nas 19 RMs mais populosas do país e também nos municípios do interior.

A eleição das maiores regiões metropolitanas do país e a comparação com municípios do interior possibilitou ainda verificar o contraste existente na tendência de mortalidade por câncer de pulmão entre grandes centros urbanos e municípios do interior do país. O número de unidades analisadas contribuiu para evidenciar as diferenças geográficas na mortalidade por câncer de pulmão entre as regiões Norte e Nordeste e o restante do país, como sempre se observou em relação aos indicadores tradicionalmente utilizados para analisar a situação de saúde da população no país.

O emprego de técnicas para corrigir as informações de óbitos conferiu maior acurácia aos resultados observados. Os métodos e técnicas estatísticas utilizados foram selecionados consoante às características de cada estudo. A escolha do método adequado para cada desenho de estudo proporcionou estimativas confiáveis e se mostraram eficientes no estudo de séries temporais e estimação de efeitos indiretos da poluição do ar na mortalidade por câncer de pulmão.

Infelizmente não foi possível utilizar dados de monitoramento da qualidade do ar combinados com os indicadores propostos neste trabalho. Evidências recentes têm sugerido que esses indicadores representam importante fonte de heterogeneidade na relação entre material particulado fino e a mortalidade por câncer de pulmão.

Atualmente, as linhas básicas de tratamento do câncer de pulmão consistem de cirurgia, quimioterapia e radioterapia combinada ou isoladamente. A ressecção cirúrgica e a dissecação de linfonodos mediastinais constituem o tipo de tratamento mais efetivo do câncer de pulmão, mas é indicado apenas nos casos diagnosticados em estágio inicial da doença, com tumor localizado. Os critérios de eleição para essa abordagem terapêutica abrangem uma proporção muito pequena do total de pacientes com câncer de pulmão (ETTINGER et al., 2014).

Progressos no diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão baseado em medicina de precisão, imunoterapia, abordagens radioterápicas e por operação minimamente invasivas têm sido relatados na literatura, sobretudo para tumores do grupo não pequenas células em estágio avançado (CALIFANO et al., 2015; DAVIES, 2014; ETTINGER et al., 2015).

A detecção de mutações condutoras de carcinogênese, estas denominadas de mutações drivers (EGFR, ALK, ROS1, MET, BRAF, RET, HGFR e ERBB2), podem tornar o tratamento mais assertivo melhorando, então, o prognóstico da doença e abrindo uma nova frente terapêutica para o câncer de pulmão. Cada vez mais, estudos têm sugerido a realização de testes moleculares para detecção de alterações, pelo menos em EGFR e ALK, nos pacientes com câncer de pulmão grandes células em estágio avançado (BALDOTTO et al., 2016; ETTINGER et al., 2015; LINDEMAN et al., 2013).

Avanços observados englobam principalmente o grupo de carcinomas não pequenas células, representando cerca de 85% de todos os tipos de câncer de pulmão. Mesmo assim, o percentual de alterações genéticas passíveis de terapia-alvo ainda é demasiadamente pequeno. Para a segunda maior classe, pequenas células, poucas vantagens terapêuticas foram alcançadas nos últimos anos (BYERS; RUDIN, 2015; ETTINGER et al., 2014).

Progressos observados no campo da biologia genética e molecular têm auxiliado na compreensão dos mecanismos moleculares do câncer de pulmão, propiciando o desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas e abordagens terapêuticas mais precisas. Contudo, esses avanços não parecem ter sido suficientes para aumentar a sobrevivência dos doentes.

Apesar da perspectiva futura de identificação de novos biomarcadores moleculares, do desenvolvimento de novas drogas baseadas em terapia-alvo e tecnologias para diagnóstico e tratamento do câncer, existe uma imposição de aumento dos custos sobre os sistemas de saúde que nem sempre serão viáveis ou estarão disponíveis para toda a população.

Em face disso, presume-se que os avanços mencionados e o impacto sobre o prognóstico da doença levarão um tempo para reduzir a tendência de mortalidade por câncer de pulmão. O que se conjectura no momento é que a queda na mortalidade por câncer de pulmão em homens, verificada nas capitais das regiões Sul e Sudeste do Brasil, assim como em outros países, tem sido reflexo do decréscimo na incidência mediada pelo declínio na prevalência do tabagismo neste grupo.

Revisão recente destacou os principais reveses relacionados ao câncer de pulmão com potencial para impactar diretamente a mortalidade no país. Foram apontados a carga persistente do tabagismo; carência e baixa qualidade dos dados sobre diagnóstico, estadiamento e tratamento; insuficiência de aparelhos radioterápicos; demora para aprovação de novas drogas terapêuticas; desigualdade de acesso a tratamento e testes moleculares; diagnóstico tardio, entre outros (ARAUJO *et al.*, 2018).

Parte dos problemas sumarizados acima foi considerada neste trabalho. Inúmeros desafios para redução da mortalidade por câncer de pulmão estão postos no país. Organismos internacionais americanos como a *American Cancer Society* se posicionaram favorável ao rastreamento do câncer de pulmão em populações específicas. Recentemente a União europeia também se declarou favorável à adoção desta estratégia pelos países membros (OUDKERK *et al.*, 2017). Portanto, essa questão parece fundamental e carece de mais debate, sem que haja, para tanto, prejuízos e retrocesso na exitosa política pública brasileira antitabagismo.

Mesmo com abordagens distintas, os dois estudos enunciados nesta tese produziram resultados coerentes quanto à mortalidade por câncer de pulmão, segundo sexo, identificando padrões similares entre eles. A queda observada apenas no sexo masculino sugere que estratégias de controle e prevenção do tabagismo devem ser reforçadas e o foco dirigido especialmente às mulheres.

O efeito do tabagismo na população não se manifesta no aumento da incidência e mortalidade por câncer de pulmão, somente. A carga de doenças crônicas não transmissíveis, incluindo neoplasias malignas de diferentes topografias, atribuída a esse fator de risco é elevada e representa um desafio corrente para a saúde pública.

Não obstante o considerável efeito do tabagismo na cadeia etiológica da neoplasia maligna do pulmão, outros fatores de risco devem ser considerados. A poluição do ar representa um bom exemplo, dada a enorme quantidade de pessoas involuntariamente expostas diariamente nos grandes centros urbanos do país, contribuindo para elevar o número de óbitos.

No momento atual (2018), a revisão da Resolução CONAMA nº 03, proposta pela sociedade civil em 2007, continua em discussão e um de seus objetivos principais é atualizar os padrões de qualidade do ar com níveis mais seguros para a saúde humana. O fortalecimento de uma legislação que garanta o controle da qualidade do ar é fundamental para preservação de saúde, bem-estar, promoção da justiça ambiental e finalmente, contribuir para redução da carga de mortalidade por câncer de pulmão no país.

Tais medidas de controle devem ser seguidas por estudos epidemiológicos que possam aperfeiçoar a vigilância das populações expostas a riscos decorrentes da industrialização e do desenvolvimento econômico. Além disto, deve-se considerar que em regiões de grande desigualdade social e econômica, como é o caso do Brasil, os grupos populacionais mais carentes seriam exatamente os mais vulneráveis aos efeitos adversos da poluição do ar na saúde.

Recomenda-se que estratégias de prevenção primária de controle do tabagismo sejam fortalecidas e alcancem o interior no país, se adequando às diferenças socioeconômicas e demográficas existentes, com olhar especial para as mulheres. A participação e pressão de setores da sociedade na elaboração de políticas públicas, integrando as áreas ambiental e da saúde, com vista à melhoria da qualidade do ar, especialmente em grandes aglomerações urbanas, devem ser urgentemente consideradas pelas autoridades competentes.



Os achados desta tese indicam haver um padrão diferenciado na tendência do câncer de pulmão entre sexos e regiões do Brasil. Da mesma maneira aponta associação com fatores ligados à poluição do ar nos maiores centros urbanizados do país. Os resultados alcançados podem ser considerados exploratórios, mas sinalizam a necessidade de mais investigações para compreensão abrangente do problema em função de modificações sociodemográficas, de condições econômicas e culturais vigentes e seus reflexos na epidemiologia do câncer de pulmão.

## REFERÊNCIAS

- ANDRÉ, P. A. *et al.* Lean diesel technology and human health: a case study in six Brazilian metropolitan regions. *Clinics*, v. 67, n. 6, p. 639–645, 2012.
- AKAIKE, H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, v. 19, n. 6, p. 716–723, 1974.
- ALONZO, H. G. A. *et al.* O Subsistema Nacional de Vigilância em Saúde Ambiental (SINVSA) e seus Desafios. 2009, [S.l.: s.n.], 2009. p. 97.
- PEREIRA, F. A. C. *et al.* Influence of Air Pollution on the Incidence of Respiratory Tract Neoplasm. *Journal of the Air & Waste Management Association (Online) Journal of the Air & Waste Management Association*, v. 55, n. 1, p. 1096–2247, 2005.
- ARAUJO, L. H. *et al.* Câncer de pulmão no Brasil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 44(1), p. 55–64, 2018.
- ARBEX, M. A. *et al.* A poluição do ar e o sistema respiratório. *J Bras Pneumol*, v. 38, n. 5, p. 643–655, 2012.
- AUGUSTO, L. G. S. Saúde e vigilância ambiental: um tema em construção. *Epidemiol. serv. saúde*, v. 12, n. 4, p. 177–186, 2003.
- AZEVEDO SILVA, G. *et al.* Acesso à detecção precoce do câncer de mama no Sistema Único de Saúde : uma análise a partir dos dados do Sistema de Informações em Saúde. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, v. 30, n. 7, p. 1537–1550, 2014.
- AZEVEDO SILVA, G. Câncer de pulmão e as tendências atuais do tabagismo no Brasil. *Cad. saúde pública*, v. 28, n. 9, p. 1620–1621, 2012.
- AZEVEDO SILVA, G. *et al.* Cancer mortality trends in Brazilian state capitals and other municipalities between 1980 and 2006. *Revista de saúde pública*, v. 45, n. 6, p. 1009–18, 14 dez. 2011.
- AZEVEDO SILVA, G. *et al.* Diferenças de gênero na tendência de mortalidade por câncer de pulmão nas macrorregiões brasileiras Gender. *Rev Bras Epidemiol*, v. 11, n. 3, p. 411–19, 2008.
- AZEVEDO SILVA, G. *et al.* *Relatório da Pesquisa*. Estimativas de câncer para o Brasil em 2020 com base em dados corrigidos de óbito. Rio de Janeiro, 2016.
- BARATH, S. *et al.* Short-term exposure to ozone does not impair vascular function or: Affect heart rate variability in healthy young men. *Toxicological Sciences*, 2013.
- BARCELLOS, C.; QUITÉRIO, L. A. D. Vigilância ambiental em saúde e sua implantação no Sistema Único de Saúde. *Revista de Saúde Pública*, v. 40, n. 1, p.

170–177, 2006.

BARRERA-RODRIGUEZ, R.; MORALES-FUENTES, J. LCTT-37319-female-lung-cancer--a-unique-entity-. *Lung Cancer: Targets and Therapy*, v. 3, p. 79–89, dez. 2012.

BASU, R.; OSTRO, B. Characterizing Temperature and Mortality in Nine California Counties, 1999–2003. 2007.

BATALHA, J. R. *et al.* Exploring the clastogenic effects of air pollutants in São Paulo (Brazil) using the *Tradescantia micronuclei* assay. *Mutation research*, v. 426, n. 2, p. 229–32, 19 maio 1999.

BEIRLE, S. *et al.* Megacity Emissions and Lifetimes of Nitrogen Oxides Probed from Space. *Science*, v. 333, n. 6050, p. 1737–1739, 2011.

BELL, M. L.; DAVIS, D. L.; FLETCHER, T. A retrospective assessment of mortality from the London smog episode of 1952: the role of influenza and pollution. *Environmental Health Perspectives*, v. 112, n. 1, p. 6, 2004.

BENBRAHIM-TALLAA, L. *et al.* Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *The Lancet Oncology*, v. 13, n. 7, p. 663–4, 1 jul. 2012.

BOFFETTA, P.; NYBERG, F. Contribution of environmental factors to cancer risk. *British Medical Bulletin*, v. 68, n. 1, p. 71–94, 2003.

BOFFETTA, P.; TRICHOPOULOS, D. Cancer of the Lung, Larynx, and Pleura. *Textbook of Cancer Epidemiology*. [S.l.]: Oxford University Press, 2008. p. 349–377.

BOING, A. F.; ROSSI, T. F. Tendência temporal e distribuição espacial da mortalidade por câncer de pulmão no Brasil entre 1979 e 2004: magnitude, padrões regionais e diferenças entre sexos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, n. 5, p. 544–551, 2007.

BRAGA, A. *et al.* Poluição atmosférica e saúde humana. *Revista USP*, n. 51, p. 58–71, 2001.

BRASIL. *CONSTITUIÇÃO DA REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL DE 1988*.

BRASIL. *DECRETO-LEI Nº 1.413, DE 31 DE JULHO DE 1975*.

BRASIL. *LEI Nº 10.650, DE 16 DE ABRIL DE 2003*.

BRASIL. *LEI Nº 6.938, DE 31 DE AGOSTO DE 1981. Política Nacional do Meio Ambiente*. 1981

BRASIL. *LEI Nº 8.080, DE 19 DE SETEMBRO DE 1990*.

BRASIL. *LEI Nº 9.503, DE 23 DE SETEMBRO DE 1997*.

BRASIL. *LEI Nº 9.605, DE 12 DE FEVEREIRO DE 1998*.

BRASIL. LEI Nº 13.089, DE 12 DE JANEIRO DE 2015.

BREITNER, S. *et al.* Short-term effects of air temperature on mortality and effect modification by air pollution in three cities of Bavaria, Germany: a time-series analysis. *Science of the Total Environment*, v. 485–486, p. 49–61, 2014.

BRESLOW, N. E.; CLAYTON, D. G. Approximate Inference in Generalized Linear Mixed Models. *Journal of the American Statistical Association*, v. 88, n. 421, p. 9–25, 1993.

BRIMBLECOMBE, P. London air pollution, 1500–1900. *Atmospheric Environment*, v. 11, n. 12, p. 1157–1162, 1977.

BROOK, J. R. *et al.* Further interpretation of the acute effect of nitrogen dioxide observed in Canadian time-series studies. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, v. 17, p. S36–S44, 2007.

BRUNEKREEF, B.; HOLGATE, S. T. Air pollution and health. *The Lancet*, v. 360, n. 9341, p. 1233–1242, 2002.

CALIFORNIA AIR RESOURCES BOARD. *Ambient Air Quality Standards (AAQS)*. . [S.l: s.n.], 2015

CANÇADO, J. E. D. *et al.* Repercussões clínicas da exposição à poluição atmosférica. *J Bras Pneumol.*, v. 32, n. Supl 1, p. S5–S11, 2006.

CARVALHO MALTA, D. I. *et al.* Tendência das taxas de mortalidade de câncer de pulmão corrigidas no Brasil e regiões. *Artigo Original Rev Saúde Pública*, v. 50, 2016.

CENDON, S. *et al.* Air pollution effects on myocardial infarction. *Revista de Saude Pública*, v. 40, n. 3, p. 414–419, 2006.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *CDC's Vision for Public Health Surveillance in the 21st Century. Morbidity and Mortality Weekly Report*. Atlanta, USA: MMWR. , 2012

CHATENOUD, L. *et al.* Trends in cancer mortality in Brazil, 1980-2004. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, v. 19, n. 2, p. 79–86, 2010.

CHATENOUD, L. *et al.* Trends in cancer mortality in Brazil, 1980–2004. *European Journal of Cancer Prevention*, v. 19, n. 2, p. 79–86, mar. 2010.

CHATENOUD, L. *et al.* Trends in mortality from major cancers in the Americas: 1980–2010. *Annals of Oncology*, v. 25, p. 1843–1853, 2014.

CHEN, W. *et al.* Epidemiology of lung cancer in China. *Thoracic Cancer*, v. 6, n. 2, p. 209–215, mar. 2015.

CHENG, T. Y. D. *et al.* The international epidemiology of lung cancer: Latest trends, disparities, and tumor characteristics. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 11, n. 10, p.

1653–1671, 2016.

CHEREMISINOFF, N. P. *Handbook of air pollution prevention and control*. USA: Elsevier Science (Butterworth-Heinemann), 2002.

COGLIANO, V. J. *et al.* Preventable Exposures Associated with Human Cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 103, n. 24, p. 1827–1839, 2011.

COHEN, A. J. Air pollution and lung cancer: what more do we need to know? *Thorax*, v. 58, n. 12, p. 1010–2, 1 dez. 2003.

COMMITTEE OF THE ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL HEALTH ASSEMBLY OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY. Health effects of outdoor air pollution. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 153, n. 1, p. 3–50, jan. 1996.

COMRIE, C. A. *Book Review: Atmospheric Pollution. A Global Problem*. *Annals of the Association of American Geographers*. Tucson, Arizona: Taylor & Francis. , 2002

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE. *Resolução CONAMA/N.º 005 de 15 de junho de 1989*. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/port/conama/res/res89/res0589.html>>.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE. *RESOLUÇÃO CONAMA Nº 18, de 6 de maio de 1986*. . [S.l: s.n.]. , 1986

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE. *RESOLUÇÃO CONAMA nº 297, de 26 de fevereiro de 2002*. . [S.l: s.n.]. , 2002

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE. *Resolução CONAMA nº 3, de 28 de junho de 1990*. . Brasil: [s.n.]. , 1990

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (CONAMA). *Resolução nº 436, de 13 de maio de 2011*. . Brasil: [s.n.]. , 2011

COOPER, M. J. *et al.* A Satellite-Based Multi-Pollutant Index of Global Air Quality. *Environmental Science & Technology*, v. 46, n. 16, p. 8523–8524, 2012.

DATASUS. *Sistema de Informações de Mortalidade*. Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/sim-sistema-de-informacoes-de-mortalidade>>.

DE GROOT, P.; MUNDEN, R. F. *Lung Cancer Epidemiology, Risk Factors, and Prevention*. *Radiologic Clinics of North America*. [S.l: s.n.]. , set. 2012

DECLARAÇÃO DE ALMA-ATA. *Conferência Internacional sobre Cuidados de Saúde Primários*. Disponível em: <[http://www.saudepublica.web.pt/05-promocaosaude/Dec\\_Alma-Ata.htm](http://www.saudepublica.web.pt/05-promocaosaude/Dec_Alma-Ata.htm)>.

DEMETRIOU, C. A. *et al.* Biomarkers of ambient air pollution and lung cancer: a systematic review. *Occupational and environmental medicine*, v. 69, n. 9, p. 619–27, 1 set. 2012.

- DEVLIN, R. B. *et al.* Exposure of Humans to Ambient Levels of Ozone for 6.6 Hours Causes Cellular and Biochemical Changes in the Lung. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, v. 4, n. 1, p. 72–81, jan. 1991.
- DEVOS, S. *et al.* Cost saving potential in cardiovascular hospital costs due to reduction in air pollution. *Science of The Total Environment*, v. 527-S28, p. 413–419, 2015.
- DIDKOWSKA, J. *et al.* Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Annals of Translational Medicine*, v. 4, n. 8, 2016.
- DOCKERY, D. W. *et al.* An Association between Air Pollution and Mortality in Six U.S. Cities. *New England Journal of Medicine*, v. 329, n. 24, p. 1753–1759, 9 dez. 1993.
- DOCKERY, D. W.; POPE, C. A. Acute Respiratory Effects of Particulate Air Pollution. *Annual Review of Public Health*, v. 15, n. 1, p. 107–132, maio 1994.
- DOLL, R.; PETO, R. The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 66, n. 6, p. 1192–1308, 1981.
- DOS SANTOS, R. S. *et al.* Low-dose ct screening for lung cancer in brazil: A study protocol. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 40, n. 2, p. 196–199, abr. 2014.
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *EPA's Report on the Environment*.
- ESPINA, C. *et al.* Environmental and Occupational Interventions for Primary Prevention of Cancer: a Cross-Sectorial Policy framework. *Environmental Health Perspectives*, v. 121, n. 4, p. 420–426, 2013.
- ESPINA, C. *et al.* European Code against Cancer 4th Edition: Environment, occupation and cancer. *Cancer Epidemiology*, v. 39 S, p. S84–S92, 2015.
- ESTADO DE SÃO PAULO. *Decreto Nº 59.113, de 23 de abril de 2013*. [S.l.: s.n.], 2013
- EUROPEAN ENVIRONMENT AGENCY. *Every breath we take: Improving air quality in Europe*. *EEA SIGNALS 2013*. Copenhagen, Denmark: EEA. , 2013
- EVERITT, B.; HOWELL, D. C. *Encyclopedia of statistics in behavioral science*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2005.
- EZZATI, M.; LOPEZ, A. D. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*, v. 362, n. 9387, p. 847–852, set. 2003.
- FAJERSZTAJN, L. *et al.* Air pollution: a potentially modifiable risk factor for lung cancer. *Nature Reviews Cancer*, v. 13, n. 9, p. 674–678, 2013.
- FARINHA, M. M. *et al.* Local and regional sources of air pollutants at Northern Lisbon area, Portugal. *Applied Radiation and Isotopes*, v. 67, n. 12, p. 2137–2141, 2009.

- FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, v. 136, n. 5, p. E359–E386, 2014.
- FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, v. 136, n. 5, p. E359–E386, 1 mar. 2015.
- FILHO, V. W. *et al.* Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas Tobacco smoking and cancer in Brazil: evidence and prospects. *Rev Bras Epidemiol*, v. 13, n. 2, p. 175–87, 2010.
- FITZMAURICE, 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 Global Burden . *JAMA Oncology*, v. 3, n. 4, p. 524–548, 1 abr. 2017.
- FONSECA, A. A.; RÊGO, M. A. V. Tendência da mortalidade por câncer de pulmão na cidade de Salvador e no Estado da Bahia, Brasil, 1980 a 2010. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 59, n. 2, p. 175–183, 2013.
- FRANCA, E. *et al.* Ill-defined causes of death in Brazil: A redistribution method based on the investigation of such causes. *Revista de Saude Publica*, v. 48, n. 4, p. 671–681, 2014.
- GARCIA, D. A. *et al.* Modelos lineares generalizados mistos na avaliação genética da prenhez precoce na raça Nelore. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*, v. 64, n. 3, p. 675–682, 2012.
- GARTNER, A. *et al.* Rural/urban mortality differences in England and Wales and the effect of deprivation adjustment. *Social Science & Medicine*, v. 72, n. 10, p. 1685–1694, maio 2011.
- GOSS, P. E. *et al.* The Lancet Oncology Commission Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncology*, v. 14, p. 391–436, 2013.
- GOUVEIA, N. Saúde e meio ambiente nas cidades: os desafios da saúde ambiental. *Saúde e Sociedade*, v. 8, n. 1, p. 49–61, 1999.
- GREENLAND, S.; ROBINS, J. M. *Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable fractions. American Journal of Epidemiology*. [S.l.]: The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health. , 1988
- GUERRA, M. R. *et al.* Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 20, n. suppl 1, p. 102–115, 2017.
- GUERRA, M. R.; GALLO, C. V. DE; MENDONÇA, G. A. E. S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 51, n. 3, p. 227–234, 2005.
- HARRIS, C. C. p53: At the Crossroads of Molecular Carcinogenesis and Risk

Assessment. *Science*, v. 262, n. 5142, p. 1980–1981, 1993.

HART, J. E. *et al.* Effect Modification of Long-Term Air Pollution Exposures and the Risk of Incident Cardiovascular Disease in US Women. *Journal of the American Heart Association*, v. 4, n. 12, p. e002301, 22 dez. 2015.

HASTERT, T. A. *et al.* Disparities in cancer incidence and mortality by area-level socioeconomic status: a multilevel analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health*, v. 69, n. 2, p. 168–176, fev. 2015.

HELFAND, W. H.; LAZARUS, J.; THEERMAN, P. Donora, Pennsylvania: An environmental disaster of the 20th century. *American Journal of Public Health*, v. 91, n. 4, p. 553, 2001.

HUANG, Y.-W. *et al.* An overview of epigenetics and chemoprevention. *FEBS letters*, v. 585, n. 13, p. 2129–36, 7 jul. 2011.

IGNOTTI, E. *et al.* Efeitos das queimadas na Amazônia: método de seleção dos municípios segundo indicadores de saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 10, n. 4, p. 453–464, 2007.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *IBGE - Censo 2010*. Disponível em: <<http://www.censo2010.ibge.gov.br/>>.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Projeção da População das Unidades da Federação por sexo e idade: 2000-2030*. [S.l.]: IBGE. , 2016

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICAS. *Arranjos populacionais e concentrações urbanas no Brasil*. Rio de Janeiro: 2015.

INSTITUTO DE ENERGIA E MEIO AMBIENTE. *1º Diagnóstico da rede de monitoramento da qualidade do ar no Brasil*. 2014

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *OBSERVATÓRIO DA POLÍTICA NACIONAL DE CONTROLE DO TABACO. Comissão Nacional para o Controle do Uso do Tabaco. Prevalência de tabagismo*, 2015. Disponível em : [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/observatorio\\_controle\\_tabaco/site/home/dados\\_numeros/prevalencia-de-tabagismo](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/observatorio_controle_tabaco/site/home/dados_numeros/prevalencia-de-tabagismo). Acesso em dez. 2015.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Registros de Câncer de Base Populacional*. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/vigilancia/mortalidade.asp>>. Acesso em jun. 2016.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Estatísticas do Câncer. Vigilância do Câncer e dos Fatores de Risco*. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/vigilancia/index.asp>>. Acesso em jan. 2016.

INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA. *Desafios Contemporâneos na Gestão das Regiões Metropolitanas. Comunicados IPEA*, v.116, 2011. Disponível em:



[http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/comunicado/111013\\_comunicadoipea116.pdf](http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/comunicado/111013_comunicadoipea116.pdf). Acesso em: 30 jun. 2016.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *A review of human carcinogens. Part F: Chemical agents and related occupations. IARC Monographs Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Lyon, France, 2009

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Disponível em: <<http://monographs.iarc.fr/>>. Acesso em: 1 dez. 2015. Acesso em: 30 jul. 2016.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *Outdoor air pollution a leading environmental cause of cancer deaths. Press Release n° 221*. [S.l: s.n.], 2013

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *Air pollution and cancer*. Lyon, France: [s.n.], 2013.

JARDIM, M. J. microRNAs: Implications for air pollution research. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, v. 717, n. 1–2, p. 38–45, 1 dez. 2011.

JHA, P. *et al.* 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. *New England Journal of Medicine*, v. 368, n. 4, p. 341–350, 24 jan. 2013.

JHUN, I. *et al.* PM2.5 mass and species trends in Santiago, Chile, 1998 to 2010: The impact of fuel-related interventions and fuel sales. *Journal of the Air & Waste Management Association*, v. 63, n. 2, p. 161–169, 13 fev. 2013.

JOINPOINT REGRESSION PROGRAM. *Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute*. [S.l: s.n.], 2016

JUNGER, W. L.; LEON, P. A.; SILVA, G. A. Associação entre mortalidade diária por câncer de pulmão e poluição do ar no município do Rio de Janeiro: um estudo ecológico de séries temporais. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 51, n. 2, p. 111–115, 2005.

KALKSTEIN, L. S.; GREENE, J. S. An Evaluation of Climate/Mortality Relationships in Large U.S. Cities and the Possible Impacts of a Climate Change. 1997.

KATSOUYANNI, K.; PERSHAGEN, G. Ambient air pollution exposure and cancer. *Cancer Causes and Control*, v. 8, n. 3, p. 284–291, 1997.

KEARNEY, G. D. *et al.* A Decade of Environmental Public Health Tracking (2002–2012). *Journal of Public Health Management and Practice*, v. 21, n. Supplement 2, p. S23–S35, 2015.

KREWSKI, D.; JERRETT, M.; BURNETT, R. T.; MA, R.; HUGHES, E.; SHI, Y.; TURNER, M. C.; POPE 3RD, C. A.; *et al.* Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality. *Res*

*Rep Health Eff Inst*, n. 140, p. 5–36, 2009.

KÜNZLI N, PEREZ L, R. R. *Air Quality and Health*. Lausanne, Switzerland: European Respiratory Society, 2010.

KÜNZLI, N. *et al.* Clinically “small” effects of air pollution on FVC have a large public health impact. *The European respiratory journal*, v. 15, n. 1, p. 131–136, 2000.

LATORRE, M. R. D. O.; CARDOSO, M. R. A. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Rev. Bras. Epidemiol*, v. 4, n. 3, p. 145–152, 2001.

LAURENTI, R.; JORGE, M. H. P. DE M.; GOTLIEB, S. L. D. Mortalidade segundo causas: considerações sobre a fidedignidade dos dados. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 23, n. 5, p. 349–356, 2008.

LAURENTI, R.; MELLO JORGE, M. H. P. DE; GOTLIEB, S. L. D. A confiabilidade dos dados de mortalidade e morbidade por doenças crônicas não-transmissíveis. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 9, n. 4, p. 909–920, 2004.

LENTS, J. *et al.* *Estimating Emissions from Sources of Air Pollution. Handbook of Air Quality Management*. [S.l.: s.n.], 2011.

LEPEULE, J. *et al.* Chronic exposure to fine particles and mortality: an extended follow-up of the Harvard Six Cities study from 1974 to 2009. *Environmental Health Perspectives*, v. 120, n. 7, p. 965–70, jul. 2012.

LEVY, D.; DE ALMEIDA, L. M.; SZKLO, A. The Brazil SimSmoke Policy Simulation Model: The Effect of Strong Tobacco Control Policies on Smoking Prevalence and Smoking-Attributable Deaths in a Middle Income Nation. *PLoS Medicine*, 2012.

LI, X. *et al.* Neighborhood deprivation and lung cancer incidence and mortality: a multilevel analysis from Sweden. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, v. 10, n. 2, p. 256–63, 1 fev. 2015.

LIU, S.-K. *et al.* The effect of pollutional haze on pulmonary function. *Journal of Thoracic Disease*, v. 8, n. 1, p. E41–E56, 2016.

LOOMIS, D. *et al.* The carcinogenicity of outdoor air pollution. *The Lancet Oncology*, v. 14, n. 13, p. 1262–1263, 2013.

MACHADO, J. M. H. *et al.* Vigilância em saúde ambiental e do trabalhador : reflexões e perspectivas. *Cad. Saúde Colet.*, v. 19, n. 4, p. 399–406, 2011.

MACIEL, M. DAS G. G.; FERREIRA, L. O. C.; RODRIGUES, C. S. Tendência da mortalidade por câncer de pulmão em mesorregiões de Pernambuco entre 1996 e 2005. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 20, n. 2, p. 173–181, jun. 2011.

MALHOTRA, J. *et al.* Risk factors for lung cancer worldwide. *The European respiratory journal*, v. 48, n. 3, p. 889–902, 12 maio 2016.

MALTA, D. C. et al. A implementação das prioridades da Política Nacional de Promoção da Saúde, um balanço, 2006 a 2014. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, n. 11, p. 4301–4312, nov. 2014.

MALTA, D. C.; ABREU, D. M. X. DE; MOURA, L. DE; *et al.* Tendência das taxas de mortalidade de câncer de pulmão corrigidas no Brasil e regiões. *Rev Saúde Pública*, v. 50, n. 33, p. 1–10, 2016.

MALTA, D. C. *et al.* Tendência de mortalidade do câncer de pulmão, traquéia e brônquios no Brasil, 1980-2003. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, n. 5, p. 536–543, 2007.

MALTA, D. C.; SILVA JR, J. B. DA. O Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil e a definição das metas globais para o enfrentamento dessas doenças até 2025: uma revisão. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 22, n. 1, p. 151–164, mar. 2013.

MALVEZZI, M. *et al.* European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. *Annals of Oncology*, v. 29, n. 4, p. 1016–1022, 1 abr. 2018.

MARC LALONDE. A New Perspective on the Health of Canadians. A Working Document. 1974.

MARQUES, R.; SANTOS, E. S. DOS. Redes de monitoramento de Material Particulado Inalável, Legislação e os riscos à Saúde. *HYGEIA*, v. 8, n. 14, p. 115–128, 2012.

MARTINS, L. C. *et al.* Poluição atmosférica e atendimentos por pneumonia e gripe em São Paulo, Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 36, p. 88–94, 2002.

MASSACHUSETTS DEPARTMENT OF ENVIRONMENTAL PROTECTION. *Health & Environmental Effects of Air Pollution*. . [S.l.]: MassDEP. , 2012

MATHERS, C. D. *et al.* Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 8383, n. 3, p. 171–177, 2005.

MICHELA BACCINI, ANNIBALE BIGGERI, GABRIELE ACCETTA, TOM KOSATSKY, K. K. *et al.* Heat Effects on Mortality in 15 European Cities. *Epidemiology*, v. 19, p. 711–719, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 01 , DE 7 DE MARÇO DE 2005*. . Brasília, Brasil: [s.n.]. , 2005

MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 3.252 DE 22 DE DEZEMBRO DE 2009. 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Sistema de Informações sobre Mortalidade*. . Brasília: DATASUS. , 2017

MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. 1º INVENTÁRIO NACIONAL DE EMISSÕES

ATMOSFÉRICAS POR VEÍCULOS AUTOMOTORES RODOVIÁRIOS Relatório Final. 2011.

MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. *Fontes fixas*. Disponível em: <<http://www.mma.gov.br/cidades-sustentaveis/qualidade-do-ar/fontes-fixas>>. Acesso em: 10 jul. 2015.

MIRAGLIA, S. G. E. K.; GOUVEIA, N. Custos da poluição atmosférica nas regiões metropolitanas brasileiras. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, n. 10, p. 4141–4147, 2014.

MOLINA, J. R. *et al.* Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 83, n. 5, p. 584–594, 2008.

MONTEIRO, G. T. R.; KOIFMAN, R. J.; KOIFMAN, S. Confiabilidade e validade dos atestados de óbito por neoplasias. I. Confiabilidade da codificação para o conjunto das neoplasias no Estado do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 13, n. suppl 1, p. S39–S52, 1997.

MORGENSTERN, H. ECOLOGIC STUDIES IN EPIDEMIOLOGY. Concepts, Principles, and Methods. *Annu. Rev. Public Health*, v. 16, p. 61–81, 1995.

NAGHAVI, M. *et al.* Algorithms for enhancing public health utility of national causes-of-death data. *Population Health Metrics*, v. 8, n. 9, 2010.

NELDER, J. A.; WEDDERBURN, R. W. M. Generalized Linear Models. *Source Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General) J. R. Statist. Soc. A*, v. 135, n. 3, p. 370–384, 1972.

NELSON, H. H. *et al.* Key epigenetic changes associated with lung cancer development: results from dense methylation array profiling. *Epigenetics*, v. 7, n. 6, p. 559–66, 1 jun. 2012.

NEMERY, B.; HOET, P. H.; NEMMAR, A. The Meuse Valley fog of 1930: an air pollution disaster. *The Lancet*, v. 357, n. 9257, p. 704–708, mar. 2001.

NG, M. *et al.* Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980–2012. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, v. 311, n. 2, p. 183–192, 8 jan. 2014.

OUDKERK, M. *et al.* European position statement on lung cancer screening. *The Lancet. Oncology*, v. 18, n. 12, p. e754–e766, 1 dez. 2017.

PARK, A. K.; HONG, Y. C.; KIM, H. Effect of changes in season and temperature on mortality associated with air pollution in Seoul, Korea. *Journal of Epidemiology & Community Health*, v. 65, n. 4, p. 368–375, 1 abr. 2011.

PARKIN, D. M. *et al.* Cancer Incidence in Five Continents. *IARC Scientific Publications*, v. VIII, n. 155, p. 781, 2002.

PATTENDEN, S. *et al.* Ozone, heat and mortality: acute effects in 15 British conurbations. *Occupational and Environmental Medicine*, v. 67, n. 10, p. 699–707, 1

out. 2010.

PAVLIDIS, N.; PENTHEROUDAKIS, G. Cancer of unknown primary site. *The Lancet*, v. 379, n. 9824, p. 1428–1435, abr. 2012.

PEREIRA, J. S. J. Legislação Brasileira Sobre Poluição Do Ar. *Biblioteca Digital da Câmara dos Deputados*, 2007.

PERES, J. et al. O Estatuto da Metrópole e as regiões metropolitanas: uma análise teórico-conceitual   luz do conceito miltoniano de “território usado”. *Cad. Metrop.*, v. 20, n. 41, p. 267–288, 2018.

PERONDI, P. et al. EMISSÃO DE GASES NAS ATIVIDADES PECUÁRIAS O problema de GEE no Brasil. *II Simpósio Internacional sobre Gerenciamento de Resíduos Agropecuários e Agroindustriais – II SIGERA*, 2011.

PLANCHARD, D. et al. Differential Expression of Biomarkers in Men and Women. *Seminars in Oncology*, v. 36, n. 6, p. 553–565, dez. 2009.

PO, J. Y. T.; FITZGERALD, J. M.; CARLSTEN, C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax*, v. 66, n. 3, p. 232–239, 2011.

POPE, C. A. et al. Lung Cancer and Cardiovascular Disease Mortality Associated with Ambient Air Pollution and Cigarette Smoke: Shape of the Exposure-Response Relationships. *Environmental Health Perspectives*, v. 119, n. 11, p. 1616–1621, 2011.

POPE, C. A. et al. Fine Particulate Air Pollution and Mortality: Response to Enstrom’s Reanalysis of the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Cohort. *Dose-response : a publication of International Hormesis Society*, v. 15, n. 4, p. 1559325817746303, 2017.

POPE, C. A. et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*, v. 287, n. 9, p. 1132–41, 6 mar. 2002.

POPE, C. A. et al. Particulate Air Pollution as a Predictor of Mortality in a Prospective Study of U.S. Adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 151, n. 3\_pt\_1, p. 669–674, mar. 1995.

POPE, C. A.; DOCKERY, D. W. Health Effects of Fine Particulate Air Pollution: Lines that Connect. *Journal of the Air & Waste Management Association*, v. 56, n. 6, p. 709–742, jun. 2006.

POPE, C. A.; EZZATI, M.; DOCKERY, D. W. Fine-Particulate Air Pollution and Life Expectancy in the United States. *N Engl J Med*, v. 360, p. 376–86, 2009.

PORTA, M. *A Dictionary of Epidemiology*. Sixth ed. New York, USA: Oxford University Press, 2014.

PORTO, M. F.; MILANEZ, B. Eixos de desenvolvimento econ mico e gera o de conflitos socioambientais no Brasil: desafios para a sustentabilidade e a justiça

ambiental. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 14, n. 6, p. 1983–1994, 2009.

PUIGPINÓS-RIERA, R. *et al.* Cancer mortality inequalities in urban areas: a Bayesian small area analysis in Spanish cities. *International Journal of Health Geographics*, v. 10, n. 1, p. 6, 2011.

RAASCHOU-NIELSEN, O. *et al.* Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *The Lancet Oncology*, v. 14, n. 9, p. 813–822, ago. 2013.

RATTNER, H. Meio ambiente, saúde e desenvolvimento sustentável. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 14, n. 6, p. 1965–1971, 2009.

REQUIA, W. J. *et al.* Global Association of Air Pollution and Cardiorespiratory Diseases: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Investigation of Modifier Variables. *American journal of public health*, v. 108, n. S2, p. S123–S130, abr. 2018.

REYMÃO, M. S. F. *et al.* Urban Air Pollution Enhances the Formation of Urethane-Induced Lung Tumors in Mice. *Environmental Research*, v. 74, n. 2, p. 150–158, ago. 1997.

RIAZ, S. P. *et al.* Lung Cancer Incidence and Survival in England: An Analysis by Socioeconomic Deprivation and Urbanization. *Journal of Thoracic Oncology*, v. 6, n. 12, p. 2005–2010, dez. 2011.

RODRIGUES-SILVA, F. *et al.* Health Risks and Economic Costs of Absenteeism Due to Air Pollution in São Paulo, Brazil. *Aerosol and Air Quality Research*, v. 12, n. 5, p. 826–833, 2012.

ROHLFS, D. B. *et al.* A construção da Vigilância em Saúde Ambiental no Brasil. *Cad. Saúde Colet*, v. 19, n. 4, p. 391–398, 2011.

ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S. Types of Epidemiologic Studies. *Modern Epidemiology*. Boston, Massachusetts: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. p. 768.

RÜCKERL, R. *et al.* Health effects of particulate air pollution: A review of epidemiological evidence. *Inhalation Toxicology*, v. 23, n. 10, p. 555–592, 25 ago. 2011.

SALDIVA, P. H. N. *et al.* Association between Air Pollution and Mortality Due to Respiratory Diseases in Children in São Paulo, Brazil: A Preliminary Report. *Environmental Research*, v. 65, n. 2, p. 218–225, 1 maio 1994.

SALVI, S. S.; BARNES, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *The Lancet*, v. 374, n. 9691, p. 733–743, 2009.

SCHWARTZ, J. Particulate air pollution and daily mortality in detroit. *Environmental Research*, v. 56, n. 2, p. 204–213, 1 dez. 1991.

SHE, J. *et al.* Lung cancer in China: Challenges and interventions. *Chest*, v. 143, n. 4, p. 1117–1126, abr. 2013.

SHEN, X.; WANG, L.; ZHU, L. Spatial Analysis of Regional Factors and Lung Cancer Mortality in China, 1973–2013. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, v. 26, n. 4, p. 569–577, abr. 2017.

SHI, X.; LIU, H.; SONG, Y. Pollutational haze as a potential cause of lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*, v. 7, n. 10, p. E412–E417, 2015.

SHOPLAND, D. R.; EYRE, H. J.; PECHACEK, T. F. Smoking - Attributable Cancer Mortality in 1991: Is Lung Cancer Now the Leading Cause of Death Among Smokers in the United States. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 83, n. 2, p. 1142–1148, jul. 1991.

SILVEIRA, H. C. S. *et al.* Emissions generated by sugarcane burning promote genotoxicity in rural workers: a case study in Barretos, Brazil. *Environmental health : a global access science source*, v. 12, n. 1, p. 87, 2013.

SOARES, A.; BUSS, D., HONGO, V. Towards measuring progress on Environmental Health through the SDGs: A proposed conceptual framework and template. [*Trabalho apresentado*]. In: SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS: 2030 Agenda for Sustainable Development, [Washington, D.C., 2016].

SOARES FILHO, A. M.; CORTEZ-ESCALANTE, J. J.; FRANÇA, E. Revisão dos métodos de correção de óbitos e dimensões de qualidade da causa básica por acidentes e violências no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 21, n. 12, p. 3803–3818, 2016.

SPITZ, M. R. *et al.* Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and repair. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, v. 12, n. 8, p. 689–98, 1 jul. 2003.

STELIGA, M. A.; DRESLER, C. M. Epidemiology of Lung Cancer: Smoking, Secondhand Smoke, and Genetics. *Surgical Oncology Clinics of North America*, v. 20, n. 4, p. 605–618, out. 2011.

SUNDARAM, B.; KAZEROONI, E. A. Preface. *Radiologic Clinics of North America*, v. 50, n. 5, p. xi, set. 2012.

THUN, M. *et al.* Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tobacco Control*, v. 21, n. 2, p. 96–101, 16 mar. 2012.

TOMATIS, L. *et al.* Avoided and avoidable risks of cancer. *Carcinogenesis*, v. 18, n. 1, p. 97–105, 1997.

TORRE, L. A. *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 65, n. 2, p. 87–108, 1 mar. 2015.

TRAVIS, W. D. *et al.* Pathology and Genetics of Tumours of the lung. *Bulletin of the World Health Organization*, v. 50, n. 1–2, p. 9–19, 2004.

TURNER, M. C. *et al.* Long-term Ambient Fine Particulate Matter Air Pollution and Lung Cancer in a Large Cohort of Never-Smokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 184, n. 12, p. 1374–1381, 15 dez. 2011.

UNITED NATIONS. Declaração da Conferência das Nações Unidas sobre o Meio Ambiente Humano. Declaração de Estocolmo. 1972.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. *Air Quality Index: a guide to air quality and your health*. EPA. [S.I.]: US EPA. , 2014

VALLERO, D. A. *Fundamentals of Air Pollution*. 4th. ed. [S.I.]: Elsevier (Academic Press), 2008.

VAN HOOIJDONK, C. *et al.* Netherlands: who is at risk? Higher mortality in urban neighbourhoods in The Netherlands: who is at risk? *J Epidemiol Community Health* C, v. 62, p. 499–505, 2008.

VESILIND, P. A.; PEIRCE, J. J.; WEINER, R. F. *Environmental pollution and control*. [S.I.]: Butterworth-Heinemann, 1990.

VILLENEUVE, P. J. *et al.* Long-term Exposure to Fine Particulate Matter Air Pollution and Mortality Among Canadian Women. v. 26, n. 4, 2015.

VORMITTAG, E. M. P. A. DE A. *et al.* *Monitoramento da qualidade do ar no Brasil*. Instituto Saúde e Sustentabilidade. São Paulo, Brasil: [s.n.], 2014

WONG, M. C. S. *et al.* Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. *Scientific Reports*, v. 7, n. 1, p. 14300, 2017.

WORLD CANCER RESEARCH FUND. American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project. *Diet, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer*. Summary of evidence, 2018. Disponível em: [wcrf.org/matrix](http://wcrf.org/matrix). Acesso em: 30 jun. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Burden of disease from Ambient and Household Air Pollution for 2012 -Summary of results*. . Geneva, Switzerland: [s.n.], 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Constituição da Organização Mundial de Saúde - 1946*. New York: [s.n.], 1946

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global Report on Urban Health. Equitable, healthier cities for sustainable development*. WHO. Kobe, Japan: World Health Organization, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Health and the environment: addressing the health impact of air pollution. 2015, Geneva, Switzerland: WHO, 2015. p. 6.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Health Effects of Particulate Matter: Policy implications for countries in eastern Europe, Caucasus and central Asia*. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide: global update 2005: summary of risk assessment. *Geneva: World Health Organization*, p. 1–22, 2006a.



WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Air Quality Guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Global Update 2005.* Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe, 2006b.

WÜNSCH FILHO, V. *et al.* Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 13, n. 2, p. 175–187, jun. 2010.

YANAGI, Y.; ASSUNÇÃO, J. V. DE; BARROZO, L. V. The impact of atmospheric particulate matter on cancer incidence and mortality in the city of São Paulo, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 28, n. 9, p. 1737–1748, set. 2012.