

ESTUDO ECOLÓGICO DA DISTRIBUIÇÃO DE CASOS DE CÂNCER DE PELE NO ESTADO DE SÃO PAULO NO PERÍODO DE 2000 A 2006

ECOLOGICAL STUDY OF THE DISTRIBUTION OF CASES OF SKIN CANCER IN SAO PAULO STATE IN THE PERIOD FROM 2000 TO 2006

Luiz Felipe Silva

Universidade Federal de Itajubá
lfelipe.unifei@gmail.com

Mariana Starlin

Universidade Federal de Itajubá
starling_mariana@yahoo.com.br

Reynaldo José Sant'Anna P. de Souza

Hospital do Câncer de Ribeirão Preto (SP), Hospital do Câncer de Franca – Franca (SP)
reynaldo@solamigo.org

Marcelo de Paula Corrêa

Universidade Federal de Itajubá
mppcorrea@gmail.com

RESUMO

Introdução: O câncer de pele representa um agravo importante no cenário da saúde pública no país. Na totalidade dos tumores malignos, ele responde por 25% da totalidade de casos novos estimados para 2010/2011, sendo classificado como o tipo de câncer mais prevalente em nosso país. **Objetivo:** realizar um estudo epidemiológico do tipo ecológico, com ferramentas geoestatísticas, da distribuição de câncer de pele no Estado de São Paulo. **Método:** Foram aplicados os parâmetros de incidência e de razão de incidência padronizada (RIP) de diagnósticos do agravo por município e ano de estudo. A análise espacial foi realizada para identificar regiões de risco. **Resultados:** As regiões norte, noroeste e central do Estado apresentaram maiores valores da RIP. Já as regiões sul e sudeste apresentam valores menos expressivos da RIP. **Conclusão:** Foram apontadas regiões de destaque para a ocorrência da doença, mas há variáveis importantes que não foram controladas, como a de migração, que indica a necessidade de estudos com maior detalhamento.

Palavras-chave: câncer de pele, epidemiologia, estudo ecológico, geoestatística.

ABSTRACT

Introduction: Skin cancer represents an important health problem in the scenario of public health in the country. Of all the malignant tumours, it accounts for 25% of all estimated new cases for 2010/2011, being ranked as the most prevalent type of cancer in our country. **Objective:** To conduct an epidemiological study with an ecological approach, with geostatistical tools, on the distribution of skin cancer in São Paulo. **Method:** It was applied the parameters of assessment and standardized incidence ratio (SIR) for the diagnosis of the disease by municipality and year of study. Spatial analysis was performed to identify risk areas. **Results:** The north, northwest and central state had greater values of SIR. The regions south and southeast have less expressive values of SIR. **Conclusion:** It was to highlight areas for the occurrence of the disease, but there are important variables that were not controlled, such as migration, which indicates the need for studies in greater detail.

Key-words: skin cancer, epidemiology, ecological study, geostatistics.

Recebido em: 01/12/2011

Aceito para publicação em: 13/04/2012

INTRODUÇÃO

O Câncer de pele pode ser definido como um distúrbio celular, caracterizado pela proliferação desordenada e anormal de células da pele que progressivamente invadem e danificam os tecidos e órgãos de um indivíduo (LOWITZ; CASCIATO, 2008). Os três principais tipos de câncer de pele são o carcinoma basocelular (CBC), o carcinoma espinocelular (CEC), que juntos constituem o grupo chamado de Câncer de Pele Não Melanoma (CPNM), e o Melanoma Cutâneo (MC) (SOUZA et al., 2009).

O CPNM é responsável por cerca de 95% dos casos de câncer de pele. Raramente dissemina para outros órgãos e possuem um bom prognóstico se detectados precocemente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Enquanto a mortalidade é baixa, a morbidade pode ser elevada em decorrência das lesões que surgem, principalmente, na região da cabeça e do pescoço (IARC, 1994). O MC, apesar de uma menor ocorrência, em torno de 5%, é o tipo de câncer de pele mais agressivo, com capacidade para disseminação para gânglios e órgãos internos (SOUZA et al., 2009).

No Brasil, as estimativas de câncer para 2010, que também são válidas para 2011, apontam para a ocorrência de 5.930 casos novos de MC, e, 113.850 casos novos do CPNM. No conjunto dos tumores malignos, o câncer de pele representa 25% da totalidade de casos novos estimados para 2010/2011, sendo considerado o tipo de câncer mais frequente no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

No período correspondente de janeiro de 2000 a dezembro de 2007, de acordo com a Fundação Oncocentro (Fosp), houve o diagnóstico de 3.187 casos de MC no Estado de São Paulo (SOUZA et al., 2009). A exposição à radiação solar ultravioleta (R-UV), particularmente nos primeiros 20 anos de vida, é o fator ambiental mais importante implicado na causa do câncer de pele (IARC, 1992; WHO, 1994).

O uso destas informações de saúde tem sido amplamente empregado há alguns anos pelos Sistemas de Informações Geográficas (SIG), possibilitando uma análise diferenciada da variável em estudo por considerar a abordagem espacial. Ao investigar um fenômeno que se distribui no espaço é importante verificar se existe algum padrão espacial definido (aglomerado espacial) ou se sua ocorrência se dá de forma completamente aleatória.

A utilização de mapas para análises espaciais epidemiológicas se tornou um instrumento de grande importância nas ações de vigilância em saúde (ROJAS et al., 1999). Os instrumentos de geoprocessamento possuem uma larga e crescente aplicação na área da saúde (BARCELOS e BASTOS, 1996; NASCIMENTO et al., 2007; NUCKOLS et al., 2004; POULSTRUP e HANSEN, 2004; RUSHTON, 2003; VERKASALO et al., 2004). Agravos como casos de câncer têm sido objeto por meio desta técnica (NUCKOLS et al., 2004; BREWER, 2006; HOLOWATY et al., 2010; KINOSHITA et al., 2007; RUSHTON et al., 2006).

Este trabalho teve por objetivo analisar a distribuição de incidência de casos de câncer de pele no Estado de São Paulo no período de 2000 a 2006 por meio de um estudo ecológico, calcular as taxas de incidência e as padronizadas por município e ano, analisar espacialmente as variáveis determinadas e, com estas informações, criar um banco de dados sobre o câncer de pele.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo possui a característica ecológica exploratória, compreendendo os municípios do Estado de São Paulo como unidade de análise.

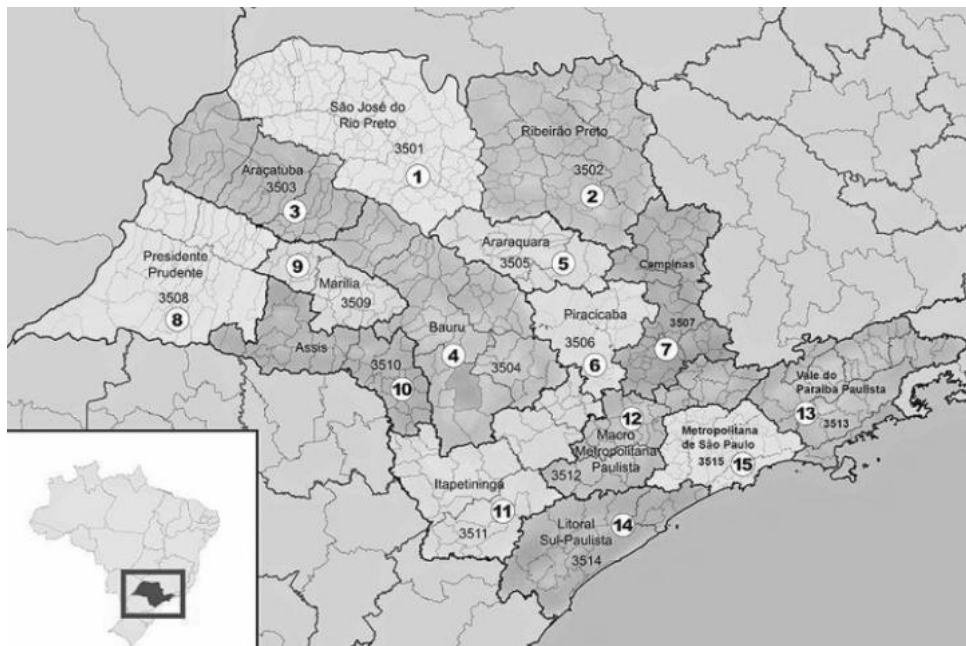
Área de estudo

A área de estudo refere-se ao Estado de São Paulo, localizado na região Sudeste do Brasil. O Estado ocupa uma área de 248.808,8 km² com aproximadamente 42 milhões de habitantes, sendo dividido em 645 municípios e 15 mesorregiões, conforme ilustra a Figura 1¹⁸.

Tipo de estudo

Este estudo epidemiológico é do tipo ecológico, pois apresenta a peculiaridade de ser fundamentado sobre dados agrupados, com estes frequentemente correspondentes a áreas geográficas (WAKEFIELD, 2008).

Figura 1- Mapa dos municípios e das mesorregiões do estado de São Paulo¹⁸



Banco de dados geográfico

O banco de dados geográfico foi concebido empregando-se o programa TERRAVIEW®(INPE, 2010) e contém as seguintes informações:

- i) Malha vetorial dos municípios do Estado de São Paulo, disponível no sítio *internet* do INPE (2009);
- ii) Registros oriundos de banco de dados de 2007 da FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO (2009). Estes registros agrupam informações de pacientes atendidos e diagnosticados com câncer de pele (CBC, CEC e MC) na rede de assistência no Estado para o período de estudo (2000 a 2006), em unidades vinculadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) ou a ele conveniadas, sejam particulares ou filantrópicas. Somente os pacientes residentes nos municípios do Estado de São Paulo foram considerados para o desenvolvimento do estudo;
- iii) Dados da estimativa de população organizados por faixa etária dos municípios, os quais foram adquiridos através do sítio *internet* do DATASUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Dadas as características etárias da população de estudo, foram consideradas apenas as pessoas com idade acima de 20 anos, considerando que a exposição até esta idade se constitui como o fator ambiental de maior relevo no contexto.
- iv) Razão de Incidência Padronizada (*RIP*), definida pela razão entre o número de casos observados e o número de casos esperados na população. Os coeficientes de incidência (*CI*) para o agravo citado por município foram calculados a partir dos dados demográficos disponíveis no DATASUS²¹, segundo a equação 2.1 (MEDRONHO et al., 2007):

$$CI = \frac{COb}{Pop} \times 100000 \quad 2.1$$

Onde:

COb é o número de casos observados (número de diagnósticos); e, *Pop* representa a população residente de referência para o período. O número de casos esperados (*CEs*) para cada período e município é calculado por meio da taxa de incidência no Estado de São Paulo, multiplicada pela população de cada município no mesmo período, conforme equação 2.2:

$$CEs = CI_{t,SP} \times Pop_{t,i} \quad 2.2$$

Onde:

CIt, SP é o coeficiente de incidência no Estado de São Paulo de câncer de pele no ano t ; e, $Popt, i$ representa a população da cidade i no ano t . Por fim, a Razão de Incidência Padronizada (RIP) é expressa pela equação 2.3²³:

$$RIP = \frac{COb}{CEs} \times 100 \quad 2.3$$

Para o cálculo dos intervalos de confiança dos valores das RIP, no nível de significância de 95%, foi aplicada a equação 2.4 (KELSEY et al, 1986):

$$IC = \frac{[\sqrt{COb} \pm (1,96 \times 0,5)]^2}{CEs} \times 100 \quad 2.4$$

Análise espacial dos dados

As RIP foram organizadas por meio dos códigos dos municípios, de acordo com o IBGE, e dos anos de ocorrência. A base cartográfica utilizada para delimitação espacial dos municípios foram as cartas do IBGE (INPE, 2009). Para o georreferenciamento das informações utilizou-se o software TERRAVIEW® (INPE, 2010).

A localização dos dados espaciais deste trabalho está associada às áreas dos municípios, delimitadas por polígonos, onde não se dispõe da localização exata dos eventos, mas de um valor por área. Para a verificação da correlação espacial dos dados inseridos no TERRAVIEW® (INPE, 2010), foram calculados os Índices Globais de Moran (I) por ano, que permitiu investigar a existência de autocorrelação espacial global entre os pares de vizinhança, ponderado pela proximidade geográfica. Desse modo, este índice fornece um único valor como medida de associação espacial para todo o conjunto de dados, caracterizando o conjunto da região (CÂMARA et al., 2004). O Índice Global de Moran (I), é dado pela equação 2.5²⁵:

$$I = \frac{n \times \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n W_{ij} (Y_i - \bar{Y}) \times (Y_j - \bar{Y})}{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2} \quad 2.5$$

Onde:

n corresponde ao número de áreas; Y_i é o valor do atributo considerado na área i ; \bar{Y} representa o valor médio do atributo na região de estudo; e, W_{ij} é a matriz de proximidade espacial, composta pelos pesos atribuídos às conexões entre as áreas i e j .

Os valores do Índice Global de Moran variam de -1 a $+1$. Valores próximos de zero indicam a ausência de autocorrelação espacial significativa entre os valores dos atributos e de seus vizinhos. Valores positivos para o índice apontam a existência de autocorrelação espacial positiva, ou seja, o valor do atributo de um objeto tende a ser semelhante aos valores dos seus vizinhos. Valores negativos para o índice, pelo contrário, indicam autocorrelação negativa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

A significância foi verificada por meio do Teste de pseudo-significância (CÂMARA et al., 2004). Dentre as opções de níveis de significância e de permutações do software TERRAVIEW® (INPE, 2010), foi utilizado o nível de significância de 95% e 99 permutações, ou seja, serão áreas com autocorrelação espacial estatisticamente significativa quando o *valor-p* for menor ou igual a 0,05. Para visualizar a dependência espacial, como medida complementar de análise foi feito o diagrama de espalhamento de Moran. Construído com base nos valores normalizados (valores de atributos subtraídos de sua média e divididos pelo desvio padrão). Desse modo, a confecção do diagrama permitiu analisar o comportamento da variabilidade espacial (CÂMARA et al., 2004).

Com o fim de verificar se a hipótese de estacionariedade do processo, média e variância dos valores sem variação, ocorre localmente, foram calculados os indicadores locais de associação espacial (LISA) (CÂMARA et al., 2004). Os valor de LISA ou do Índice Local de Moran (I_i), que propicia uma indicação do grau de associação linear entre o valor de uma variável em

determinado local i e a média de uma outra variável nas localidades vizinhas, pode ser expresso por meio da Equação 3.6:

$$I_i = \frac{Z_i \sum_{j=1}^n W_{ij} Z_j}{\frac{\sum_{i=1}^n Z_i^2}{n}} \quad 2.6$$

Nesta equação, I_i representa uma medida de associação espacial para a localização i definida em termos da matriz de proximidade e de uma medida de interação entre os valores na localização i e j .

O Mapa de Moran foi construído para visualizar no interior de cada área de prioridade identificada pelo Diagrama de Espalhamento de Moran, municípios onde a dependência espacial é mais pronunciada, destacando áreas de autocorrelação espacial estatisticamente significativa. O Mapa de Moran é a representação do Índice de Moran Local, com significância maior que 95%, onde os municípios são classificados em quatro quadrantes (Q1 (+ / +), Q2 (- / -), Q3 (+ / -) e Q4 (- / +)) e municípios estatisticamente não-significantes²⁴. Os municípios do quadrante 1 (+ / +) são considerados como áreas críticas de ocorrência de câncer de pele.

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos de acordo com o procedimento discutido para cálculo da RIP. Utilizou-se como exemplo, a cidade de São José dos Campos.

Tabela 1- Valores da Razão de Incidência Padronizada (RIP) obtidos no município de São José dos Campos

Ano	Casos Observados	Esperados	RIP	IC (95%)	
				Inferior	Superior
2000	8	72,45	11,04	4,72	20,02
2001	8	89,80	8,91	3,80	16,15
2002	12	97,61	12,29	6,32	20,23
2003	13	99,08	13,12	6,96	21,22
2004	12	102,56	11,70	6,02	19,26
2005	6	124,99	4,80	1,73	9,41
2006	7	114,39	6,12	2,43	11,49

Pelos valores observados na Tabela 1, é possível inferir que o município se comporta como uma região de "proteção", uma vez que todos os valores da RIP, incluindo os respectivos IC, para o período encontram-se abaixo de 100, apontando significância. A Tabela 2 apresenta os resultados dos cálculos dos Índices Globais de Moran (I) e dos valores dos testes de pseudo-significância (*valor-p*), para os sete anos de estudo.

Tabela 2 - Valores dos Índices Globais de Moran e dos Testes de pseudo-significância*, por ano

Ano	I
2000	0,3449
2001	0,3668
2002	0,4908
2003	0,3856
2004	0,4402
2005	0,4683
2006	0,5045

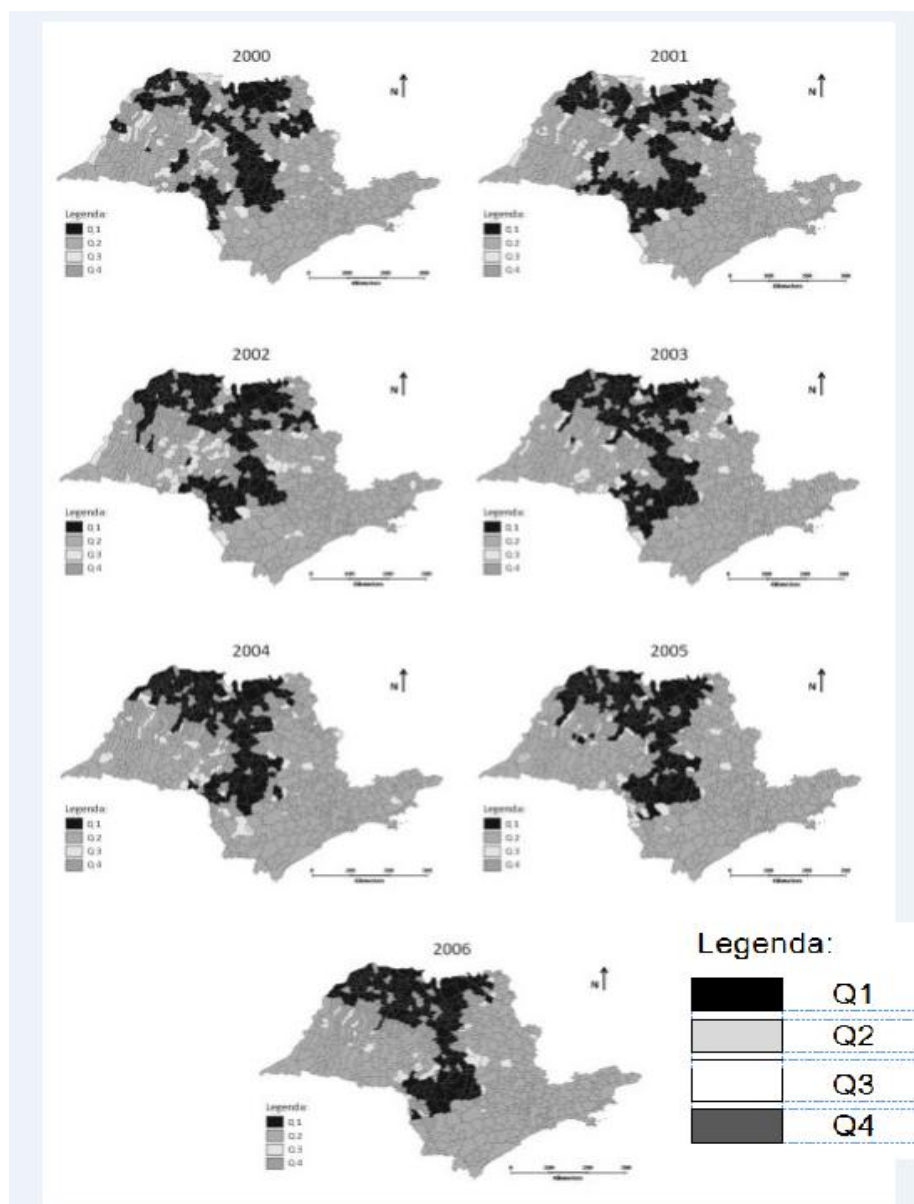
* Valor de $p = 0,01$ para todo o período analisado

Todos os Índices Globais de Moran encontrados foram maiores que zero, o que indica evidência de autocorrelação espacial positiva. Isto é, as áreas tendem a ser similares entre si

quanto à variável RIP. O valor encontrado no teste de pseudo-significância por ser menor ou igual a 0,05 relata que os valores encontrados para os Índices Globais de Moran são significantes. O Espalhamento de Moran foi utilizado para examinar padrões numa escala de maior detalhe, verificando a existência de agrupamentos da RIP para câncer de pele do Estado de São Paulo semelhantes e/ou discrepantes (CÂMARA et al., 2004).

Em todos os anos estudados, os gráficos do Espalhamento de Moran apresentaram similaridade. O Diagrama do Espalhamento de Moran pode ser visualizado por intermédio de mapas. Desta forma, os municípios são classificados de acordo com sua localização nos quadrantes do gráfico do Espalhamento de Moran, em áreas de agrupamentos de municípios homogêneos. A Figura 2 demonstra o Diagrama de Espalhamento de Moran dos casos de câncer de pele do Estado de São Paulo por ano, onde as áreas são classificadas conforme o quadrante do gráfico do Espalhamento de Moran ao qual pertencem.

Figura 2 - Espacialização do Diagrama do Espalhamento de Moran para RIP de câncer de pele, no Estado de São Paulo, no período de 2000 a 2006

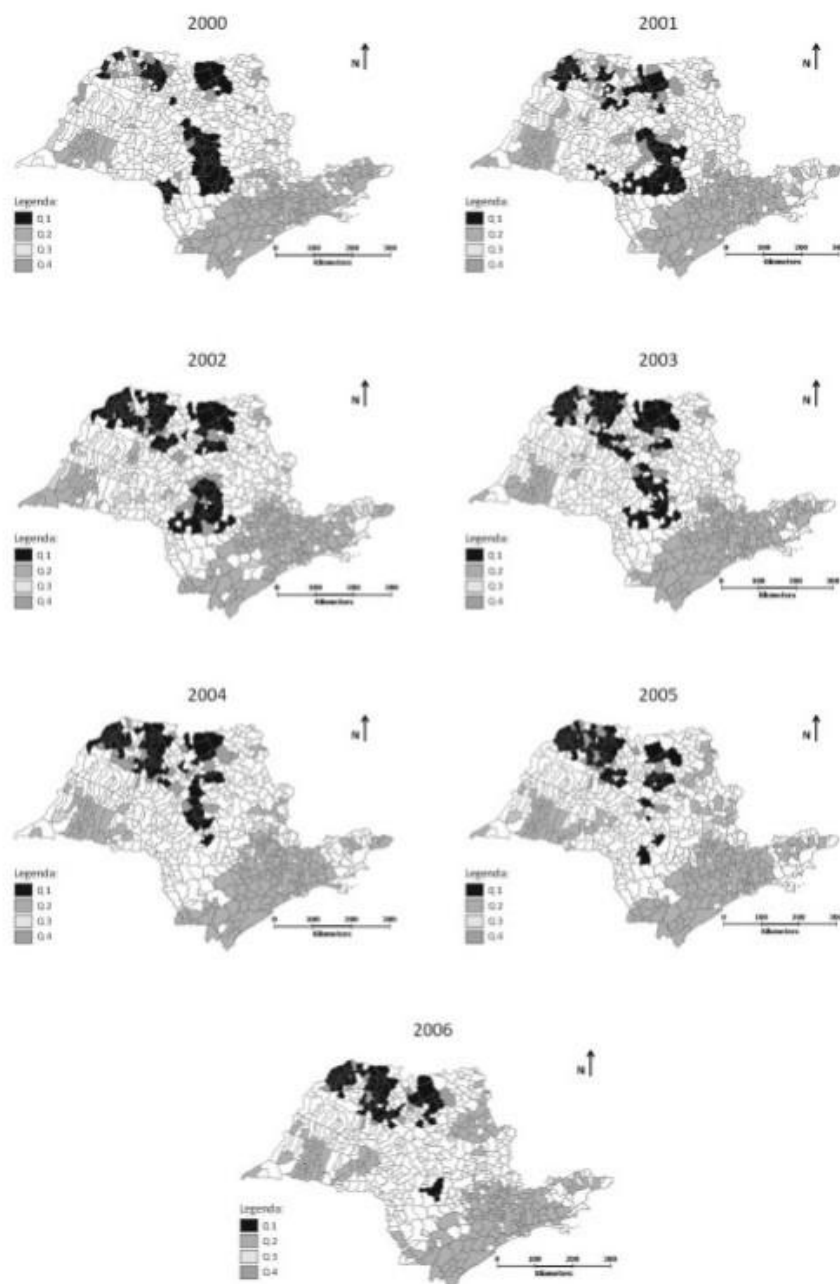


Q1 e Q2 representam correlação espacial positiva, onde Q1 representa o quadrante 1 (+ / +), ou seja, os valores da RIP dos municípios são elevados e de seus municípios vizinhos

também. Q2, representando o quadrante 2 (– / –), relata que os valores da RIP dos municípios são baixos e dos municípios vizinhos também. Os municípios classificados como Q1 e Q2 são classificados como agrupamentos contínuos (clusters de municípios).

Q3 e Q4 representam correlação espacial negativa, onde o Q3 representa o quadrante 3 (+ / –), ou seja, os valores da RIP dos municípios são altos e de seus municípios vizinhos são baixos. Já Q4 representa o quadrante 4 (– / +), onde os valores da RIP dos municípios são baixos e os municípios vizinhos são altos. Os municípios referentes aos quadrantes Q3 e Q4 são classificados como áreas de transição entre clusters. A Figura 3 exibe o Mapa de Moran dos casos de câncer de pele do estado de São Paulo por ano.

Figura 3 - Mapa de Moran para os valores da RIP de câncer de pele, no Estado de São Paulo, no período de 2000 a 2006



DISCUSSÃO

As técnicas utilizadas identificaram agrupamentos contínuos (clusters de municípios), de altos e baixos valores de RIP. Pelas análises espaciais conduzidas ao longo do estudo pôde ser verificado que as regiões norte, noroeste e central do Estado são as que apresentam valores significantes quanto à incidência de câncer de pele.

Neste estudo foram apontadas regiões de destaque para a ocorrência da doença, mas há variáveis importantes que não foram controladas, como a de migração, embora os casos sejam de residentes nos municípios analisados.

Na apresentação dos mapas construídos, é possível verificar uma homogeneidade na distribuição dos valores elevados da RIP, no período de 2002 a 2006, para as mesoregiões de São José do Rio Preto, Ribeirão Preto e Araraquara. Este mesmo padrão pode ser também verificado em parte das mesoregiões de Bauru, Piracicaba e Assis. Há um padrão similar bem nítido neste período.

Nos anos de 2000 e 2001 as regiões norte e noroeste do Estado ainda apresentavam heterogeneidades na distribuição dos valores de RIP. A partir de 2002, o padrão assume maior homogeneidade com maior participação de municípios com altos valores de RIP. A maior homogeneidade de valores elevados de RIP é encontrada na região central do Estado.

Considerando o padrão de distribuição observado ao longo do período analisado, por sua vez, nas mesoregiões de Campinas, Região Metropolitana, Macro Metropolitana Paulista, Itapetininga, Vale do Paraíba, Litoral Sul Paulista, Presidente Prudente, Marília, Araçatuba e grande parte de Assis, predominam valores mais baixos da RIP. Destaca-se que na região litorânea do Estado, foram registrados valores baixos de RIP, talvez por não possuir uma rede consistente de assistência.

A análise dos mapas expostos é um convite para explorar a identificação e a importância dos fatores que seriam significantes para imprimir maior força de incidência nas regiões. No tocante às variáveis determinantes para a exposição à R-UV, é permitido argumentar que sua distribuição é praticamente similar, dadas as modestas diferenças de latitude e de altitude. Além disso, deve haver também um padrão de uniformidade na distribuição de cor da pele da população e também não há registros de episódios de depleção do conteúdo total de ozônio na área.

Por intermédio do Mapa de Moran, verifica-se similaridade entre os mapas. As regiões norte, noroeste e central do Estado de São Paulo apresentam maiores valores da RIP. Estas regiões podem ser vistas como "bolsões" de não-estacionariedade, pois são áreas com dinâmica espacial própria. Os valores podem estar relacionados com a estruturação dos serviços de atendimento e de diagnóstico vinculados à Fundação Oncocentro e aspectos socioeconômicos e culturais da região, ou seja, merecem análise minuciosa, em nível individual. Por outro lado, as regiões sul, sudoeste e sudeste apresentam valores menos expressivos da RIP.

Como o estudo é do tipo ecológico, ele está naturalmente sujeito a vieses peculiares a este desenho de estudo. O mais representativo deles se refere à denominada "falácia ecológica", que tende a dificultar o entendimento de estudos desta natureza²³. Na pesquisa realizada não houve acesso aos históricos individuais determinantes de exposição e conseqüentemente risco. A visualização espacial indicaria que os padrões de incidência seriam distribuídos de modo uniforme sobre a população das áreas de risco mais elevado. Não é possível afirmar que populações destas áreas em destaque apresentem uma maior exposição à R-UV. Por se tratar de informações secundárias de um serviço específico na área, não é possível estabelecer uma amostra representativa para a incidência de casos. Ressalta-se que este deve se configurar como um dos principais limites deste estudo.

A região geográfica, neste caso, se comporta como um indicador da possibilidade de exposição à R-UV e é considerada um atributo ecológico. Atributo dos indivíduos se refere ao adoecimento, correspondente ao diagnóstico de câncer de pele.

Embora tenha sido abordada uma série temporal, este estudo conserva a característica de um transversal, com seus típicos limites ou vieses (KELSEY et al, 1986). Exposição e efeito foram considerados simultaneamente, sem levar em conta o período de latência natural a este tipo de agravo.

Em trabalhos futuros, devem ser realizadas análises dotadas de maior aprofundamento que busquem investigar estes achados espaciais com variáveis socioeconômicas e culturais, como migração, tempo de residência, residência temporária, atividade ocupacional a céu aberto, padrões comportamentais, por exemplo. A exploração dos dados deve ir além do banco de dados de um serviço especializado, objetivando um estudo que se aproxima da incidência real. A variável exposição, expressa pela estimativa da dose recebida de R-UV, deve ser elaborada. Desse modo, haverá a possibilidade de se conduzir uma análise mais detalhada dos agrupamentos contínuos, definindo assim no sentido de deslindar possíveis associações significantes entre a ocorrência dos casos de câncer de pele nos locais indicados nos mapas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARCELLOS, C.; BASTOS, F. I. **Geoprocessamento, ambiente e saúde: uma união possível?** Cadernos de Saúde Pública, 12 (3), p. 389-397, 1996.
2. BREWER C.A. **Basic Mapping Principles for Visualizing Cancer Data Using Geographic Information Systems (GIS)**. American Journal Preventive Medicine, 30(Suppl 2):S25-36, 2006.
3. CÂMARA G.; CARVALHO, M. S.; CRUZ, O. G.; CORREA, V. **Análise Espacial de Áreas**. Análise Espacial de Dados Geográficos. EMBRAPA, Brasília, 2004.
4. FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DE SÃO PAULO. Acesso ao Banco de Dados – RHC. Disponível em: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br/epidemiologia/dados_rhc.html> Acesso em mai, 2009.
5. GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO. Conheça SP. **Uma potência chamada São Paulo**. Disponível em: <http://www.saopaulo.sp.gov.br/conhecasp/principal_conheca>. Acesso em: set, 2010.
6. HOLOWATY, E. J.; NORWOOD, T. A.; WANIGARATNE, S.; ABELLAN, J. J.; BEALE, L. **Feasibility and utility of mapping disease risk at the neighbourhood level within a Canadian public health unit: an ecological study**. International Journal of Health Geographics, 9(21), p.1-14, 2010.
7. INCA – Instituto Nacional de Câncer. Incidência de Câncer no Brasil. **Estimativa 2010**. Disponível em:<http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteúdo_view.asp&ID=5>. Acesso em: out, 2009.
8. INPE – Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. Dados – **Mapas em ASCII-Spring**. Disponível em: <<http://www.dpi.inpe.br/spring/portugues/mapas.html>> Acesso em: out, 2009.
9. INPE – Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. **Terraview**. Disponível em: <<http://www.dpi.inpe.br/terraview/index.php>>. Acesso em: fev, 2010.
10. KELSEY, J. L.; THOMPSON, W. D.; EVANS, A. S. **Methods in observational epidemiology**. Oxford University Press, New York, 1986.
11. KINOSHITA, S.; WAGATSUMA, Y.; OKADA, M. **Geographical distribution for malignant neoplasm of the pancreas in relation to selected climatic factors in Japan**. International Journal of Health Geographics, 34(6), p. 1-10, 2007.
12. LOWITZ, B.B.; CASCIATO, D.A. Princípios da oncologia. In: CASCIATO, D.A. **Manual de Oncologia clínica**. Tradução de Carolina Dias. São Paulo: Tecmedd, 2008. cap. 1, p. 26-27.
13. LUCAS, R.; MCMICHAEL, T.; SMITH, W.; ARMSTRONG, B. **Solar ultraviolet radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation**. In: PRÜSS-ÜSTÜN, A.; ZEEB, H.; MATHERS, C.; REPACHOLI, M. (Ed.). Geneva: World Health Organization (Environmental Burden of Disease N.º 13), 2006.

14. MEDRONHO R.A.; CARVALHO D.M.; BLOCH K.V.; LUIZ R.R., WERNECK G.L. **Epidemiologia**. Atheneu. São Paulo, 2007.
15. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Informática do SUS - DATASUS. **Informações de saúde. População residente**. Disponível em: <<http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B379C6D0E0F359G23H011Jd6L26MON&VInclude=../site/infsaude.php>> Acesso em: mai, 2009.
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Introdução à estatística espacial em saúde pública**. Série: capacitação e atualização em geoprocessamento em saúde. Brasília, 2007.
17. NASCIMENTO, L.F.C. et al. **Análise espacial da mortalidade neonatal no Vale do Paraíba, 1999 a 2001**. Revista de Saúde Pública, 41(1), p.94-100, 2007.
18. NUCKOLS, J. R.; WARD, M. H.; JARUP, L. **Using Geographic Information Systems for Exposure Assessment in Environmental Epidemiology Studies**. Environmental Health Perspectives 112(9), p. 1007-1015, 2004.
19. POULSTRUP, A.; HANSEN, H.L. **Use of GIS and Exposure Modeling as Tools in a Study of Cancer Incidence in a Population Exposed to Airborne Dioxin**. Environmental Health Perspectives, 112(9), p.1032–1036, 2004.
20. ROJAS L.I.; BARCELLOS C.; PEITER P. **Utilização de mapas no campo da epidemiologia no Brasil**. Informe Epidemiológico do SUS,8(2), p.27-35, 1999.
21. RUSHTON, G. **Public Health, GIS, and Spatial Analytic Tools**. Annual Reviews of Public Health, 24, p. 43-56, 2003.
22. RUSHTON, G.; ARMSTRONG, M.P.; GITTLER, J.; GREENE, B.R.; PAVLIK, C.E.; WEST, M.M.; ZIMMERMAN, D.L. **Geocoding in cancer research a review**. American Journal of Preventive Medicine,30(Suppl 2), p.S16-24, 2006.
23. SIQUEIRA-JUNIOR J.B.; MACIEL I.J.; BARCELLOS C.; SOUZA W.V.; CARVALHO M.S.; VERKASALO, P. K. et al. **Cancer Risk Near a Polluted River in Finland**. Environmental Health Perspectives, 112 (9), p. 1026-1031, 2004.
24. SOUZA, R.J.S.P. ; MATTEDI, A.P. ; REZENDE, M.L. ; et al. **Estimativa do custo do tratamento de câncer de pele de tipo melanoma no Estado de São Paulo – Brasil**. Anais Brasileiros de Dermatologia,84(3), p. 237-43, 2009
25. VERKASALO, P.K.; KOKKI, E.; PUKKALA, E.; VARTIAINEN, T.; KIVIRANTA, H.; PENTTINEN, A.; PEKKANEN, J. **Cancer risk near a polluted river in Finland**. Environ. Health Perspectives, 112, p.1026-31, 2004
26. WAKEFIELD, J. Ecological studies revisited. **Annual Review of Public Health**, 29, p.75-90, 2008.
27. WHO. World Health Organization. **The environmental health criteria 160. Ultraviolet Radiation**. Geneva. 1994.