

**THIAGO RODRIGUES DE AMORIM**

**TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR HEPATITES VIRAIS B E C  
E NEOPLASIA MALIGNA DO FÍGADO E VIAS BILIARES  
INTRA-HEPÁTICAS NO BRASIL, 1980 A 2010**

**BRASÍLIA**

**2013**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

THIAGO RODRIGUES DE AMORIM

**TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR HEPATITES VIRAIS B E C  
E NEOPLASIA MALIGNA DO FÍGADO E VIAS BILIARES  
INTRA-HEPÁTICAS NO BRASIL, 1980 A 2010**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Edgar Merchán-Hamann

BRASÍLIA  
2013

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de  
Brasília. Acervo 1005816.

A524t Amorim, Thiago Rodrigues de.  
Tendência da mortalidade por hepatites virais B e  
C e neoplasia maligna do fígado e vias biliares  
intra-hepáticas no Brasil, 1980 a 2010 /  
Thiago Rodrigues de Amorim. -- 2013.  
103 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) - Universidade de Brasília,  
Faculdade de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação  
em Ciências da Saúde, 2013.

Inclui bibliografia.

Orientação: Edgar Merchán-Hamann.

1. Hepatite B. 2. Hepatite C. 3. Câncer. 4. Fígado  
- Doenças. 5. Vias biliares. I. Hamann, Edgar Merchán.  
II. Título.

CDU 616.36-002

THIAGO RODRIGUES DE AMORIM

**TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR HEPATITES VIRAIS B E C  
E NEOPLASIA MALIGNA DO FÍGADO E VIAS BILIARES  
INTRA-HEPÁTICAS NO BRASIL, 1980 A 2010**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção de Título de Mestre em Ciências da  
Saúde pelo Programa de Pós-graduação em  
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 7 de fevereiro de 2013.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Edgar Merchán-Hamann (presidente)  
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da  
Saúde, Universidade de Brasília, DF, Brasil.

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Elizabeth Moreira dos Santos  
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz  
(FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Margarita Urdaneta Gutierrez  
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da  
Saúde, Universidade de Brasília, DF, Brasil.

---

Prof. Dr. Mauro Niskier Sanchez  
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da  
Saúde, Universidade de Brasília, DF, Brasil.

Dedico este trabalho a Juliana Givisiez e a Murilo.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Edgar, pelos estímulos ao pensamento.

À Universidade de Brasília (UnB), lar intelectual que me acolheu e possibilitou parte do meu aperfeiçoamento pessoal e profissional. A todas as suas árvores e gramados (risos).

Ao Ministério da Saúde, particularmente, ao Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (vale mencionar o Programa Nacional para Prevenção e o Controle das Hepatites Virais) da Secretaria de Vigilância em Saúde pela valorosa oportunidade de desenvolvimento enquanto um profissional da saúde pública e de participação em uma política social de tamanha relevância.

A Professora Dra Elizabeth Moreira dos Santos por compartilhar tamanha sabedoria e conhecimento com tanta humildade e respeito. Betuca, galinha que acompanha pato não morre afogada, aprende a nadar!

Aos amigos Ricardo Gadelha, Rochelle Ferraz, Silvânia Suely, Márcia Tauil, Silvano Barbosa, Lenildo Moura, Marcela Arruda, Artur Sousa, Eudóxia Dantas, Nilton Neris, Ana Mônica de Mello, Márcia Frigério, Shirley Marshal, Kátia Biscuola, Kátia Crestine, Dárcia Lima, Larissa Rangel, Anne Carolinne Barbosa, Welington Serra, Giselle Hentzy, Thiago de Barros e todos os demais que iluminaram meu caminho.

Aos meus pais, pela liberdade que sempre me proporcionaram e àqueles familiares que desejaram de alguma maneira meu desenvolvimento.

À Deus.

*“Nossa Universidade atual forma, pelo mundo afora, uma proporção demasiado grande de especialistas em disciplinas predeterminadas, portanto, artificialmente delimitadas, enquanto uma grande parte das atividades sociais, como o próprio desenvolvimento da ciência, exige homens capazes de um ângulo de visão muito mais amplo e, ao mesmo tempo, de um enfoque dos problemas em profundidade, além de novos progressos que transgridam as fronteiras históricas das disciplinas.”*

*(Lichnerowicz)*

*“Tudo tem o seu tempo determinado,  
e há tempo para todo o propósito debaixo do céu.  
Há tempo de nascer, e tempo de morrer; tempo de plantar,  
e tempo de arrancar o que se plantou;  
Tempo de matar, e tempo de curar; tempo de derrubar, e tempo de edificar;  
Tempo de chorar, e tempo de rir; tempo de prantear, e tempo de dançar;  
Tempo de espalhar pedras, e tempo de ajuntar pedras; tempo de abraçar,  
e tempo de afastar-se de abraçar;  
Tempo de buscar, e tempo de perder; tempo de guardar, e tempo de lançar fora;  
Tempo de rasgar, e tempo de coser; tempo de estar calado, e tempo de falar;  
Tempo de amar, e tempo de odiar; tempo de guerra, e tempo de paz.”*

*(Eclesiastes 3:1-8)*

## **Tendência da mortalidade por hepatites virais B e C e neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas no Brasil, 1980 - 2010.**

### **Resumo**

**Introdução:** as hepatites virais B e C constituem causa importante de morbidade e mortalidade em todo mundo devido ao seu potencial para evolução crônica. Essas infecções representam algumas das causas relacionadas ao desenvolvimento da neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas, terceira causa de óbito por câncer no mundo. **Objetivo:** analisar a tendência de mortalidade por tais enfermidades no Brasil, entre os anos de 1980 e 2010. **Métodos:** estudo de séries temporais com dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade, considerando a causa básica de óbito. Coeficientes de mortalidade brutos, padronizados, específicos por idade segundo região de residência e sexo foram calculados e as tendências analisadas utilizando modelos de regressão polinomial. **Resultados:** a tendência de mortalidade por hepatites virais B e C foi crescente em todas as faixas etárias, Regiões e para ambos os sexos, sobretudo para o masculino. O coeficiente médio de mortalidade por hepatite B foi 0,19 para cada 100 mil habitantes com aumento linear anual de 0,012 ( $R^2=0,92$ ;  $p<0,001$ ), destacando-se a Região Norte, detentora dos maiores coeficientes de mortalidade e incrementos anuais. Em relação à hepatite C, o coeficiente médio de mortalidade para o país foi 0,70 por 100 mil habitantes com aumento linear anual de 0,071 ( $R^2=0,91$ ;  $p<0,001$ ). As Regiões Sul e Sudeste tiveram os mais altos coeficientes de mortalidade e incrementos anuais. Quanto à neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas, a tendência foi crescente para ambos os sexos. O coeficiente médio de mortalidade para o país foi 3,59 óbitos por 100 mil habitantes com aumento linear anual de 0,020 ( $R^2=0,60$ ;  $p<0,001$ ). **Conclusões:** diferenças regionais quanto a qualidade das informações sobre mortalidade, oferta de serviços de saúde e diagnóstico, bem como evidências de maior prevalência de fatores de risco para as doenças supracitadas no sexo masculino poderiam explicar a tendência crescente dos coeficientes de mortalidade observados.

**Palavras-chave:** hepatite B, hepatite C, neoplasias, carcinoma hepatocelular, mortalidade, Brasil.



## **Trends in mortality from viral hepatitis B and C and liver and intra-hepatic biliary ducts malignant neoplasms in Brazil. 1980 - 2010.**

### **Abstract**

**Introduction:** Viral hepatitis B and C constitute an important cause of morbidity and mortality worldwide because of its potential for chronic evolution. These infections represent some of the causes related to the development of malignant neoplasm of liver and intrahepatic bile ducts, the third leading cause of death related to cancer worldwide. **Objective:** Analyze trends in HBV- and HCV-related deaths in Brazil between 1980 and 2010. **Methods:** Time series study with data from the Mortality Information System, considering the underlying cause of death. Mortality rates both crude and standardized, age specific by region of residence and sex were calculated and trends analyzed using polynomial regression models. **Results:** Trends in hepatitis B and C related mortality was increased in all age groups, regions, and for both sexes, although higher among males. The average mortality rate for hepatitis B was 0,19 per 100.000 inhabitants with annual linear increase of 0,012 ( $R^2 = 0,92$ ;  $p < 0,001$ ). The Northern Region holds the highest mortality rates and increments per year. Regarding hepatitis C, the mean mortality rate for the country was 0,70 per 100.000 inhabitants with an annual increase of 0,071 linear ( $R^2 = 0,91$ ;  $p < 0,001$ ). The South and Southeast Regions represented those with the highest mortality rates and annual increments. Malignant liver and intrahepatic bile ducts neoplasm have increased for both men and women during the period. The average mortality rate for the country was 3,59 deaths per 100.000 inhabitants with annual linear increase of 0,020 ( $R^2 = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ). **Conclusions:** regional differences regarding the quality of information on mortality, provision of health services and diagnostics, as well as evidence of a greater prevalence of risk factors for the above mentioned diseases among males could explain the observed upward trend in mortality rates.

**Keywords:** hepatitis B, hepatitis C, cancer, hepatocellular carcinoma, mortality, Brazil.

## LISTA DE FIGURAS

### ARTIGO 1

Figura 1 – Tendência dos coeficientes padronizados de mortalidade (por 100 mil habitantes) por hepatite B, segundo sexo, Brasil, 1980 a 2010.

Figura 2 – Tendência dos coeficientes padronizados de mortalidade (por 100 mil habitantes) por hepatite C, segundo sexo, Brasil, 1996 a 2010.

### ARTIGO 2

Figura 1 – Tendência dos coeficientes padronizados de mortalidade (por 100 mil habitantes) por neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas, segundo sexo, Brasil, 1980 a 2010.

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 1

Tabela 1 - Coeficientes de mortalidade (por 100 mil habitantes) brutos, padronizados e específicos por faixa etária por hepatite B. Brasil, 1980 a 2010.

Tabela 2 – Modelos de regressão para os coeficientes de mortalidade por hepatite B, segundo sexo e faixa etária. Brasil, 1980 a 2010.

Tabela 3 - Coeficientes padronizados de mortalidade (por 100.000 habitantes) por hepatite B, segundo região e sexo. Brasil, 1980 a 2010.

Tabela 4 – Modelos de regressão linear para os coeficientes padronizados de mortalidade por hepatites virais B e C, segundo Região de residência e sexo. Brasil, 1980 a 2010.

Tabela 5 - Coeficientes de mortalidade (por 100 mil habitantes) brutos, padronizados e específicos por faixa etária por hepatite C. Brasil, 1996 a 2010.

Tabela 6 – Modelos de regressão para os coeficientes de mortalidade por hepatite C, segundo sexo e faixa etária. Brasil, 1996 a 2010.

Tabela 7 - Coeficientes padronizados de mortalidade (por 100.000 habitantes) por hepatite C, segundo região e sexo. Brasil, 1996 a 2010.

### ARTIGO 2

Tabela 1 - Coeficientes de mortalidade (por 100 mil habitantes) brutos, padronizados e específicos por faixa etária por neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas. Brasil, 1980 a 2010.

Tabela 2 - Coeficientes padronizados de mortalidade (por 100.000 habitantes) por neoplasia maligna do fígado e vias biliares, segundo região e sexo. Brasil, 1980 a 2010.

Tabela 3 – Modelos de regressão para os coeficientes de mortalidade por neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas, segundo sexo e faixa etária. Brasil, 1980 a 2010.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas

CHC – Carcinoma hepatocelular

CID - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

HBsAg – Antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

PNCRC - Programa Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes

SIM – Sistema de Informações sobre Mortalidade

VHB – Vírus da hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

VIGITEL - Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
1.1	HEPATITE B .....	20
1.2	HEPATITE C .....	22
1.3	NEOPLASIA MALIGNA DO FÍGADO E VIAS BILIARES INTRA- HEPÁTICAS .....	24
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	26
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	27
3.1	TIPO DE ESTUDO .....	27
3.2	FONTE DE DADOS .....	27
3.3	DADOS DE MORTALIDADE .....	29
3.4	DADOS DA POPULAÇÃO .....	29
3.5	COEFICIENTES DE MORTALIDADE .....	29
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	30
3.7	PROGRAMAS UTILIZADOS .....	30
3.8	ASPECTOS ÉTICOS .....	31
<b>4</b>	<b>ARTIGOS</b> .....	32
4.1	TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR HEPATITES VIRAIS B E C NO BRASIL, 1980 - 2010.....	32
4.1.1	<b>Resumo</b> .....	32
4.1.2	<b>Abstract</b> .....	34

4.1.3	<b>Introdução</b> .....	35
4.1.4	<b>Métodos</b> .....	37
4.1.5	<b>Resultados</b> .....	39
4.1.5.1	Hepatite B .....	39
4.1.5.2	Hepatite C .....	41
4.1.6	<b>Discussão</b> .....	44
4.1.7	<b>Referências</b> .....	53
4.1.8	<b>Apêndices</b> .....	59
4.2	<b>MORTALIDADE POR NEOPLASIA MALIGNA DO FÍGADO E VIAS BILIARES INTRA-HEPÁTICAS NO BRASIL, 1980 A 2010</b> .....	69
4.2.1	<b>Resumo</b> .....	69
4.2.2	<b>Abstract</b> .....	70
4.2.3	<b>Introdução</b> .....	71
4.2.4	<b>Métodos</b> .....	73
4.2.5	<b>Resultados</b> .....	75
4.2.6	<b>Discussão</b> .....	77
4.2.7	<b>Referências</b> .....	83
4.2.8	<b>Apêndices</b> .....	88
5	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	93
6	<b>REFERENCIAS</b> .....	96
	<b>ANEXO A</b> .....	105
	<b>ANEXO B</b> .....	106

## **APRESENTAÇÃO**

Esta dissertação foi realizada como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Está estruturada do seguinte modo:

- 1) Introdução: texto que proporciona o tema e o contexto do estudo;
- 2) Objetivos: clarifica os propósitos da pesquisa;
- 3) Métodos: contempla a descrição do percurso metodológico implementado;
- 4) Artigos: representam os resultados e a discussão postos sob a forma de artigos científicos. Em cada um deles segue ao final um apêndice que reúne as tabelas e figuras do artigo em questão.
- 5) Considerações finais: o texto retoma os principais achados do estudo e sintetiza os achados à luz dos objetivos propostos.
- 6) Referências: lista a literatura utilizada para construção do estudo.

## 1 INTRODUÇÃO

A transição epidemiológica no Brasil tem ocorrido de modo diferente daquela experimentada por países desenvolvidos. Embora uma drástica redução das doenças infecciosas tenha se materializado, elas permanecem como problema de saúde pública ao lado da crescente morbimortalidade por doenças crônicas não transmissíveis, caracterizando uma transição prolongada<sup>1,2</sup>. Tais transformações tornaram-se mais nítidas a partir da década de 1960, progredindo no tempo de modo que, na década de 1990 essas mudanças, também caracterizadas como polarização epidemiológica se faziam presentes<sup>3</sup>.

Dentre as doenças infecciosas que prevalecem no país, citam-se as hepatites virais, que não só constituem um importante problema de saúde pública local, mas também em todo mundo. São causadas por vírus que possuem distribuição universal e caracterizam-se por um tropismo primário pelo tecido hepático sendo os mais importantes designados por letras do alfabeto (vírus A, vírus B, vírus C, vírus D e vírus E).

Segundo o mecanismo de transmissão, tais infecções são classificadas em dois grupos: parenterais e enterais. As hepatites B, C e D estão incluídas no grupo das parenterais e possuem potencial evolutivo para formas crônicas, cirrose e carcinoma hepatocelular. De outro modo, as hepatites A e E não se tornam crônicas e, geralmente, são doenças auto-limitadas<sup>4</sup>.

As hepatites virais crônicas B e C assumem especial relevância porque contribuem em grande medida para o desenvolvimento de outras condições como a cirrose hepática e a neoplasia maligna do fígado, em especial o carcinoma hepatocelular<sup>5</sup>.



Tomados em conjunto, estima-se que 500 milhões de indivíduos estejam infectados por esses vírus e aproximadamente 1 milhão de óbitos ocorram a cada ano em todo mundo<sup>6,7</sup>. Em relação à hepatite B, mais de 2 bilhões de indivíduos tiveram contato com o vírus e 360 milhões encontram-se cronicamente infectados, sob risco de progredirem para sérias complicações<sup>8</sup>. As estimativas para a infecção crônica causada pelo vírus da hepatite C afirmam que 170 milhões de indivíduos no mundo possuem a doença<sup>9</sup>.

Há variações quanto às estimativas de indivíduos portadores crônicos dessas infecções no Brasil. Tomando como base a prevalência do antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) na população, a Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que o Brasil possui duas zonas de endemicidade variando de alta na Região Norte (maior ou igual a 8%) a intermediária, nas demais (2% a 8%). Sobre a hepatite C, o país estaria situado em uma zona de intermediária endemicidade, com soroprevalência de anticorpos contra o vírus da hepatite C (VHC) entre 2,5% e 10% na população<sup>10</sup>.

No entanto, resultados mais recentes de um estudo de base populacional realizado nas capitais do Brasil entre os anos de 2005 e 2009 apontam para um padrão de baixa endemicidade de hepatite B (prevalência de HBsAg menor que 2% ) e de hepatite C (prevalência de anti-HCV menor que 2,5%)<sup>11,12,13</sup>. Utilizando os parâmetros do referido inquérito aplicados à população estimada no Brasil pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o ano de 2010 na faixa etária de 10 a 69 anos, o número de portadores crônicos de hepatite B estaria ao redor de 600 mil indivíduos no país, enquanto, para hepatite C, esse número chegaria a 2 milhões. Em resumo, cerca de 2,6 milhões de portadores crônicos das hepatites virais B e C no país estariam sob risco de desenvolver complicações da doença tais como cirrose e o carcinoma hepatocelular (CHC).

Considerando as hepatites B e C como fatores de risco para cirrose e CHC, globalmente, ambos os vírus são responsáveis por 57% dos casos de cirrose, sendo 30% e 27% (8% e 23% no Brasil, com total de 31%), respectivamente, atribuídos ao VHB e ao VHC e 78% dos casos de CHC, sendo 53% e 25% (43% e 21% para o Brasil, com total de 64%), respectivamente, para o VHB e o VHC<sup>14</sup>.

Pelo exposto, a questão das hepatites virais vem ganhando relevância no tocante aos programas de prevenção e controle de doenças devido ao número de indivíduos acometidos, às necessidades de atenção e aos custos para os serviços de saúde. A abordagem das ações de prevenção e controle das hepatites virais no Brasil iniciou na década de 80<sup>15</sup>, mas, somente no ano de 2003 foi criado no âmbito do Ministério da Saúde (MS) um Programa Nacional com atribuições definidas<sup>16</sup>. Dada a natureza dessas enfermidades, mais especificamente pelos sinais e sintomas, pouco frequentes, um dos maiores desafios frente às estratégias de enfrentamento está na capacidade de diagnosticar os casos existentes.

Com o objetivo de fortalecer as ações de enfrentamento desses agravos, no ano de 2010, o Programa Nacional para Prevenção e o Controle das Hepatites Virais foi incorporado ao Departamento de DST e Aids da Secretaria de Vigilância em Saúde, que passou a ser chamado de Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais<sup>17</sup>. Em sinergia com as ações de controle das DST e aids amplamente desenvolvidas no âmbito desse departamento e disseminadas em todo país, buscase aprimorar as atividades que visam à prevenção e ao controle das hepatites virais no Brasil. Dentre essas, destacam-se o acesso aos insumos de prevenção e ao tratamento, à vacina contra hepatite B aumentando as coberturas e ampliando a população a ser vacinada, o incrementando da oferta da testagem, o fortalecimento da sociedade civil organizada e da vigilância epidemiológica.

O Brasil, reconhecendo a magnitude das hepatites virais no país e no mundo, apresentou à Organização Mundial da Saúde (OMS), durante a Sexagésima Terceira Assembléia Mundial da Saúde realizada em 2010, uma proposta de reconhecimento do impacto dessas infecções. Foi aprovada, então, uma resolução no dia 21 de maio do referido ano, fortalecendo a capacidade de priorização das hepatites virais no campo da saúde global e estabeleceu-se o dia 28 de julho como o Dia Mundial de Luta contra as Hepatites Virais.

A abordagem das hepatites virais no Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica se deu na década de 80. Em 1986, por iniciativa da Secretaria Nacional de Ações Básicas (SNABS) buscou-se, a partir das informações sobre mortalidade, realizar as primeiras inferências epidemiológicas para o país<sup>15</sup>. Embora,

em 1961, existisse no país uma relação oficial de 45 doenças de notificação compulsória somente em 1996 as hepatites virais foram incluídas. Entretanto, em dezembro de 1998, foram removidas com base na argumentação de que pouco contribuíam para a vigilância epidemiológica, considerando a diversidade epidemiológica e diferentes ações de controle. Somente a hepatite B foi mantida devido à gravidade da doença e à existência de medidas de controle eficazes em uso no país. Um ano depois, a hepatite C retornou à lista nacional de notificação compulsória<sup>18</sup>. Já no ano de 2003 e até a última Lista de Agravos de Notificação<sup>19</sup> permanece a notificação compulsória de todas as hepatites virais com o instrumento de investigação único.

A vigilância das HV no Brasil utiliza o sistema universal, baseado na notificação e investigação epidemiológica dos casos suspeitos, dos casos confirmados e dos surtos de hepatites virais, por meio do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Os objetivos dessas ações consistem em controlar tais agravos no país, mais especificamente, conhecer o comportamento epidemiológico das hepatites virais quanto ao agente etiológico, pessoa, tempo e lugar; identificar os principais fatores de risco; ampliar estratégias de imunização; detectar, prevenir e controlar os surtos oportunamente; reduzir a prevalência da infecção e avaliar o impacto das medidas de controle<sup>15</sup>.

Os casos são notificados e investigados através da ficha individual de notificação e investigação que após devidamente preenchidas são digitadas no primeiro nível informatizado no Sinan. O desencadeamento desta ação parte inicialmente da definição de caso estabelecida pelo Ministério da Saúde para o agravo em questão, a saber<sup>20</sup>:

### **Suspeita clínica / bioquímica**

#### **Sintomático icterico**

Indivíduo que desenvolveu icterícia subitamente (recente ou não), com ou sem sintomas como febre, mal-estar, náuseas, vômitos, mialgia, colúria e hipocolia fecal.

Indivíduo que desenvolveu icterícia subitamente e evoluiu para óbito, sem outro diagnóstico etiológico confirmado.

### **Sintomático anictérico**

Indivíduo sem icterícia, que apresente um ou mais sintomas como febre, mal estar, náuseas, vômitos, mialgia e na investigação laboratorial apresente valor aumentado das aminotransferases.

### **Assintomático**

Indivíduo exposto a uma fonte de infecção bem documentada (na hemodiálise, em acidente ocupacional com exposição percutânea ou de mucosas, por transfusão de sangue ou hemoderivados, procedimentos cirúrgicos / odontológicos / colocação de “piercing” / tatuagem com material contaminado, por uso de drogas endovenosas com compartilhamento de seringa ou agulha).

Comunicante de caso confirmado de hepatite, independente da forma clínica e evolutiva do caso índice.

Indivíduo com alteração de aminotransferases no soro igual ou superior a três vezes o valor máximo normal destas enzimas, segundo o método utilizado.

### **Suspeito com marcador sorológico reagente**

Doador de sangue

Indivíduo assintomático doador de sangue, com um ou mais marcadores reagentes para hepatite. A,B, C, D ou E.

Indivíduo assintomático com marcador reagente para hepatite viral A, B, C, D ou E.

Para avaliar o impacto de programas e intervenções em saúde pública, bem como outros fatores relevantes para as hepatites B e C é importante examinar a tendência temporal relativa a incidência, prevalência e mortalidade. O monitoramento das mudanças ao longo do tempo pode constituir-se um preditor de tendências futuras, sendo essencial para planejar o cuidado e a formulação de políticas e estratégias de prevenção e controle.

## 1.1 HEPATITE B

As primeiras descobertas sobre o vírus da hepatite B (VHB) datam do ano de 1965 quando se identificou o Antígeno Austrália, posteriormente denominado de Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite B (HBsAg)<sup>21</sup>. Esse vírus pertence a família *Hepadnaviridae* e tem seu genoma constituído de DNA<sup>22</sup>. A transmissão ocorre através do contato com sangue e outros fluidos corpóreos que contenham o vírus, seja de forma direta ou pelo contato desses com mucosa e pele não integra<sup>23</sup>. Possui um longo período de incubação, com média 75 dias e o HBsAg pode ser detectado de 30 a 60 dias no soro após a infecção<sup>8</sup>.

O principal determinante da cronificação consiste na idade em que ocorre a infecção pelo VHB, de modo que esta relação é inversamente proporcional<sup>8</sup>. Assim, nas infecções perinatais ocorre cronificação entre 80% e 90% dos casos; na infância precoce (até 5 anos de idade) esse percentual chega a 30%; e nos adultos imunocompetentes, embora a infecção aguda se resolva em 90% das situações, cerca de 5% a 10% evoluem para formas crônicas e destes, entre 15% e 40% podem progredir para cirrose e carcinoma hepatocelular<sup>24</sup>. O diagnóstico das infecções é realizado por meio de testes sorológicos para detecção de antígenos, anticorpos e partículas virais<sup>25</sup>.

A comorbidade com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o uso de álcool e a exposição às aflatoxinas tem importante papel na morbidade por hepatite B. Estima-se que 10% dos 40 milhões de portadores do HIV em todo mundo tenham a coinfeção esse vírus<sup>8</sup>.

De acordo com o padrão de endemicidade, observam-se diferentes cenários de transmissão da hepatite B. Assim, em locais de alta endemicidade a transmissão vertical e horizontal tem maior pressão de transmissão; naqueles de intermediária endemicidade nota-se a coexistência, além dos mecanismos citados anteriormente, da transmissão relacionada a cuidados de saúde (a exemplo de procedimentos cirúrgicos e odontológicos, uso de terapêutica parenteral, etc), sexual e outras

formas de transmissão. Por fim, em locais de baixa endemicidade, a pressão de transmissão está entre os adultos jovens e é atribuída principalmente a transmissão sexual e, também, pelo uso de drogas injetáveis<sup>26</sup>.

No ano de 1992 a OMS lançou recomendações para que os países incluíssem a vacinação contra hepatite B em seus programas de imunização<sup>27</sup>. O Brasil instituiu a vacinação contra hepatite B em 1991 na Amazônia Legal, para menores de um ano de idade. No ano seguinte além desta localidade, passou a fazer parte do calendário básico dos Estados do Paraná, Espírito Santo, Santa Catarina e Distrito Federal para menores de 5 anos. Em 1994 foi estendida aos profissionais de saúde do setor privado, bombeiros, policiais, militares, estudantes de medicina, odontologia, enfermagem e bioquímica. Posteriormente, em 1998 ampliou-se a oferta da vacina contra hepatite B para toda a população brasileira menor de 1 ano de idade, com exceção dos estados da Amazônia Legal, Espírito Santo, Santa Catarina, Paraná e Distrito Federal, onde a oferta passa a ser aos menores de 15 anos de idade. Em 2001, a vacina contra hepatite B tem sua oferta ampliada para menores de 20 anos<sup>28</sup> e, atualmente é disponibilizada para todos os indivíduos menores de 29 anos de idade e grupos de maior vulnerabilidade.

No Brasil a vacina utilizada é preparada por meio de engenharia genética e obtida por tecnologia de recombinação do ácido desoxirribonucleico (DNA). O esquema vacinal recomendado prevê aplicação da vacina pela via intramuscular profunda preferencialmente nas primeiras doze horas do nascimento da criança, e posteriormente, obedecendo ao intervalo de 1 e 6 meses<sup>29</sup>. A vacina é altamente imunogênica, induzindo títulos de anticorpos protetores (maior ou igual a 10mUI/mL) em 90% dos adultos sadios e 95% em lactentes, crianças e adolescentes<sup>30</sup>.

## 1.2 HEPATITE C

Identificado em 1989, o VHC possui genoma de RNA fita simples e está classificado na família Flaviviridae<sup>21</sup>. Sua transmissão ocorre pelo contato com sangue e derivados que contenham o vírus. Trata-se do agente principal das hepatites não-A e não-B por transmissão parenteral de sangue e derivados, sendo responsável por quase 90% das hepatites pós-transfusionais. Outras formas parenterais de contaminação são os procedimentos médicos, odontológicos, de acupunturista, de tatuagem e colocação de piercing nos quais não foram aplicadas normas adequadas de biossegurança. Portanto, o uso de material cortante ou perfurante pode constituir-se veículo transmissor do vírus de uma para outra pessoa, como o alicate da manicura, a lâmina do barbeiro ou mesmo a escova de dentes, compartilhada por cônjuges ou filhos. Dentre as formas não-parenterais de transmissão da hepatite C ressalta-se a possibilidade da transmissão sexual, embora pouco eficiente<sup>31</sup>.

Dentre os principais fatores de risco associados à hepatite C listam-se a transfusão de sangue e/ou hemoderivados, bem como transplantes de órgãos sólidos nos quais não foram aplicados testes de triagem para identificação da infecção, o uso de drogas injetáveis, a exposição ocupacional a sangue contaminado, uso de terapêutica parenteral sem aplicação das normas de biossegurança, filhos de mães infectadas, sexo com parceiro infectado ou com múltiplos parceiros<sup>32,33</sup>. Em países desenvolvidos, sugere-se que as novas infecções ocorridas em décadas recentes estejam relacionadas predominantemente ao uso de drogas injetáveis, enquanto nos países em desenvolvimento, o uso de terapêutica parenteral e as transfusões constituam algumas das principais prováveis fontes de infecção<sup>34</sup>.

A infecção causada pelo VHC é frequentemente assintomática. Na história natural, a fase aguda dura entre 2 e 12 semanas e raramente produz hepatite fulminante. Após essa fase, entre 75% e 85% se tornam portadores crônicos, dos

quais, 10% a 20% desenvolverão cirrose e entre 1% e 5%, carcinoma hepatocelular em um período de 20 a 30 anos de evolução<sup>9,35</sup>.

O HCV possui seis genótipos principais, sendo o genótipo 1 prevalente em 40% a 80% da população infectada. A distribuição dos genótipos é ampla nas diferentes regiões geográficas, de modo que os genótipos 1, 2 e 3 são mais comuns na Europa, Japão e Estados Unidos; o genótipo 4 na África Central, Egito e Oriente Médio; o genótipo 5 na África do Sul e o genótipo 6 na Ásia<sup>36</sup>. No Brasil predomina o genótipo 1 em 50% a 60% dos casos; o tipo 2 em 3% a 5%; o tipo 3 em cerca de 35% (mais frequentemente na Região Sul) e os genótipos 4 e 5 são bastante raros<sup>23</sup>. Alguns estudos sugerem que o genótipo 1 seja um fator de risco para HCC, entretanto ainda não existe consenso sobre esse tema<sup>37</sup>.

A cirrose induzida pela hepatite C possui alguns fatores de risco claramente conhecidos como o tempo da infecção, a idade, o sexo masculino, o consumo de álcool, a coinfeção com o HIV e baixa contagem de linfócitos T CD4+. Doenças metabólicas como o sobrepeso e o diabetes emergem como cofatores que aceleram o processo de fibrogênese<sup>9</sup>.

Não há vacina contra hepatite C. Nos últimos anos têm ocorrido importantes avanços em seu tratamento que possui três objetivos principais: prevenir a cirrose e suas complicações, prevenir as manifestações extra-hepáticas e a transmissão para outras pessoas. As taxas de resposta ao tratamento com interferon peguilado e ribavirina chegam a 88% no caso dos genótipos 2 e 3, e 48% nos 1, 4, 5 e 6<sup>8</sup>.



### 1.3 NEOPLASIA MALIGNA DO FÍGADO E VIAS BILIARES INTRA-HEPÁTICAS

As neoplasias malignas do fígado e das vias biliares intra-hepáticas representam, em conjunto, a terceira causa de óbito por câncer no mundo, ocupando a quinta posição entre os tipos mais comuns nos indivíduos do sexo masculino e a sétima posição nos do sexo feminino. A maioria dos casos (cerca de 85%) ocorrem nos países em desenvolvimento, particularmente no sexo masculino e em determinadas regiões da África Subsaariana e do sudeste da Ásia. Estimou-se para o ano de 2008, a ocorrência de quase 694 mil óbitos no mundo em decorrência dessas neoplasias, sendo 477 mil em homens e 217 mil em mulheres<sup>38</sup>.

Os tumores malignos, nesse caso, podem ser primários quando ocorrem no próprio órgão ou secundários (também denominados metastáticos) quando se originam em outros sítios disseminando-se para o fígado. A categoria C22 que consta na CID-10 reúne os tumores primários do fígado e das vias biliares intra-hepáticas, divididos em sete subcategorias, a saber: carcinoma de células hepáticas (carcinoma hepatocelular), carcinoma de vias biliares intra-hepáticas (colangiocarcinoma), hepatoblastoma, angiossarcoma do fígado, outros sarcomas do fígado, outras carcinomas especificados do fígado e, por fim, neoplasia maligna do fígado não especificada.

No Brasil, entre os anos de 1979 e 2008, o câncer de fígado esteve na sétima posição entre as causas de óbito por câncer entre as mulheres ao passo em que, nos homens, ele passou da oitava colocação no período de 1979 a 1983 para a sexta entre 2004 a 2008<sup>39</sup>. Nos anos subsequentes, 2009 e 2010, o número de óbitos registrados foi de 7.580 e 7.721, o que representou 4,4% e 4,3% dos óbitos entre todas as neoplasias malignas<sup>40</sup>.

Embora com distribuição variável no mundo, nas populações com elevada ocorrência deste tipo de câncer, os principais fatores de risco são a infecção crônica pelo Vírus da Hepatite B (HBV) e a exposição à aflatoxina B1. De outro modo, em locais onde se evidencia baixa ocorrência, especialmente nos países desenvolvidos,

o consumo de álcool e a infecção pelo Vírus da Hepatite C (HCV) compõem como fatores de risco mais importantes<sup>41</sup>.

A prevalência dos fatores de risco no Brasil é variável. Os resultados de um estudo de base populacional realizado no conjunto das capitais brasileiras (população de 20 a 69 anos) classificam o país como de baixa endemicidade para as hepatites virais dos tipos B e C, com prevalências estimadas em 0,6% e 1,6%, respectivamente<sup>11,12,13</sup>. Quanto ao uso do álcool, 18% da população adulta brasileira apresenta consumo abusivo, sendo este mais elevado para o sexo masculino, em jovens e indivíduos com maior escolaridade<sup>42</sup>.

As condições climáticas no Brasil favorecem, em grande medida, o crescimento de fungos produtores de micotoxinas, dentre as quais se destacam as aflatoxinas<sup>9</sup>. Devido aos seus efeitos carcinogênicos, a exposição humana a tais substâncias representa um fator importante a ser considerado na etiologia do câncer hepático. Há evidências de contaminação dos alimentos no país, especialmente o milho em grão, o amendoim e seus derivados, a castanha-do-pará, o leite, entre outros<sup>43,44,45,46</sup>.

Dentre as estratégias de prevenção e controle disponíveis citam-se a vacinação contra a hepatite B, a triagem sorológica para as hepatites virais nos doadores de sangue, o diagnóstico precoce e o tratamento dos portadores de hepatites virais crônicas, a triagem do câncer de fígado em grupos vulneráveis utilizando a alfa-fetoproteína sérica e marcadores virais, a ultrassonografia e outras técnicas radiológicas e, também, as legislações para o controle de micotoxinas em alimentos de origem animal e vegetal.

## 2 OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho foram:

Analisar a tendência temporal da mortalidade por hepatite viral B no Brasil, compreendendo o período de 1980 a 2010;

Analisar a tendência da mortalidade por hepatite viral C no Brasil, de 1996 a 2010 e;

Analisar a tendência temporal da mortalidade por neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas no Brasil, no período de 1980 a 2010.

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 TIPO DE ESTUDO

Realizou-se um estudo ecológico de séries temporais. Nesse tipo de estudo a unidade de observação é constituída por uma população geograficamente definida e as variáveis constituem medidas agregadas que sumarizam as características do grupo em estudo<sup>28</sup>. As séries temporais representam uma sequencia de dados coletados em períodos de tempo definidos, ou seja, um conjunto de informações ordenadas no tempo. Em sua análise, busca-se, inicialmente, modelar o fenômeno em estudo, para posteriormente fazer estimativas e identificar os fatores que interferem em seu comportamento<sup>29</sup>.

#### 3.2 FONTE DE DADOS

Os dados foram obtidos a partir dos arquivos de declarações de óbito não nominais provenientes do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e que constam disponíveis no sítio da internet do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS. Disponível em: [http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10\\_indice.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm)). Foi realizado o *download* dos arquivos de cada Unidade Federada, referente aos óbitos não fetais de indivíduos residentes ocorridos em cada ano (1980 a 2010). Ao todo foram 423 arquivos disponibilizados para os anos de 1980 a 1995 e 405 arquivos de 1996 a 2010, totalizando 828 arquivos. Utilizou-se o programa *Tab* para *Windows* (Tabwin versão 3.5) para expandir os arquivos compactados do formato “.DBC” para “.DBF”. Em seguida, reuniram-se todos os arquivos utilizando o PASW 18.0 (IBM, Nova York, Estados Unidos) conformando uma única base de dados. Deste ponto em diante selecionaram-se as variáveis de interesse, quais sejam: data do óbito, data de

nascimento, idade, sexo, código do município de residência e causa básica de óbito (com até 4 dígitos). A partir dessas variáveis realizou a recodificação e categorização com vistas a obtenção da Região de residência, do ano do óbito e das faixas etárias.

### 3.3 DADOS DE MORTALIDADE

Para seleção dos óbitos observou-se que estiveram vigentes duas versões da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID), a nona e a décima revisão. Para a hepatite B, considerando a CID-9, os códigos utilizados foram: 70.2 (hepatite por vírus B com coma hepático) e 70.3 (hepatite por vírus B sem menção de coma hepático - hepatite por soro homólogo); na CID-10 os códigos selecionados foram: B16.0 (hepatite aguda B com agente Delta -coinfecção-, com coma hepático), B16.1 (hepatite aguda B com agente Delta-coinfecção-, sem coma hepático), B16.2 (hepatite aguda B sem agente Delta-coinfecção-, com coma hepático), B16.9 (hepatite aguda B sem agente Delta-coinfecção-, sem coma hepático), B17.0 (superinfecção Delta aguda de portador de hepatite B), B18.0 (hepatite viral crônica B com agente Delta) e B18.1 (Hepatite viral crônica B sem agente Delta). A classificação da hepatite C na CID ocorreu a partir de sua décima revisão, logo, a série histórica analisada para essa doença tem início no ano de 1996 e contempla os seguintes códigos: B17.1 (hepatite aguda C) e B18.2 (hepatite viral crônica C).

No que se refere a neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas os códigos utilizados foram, na nona revisão 155 e, na décima, C22.

### 3.4 DADOS DA POPULAÇÃO

Os dados demográficos foram as estimativas populacionais anuais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), por sexo, idade e região de residência. Sua obtenção se deu por intermédio do sítio da internet do DATASUS, mais especificamente em informações de saúde demográficas e socioeconômicas (Disponível em <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206>).

### 3.5 COEFICIENTES DE MORTALIDADE

A mortalidade proporcional para cada doença em questão foi calculada como o número de óbitos atribuídos a determinada categoria em determinado ano dividido pelo total de óbitos ocorridos em cada ano multiplicado por 100.

O coeficiente bruto de mortalidade foi calculado como o quociente entre o total de óbitos atribuídos a hepatite B, hepatite C ou neoplasia maligna do fígado e a população de uma área (Brasil e suas regiões), em determinado período de tempo (ano a ano) e multiplicado por 100 mil.

Para o cálculo dos coeficientes específicos por idade e sexo constituíram-se seis grupos etários para a análise, a saber: 0 a 39 anos, 40 a 49 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos, 70 a 79 anos e 80 e mais anos. O total de óbitos em cada faixa etária e sexo foi dividido pelas respectivas populações e, em seguida, multiplicado por 100 mil.

Procedeu-se a padronização dos coeficientes de mortalidade pelo método direto utilizando a população mundial proposta por Segi (1960)<sup>30</sup> e modificada por Doll (1966)<sup>31</sup>. A série temporal para hepatite B, assim como para neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas é apresentada de forma agrupada em um primeiro período abrangendo os seis primeiros anos da série, seguida de mais cinco quinquênios dispostos do seguinte modo: 1980 a 1985, 1986 a 1990, 1991 a 1995, 1996 a 2000, 2001 a 2005 e 2006 a 2010. De outro modo, para hepatite C exibe-se

a série ano a ano. O coeficiente de mortalidade apresentado por período é o valor médio dos coeficientes de mortalidades obtidos para cada ano.

### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para explorar a tendência de mortalidade empregou-se a técnica de regressão linear simples, com a qual se avaliou a tendência da razão dos coeficientes de mortalidade entre os sexos masculino e feminino e a mortalidade proporcional. Para as tendências entre as faixas etárias empregaram-se modelos de regressão polinomial<sup>29</sup>. Iniciou-se o estudo de regressão a partir da construção de gráficos de dispersão dos pontos, considerando como variável dependente (y), o coeficiente de mortalidade e como variável independente (x), a variável ano centralizada pelo ponto médio do período (x-1995 para hepatite B e neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas e x-2003 para hepatite C). Daí em diante, modelos de regressão linear simples, de segundo e terceiro grau foram testados. A eleição do modelo mais adequado seguiu os critérios de melhor ajuste do coeficiente de determinação ( $R^2$ ), da análise dos resíduos e da significância estatística do modelo (considerando o nível de significância de 5%) e quando estas se assemelharam, decidiu-se pelo modelo mais simples.

### 3.7 PROGRAMAS UTILIZADOS

O cálculo dos coeficientes de mortalidade foi realizado utilizando o programa Microsoft Office Excel<sup>®</sup> 2007 e, para a análise de tendência, o PASW 18.0 (IBM, Nova York, Estados Unidos).

### 3.8 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto inicial foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília sob o número 23.036 de 10/04/2012 (Anexo B)



## 4 ARTIGOS

### 4.1 TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR HEPATITES VIRAIS B E C NO BRASIL, 1980-2010.

#### 4.1.1 Resumo

**Introdução:** As infecções causadas pelos vírus das hepatites B e C constituem uma importante causa de morbidade e mortalidade em todo mundo. O objetivo deste estudo foi analisar a tendência de mortalidade por tais infecções no Brasil, entre os anos de 1980 e 2010. **Métodos:** estudo de séries temporais com análise de tendência da mortalidade por meio de regressão linear. A população de estudo foram os óbitos nos quais a causa básica foi definida como hepatite viral B ou C. Calcularam-se os coeficientes de mortalidade brutos e específicos por sexo, idade e região de residência, utilizando estimativas populacionais do IBGE, bem como se procedeu a padronização pelo método direto utilizando a população mundial. **Resultados:** a tendência de mortalidade por hepatites virais B e C foi crescente no período analisado, em todas as faixas etárias, Regiões e para ambos os sexos. Para hepatite B, o coeficiente médio de mortalidade foi de 0,19 para cada 100 mil habitantes e o aumento linear foi de 0,012 ao ano ( $R^2=0,92$ ;  $p<0,001$ ), sendo para o sexo masculino 0,27 para cada 100 mil homens com aumento de 0,018 ao ano ( $R^2=0,92$ ;  $p<0,001$ ) e o feminino correspondeu a 0,11 com aumento de 0,006 ao ano ( $R^2=0,85$ ;  $p<0,001$ ). Destacou-se a Região Norte com os mais altos coeficientes de mortalidade e incrementos anuais. Em relação à hepatite C o coeficiente médio de mortalidade para o país foi de 0,70 por 100 mil habitantes com aumento linear de

0,071 ao ano ( $R^2=0,91$ ;  $p<0,001$ ), sendo de 0,88 para o sexo masculino, com aumento linear de 0,093 ao ano ( $R^2=0,90$ ;  $p<0,001$ ) e para o feminino correspondeu a 0,53 com aumento de 0,052 ao ano ( $R^2=0,90$ ;  $p<0,001$ ). As Regiões Sul e Sudeste representaram aquelas com os mais altos coeficientes de mortalidade e incrementos anuais. **Conclusões:** diferenças regionais quanto a qualidade das informações sobre mortalidade, oferta de serviços de saúde, crescente ampliação da testagem para as hepatites virais, bem como a maior prevalência de fatores de risco no sexo masculino poderiam explicar a tendência crescente dos coeficientes de mortalidade observados.

Palavras-chave: hepatite B, hepatite C, mortalidade, Brasil.

#### 4.1.2 Abstract

##### **Trends in mortality from viral hepatitis B and C in Brazil, 1980-2010.**

**Introduction:** Infections caused by the hepatitis B and C are a major cause of morbidity and mortality worldwide. The aim of this study was to analyze trends in mortality for such infections in Brazil between 1980 and 2010. **Methods:** A time series study with analysis of mortality trends by linear regression. The study population were deaths where the underlying cause was defined as viral hepatitis B or C. Were calculated crude mortality rates and specific for sex, age and region of residence, using population estimates from IBGE, as well as the standardization carried by the direct method using the world's population. **Results:** The mortality trends viral hepatitis B and C was increased in the analyzed period, in all age groups, regions, and for both sexes. For hepatitis B, the mean rate of mortality was 0,19 per 100,000 inhabitants and was a linear increase of 0,012 per year ( $R^2 = 0,92$ ;  $p < 0,001$ ), and 0,27 for males per 100.000 inhabitants with increase of 0,018 ( $R^2 = 0,92$ ;  $p < 0,001$ ) and female corresponded to 0,11 with an increase of 0,006 ( $R^2 = 0,85$ ;  $p < 0,001$ ). We highlight the Northern Region with the highest mortality rates and annual increments. Regarding hepatitis C the average mortality coefficient for the country was 0,70 per 100.000 inhabitants with a linear increase of 0,071 per year ( $R^2 = 0,91$ ;  $p < 0,001$ ), and 0,88 for males with a linear increase of 0,093 ( $R^2 = 0,90$ ;  $p < 0,001$ ) and for female corresponded to 0,53 with an increase of 0,052 ( $R^2 = 0,90$ ;  $p < 0,001$ ). The South and Southeast represented those with the highest mortality rates and annual increments. **Conclusions:** regional differences regarding the quality of information on mortality, provision of health services, increasing expansion of testing for viral hepatitis, as well as a higher prevalence of risk factors in males might explain the increasing trend in mortality rates observed.

Keywords: hepatitis B, hepatitis C, mortality, Brazil.

### 4.1.3 Introdução

A transição epidemiológica no Brasil tem ocorrido de modo diferente daquela experimentada por países desenvolvidos. Embora uma drástica redução das doenças infecciosas tenha se materializado, elas permanecem como problema de saúde pública, ao lado da crescente morbimortalidade por doenças crônicas não transmissíveis, caracterizando uma transição prolongada<sup>1, 2</sup>.

Dentre as doenças infecciosas, as hepatites virais constituem uma causa importante de morbidade e mortalidade em todo mundo, com destaque para as de maior magnitude com potencial para evolução crônica, quais sejam, as hepatites do tipo B e C. Tomadas em conjunto, estima-se que 500 milhões de indivíduos estejam infectados por esses vírus e aproximadamente 1 milhão de óbitos ocorram a cada ano, haja vista suas complicações, especialmente, a cirrose e o CHC<sup>3,4</sup>. Por assim serem, tais infecções ganham relevância no âmbito dos programas de prevenção e controle de doenças devido ao número de indivíduos acometidos, às necessidades de atenção à saúde e aos custos que envolvem a assistência e o tratamento.

Há variações quanto às estimativas de indivíduos portadores crônicos dessas infecções no Brasil. Tomando como base a prevalência do HBsAg na população, a OMS aponta que o Brasil possui duas zonas de endemicidade variando de alta na Região Norte (maior ou igual a 8%) a intermediária, nas demais (2% a 8%). Sobre a hepatite C, o país estaria situado em uma zona de intermediária endemicidade, com soroprevalência de anticorpos contra o VHC entre 2,5% e 10% na população<sup>5</sup>.

No entanto, resultados mais recentes de um estudo de base populacional realizado nas capitais do Brasil entre os anos de 2005 e 2009 apontam para um padrão de baixa endemicidade de hepatite B (prevalência de HBsAg menor que 2% ) e de hepatite C (prevalência de anti-HCV menor que 2,5%)<sup>6,7,8</sup>. Utilizando os parâmetros do referido inquérito aplicados à população estimada no Brasil pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o ano de 2010 na faixa

etária de 10 a 69 anos, o número de portadores crônicos de hepatite B estaria ao redor de 600 mil indivíduos no país, enquanto, para hepatite C, esse número chegaria a 2 milhões. Em resumo, cerca de 2,6 milhões de portadores crônicos das hepatites virais B e C no país estariam sob risco de desenvolver complicações da doença tais como cirrose e o carcinoma hepatocelular (CHC).

De acordo com o padrão de endemicidade, observam-se diferentes cenários de transmissão da hepatite B. Assim, em locais de alta endemicidade a transmissão vertical e horizontal tem maior pressão de transmissão; naqueles de intermediária endemicidade nota-se a coexistência, além dos mecanismos citados anteriormente, da transmissão relacionada a cuidados de saúde (a exemplo de procedimentos cirúrgicos e odontológicos, uso de terapêutica parenteral, etc), sexual e outras formas de transmissão. Por fim, em locais de baixa endemicidade, a pressão de transmissão está entre os adultos jovens e é atribuída principalmente a transmissão sexual e, também, pelo uso de drogas injetáveis<sup>9</sup>.

Dentre os principais fatores de risco associados à hepatite C listam-se a transfusão de sangue e/ou hemoderivados, bem como transplantes de órgãos sólidos nos quais não foram aplicados testes de triagem para identificação da infecção, o uso de drogas injetáveis, a exposição ocupacional a sangue contaminado, uso de terapêutica parenteral sem aplicação das normas de biossegurança, filhos de mães infectadas, sexo com parceiro infectado ou com múltiplos parceiros<sup>10,11</sup>. Em países desenvolvidos, sugere-se que as novas infecções ocorridas em décadas recentes estejam relacionadas predominantemente ao uso de drogas injetáveis, enquanto nos países em desenvolvimento, o uso de terapêutica parenteral e as transfusões constituam algumas das principais prováveis fontes de infecção<sup>12</sup>.

Face ao exposto, o objetivo desse trabalho é analisar a tendência temporal da mortalidade por hepatites virais B e C no Brasil, compreendendo o período de 1980 a 2010.

#### 4.1.4 Métodos

Realizou-se um estudo de séries temporais com análise de tendência da mortalidade cuja população de estudo foram os óbitos nos quais a causa básica foi definida como hepatite viral B e C, ocorridos no Brasil entre os anos de 1980 e 2010.

Os dados foram obtidos a partir dos arquivos de declarações de óbito não nominais provenientes do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e que constam disponíveis no sítio da internet do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS. Disponível em: [http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10\\_indice.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm)). Foi realizado o *download* dos arquivos de cada Unidade Federada, referente aos óbitos não fetais ocorridos em cada ano (1980 a 2010). Em seguida, reuniram-se os arquivos utilizando o programa PASW 18.0 (IBM, Nova York, Estados Unidos) conformando uma única base de dados, a partir da qual, selecionaram-se as variáveis de interesse.

Para seleção dos óbitos observou-se que estiveram vigentes duas versões da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID), a nona e a décima revisão. Para a hepatite B, considerando a CID-9, os códigos utilizados foram: 70.2 (hepatite por vírus B com coma hepático) e 70.3 (hepatite por vírus B sem menção de coma hepático - hepatite por soro homólogo); na CID-10 os códigos selecionados foram: B16.0 (hepatite aguda B com agente Delta -coinfecção-, com coma hepático), B16.1 (hepatite aguda B com agente Delta-coinfecção-, sem coma hepático), B16.2 (hepatite aguda B sem agente Delta-coinfecção-, com coma hepático), B16.9 (hepatite aguda B sem agente Delta-coinfecção-, sem coma hepático), B17.0 (superinfecção Delta aguda de portador de hepatite B), B18.0 (hepatite viral crônica B com agente Delta) e B18.1 (Hepatite viral crônica B sem agente Delta). A classificação da hepatite C na CID ocorreu a partir de sua décima revisão, logo, a série histórica analisada para essa doença tem início

no ano de 1996 e contempla os seguintes códigos: B17.1 (hepatite aguda C) e B18.2 (hepatite viral crônica C).

Os dados demográficos empregados como denominadores para o cálculo dos coeficientes de mortalidade foram as estimativas populacionais anuais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), por sexo, idade e região de residência. Constituíram-se seis grupos etários para a análise, a saber: 0 a 39 anos, 40 a 49 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos, 70 a 79 anos e 80 e mais anos.

Calcularam-se os coeficientes brutos e específicos de mortalidade por 100 mil habitantes segundo sexo, faixa etária e região de residência. Em seguida, procedeu-se a padronização pelo método direto utilizando a população mundial proposta por Segi (1960)<sup>13</sup> e modificada por Doll (1966)<sup>14</sup>. A série temporal para hepatite B é apresentada de forma agrupada em um primeiro período abrangendo os seis primeiros anos da série, seguida de mais cinco quinquênios dispostos do seguinte modo: 1980 a 1985, 1986 a 1990, 1991 a 1995, 1996 a 2000, 2001 a 2005 e 2006 a 2010. De outro modo, para hepatite C exibe-se a série ano a ano.

Para análise da tendência de mortalidade empregou-se a técnica de regressão linear simples<sup>15</sup>. Iniciou-se o estudo de regressão a partir da construção de gráficos de dispersão dos pontos, considerando como variável dependente (y) o coeficiente de mortalidade e, como variável independente (x), a variável ano centralizada pelo ponto médio do período (x-1995 para hepatite B e x-2003 para hepatite C). São apresentados, além do modelo de regressão linear, o coeficiente de determinação ( $R^2$ ) e o respectivo *p* valor.

Para o cálculo das taxas de mortalidade foi utilizado o programa Excel<sup>®</sup> 2007 e, para a análise de tendência, o PASW 18.0 (IBM, Nova York, Estados Unidos). O projeto inicial foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília sob o número 23.036 de 10/04/2012.

#### 4.1.5 Resultados

##### 4.1.5.1 Hepatite B

Registraram-se no Brasil, entre os anos de 1980 e 2010, 8.516 óbitos por hepatite B enquanto causa básica com maior predominância no sexo masculino, resultando em 68,5% (5.835) dos óbitos. A distribuição destes em relação às faixas etárias estudadas revela uma distribuição semelhante naquelas compreendidas entre 0 e 39 anos, 40 a 49 anos, 50 a 59 anos e 60 a 69 anos, variando entre 18,3% e 22,6%. No sexo masculino, a maior proporção de óbitos localizou-se na faixa etária de 50 a 59 anos (24,3%) e no sexo feminino isso ocorreu no intervalo de 0 a 39 anos (24,5%). Quanto à mortalidade proporcional devido a hepatite B, sua tendência foi crescente no período analisado ( $R^2 = 0,95$ ;  $p < 0,001$ ) sendo a média de 0,03% com aumento linear anual de 0,002.

Conforme mostra a Figura 1, a tendência de mortalidade por hepatite B no Brasil entre 1980 e 2010 foi crescente e revela discrepâncias na magnitude de ocorrência segundo o sexo. De modo geral, para o país o coeficiente médio de mortalidade padronizado foi de 0,19 com incremento linear anual correspondente a 0,012 ( $R^2 = 0,92$ ;  $p < 0,001$ ). Tal resultado foi influenciado em grande medida pela tendência da mortalidade resultante do sexo masculino, no qual nota-se que foi mais elevado tanto o coeficiente médio de mortalidade padronizado quanto o incremento linear anual, isto é, 0,27 e 0,018 ( $R^2 = 0,92$ ;  $p < 0,001$ ), respectivamente. Comparando-se as diferenças em relação ao gênero, tem-se que o coeficiente médio de mortalidade e o incremento linear anual foram, nesta ordem, cerca de 2,5 e 3 vezes maiores para o sexo masculino em relação ao feminino ( $y = 0,11 + 0,006(x-1995)$ ;  $R^2 = 0,85$ ;  $p < 0,001$ ). Além disso, a razão de sexos obtida ao longo do período estudado foi em média 2,23 com tendência de aumento linear anual igual a 0,036 ( $R^2 = 0,47$ ;  $p < 0,001$ ).



Sobre os coeficientes de mortalidade específicos por faixa etária, apresentados na Tabela 1, evidenciou-se que estes aumentaram no decorrer do tempo para todas as idades diferindo em grandeza para cada grupo. Assim, notam-se coeficientes baixos entre 0 e 39 anos e, a partir daí, eles aumentam de forma importante, encontrando-se os coeficientes mais elevados nos indivíduos com idade entre 70 e 79 anos. Os modelos de regressão linear segundo faixa etária e sexo são apresentados na Tabela 2, revelando tendência crescente dos coeficientes específicos de mortalidade para todas as faixas etárias e ambos os sexos, particularmente, destacando tanto coeficientes de mortalidade quanto incrementos lineares anuais mais elevados para o sexo masculino. Neste, a faixa etária compreendida entre 70 e 79 anos destacou-se com o maior coeficiente médio de mortalidade igual a 1,04 óbitos por 100 mil homens e, também, com o maior incremento linear anual de 0,072 ( $R^2 = 0,80$ ;  $p < 0,001$ ). No sexo feminino, o coeficiente médio de mortalidade de maior magnitude foi igual a 0,58 óbitos para cada 100 mil mulheres e localizou-se tanto na faixa etária de 70 a 79 anos ( $R^2 = 0,76$ ;  $p < 0,001$ ) quanto naquela de 80 anos e mais ( $R^2 = 0,78$ ;  $p < 0,001$ ), sendo esta última detentora do maior incremento linear anual, correspondente a 0,047.

Nas Regiões do país identificou-se também que os coeficientes de mortalidade sofreram acréscimo desde a década de 80, para ambos os sexos. À exceção do primeiro período, ou seja, 1980-1985, nos demais a Região Norte do país apresentou os mais altos coeficientes padronizados de mortalidade tanto para os homens quanto as mulheres, chegando ao último período (2006-2010) com um coeficiente igual a 0,93 óbitos para cada 100 mil homens e 0,40 óbitos para cada 100 mil mulheres (Tabela 3).

Sobre a tendência da mortalidade por hepatite B segundo as regiões e o sexo, foram notadamente crescentes nessas categorias conforme Tabela 4. Dentre estas, a Norte destacou-se com o maior coeficiente médio de mortalidade, e para ambos os sexos, bem como exibiu os maiores incrementos lineares ao ano. Assim, para essa região o coeficiente médio de mortalidade padronizado foi de 0,37 por 100 mil habitantes com aumento linear constante de 0,026 ao ano ( $R^2 = 0,85$ ;  $p < 0,001$ ), sendo 0,50 com aumento linear de 0,037 ( $R^2 = 0,83$ ;  $p < 0,001$ ) para o sexo masculino

e 0,23 com aumento de 0,016 ( $R^2=0,72$ ;  $p<0,001$ ) para o sexo feminino. As Regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste possuem similaridades nos modelos, com coeficientes médios de mortalidade padronizados variando entre 0,20 e 0,25 óbitos por 100 habitantes e incrementos lineares anuais variando entre 0,011 e 0,015. A Região Nordeste foi a que apresentou os menores coeficientes médios de mortalidade e incrementos lineares anuais em todo período analisado.

#### 4.1.5.2 Hepatite C

Consta no SIM o registro de 16.915 óbitos por hepatite C como causa básica, entre os anos de 1996 e 2010. A maior proporção ocorreu no sexo masculino, totalizando 60,4% (10.210), e quanto à distribuição segundo a faixa etária, 29,6% (5.004) e 24,8% (4.198) ocorreram em indivíduos com idade entre 50 e 59 anos e 60 e 69 anos, respectivamente. A mortalidade proporcional por hepatite C exibiu tendência crescente, com média equivalente a 0,11% e incremento linear anual de 0,013 ( $R^2=0,96$ ;  $p<0,001$ ).

A tendência de mortalidade que se revela na Figura 2 é crescente. O modelo que melhor se ajustou para o Brasil possui um coeficiente médio de mortalidade padronizado correspondente a 0,70 óbitos por hepatite C para cada 100 mil habitantes com incremento linear anual de 0,071 ( $R^2=0,91$ ;  $p<0,001$ ), sendo mais alto para o sexo masculino, cujo coeficiente médio foi de 0,88 óbitos para cada 100 mil homens e aumento linear anual de 0,093 ( $R^2=0,90$ ;  $p<0,001$ ) e, para o sexo feminino, obteve-se um coeficiente médio de 0,53 com aumento linear anual de 0,052 ( $R^2=0,90$ ;  $p<0,001$ ). A razão de sexos da mortalidade por hepatite C corrobora a maior participação do sexo masculino, com tendência crescente evidenciada pela média dessa razão de 1,61 e aumento linear anual de 0,021 ( $R^2=0,29$ ;  $p=0,037$ ).

Os coeficientes de mortalidade específicos por idade aumentaram conforme a progressão das faixas etárias, sendo mais pronunciados a partir dos 50 anos, com destaque para os indivíduos entre 70 e 79 anos de acordo com a Tabela 5. A

tendência da mortalidade resultante dos modelos apresentados na Tabela 6 é crescente para ambos os sexos, em todas as faixas etárias, com destaque para o sexo masculino que possui tanto os mais altos coeficientes médios de mortalidade quanto os maiores incrementos lineares anuais. Assim, nas faixas etárias de 50 a 59 anos, 60 a 69 anos e 70 a 79 anos o coeficiente médio de mortalidade variou entre 3,18 e 3,69 óbitos para cada 100 mil homens, sendo encontrado valor semelhante de 3,72 apenas na faixa etária de 70 a 79 anos do sexo feminino.

As Regiões Sul e Sudeste do Brasil são as que detêm os coeficientes de mortalidade padronizados de maior magnitude no país tanto para o sexo masculino quanto feminino, desde 1996 até 2010 (Tabela 7). Neste último ano, a Região Sul registrou um coeficiente de 1,66 óbitos por hepatite C para cada 100 mil habitantes, sendo 1,99 no sexo masculino e 1,34 no feminino. Em seguida, a Região Sudeste no referido ano, teve um coeficiente de 1,46 óbitos para cada 100 mil habitantes, com 1,70 eventos para cada 100 mil homens e 1,23 para cada 100 mil mulheres.

A tendência da mortalidade por hepatite C observada nas regiões foi crescente e este fenômeno variou em magnitude conforme a região em que se manifestou (Tabela 4). As Regiões Sul e Sudeste exibiram os maiores coeficientes médios de mortalidade padronizados, localizando-se acima da média nacional, com 1,05 e 0,92 óbitos para cada 100 mil habitantes, respectivamente, com aumento linear anual que variou entre 0,095 e 0,097. Os modelos para as Regiões Norte e Centro-Oeste mostraram que estas possuem incrementos anuais lineares semelhantes (0,044 e 0,043, respectivamente) de seus coeficientes médios de mortalidade que foram iguais a 0,43 óbitos para cada 100 mil habitantes na primeira e 0,37, na segunda. Por último, a Região Nordeste, cujo coeficiente médio de mortalidade foi cerca de 2,7 vezes menor quando comparado ao nacional, teve também o menor incremento linear anual ( $y = 0,26 + 0,033(x-2003)$ ;  $R^2=0,79$ ;  $p<0,001$ ).

A tendência regional desagregada por sexo exhibe o mesmo padrão citado anteriormente, com tendência crescente e predomínio dos mais altos coeficientes médios de mortalidade e incrementos lineares anuais procedentes das Regiões Sul

e Sudeste, nesta ordem. No Sul, o sexo masculino possui um coeficiente médio de mortalidade de 1,27 óbitos para cada 100 mil homens com aumento linear anual de 0,119 ( $R^2=0,94$ ;  $p<0,001$ ), enquanto o feminino possui coeficiente médio de 0,84 e aumento linear de 0,072 ( $R^2=0,92$ ;  $p<0,001$ ). No Sudeste o coeficiente médio para o sexo masculino foi de 1,14 com aumento linear de 0,123 ( $R^2=0,92$ ;  $p<0,001$ ) e, para o sexo feminino foi de 0,71 com aumento linear de 0,074 ( $R^2=0,92$ ;  $p<0,001$ ).

#### 4.1.6 Discussão

A tendência dos coeficientes de mortalidade por hepatites virais B e C no Brasil foi crescente no período de 31 anos analisado (1980 a 2010) para a primeira doença e 14 anos (1996 a 2010) para a segunda, inclusive para todas as faixas etárias, em todas as regiões e para ambos os sexos, com evidências de assimetria na magnitude para cada uma dessas variáveis. Os coeficientes de mortalidade resultaram mais elevados, sobretudo para os grupos etários mais velhos, particularmente com idade igual ou superior a 50 anos e para os indivíduos do sexo masculino, no qual também se observaram os incrementos lineares anuais mais robustos. Em relação à hepatite B, tomando como base a tendência evidenciada para o Brasil, poder-se-ia discriminar três estratos de localização das regiões brasileiras: no primeiro situar-se-ia a Região Norte isoladamente com elevados coeficientes de mortalidade e elevados incrementos lineares anuais; no segundo estariam as Regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste com coeficientes de mortalidade e incrementos anuais semelhantes ao nacional e, finalmente, no último estrato, estaria a Região Nordeste com coeficientes de mortalidade e incrementos anuais pequenos. No caso da tendência crescente da mortalidade por hepatite C verificada nesse estudo poder-se-ia dizer que as Regiões Sul e Sudeste são as de maior influência nesse fenômeno.

Dentre os indicadores de saúde, as medidas de mortalidade compõem como uma das mais importantes formas de descrever as condições de saúde de determinada população<sup>15</sup>. As estatísticas advindas da coleta sistemática de informações referentes aos óbitos consideram, para efeitos de padronização e comparação, a causa básica com o intuito de se conhecer a razão inicial da doença ou agravo e atuar nesta com medidas de prevenção. Entretanto é cada vez mais candente a necessidade da descrição e estudo dos óbitos de acordo com as causas associadas<sup>16</sup>.

Este estudo utilizou em sua análise apenas a causa básica de óbito e embora ela seja utilizada em diversos estudos epidemiológicos sobre a mortalidade, deve-se considerar que esta opção implica em uma perda de informações contidas nas demais linhas da declaração de óbito ao ignorar outras causas mencionadas<sup>18</sup>. Este fato assume grande importância no caso das hepatites virais B e C por se tratarem de doenças predominantemente assintomáticas e, portanto, muitos casos não são mencionados na declaração de óbito, uma vez que são mascarados pela doença hepática crônica resultante da infecção viral, ou seja, poderá ocorrer menção de fibrose, cirrose hepática, varizes de esôfago, carcinoma hepatocelular, entre outras, sem a menção de hepatite B ou C<sup>19</sup>. Como isso se pode inferir que a tendência de fato é crescente, mas que a magnitude dos coeficientes de mortalidade e dos incrementos anuais está subestimada.

Os resultados encontrados sobre a tendência crescente de mortalidade por hepatites virais B e C no Brasil corroboram estudos realizados em outros países. No Canadá um estudo realizado no período de 1979 a 1997 mostrou que houve uma progressiva tendência de aumento da mortalidade por hepatite B que passou de 0,03 óbitos por 100 mil habitantes em 1979 para 0,34 em 1995, sendo maiores os coeficientes para os homens quando comparado às mulheres. Neste estudo a tendência da mortalidade por hepatite C foi avaliada indiretamente por meio da ocorrência das hepatites denominadas não A e não B considerando uma referência de que 90% dos casos seriam atribuídos ao VHC. Com isso, a tendência observada foi crescente, sobretudo nos homens e em indivíduos com mais de 45 anos de idade<sup>19</sup>.

No México um estudo sobre a tendência de mortalidade por doenças hepáticas a partir de dados oficiais destacou um incremento dos coeficientes de mortalidade atribuídos às hepatites virais B e C durante o período que vai do ano de 2000 até 2007<sup>20</sup>.

Nos Estados Unidos foi estudada a tendência de mortalidade relacionada a hepatite C de 1995 até 2004 considerando os óbitos registrados que atendessem as seguintes condições: 1) hepatite C como causa básica de óbito; 2) qualquer óbito

por doença hepática crônica como causa básica (câncer primário de fígado, varizes de esôfago, doença alcoólica do fígado, falência hepática, hepatite crônica, fibrose/cirrose hepática, hipertensão portal, síndrome hepatorenal) e hepatite C como causa contribuinte; 3) qualquer óbito por HIV/Aids como causa básica, doença hepática crônica como causa contribuinte e hepatite C. Os resultados revelaram um aumento do coeficiente de mortalidade de 123% (1,09 por 100 mil habitantes para 2,44). Esse crescimento foi observado especialmente para grupos de idade entre 55 e 64 anos. Os maiores incrementos se deram para o sexo masculino. Concluíram que de modo geral a mortalidade por hepatite C cresceu substancialmente, sendo uma importante causa de morte prematura<sup>21</sup>.

Um fator indispensável na avaliação de estudos de mortalidade consiste na qualidade das informações disponíveis. No Brasil, os óbitos por causa mal definidas vem se reduzindo progressivamente desde a década de 80, mais pronunciadamente nas Regiões Norte e Nordeste. Nestas regiões, no ano de 1980, a mortalidade proporcional por causas mal definidas representavam 75% e em 2005, essa proporção na Região Nordeste chegou a 17,2%, valor este similar ao da Região Norte e próximo da média nacional de 10,4%<sup>22</sup>. Esta redução traduz uma sensível melhoria da qualidade das informações sobre mortalidade no Brasil, do diagnóstico e codificação das causas de óbito, especialmente nessas regiões. Obedecendo a um padrão diferente, nas Regiões Sudeste e Sul, evidencia-se uma melhor captação e qualidade das informações sobre mortalidade, enquanto na Região Centro-oeste verifica-se um patamar intermediário<sup>23</sup>.

O fato dos maiores coeficientes de mortalidade por hepatite B e C concentrarem-se especialmente nos indivíduos com mais de 50 anos podem ser discutidos em face das mudanças no padrão de mortalidade entre os grupos de idade, fortemente influenciado pelo aumento da expectativa de vida e, conseqüentemente, maior participação dos idosos da composição da estrutura populacional<sup>22</sup>. Desde 1980 até 2001, houve um aumento de 87% nos óbitos em indivíduos acima de 60 anos<sup>23</sup>. Além disso, no período supracitado, é exatamente nessa faixa etária que os óbitos por causas mal definidas representavam maior

proporção e sua progressiva redução estaria influenciando os coeficientes de mortalidade.

Na série histórica analisada deve-se levar em consideração a plausibilidade dos efeitos de idade, período e coorte que influenciariam as tendências<sup>24</sup>, mas não foram objeto de estudo nessa pesquisa. Sabe-se que a idade é um fator determinante na ocorrência de muitas doenças, quanto mais em relação às hepatites B e C nas quais a progressão é silenciosa e os indivíduos infectados demoram anos para que algum sinal ou sintoma se manifeste. O risco de adoecer também pode estar relacionado ao período relativo a uma coorte de nascimentos, e os indivíduos podem estar mais ou menos expostos à riscos de infecção que, afetariam a incidência e a mortalidade ao longo do tempo. Outro efeito a ser considerado é o de período, no qual uma coorte nascida em determinado ano e que se move ao longo do tempo, poderia passar por um momento histórico no qual a incidência ou prevalência da doença ou fatores de risco estivesse elevada, ou que determinadas práticas de diagnóstico ou conduta fossem implementadas ou até mesmo a ocorrência de uma melhor coleta de informações sobre as condições de saúde.

O aumento dos coeficientes de mortalidade também poderia estar relacionado a ampliação da oferta de testes sorológicos no sistema de atenção à saúde. Dados do DATASUS sobre a produção ambulatorial dos testes apresentados relativos ao HBsAg e o anti-HCV (metodologia ELISA) mostram que desde o ano de 1997 houve uma crescente oferta desses exames que passou de cerca de 300 mil, para cada um desses marcadores, chegando a cerca de 1,7 milhão para hepatite B e 2 milhões para hepatite C em 2011<sup>25</sup>.

Em consonância com a ampliação da capacidade de diagnóstico das hepatites no país e haja vista que são doenças de notificação compulsória<sup>26</sup>, os dados do último Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais<sup>27</sup> publicado pelo Ministério da Saúde corroboram esse fenômeno ao mostrarem um crescente número de casos tanto de hepatite B quanto de hepatite C captados pelo sistema de vigilância epidemiológica, cuja definição de caso exige a confirmação por meio de testes sorológicos<sup>28</sup>. Com relação à hepatite B, o número de casos confirmados



aumentou no decorrer dos anos passando de 1.168 em 2000 para cerca de 14 mil em 2011. Os casos acumulados resultaram em aproximadamente 120 mil, ocorrendo, em sua maioria, nos adultos jovens e no sexo masculino. A Região Sul manteve as maiores taxas de detecção no referido período, seguida da Norte, na qual se encontram os Estados com as mais robustas taxas. Os casos confirmados de hepatite C no Brasil entre 2000 e 2011 somam aproximadamente 82 mil e são mais frequentes nos indivíduos com idade entre 30 a 59 anos, também do sexo masculino. As Regiões Sudeste e Sul sustentam, desde 2002, as maiores taxas de detecção.

De modo contrário ao observado para os coeficientes de mortalidade, estudos epidemiológicos de base populacional realizados no país dão indícios de redução da prevalência das infecções pelo VHB e pelo VHC no país. Dados recentes obtidos por meio de inquérito populacional realizado no conjunto das capitais do Brasil entre os anos de 2005 e 2009 revelou que o padrão de endemicidade para as hepatites virais B e C é baixo, com soroprevalência do HBsAg igual a 0,37% (IC 95% 0,25%-0,50%) e de anti-HCV, 1,4% (IC95% 1,1-1,6)<sup>6,7,8</sup>.

Alguns fatores que se destacaram e foram determinantes para mudanças na prevalência da infecção pelo VHB e VHC são representadas pela introdução da vacina contra hepatite B e o maior controle do sangue no país. A triagem nos bancos de sangue para os marcadores sorológicos da hepatite B foi instituída em 1988 por intermédio da Lei 7.649 de 25 de janeiro<sup>29</sup> e, posteriormente, em 1993, para hepatite C<sup>30</sup> (Portaria 1.376) o que ampliou a segurança da transfusão de sangue e hemoderivados em relação à possível transmissão por essa via.

O Brasil instituiu a vacinação contra hepatite B em 1991 na Amazônia Legal, para menores de um ano de idade. No ano seguinte além desta localidade, passou a fazer parte do calendário básico dos Estados do Paraná, Espírito Santo, Santa Catarina e Distrito Federal para menores de 5 anos. Em 1994 foi estendida aos profissionais de saúde do setor privado, bombeiros, policiais, militares, estudantes de medicina, odontologia, enfermagem e bioquímica. Posteriormente, em 1998 ampliou-se a oferta da vacina contra hepatite B para toda a população brasileira

menor de 1 ano de idade, com exceção dos estados da Amazônia Legal, Espírito Santo, Santa Catarina, Paraná e Distrito Federal, onde a oferta passa a ser aos menores de 15 anos de idade. Em 2001, a vacina contra hepatite B tem sua oferta ampliada para menores de 20 anos<sup>31</sup> e, atualmente é disponibilizada para todos os indivíduos menores de 29 anos de idade. Apesar da ampla oferta, inquérito realizado nas 27 capitais e no Distrito Federal, em 2007, revelou que a cobertura com as três doses da vacina no primeiro ano de vida foi 86,7%, abaixo do preconizado. As capitais do Sudeste tendem a obter maiores coberturas do que as do Nordeste e coberturas abaixo da média puderam ser verificadas em capitais de Regiões de alta endemicidade para hepatite B, no caso da Norte. Baseado em dados administrativos do PNI, em 2005, três capitais ficaram acima da meta nacional de 95%<sup>32</sup>.

A relevância da hepatite B como uma doença transmissível com elevado impacto na Região Norte pode ser constatada pelos maiores coeficientes de mortalidade e incrementos lineares anuais observados neste estudo. Além dos fatores citados anteriormente, historicamente esta região é classificada como de alta endemicidade para o HBsAg, fazendo com que essa doença pudesse comparecer frequentemente como causa de morbimortalidade na rotina dos profissionais e serviços de saúde e, portanto, com potencial sensibilização destes no diagnóstico e por que não dizer, com maiores chances de ser mencionada como causa de óbito em documentos oficiais. Outra questão a ser pontuada é a presença, especificamente nessa região, da hepatite Delta, causada por um vírus defectivo que depende do VHB para causar infecção e que é determinante de formas graves de hepatite, inclusive fulminante<sup>33,34</sup>, o que poderia contribuir para os coeficientes de mortalidade mais elevados observados. Dados do sistema de vigilância epidemiológica apontam que a Região Norte deteve 1.671 (76,3%) dos 2.189 casos de hepatite Delta confirmados no Brasil entre 2000 e 2011. Cerca de metade dos casos concentraram-se em indivíduos com menos de 29 anos de idade. Em 2011 foram confirmados 362 casos no país, sendo 279 (77,0%) da Região Norte, principalmente nos estados do Amazonas (84) e Acre (173)<sup>27</sup>.

Ainda sobre a mortalidade na Região Norte, de forma indireta, em um estudo sobre a mortalidade por cirrose em adultos no Brasil em 1989 observou riscos mais

elevados nessa Região sugerindo como etiologia as hepatites virais B e C<sup>35</sup>. Corroborando estes resultados, um estudo sobre a mortalidade de hepatite B entre 2000 e 2008 revelou coeficientes mais elevados na Região Norte do país, bem como mortalidade proporcional maior para o sexo masculino<sup>36</sup>.

Um dos fatores que poderiam estar relacionados ao aumento da mortalidade por hepatites virais B e C no Brasil seria o consumo de álcool que constitui um agravante para a doença hepática crônica. De acordo com o levantamento domiciliar sobre o uso de drogas realizado pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) no ano de 2001, o uso de álcool no Brasil é mais prevalente para o sexo masculino (17,1%) quando comparado ao feminino (5,7%) e a proporção de dependentes é maior nas Regiões Norte e Nordeste com valores acima dos 16%<sup>37,38</sup>. Ainda sobre o uso do álcool, o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) indica que, em 2010, no conjunto da população adulta, o consumo abusivo de bebidas alcoólicas (nos últimos 30 dias) foi de 18,0%, valor este cerca de três vezes maior em homens (26,8%) do que em mulheres (10,6%). Para ambos os sexos esse padrão de consumo destaca-se em faixas etárias mais jovens e declina de forma importante a partir dos 45 anos chegando a 9% entre os homens e 1,8% entre as mulheres acima de 65 anos. Entre os anos de 2006 e 2010 o consumo abusivo de álcool aumentou apenas para as mulheres, passando de 8,2% para 10,6%. Nos homens essa proporção variou entre 26% e 29%<sup>39</sup>.

Deve-se destacar também que a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV) possui papel central na progressão da doença hepática em indivíduos coinfectados com o VHB ou VHC, ampliando o risco de morte, e portanto, se constituindo como uma comorbidade prioritária nos portadores de HIV<sup>19, 40, 41</sup>. No Brasil, um estudo sobre causas de óbito entre pessoas com HIV/Aids entre os anos de 2000 e 2007 trouxe em seus resultados a ocorrência das hepatites virais como uma das causas mais importantes de óbito nesse grupo de indivíduos<sup>42</sup>.

Estima-se que 30% dos indivíduos infectados pelo HIV tenham a coinfecção com o VHB ou VHC, sendo uma das mais importantes comorbidades nessa

população, com significativo impacto na morbidade e mortalidade associadas a doença hepática. Aliam-se a esse problema os efeitos tóxicos para o fígado induzidos pelos medicamentos antirretrovirais, as doenças metabólicas, o aumento da incidência do CHC que contribuem para maior progressão para cirrose, especialmente quando a infecção está subdiagnosticada<sup>43</sup>. Novos tratamentos para hepatite B e C tem aumentado a oportunidade de manejo dessas infecções e prevenido a progressão da doença hepática<sup>44</sup>.

Pelo exposto entende-se que o fenômeno da mortalidade por hepatites virais B e C é complexo e representa um problema prioritário para as políticas de saúde no país. São doenças que acometem um enorme contingente populacional e que, portanto, estão sob risco de desenvolverem complicações resultantes desta condição como a cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. No tocante a hepatite B a imunização comparece como a estratégia mais eficaz para prevenção da infecção e redução da incidência e devem ser perseguidas coberturas vacinais adequadas, minimizando diferenças regionais, com forte atuação entre adolescentes, adultos jovens e grupos de maior vulnerabilidade. Sobre a hepatite C, apesar da principal forma de transmissão ter sido controlada, ou seja, pela triagem sorológica nos bancos de sangue, conseqüentemente proporcionando maior segurança na transfusão de sangue e/ou hemoderivados, um volume crescente de novos diagnósticos continuará ocorrendo. Isso levará ao aumento da demanda de tratamento, serviços especializados e transplantes hepáticos<sup>45</sup>. No mais, não se deve perder de vista o trabalho insistente da prevenção dessas doenças em suas mais variadas facetas, desde a elaboração de campanhas de massa e para grupos de maior vulnerabilidade, produção e distribuição de materiais educativos específicos, capacitação de profissionais de saúde dos serviços para abordagem em todos os ciclos de vida e implementação de estratégias de testagem para população em geral e focalizadas em determinados grupos conhecidos pela elevada prevalência dessas infecções.

Por último, indica-se a necessidade de realização de estudos epidemiológicos que abordem não somente a causa básica de óbito, outrossim utilizem causas associadas de óbitos para estabelecer uma melhor compreensão da real magnitude

da mortalidade relacionada às hepatites virais B e C, bem como da carga de outras doenças a elas relacionadas no Brasil.

#### 4.1.7 Referências

1. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RAA, Barata RB, Rodrigues LC, et al. Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. <http://download.thelancet.com/flatcontentassets/pdfs/brazil/brazilpor3.pdf> (acessado em 15/Jan/2013).
2. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC, et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2004; 9(4):897-908.
3. World Health Organization. Prevention & control of viral hepatitis Infection: framework for global action. WHO/HSE/PED/HIP/GHP 2012.1. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Framework/en/index.html>. (acessado em 15/Out/2012).
4. World Health Organization. Viral hepatitis. Report by the secretariat. [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63/A63\\_15-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_15-en.pdf). (acessado em 15/Out/2012).
5. World Health Organization. *Weekly epidemiological record* 2002; 77: 41–48.
6. Universidade de Pernambuco. Núcleo de Pós-Graduação. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil. Relatório de Pesquisa. [http://www.aids.gov.br/publicacao/2010/estudo\\_de\\_prevalencia\\_de\\_base\\_populacional\\_das\\_infeccoe\\_pelos\\_virus\\_das\\_hepatites\\_b](http://www.aids.gov.br/publicacao/2010/estudo_de_prevalencia_de_base_populacional_das_infeccoe_pelos_virus_das_hepatites_b). (acessado em 02/Maio/2012).

7. Ximenes RAA, Pereira LMMB, Martelli CMT, Merchán-Hamann E, Stein AT, Figueiredo GM, et al. Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. *Cad Saúde Pública* 2010; 26: 1693-1704.
8. Pereira LMMB, Martelli CMT, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, Lima MLC, et al. Population-Based Multicentric Survey of Hepatitis B Infection and Risk Factor Differences among Three Regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 240-247.
9. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28:112–125.
10. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13(17): 2436-2441.
11. Viral Hepatitis. Prevention Board meeting on Public health challenges for controlling HCV infection. [http://www.vhpb.org/files/html/Meetings\\_and\\_publications/Viral\\_Hepatitis\\_Newsletters/vhv11n1.pdf](http://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/Viral_Hepatitis_Newsletters/vhv11n1.pdf) (acessado em 15/Out/2012).
12. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558–67.
13. Segi M. Cancer Mortality for Selected Sites in 24 Countries (1950–57). Department of Public Health. Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan; 1960.
14. Doll R, Payne P, Waterhouse JAH, editors. *Cancer Incidence in Five Continents*. v. I. Geneva: Union Internationale Contre le Cancer; 1966.
15. Pagano M, Gauvreau K. *Princípios de bioestatística*. São Paulo: Editora Cengage Learning; 2011.
16. Medronho RA, et al. *Epidemiologia*. 2. Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

17. Laurenti R, Silveira MH. Causas múltiplas de morte. Rev. Saúde Pública 1972; 6(1): 97-102.
18. França E, Ishitani LH. Uso das causas múltiplas de morte em saúde pública. Informe Epidemiológico do SUS 2001; 10(4):163-175.
19. Pohani G, Zou S, Tepper M. Trends of hepatitis B and hepatitis C mortality in Canada, 1979-1997. Revue Canadienne de Santé Publique 2000; 9(4): 250-254.
20. Méndez-Sánchez N, García-Villegas E, Merino-Zeferino B, Ochoa-Cruz S, Villa AR, Madrigal H, Kobashi-Márgain RA, et al. Liver disease in México and their associated mortality trends from 2000 to 2007: a retrospective study of the nation and the federal states. Annals of Hepatology, 2010; 9(4):428-438.
21. Wise M, Bialek S, Finelli L, Bell BP, Sorvillo F. Changing trends in hepatitis C-Related mortality in the United States, 1995-2004. Hepatology 2008; 47:1128-1135.
22. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil; 2009.
23. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2004: uma análise da situação de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
24. Holford TR. Understanding the effects age, period, and cohort on incidence and mortality rates. Annu. Rev. Publ. Health 1991; 12: 425-57.
25. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. (Acessado em 16/Jan/2013).
26. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 104, de 25 de janeiro de 2011. Diário Oficial da República Federativa do Brasil 2011; 26 de jan.



27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais, ano II, n.1. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

29. Brasil. Lei Federal nº 7.649, de 25 de Janeiro de 1988. Estabelece a obrigatoriedade do cadastramento dos doadores de sangue, bem como a realização de exames laboratoriais no sangue coletado, visando a prevenir a propagação de doenças, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil 1988; 27 de jan.

30. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.376, de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM de 09/08/89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusões de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil 1993; 02 de dez.

31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações 30 anos. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.

32. Luna EJA, Veras MASM, Flannery B, Moraes JC, et al. Household survey of hepatitis B vaccine coverage among Brazilian children. *Vaccine* 2009; 27: 5326–5331.

33. Braga WSM, Brasil LM, Souza RAB, Melo MS, Rosas MDG, Castilho MC, Fonseca JCF. Prevalência da infecção pelos vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite Delta (VHD) em Lábrea, Rio Purus, Estado do Amazonas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 2004; 13(1): 35 – 46.

34. Braga WSM, Brasil LM, Souza RAB, Castilho MC, Fonseca JCF. Ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do Estado do Amazonas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2001; 34(4): 349-355.

35. Lessa, I. Cirrhosis of the liver in Brazil: mortality and productive years of life lost prematurely. *Pan Am J Public Health* 1997; 1(2): 125-132.

36. Tauil MC, Amorim TR, Pereira GFM, Araújo WN. Mortalidade por hepatite viral B no Brasil, 2000-2009. *Cad. Saúde Pública* 2012; 28(3):472-478

37. Carlini EA, Galduroz JCF, Noto AR, Nappo AS. 1º Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país-2001. São Paulo (SP): Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas- CEBRID. Departamento de Psicobiologia / Escola Paulista de Medicina; 2002.

38. Galduróz JCF, Caetano R. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(Supl I):3-6.

39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. VIGITEL Brasil 2010: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

40. Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bévilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *International Journal of Epidemiology* 2005; 34:121–130.

41. Alter M. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *Journal of Hepatology* 2006; 44: S6–S9.

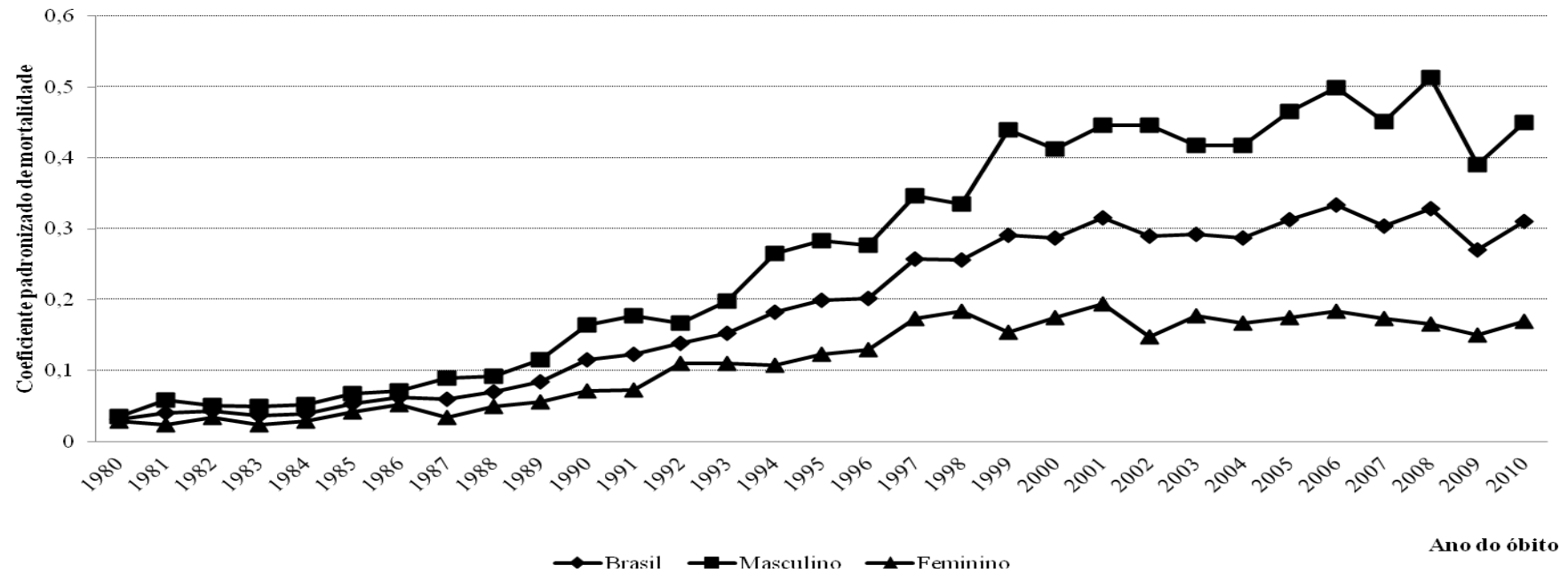
42. Rezende ELLF, Vasconcelos AMN, Pereira MG. Causes of death among people living with HIV/AIDS in Brazil. *J Infect Dis* 2010; 14(6): 558-563.

43. Lacombe k, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012; 61(Suppl 1): i47- i58.

44. Koziel MJ, Peters MG. Viral Hepatitis in HIV Infection. *N Engl J Med* 2007; 356:1445-54.

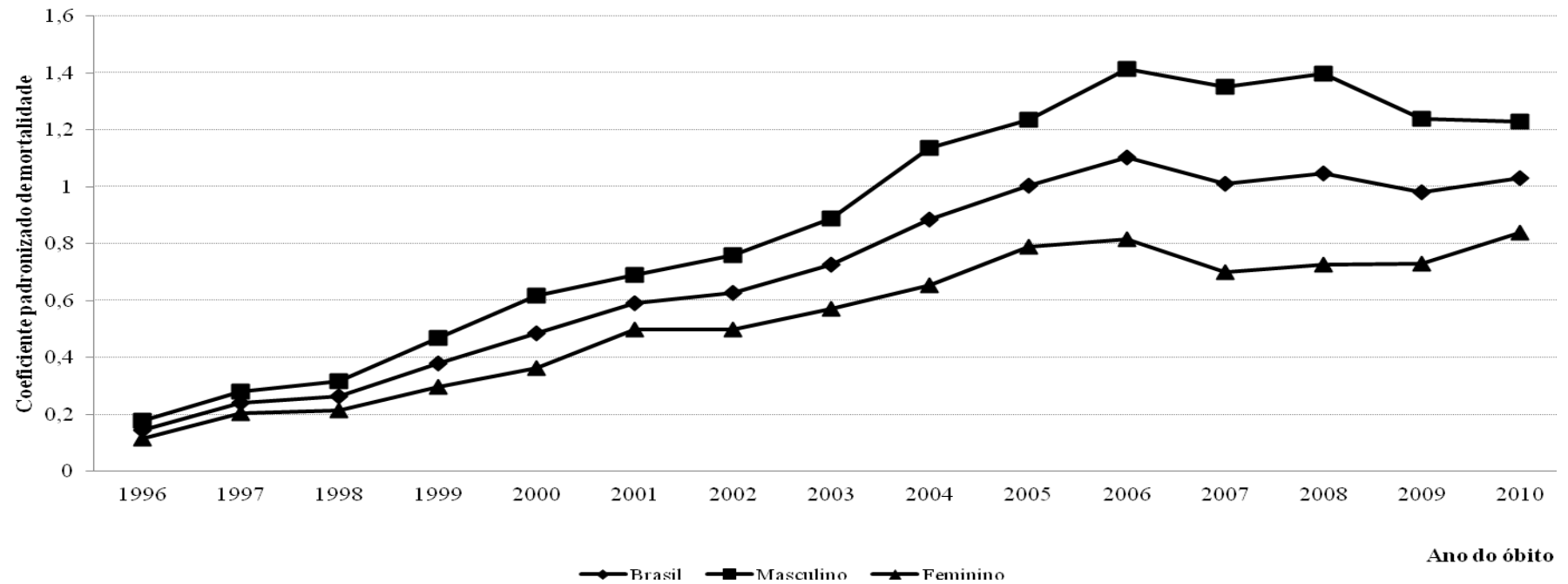
45. Fundação Oswaldo Cruz. A saúde no Brasil em 2030: diretrizes para a prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República; 2012.

**4.1.8 Apêndice (figuras e tabelas) referente ao artigo “Tendência da mortalidade por hepatites virais B e C no Brasil, 1980-2010”.**



	Masculino	Feminino
Modelo	$y = 0,27 + 0,018(x-1995)$	$y = 0,11 + 0,006(x-1995)$
Tendência	Crescente ( $R^2=0,92$ ; $p<0,001$ )	Crescente ( $R^2=0,85$ ; $p<0,001$ )

Figura 1 – Tendência dos coeficientes padronizados de mortalidade (por 100 mil habitantes) por hepatite B, segundo sexo, Brasil, 1980 a 2010.



	Masculino	Feminino
Modelo	$y = 0,88 + 0,093(x-2003)$	$y = 0,53 + 0,052(x-2003)$
Tendência	Crescente ( $R^2=0,90$ ; $p<0,001$ )	Crescente ( $R^2=0,90$ ; $p<0,001$ )

Figura 2 – Tendência dos coeficientes padronizados de mortalidade (por 100 mil habitantes) por hepatite C, segundo sexo, Brasil, 1996 a 2010.

Tabela 1 - Coeficientes de mortalidade (por 100 mil habitantes) brutos, padronizados e específicos por faixa etária por hepatite B. Brasil, 1980 a 2010.

Ano do óbito	Bruto	Padronizado	Específico por faixa etária					
			0 a 39 anos	40 a 49 anos	50 a 59 anos	60 a 69 anos	70 a 79 anos	80 anos e mais
1980-1985	0,03	0,04	0,02	0,05	0,09	0,12	0,15	0,27
1986-1990	0,06	0,08	0,03	0,10	0,16	0,30	0,22	0,26
1991-1995	0,13	0,16	0,05	0,25	0,36	0,52	0,69	0,44
1996-2000	0,22	0,26	0,07	0,35	0,65	0,89	1,18	0,98
2001-2005	0,26	0,30	0,07	0,44	0,82	1,09	1,23	1,16
2006-2010	0,30	0,31	0,07	0,45	0,85	1,04	1,36	1,41

Tabela 2 – Modelos de regressão para os coeficientes de mortalidade por hepatite B, segundo sexo e faixa etária. Brasil, 1980 a 2010.

<b>Sexo</b>	<b>Faixa etária</b>	<b>Modelo</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>p</b>	<b>Tendência</b>
Masculino	0 a 39 anos	$y = 0,07 + 0,003(x-1995)$	0,81	<0,001	Crescente
	40 a 49 anos	$y = 0,42 + 0,029(x-1995)$	0,89	<0,001	Crescente
	50 a 59 anos	$y = 0,73 + 0,056(x-1995)$	0,93	<0,001	Crescente
	60 a 69 anos	$y = 0,91 + 0,063(x-1995)$	0,89	<0,001	Crescente
	70 a 79 anos	$y = 1,04 + 0,072(x-1995)$	0,80	<0,001	Crescente
	80 anos e mais	$y = 0,97 + 0,052(x-1995)$	0,60	<0,001	Crescente
Feminino	0 a 39 anos	$y = 0,04 + 0,001(x-1995)$	0,56	<0,001	Crescente
	40 a 49 anos	$y = 0,12 + 0,007(x-1995)$	0,79	<0,001	Crescente
	50 a 59 anos	$y = 0,24 + 0,014(x-1995)$	0,67	<0,001	Crescente
	60 a 69 anos	$y = 0,41 + 0,021(x-1995)$	0,63	<0,001	Crescente
	70 a 79 anos	$y = 0,58 + 0,038(x-1995)$	0,76	<0,001	Crescente
	80 anos e mais	$y = 0,58 + 0,047(x-1995)$	0,78	<0,001	Crescente



Tabela 3 - Coeficientes padronizados de mortalidade (por 100.000 habitantes) por hepatite B, segundo região e sexo. Brasil, 1980 a 2010.

Sexo	Região	Período					
		1980-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010
Masculino	Norte	0,05	0,17	0,48	0,60	0,84	0,93
	Nordeste	0,02	0,03	0,07	0,16	0,21	0,24
	Sudeste	0,06	0,14	0,26	0,37	0,45	0,45
	Sul	0,07	0,14	0,25	0,58	0,56	0,58
	Centro-Oeste	0,11	0,08	0,24	0,34	0,51	0,56
Feminino	Norte	0,02	0,08	0,27	0,28	0,39	0,40
	Nordeste	0,01	0,02	0,02	0,06	0,07	0,10
	Sudeste	0,04	0,07	0,13	0,18	0,18	0,16
	Sul	0,05	0,05	0,12	0,23	0,24	0,21
	Centro-Oeste	0,02	0,04	0,06	0,18	0,13	0,17

Tabela 4 – Modelos de regressão linear para os coeficientes padronizados de mortalidade por hepatites virais B e C, segundo Região de residência e sexo. Brasil, 1980 a 2010\*.

	Hepatite B				Hepatite C			
	Modelo	R <sup>2</sup>	p	Tendência	Modelo	R <sup>2</sup>	p	Tendência
Região Norte	0,37 + 0,026(x-1995)	0,85	<0,001	Crescente	0,43 + 0,044(x-2003)	0,73	<0,001	Crescente
Masculino	0,50 + 0,037(x-1995)	0,83	<0,001	Crescente	0,60 + 0,064(x-2003)	0,68	<0,001	Crescente
Feminino	0,23 + 0,016(x-1995)	0,72	<0,001	Crescente	0,26 + 0,024(x-2003)	0,59	=0,001	Crescente
Região Nordeste	0,08 + 0,006(x-1995)	0,87	<0,001	Crescente	0,26 + 0,033(x-2003)	0,79	<0,001	Crescente
Masculino	0,12 + 0,009(x-1995)	0,87	<0,001	Crescente	0,37 + 0,047(x-2003)	0,74	<0,001	Crescente
Feminino	0,05 + 0,003(x-1995)	0,76	<0,001	Crescente	0,17 + 0,020(x-2003)	0,79	<0,001	Crescente
Região Sudeste	0,20 + 0,011(x-1995)	0,87	<0,001	Crescente	0,92 + 0,097(x-2003)	0,94	<0,001	Crescente
Masculino	0,28 + 0,017(x-1995)	0,88	<0,001	Crescente	1,14 + 0,123(x-2003)	0,92	<0,001	Crescente
Feminino	0,12 + 0,006(x-1995)	0,74	<0,001	Crescente	0,71 + 0,074(x-2003)	0,92	<0,001	Crescente
Região Sul	0,25 + 0,015(x-1995)	0,83	<0,001	Crescente	1,05 + 0,095(x-2003)	0,95	<0,001	Crescente
Masculino	0,35 + 0,023(x-1995)	0,82	<0,001	Crescente	1,27 + 0,119(x-2003)	0,94	<0,001	Crescente
Feminino	0,15 + 0,008(x-1995)	0,68	<0,001	Crescente	0,84 + 0,072(x-2003)	0,92	<0,001	Crescente
Região Centro-Oeste	0,20 + 0,013(x-1995)	0,80	<0,001	Crescente	0,37 + 0,043(x-2003)	0,75	<0,001	Crescente
Masculino	0,30 + 0,020(x-1995)	0,75	<0,001	Crescente	0,49 + 0,060(x-2003)	0,77	<0,001	Crescente
Feminino	0,10 + 0,006(x-1995)	0,53	<0,001	Crescente	0,26 + 0,026(x-2003)	0,60	=0,001	Crescente

\* Para hepatite C os óbitos correspondem ao período de 1996 a 2010.

Tabela 5 - Coeficientes de mortalidade (por 100 mil habitantes) brutos, padronizados e específicos por faixa etária por hepatite C. Brasil, 1996 a 2010.

Ano do óbito	Bruto	Padronizado	Específico por faixa etária					
			0 a 39 anos	40 a 49 anos	50 a 59 anos	60 a 69 anos	70 a 79 anos	80 anos e mais
1996	0,11	0,14	0,01	0,19	0,41	0,58	0,94	0,62
1997	0,19	0,24	0,02	0,31	0,68	0,97	1,59	1,22
1998	0,20	0,26	0,02	0,30	0,82	1,26	1,42	0,81
1999	0,29	0,38	0,03	0,57	0,92	1,82	1,97	2,06
2000	0,41	0,49	0,03	0,79	1,43	2,05	2,48	2,02
2001	0,49	0,59	0,04	0,82	1,73	2,71	3,49	1,67
2002	0,53	0,63	0,05	1,01	1,92	2,19	3,85	2,72
2003	0,60	0,73	0,05	1,11	2,33	3,09	3,55	2,75
2004	0,73	0,89	0,05	1,20	2,91	3,93	4,48	3,50
2005	0,83	1,01	0,05	1,45	3,34	4,21	5,35	4,04
2006	0,91	1,10	0,07	1,43	3,96	4,42	5,72	4,50
2007	0,95	1,01	0,07	1,42	3,24	4,26	5,40	4,15
2008	1,00	1,05	0,07	1,31	3,70	4,56	5,02	3,67
2009	0,98	0,98	0,06	1,33	3,28	4,68	5,29	3,01
2010	1,03	1,03	0,06	1,16	3,43	4,64	5,01	4,22

Tabela 6 – Modelos de regressão para os coeficientes de mortalidade por hepatite C, segundo sexo e faixa etária. Brasil, 1996 a 2010.

<b>Sexo</b>	<b>Faixa etária</b>	<b>Modelo</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>p</b>	<b>Tendência</b>
Masculino	0 a 39 anos	$y = 0,07 + 0,006(x-2003)$	0,78	<0,001	Crescente
	40 a 49 anos	$y = 1,60 + 0,152(x-2003)$	0,79	<0,001	Crescente
	50 a 59 anos	$y = 3,18 + 0,397(x-2003)$	0,92	<0,001	Crescente
	60 a 69 anos	$y = 3,19 + 0,357(x-2003)$	0,92	<0,001	Crescente
	70 a 79 anos	$y = 3,69 + 0,345(x-2003)$	0,89	<0,001	Crescente
	80 anos e mais	$y = 2,93 + 0,218(x-2003)$	0,60	0,001	Crescente
Feminino	0 a 39 anos	$y = 0,03 + 0,002(x-2003)$	0,75	<0,001	Crescente
	40 a 49 anos	$y = 0,35 + 0,029(x-2003)$	0,69	<0,001	Crescente
	50 a 59 anos	$y = 1,48 + 0,132(x-2003)$	0,78	<0,001	Crescente
	60 a 69 anos	$y = 2,88 + 0,283(x-2003)$	0,91	<0,001	Crescente
	70 a 79 anos	$y = 3,72 + 0,345(x-2003)$	0,84	<0,001	Crescente
	80 anos e mais	$y = 2,59 + 0,280(x-2003)$	0,82	<0,001	Crescente

Tabela 7 - Coeficientes padronizados de mortalidade (por 100.000 habitantes) por hepatite C, segundo região e sexo. Brasil, 1996 a 2010.

Sexo	Região	Ano														
		1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Masculino	Norte	0,07	0,10	0,12	0,13	0,26	0,30	0,28	0,29	0,52	0,62	0,68	0,76	0,60	0,70	0,72
	Nordeste	0,01	0,06	0,08	0,11	0,16	0,18	0,18	0,22	0,36	0,44	0,58	0,52	0,52	0,52	0,45
	Sudeste	0,19	0,28	0,32	0,48	0,68	0,78	0,93	1,02	1,27	1,45	1,46	1,75	1,79	1,64	1,70
	Sul	0,26	0,46	0,46	0,64	0,95	0,88	1,01	1,21	1,34	1,14	1,67	1,64	1,95	1,93	1,99
	Centro-Oeste	0,06	0,07	0,09	0,21	0,17	0,34	0,23	0,36	0,43	0,54	0,73	0,54	0,78	0,93	0,59
Feminino	Norte	0,05	0,05	0,00	0,07	0,11	0,11	0,20	0,22	0,26	0,21	0,24	0,13	0,29	0,26	0,39
	Nordeste	0,01	0,04	0,02	0,05	0,08	0,12	0,13	0,14	0,20	0,26	0,20	0,22	0,24	0,22	0,25
	Sudeste	0,13	0,20	0,25	0,32	0,46	0,63	0,62	0,67	0,80	1,00	1,00	1,01	1,03	1,06	1,23
	Sul	0,22	0,41	0,32	0,50	0,53	0,63	0,76	0,88	0,89	0,96	1,17	1,09	1,21	1,21	1,34
	Centro-Oeste	0,02	0,06	0,09	0,09	0,12	0,23	0,10	0,19	0,14	0,23	0,42	0,35	0,29	0,34	0,34

## 4.2 MORTALIDADE POR NEOPLASIA MALIGNA DO FÍGADO E VIAS BILIARES INTRA-HEPÁTICAS NO BRASIL, 1980 A 2010.

### 4.2.1 Resumo

O objetivo deste trabalho foi analisar a tendência da mortalidade por neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas no Brasil, entre 1980 e 2010. Trata-se de um estudo de séries temporais com dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade. Coeficientes de mortalidade brutos, padronizados, específicos por idade por região de residência e sexo foram calculados e as tendências analisadas utilizando modelos de regressão polinomial. Tendência crescente da mortalidade foi observada no Brasil, para ambos os sexos. O coeficiente médio de mortalidade para o país foi de 3,59 óbitos por 100.000 habitantes com aumento linear anual de 0,020 ( $R^2=0,588$ ;  $p<0,001$ ), sendo para o sexo masculino de 4,20 óbitos por 100 mil homens com aumento linear de 0,044 ( $R^2=0,81$ ;  $p<0,001$ ) ao ano e, para o sexo feminino, de 2,98 por 100 mil mulheres, com aumento de 0,0194 ( $R^2=0,35$ ;  $p=0,008$ ) ao ano. Discutem-se possíveis causas desse aumento bem como viéses de informação.

Palavras-chave: neoplasias, mortalidade, carcinoma hepatocelular, Brasil.

#### 4.2.2 Abstract

##### **Mortality due to liver and intra-hepatic biliary ducts malignant neoplasms in Brazil. 1980 - 2010.**

Our objective was to analyze trends in mortality due to liver and intra-hepatic biliary ducts malignant neoplasm in Brazil between 1980 and 2010. This is a temporal series study using data provided by the Brazilian Information System of Mortality. We calculated mortality rates both crude and standardized, specific by age, residence region and sex. Trends were analyzed using polynomial regression models. For both male and female, it was observed an increasing trend in mortality in Brazil. Overall mean mortality was 3,59 with linear increase of 0,020 ( $R^2=0,588$  e  $p<0,001$ ); for males it was 4,20 deaths per 100.000 inhabitants with a linear annual increase of 0,044 ( $R^2=0,81$ ;  $p<0,001$ ) and, for females, 2,98 per 100.000 inhabitants with a linear annual increase of 0,0194 ( $R^2=0,35$ ;  $p=0,008$ ). We discuss possible explanations for this increase, as well as information bias.

Keywords: neoplasm mortality, hepatocellular carcinoma, liver cancer, Brazil.

### 4.2.3 Introdução

As neoplasias malignas do fígado e das vias biliares intra-hepáticas representam, em conjunto, a terceira causa de óbito por câncer no mundo, ocupando a quinta posição entre os tipos mais comuns nos indivíduos do sexo masculino e a sétima posição nos do sexo feminino. A maioria dos casos (cerca de 85%) ocorrem nos países em desenvolvimento, particularmente no sexo masculino e em determinadas regiões da África Subsaariana e do sudeste da Ásia. Estimou-se para o ano de 2008, a ocorrência de quase 694 mil óbitos no mundo em decorrência dessas neoplasias, sendo 477 mil em homens e 217 mil em mulheres<sup>1</sup>.

No Brasil, entre os anos de 1979 e 2008, o câncer de fígado esteve na sétima posição entre as causas de óbito por câncer entre as mulheres ao passo em que, nos homens, ele passou da oitava colocação no período de 1979 a 1983 para a sexta entre 2004 a 2008<sup>2</sup>. Nos anos subsequentes, 2009 e 2010, o número de óbitos registrados foi de 7.580 e 7.721, o que representou 4,4% e 4,3% dos óbitos entre todas as neoplasias malignas<sup>3</sup>.

Embora com distribuição variável no mundo, nas populações com elevada ocorrência deste tipo de câncer, os principais fatores de risco são a infecção crônica pelo Vírus da Hepatite B (HBV) e a exposição à aflatoxina B1. De outro modo, em locais onde se evidencia baixa ocorrência, especialmente nos países desenvolvidos, o consumo de álcool e a infecção pelo Vírus da Hepatite C (HCV) compõem como fatores de risco mais importantes<sup>4</sup>.

A prevalência dos fatores de risco no Brasil é variável. Os resultados de um estudo de base populacional realizado no conjunto das capitais brasileiras (população de 20 a 69 anos) classificam o país como de baixa endemicidade para as hepatites virais dos tipos B e C, com prevalências estimadas em 0,6% e 1,6%, respectivamente<sup>5,6,7</sup>. Quanto ao uso do álcool, 18% da população adulta brasileira apresenta consumo abusivo, sendo este mais elevado para o sexo masculino, em jovens e indivíduos com maior escolaridade<sup>8</sup>.



As condições climáticas no Brasil favorecem, em grande medida, o crescimento de fungos produtores de micotoxinas, dentre as quais se destacam as aflatoxinas<sup>9</sup>. Devido aos seus efeitos carcinogênicos, a exposição humana a tais substâncias representa um fator importante a ser considerado na etiologia do câncer hepático. Há evidências de contaminação dos alimentos no país, especialmente o milho em grão, o amendoim e seus derivados, a castanha-do-pará, o leite, entre outros<sup>9,10,11,12</sup>.

Dentre as estratégias de prevenção e controle disponíveis citam-se a vacinação contra a hepatite B, a triagem sorológica para as hepatites virais nos doadores de sangue, o diagnóstico precoce e o tratamento dos portadores de hepatites virais crônicas, a triagem do câncer de fígado em grupos vulneráveis utilizando a alfa-fetoproteína sérica e marcadores virais, a ultrassonografia e outras técnicas radiológicas e, também, as legislações para o controle de micotoxinas em alimentos de origem animal e vegetal.

Face ao exposto, o objetivo deste trabalho foi analisar a tendência temporal da mortalidade por neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas no Brasil, compreendendo o período de 1980 a 2010.

#### 4.2.4 Métodos

Realizou-se uma análise de séries temporais cuja unidade de observação foi constituída pelos óbitos por neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas ocorridos no Brasil entre os anos de 1980 a 2010. Os dados foram obtidos a partir dos arquivos de declarações de óbito não nominais provenientes do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e que constam disponíveis no sítio da internet do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS. Disponível em: [http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10\\_indice.htm](http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm)). Foi realizado o *download* dos arquivos de cada Unidade Federada, referente aos óbitos não fetais ocorridos em cada ano (1980 a 2010). Em seguida, reuniram-se os arquivos utilizando o programa PASW 18.0 (IBM, Nova York, Estados Unidos) conformando uma única base de dados, a partir da qual, selecionaram-se as variáveis de interesse.

. Os códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID) utilizados referiram-se à causa básica de óbito, na nona revisão 155 e, na décima, C22. Para o cálculo dos coeficientes de mortalidade utilizou-se como denominador as estimativas populacionais anuais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), por sexo, idade e região de residência. Foram constituídos seis grupos etários para a análise, a saber: 0 a 39 anos, 40 a 49 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos, 70 a 79 anos e 80 e mais anos.

Coeficientes brutos de mortalidade por 100 mil habitantes foram calculados e, posteriormente, padronizados pelo método direto utilizando a população mundial proposta por Segi (1960)<sup>13</sup> e modificada por Doll (1966)<sup>14</sup>. Coeficientes específicos de mortalidade por sexo, faixa etária e região de residência foram calculados, bem como a mortalidade proporcional por neoplasia de fígado e vias biliares intra-hepáticas entre todos os óbitos ocorridos no período. Exibe-se a série temporal agrupada em um primeiro período abrangendo seis anos, seguida de mais cinco

quinquênios, dispostos do seguinte modo: 1980 a 1985, 1986 a 1990, 1991 a 1995, 1996 a 2000, 2001 a 2005 e 2006 a 2010.

Para explorar a tendência de mortalidade empregou-se a técnica de regressão linear simples, com a qual se avaliou a tendência da razão dos coeficientes de mortalidade entre os sexos masculino e feminino e a mortalidade proporcional. Para as tendências entre as faixas etárias empregaram-se modelos de regressão polinomial<sup>15</sup>. Iniciou-se o estudo de regressão a partir da construção de gráficos de dispersão dos pontos, considerando como variável dependente (y), o coeficiente de mortalidade e como variável independente (x), a variável ano centralizada pelo ponto médio do período (x-1995). Daí em diante, modelos de regressão linear simples, de segundo e terceiro graus foram testados. A eleição do modelo mais adequado seguiu os critérios de melhor ajuste do coeficiente de determinação ( $R^2$ ), da análise dos resíduos e da significância estatística do modelo (considerando o nível de significância de 5%) e quando estas se assemelharam, decidiu-se pelo modelo mais simples.

Para o cálculo das taxas de mortalidade foi utilizado o programa Excel<sup>®</sup> 2007 e para as análises de tendência o PASW 18.0 (IBM, Nova York, Estados Unidos). O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília sob o número 23.036 de 10/04/2012.

#### 4.2.5 Resultados

Ocorreram 139.530 óbitos por neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas no Brasil, entre os anos de 1980 a 2010. Destaca-se que 65,8% (91.769) destes foram classificados como neoplasia maligna do fígado não especificada e 21,0% (29.378) como carcinoma hepatocelular. Segundo o gênero, 54,5% (76.045) dos óbitos pertenciam ao sexo masculino e 84,7% (118.156) ocorreram em indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos. No sexo masculino a maior proporção de óbitos (27,9%) ocorreu na faixa etária entre 60 e 69 anos enquanto que no sexo feminino a maior proporção (26,7%) concentrou-se na faixa etária entre 70 e 79 anos. A mortalidade proporcional por neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas exibiu tendência de crescimento ( $R^2 = 0,94$ ;  $p < 0,001$ ), variando de 0,36% a 0,69%, entre 1980 e 2010.

Na figura 1 pode-se observar uma tendência crescente da mortalidade por neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas no Brasil, mas com diferenças entre os sexos. O coeficiente médio para o país foi de 3,59 com aumento linear anual de 0,020 ( $R^2=0,588$ ;  $p < 0,001$ ), enquanto que, para o sexo masculino, os coeficientes padronizados de mortalidade foram mais elevados, em toda série histórica, registrando um coeficiente médio de 4,20 óbitos por 100 mil homens com aumento linear de 0,044 ao ano. Para o sexo feminino, o coeficiente médio de mortalidade foi de 2,98 por 100 mil mulheres, com aumento linear de 0,0194 ao ano. A razão entre os coeficientes de mortalidade padronizados masculino e feminino foi, em média, 1,4 com aumento linear de 0,014 ao ano ( $R^2 = 0,88$ ;  $p < 0,001$ ).

Na Tabela 1 observa-se que os coeficientes de mortalidade específicos por idade aumentaram com a progressão das faixas etárias e são ainda mais pronunciados para indivíduos com idade superior a 50 anos. Considerando o primeiro e o último período, houve discreta queda dos coeficientes de mortalidade para as faixas etárias de 0 a 39 anos (-4,35%) e 40 e 49 anos (-6,64%) e aumento

nas demais, especialmente aquela representada por 80 anos e mais, cujo aumento foi cerca de 27,0%.

De acordo com a Tabela 2, as Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste foram as que exibiram crescimento percentual no coeficiente de mortalidade comparando-se o período de 1980-1985 e 2006-2010, e, dentre essas, a Nordeste obteve a maior variação com aumento de 96,42%, enquanto Norte e Nordeste tiveram aumento dos coeficientes igual a 21,97% e 15,19%, respectivamente. Em contrapartida, uma ligeira redução percentual nos coeficientes de mortalidade se deu nas Regiões Sudeste (-6,83%) e Sul e (-1,33%). Com relação ao sexo masculino, os coeficientes de mortalidade aumentaram em todas as Regiões, com maior intensidade na Nordeste (126,51%) e menor na Sudeste (6,24%) e, nas demais, o aumento foi em média 25% nos coeficientes do primeiro e último período. No sexo feminino, os incrementos nos coeficientes ocorreram nas Regiões Norte (18,85%), Nordeste (71,93%) e Centro-Oeste (0,91%) e decréscimo se deu nas Regiões Sudeste (-19,87%) e Sul (-22,70%).

Quanto à tendência de mortalidade por sexo segundo faixas etárias (Tabela 3), observou-se que para ambos os sexos com idade entre 0 e 39 anos ela foi estável ao longo de período. Notou-se tendência decrescente dos coeficientes apenas no sexo feminino nas faixas etárias de 40 a 49 anos e 50 a 59 anos e, a partir dessas, houve tendência de crescimento significativo. No sexo masculino, à exceção da faixa etária de 0 a 39 anos, todas exibiram tendência de crescimento significativo dos coeficientes de mortalidade por neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas.

#### 4.2.6 Discussão

A tendência de mortalidade por neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas no Brasil foi crescente ao longo das últimas três décadas, para ambos os sexos. Contudo, tanto o coeficiente médio de mortalidade padronizado quanto o aumento linear anual foram mais pronunciados para o sexo masculino, em todo tempo. Os mais elevados coeficientes específicos de mortalidade predominaram na faixa etária igual ou superior a 50 anos. Comparando-se os períodos de 1980-1985 e 2006-2010, à exceção das Regiões Sudeste e Sul, as demais apresentaram aumento de seus coeficientes de mortalidade, especialmente a Nordeste. Esse mesmo padrão foi observado para o sexo feminino, enquanto para o masculino houve aumento em todas as regiões.

Dentre as medidas de ocorrência nos estudos com neoplasias malignas, a incidência reflete de forma direta as exposições carcinogênicas na população, sendo a mortalidade consequência desta, bem como de seu prognóstico<sup>16</sup>. Embora a incidência seja, teoricamente, uma medida de risco mais robusta, o uso de informações sobre a mortalidade pode dar uma dimensão aproximada da incidência, principalmente neste caso em que a razão mortalidade/incidência para as neoplasias de fígado e vias biliares intra-hepáticas é igual a 0,96<sup>1,17</sup>.

Os maiores coeficientes de mortalidade no sexo masculino são corroborados por diversos estudos sobre o padrão de ocorrência do câncer de fígado<sup>1,2,4,18,19,20,21</sup>. De modo geral, em todo mundo, a incidência deste tipo de câncer obtida por meio de registros de câncer é mais elevada para os homens, fato este que ocorre mais acentuadamente em países considerados de baixa incidência, como é o caso do Brasil<sup>2,4</sup>. Além disso, nos países em desenvolvimento, a prevalência de neoplasias malignas, como um todo, é cerca de 25% maior em mulheres, revelando o predomínio de tipos de câncer com pior sobrevida no sexo masculino, a exemplo do de fígado, esôfago e estômago em homens<sup>18</sup>.

Os mais elevados coeficientes de mortalidade observados nos idosos podem ser explicados pelas profundas mudanças no padrão de mortalidade entre os grupos de idade. No período compreendido entre os anos de 1980 e 2001, registrou-se um aumento de 87% nos óbitos em indivíduos acima de 60 anos<sup>22</sup> e, nestes, os óbitos relacionados às neoplasias vêm incidindo mais fortemente devido a maior participação desse grupo etário na estrutura populacional, aliada ao aumento da expectativa de vida<sup>23</sup>. Isso também poderia influenciar a maior variação positiva nos coeficientes de mortalidade observada nas faixas etárias mais velhas. Não obstante, vale ressaltar que a maior proporção de causas de óbitos mal definidas no período de 1980 a 2001 encontrava-se justamente na faixa etária acima dos 60 anos<sup>22</sup>. A redução dessa proporção poderia contribuir para o aumento dos coeficientes de mortalidade por câncer de fígado observado neste grupo populacional.

Ainda sobre o fenômeno das causas de óbito mal definidas no país, uma importante redução vem se materializando desde a década de 80, particularmente nas regiões Norte e Nordeste. Nestas regiões, no ano de 1980, a mortalidade proporcional por causas mal definidas representava 75% e no ano de 2000, este percentual reduziu-se para 50%<sup>22</sup>. Em progressiva redução, em 2005, essa proporção na Região Nordeste chegou a 17,2%, valor este similar ao da Região Norte e próximo da média nacional de 10,4%<sup>23</sup>. Esta redução traduz uma sensível melhoria da qualidade das informações sobre mortalidade no Brasil, do diagnóstico e codificação das causas de óbito, especialmente nessas regiões. Obedecendo a um padrão diferente, nas Regiões Sudeste e Sul, evidencia-se uma melhor captação e qualidade das informações sobre mortalidade, enquanto na Região Centro-oeste verifica-se um patamar intermediário<sup>22</sup>. As razões supracitadas poderiam justificar os maiores incrementos percentuais observados neste estudo para o coeficiente de mortalidade da Região Nordeste, tomando-se os períodos de 1980-1985 e 2006-2010, quando comparado às demais regiões do país.

Diversos estudos sobre a tendência de neoplasias no Brasil<sup>19,24,25</sup> chamam a atenção para padrões de ocorrência marcadamente regionais, com elevados coeficientes de mortalidade em localidades com maior desenvolvimento socioeconômico e redes de atenção à saúde melhor estruturadas, a exemplo das Regiões Sudeste e Sul. Com isso, os elevados coeficientes podem refletir a real

ocorrência ou resultar do melhor registro ou notificação dos dados. Isso fortaleceria a hipótese de um padrão real de redução do coeficiente de mortalidade por câncer de fígado na Região Sudeste e Sul, ressaltando-se a diferença entre os sexos, com declínio dos coeficientes para o feminino, evento este restrito às Regiões mencionadas e, aumento para o masculino, notório em todas as regiões.

Diferentemente de outros estudos que atribuem o aumento dos casos de câncer de fígado ao aumento da frequência de óbitos por carcinoma hepatocelular ou colangiocarcinoma<sup>4,26</sup>, é difícil avaliar se o incremento dos coeficientes de mortalidade no Brasil também se deve a esse fato, pois a maioria dos óbitos na série histórica analisada tem sido codificado como neoplasia maligna do fígado não especificada. Apesar do aumento global do diagnóstico e identificação desses tumores no Brasil, parece persistirem dificuldades inerentes à especificação dos mesmos à luz da CID-10. Como nesta análise foram incluídas todas as categorias, não separando os tipos primários ou secundários, muitos desses tumores (65,8%, nesta casuística) poderiam ser metástases de outros sítios de câncer, que, por conseguinte, possuem distintos fatores de risco ou, até mesmo, ser câncer primário de fígado subdiagnosticado. Resta apontar que a proporção de erros na classificação dos diversos tipos de neoplasias varia conforme o tipo, sendo maior em neoplasias de difícil diagnóstico, dentre as quais se incluem o câncer primário de fígado.<sup>27</sup>

Por assim ser, a exposição de argumentos que expliquem tais variações na mortalidade com base em mudanças na prevalência dos fatores de risco para o câncer de fígado no Brasil deve ser cautelosa. Dentre aqueles reconhecidamente importantes, destaca-se a ocorrência das infecções pelos vírus HBV e HCV, o consumo de álcool e a cirrose hepática. Tais fatores foram evidenciados por pesquisas que estudaram o câncer primário de fígado (carcinoma hepatocelular) realizados em amostras de conveniência de Centros de Referência no Brasil, em dois momentos distintos, 1997 e 2009<sup>28,29</sup>.

Em relação à hepatite B, a Região Norte do país possui classificação de alta endemicidade com prevalência do antígeno de superfície do HBV (HBsAg) superior a 8,0% e as demais como de intermediária. Para hepatite C, a classificação sugere endemicidade intermediária com prevalência de anti-HCV na população entre 2,5%



e 10,0%<sup>30</sup>. Entretanto, dados mais recentes obtidos por meio de inquérito populacional realizado no conjunto das capitais do Brasil entre 2005 e 2009 revelou que o padrão de endemicidade para as hepatites virais B e C é baixo, com soroprevalência do HBsAg de 0,37% (IC 95% 0,25%-0,50%) e de anti-HCV, 1,4% (IC95% 1,1-1,6)<sup>5,6,7</sup>.

Considerando as estimativas de prevalência para as hepatites B e C no país podem-se constatar mudanças no padrão epidemiológico no conjunto das capitais, evidenciando uma redução dessas infecções. Apesar disso, um número importante de indivíduos encontram-se cronicamente infectados e sob risco de desenvolver cirrose e/ou câncer hepático, em especial, indivíduos mais velhos, do sexo masculino, de condições socioeconômicas desfavoráveis<sup>5,6,7</sup>. Somando-se a este fato, as informações do Sistema de Informação de Agravos de Notificação mostram um aumento progressivo da detecção de casos pelo sistema de vigilância epidemiológica, em sua maioria indivíduos do sexo masculino e na faixa etária superior a 30 anos que pode estar relacionada à ampliação da oferta de testes diagnósticos nos serviços de saúde ou até mesmo ser resultado da melhoria da captação de casos<sup>31</sup>.

Dado que as hepatites virais crônicas constituem fatores de risco para o câncer de fígado, as medidas de prevenção e controle a elas direcionadas têm efeitos sobre a mortalidade por esse tipo de neoplasia. Dentre as medidas de controle empreendidas no Brasil, a triagem nos bancos de sangue para os marcadores sorológicos da hepatite B foi instituída em 1988<sup>32</sup> e, posteriormente, em 1993, para hepatite C<sup>33</sup> o que ampliou a segurança da transfusão de sangue e hemoderivados em relação à possível transmissão por essa via.

No ano de 1992 a OMS lançou recomendações para que os países incluíssem a vacinação contra hepatite B em seus programas de imunização<sup>34</sup>. O Brasil a instituiu em 1991 na Amazônia Legal, para menores de um ano de idade<sup>35</sup> e, desde então, vem ampliando gradualmente o acesso a vacina para faixas etárias e grupos específicos de forma que, atualmente, é disponibilizada para todos os indivíduos menores de 29 anos de idade.

Além das hepatites virais, a cirrose constitui um fator de risco para neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas. Em um estudo sobre a mortalidade por cirrose em adultos no Brasil em 1989, observou-se que a maioria dos óbitos ocorreu nos homens (80,4%), cujo risco de morte foi 4,5 vezes maior em relação às mulheres. Dentre as Regiões, riscos mais elevados localizaram-se nas Regiões Sudeste e Norte. Nesta última sugeriu-se como etiologia as hepatites virais B e C<sup>36</sup>. Corroborando estes resultados, um estudo sobre a mortalidade de hepatite B entre 2000 e 2008 revelou coeficientes mais elevados na Região Norte do país, bem como mortalidade proporcional maior para o sexo masculino<sup>37</sup>.

Em relação ao uso de álcool, estima-se que a dependência do álcool atinja 11,2% dos brasileiros que vivem nas 107 maiores cidades do país, segundo levantamento domiciliar sobre o uso de drogas realizado pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) em 2001. Nesta pesquisa ressaltaram-se diferenças entre os sexos, com maior prevalência para o masculino (17,1%) quando comparado ao feminino (5,7%). Não obstante, a prevalência de dependentes foi maior nas Regiões Norte e Nordeste com porcentagens acima dos 16%<sup>38,39</sup>.

Desde 2006 é realizado no Brasil a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), implantado em todas as capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal. Dados desse sistema indicam que no conjunto da população adulta das 27 cidades estudadas no ano de 2010, o consumo abusivo de bebidas alcoólicas foi de 18,0%, valor este cerca de três vezes maior em homens (26,8%) do que em mulheres (10,6%). Entre os anos de 2006 e 2010 o consumo abusivo de álcool aumentou entre as mulheres, passando de 8,2% para 10,6%. Nos homens essa proporção variou entre 26% e 29%<sup>8</sup>.

Sobre a contribuição das aflatoxinas para o desenvolvimento de câncer de fígado são bem documentados seus efeitos na etiologia deste<sup>9,12</sup>. É crescente o número de publicações dedicadas ao estudo da ocorrência dessas substâncias no país, focalizando, principalmente a contaminação alimentar e de rações animais<sup>11</sup> em detrimento das exposições humanas e suas consequências. Encontram-se no país alimentos de origem animal e vegetal com importantes concentrações de

aflatoxinas, dos quais se destacam o milho em grão, o amendoim, a castanha-do-pará (extraída na Região Norte do país e que abastece o mercado interno), o leite e muitos outros<sup>9,10,11,12</sup>. O Programa Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento que tem o objetivo de inspecionar e fiscalizar alimentos de origem vegetal e animal, bem como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabelecem limites máximos que variam entre 0,5 e 20µg/Kg para aflatoxinas em alimentos e produtos a serem ofertados ao consumidor<sup>40,41</sup>.

Face ao exposto há argumentos que sustentem a hipótese de que existem condições favoráveis ao aumento da mortalidade, além da melhoria da qualidade da informação, por neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas, principalmente para os indivíduos do sexo masculino. O elevado número de indivíduos infectados pelo VHB e VHC, o maior consumo de álcool, bem como maior acometimento pela cirrose hepática contribuem em grande medida para o referido aumento. Dada a complexidade dos fatores associados à ocorrência desse tipo de neoplasia maligna, estudos de caráter etiológico devem ser implementados no país para avaliar a contribuição desses fatores à mortalidade, particularmente no tocante às aflatoxinas. No mais, pesquisas sobre o impacto das medidas de prevenção e controle são fundamentais para ampliar a efetividade dos programas para detecção precoce. Estratégias de aumento e manutenção de elevadas coberturas vacinais contra a hepatite B para os grupos indicados, melhoria do acesso à triagem sorológica para as hepatites B e C, diagnóstico precoce e implementação do tratamento evitando a progressão para cirrose e o carcinoma hepatocelular, triagem de indivíduos sob maior risco e estímulo à redução do consumo de álcool devem ser tomados como bases para a efetividade de um programa de prevenção e controle. Além do mais, a melhoria da codificação das causas de óbito, particularmente, a especificação do tipo de câncer de fígado dentre as subcategorias da CID-10 favoreceria a melhor compreensão da epidemiologia dessa doença e os determinantes a ela relacionados.

#### 4.2.7 Referências

1. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/>. (acessado em 02/Maio/2012).
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Atlas de mortalidade por câncer. <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/prepararModelo00.action>. (acessado em 30/Abr/2012).
3. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. (Acessado em 16/Nov/2012).
4. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni Jr JF. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001; 94:290–296.
5. Universidade de Pernambuco. Núcleo de Pós-Graduação. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil. Relatório de Pesquisa. [http://www.aids.gov.br/publicacao/2010/estudo\\_de\\_prevalencia\\_de\\_base\\_populacional\\_das\\_infeccoe\\_pelos\\_virus\\_das\\_hepatites\\_b](http://www.aids.gov.br/publicacao/2010/estudo_de_prevalencia_de_base_populacional_das_infeccoe_pelos_virus_das_hepatites_b). (acessado em 02/Maio/2012).
6. Ximenes RAA, Pereira LMMB, Martelli CMT, Merchán-Hamann E, Stein AT, Figueiredo GM, et al. Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. *Cad Saúde Pública* 2010; 26: 1693-1704.
7. Pereira LMMB, Martelli CMT, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, Lima MLC, et al. Population-Based Multicentric Survey of Hepatitis B Infection and Risk Factor Differences among Three Regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 240-247.

8. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. VIGITEL Brasil 2010: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

9. Maziero MT, Bersot LS. Micotoxinas em alimentos produzidos no Brasil. *Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais* 2010; 12: 89-99.

10. Caldas ED, Silva SC, Oliveira JN. Aflatoxinas e ocratoxina A em alimentos e riscos para a saúde humana. *Rev Saúde Pública* 2002; 36: 319-23.

11. Rodríguez-Amaya DB, Sabino M. Mycotoxin research in Brazil: the last decade in review. *Brazilian Journal of Microbiology* 2002; 33:1-11.

12. Oliveira CAF, Germano PML. Aflatoxinas: conceitos sobre mecanismos de toxicidade e seu envolvimento na etiologia do câncer hepático celular. *Rev Saúde Pública* 1997; 31: 417-24.

13. Segi M. Cancer Mortality for Selected Sites in 24 Countries (1950–57). Department of Public Health. Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan; 1960.

14. Doll R, Payne P, Waterhouse JAH, editors. Cancer Incidence in Five Continents. v. I. Geneva: Union Internationale Contre le Cancer; 1966.

15. Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Rev bras epidemiol* 2001; 4: 145-152.

16. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Saúde Brasil 2008: 20 anos do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Manual de rotinas e procedimentos para registros de câncer de base populacional; 2006.

18. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer* 2002; 97:72-81.

19. Pinto FG, Curi PR. Mortalidade por neoplasias no Brasil (1980/1983/1985): agrupamento dos Estados, comportamento e tendências. *Rev Saúde Públ* 1991; 25: 276-81.

20. Tsukuma H, Tanaka H, Ajiki W, Oshima A. Liver cancer and its prevention. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*; 2005.

21. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, et al. editors. SEER Cancer Statistics Review 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). National Cancer Institute. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/). (acessado em 02/Maio/2012).

22. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. *Saúde Brasil 2004: uma análise da situação de saúde*. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.

23. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. *Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil; 2009*.

24. Cervi A, Hermsdorff HHM, Ribeiro RCL. Tendência de mortalidade por doenças neoplásicas em 10 capitais brasileiras, de 1980 a 2000. *Rev Bras Epidemiol* 2005; 8: 407-418.

25. Wünsch Filho V, Moncau JE, Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: padrões regionais e tendências temporais. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48 :250-257.

26. Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Arora S, Keegan TJ, Hargreaves S, Beck A, et al. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968–1998. *Gut* 2001; 48:816–820.

27. Silva IS. *Epidemiología del cáncer: principios y métodos*. Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer; 1999.

28. Gonçalves CS, Pereira FEL, Gayotto LCC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1997; 39:165-70.

29. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Gonçalves CS, Mattos AAM, et al. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics* 2010; 65: 1285-1290.

30. World Health Organization. *Weekly epidemiological record* 2002; 77: 41–48.

31. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Boletim Epidemiológico Hepatites Virais*, ano II, n.1. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.

32. Brasil. Lei Federal nº 7.649, de 25 de Janeiro de 1988. Estabelece a obrigatoriedade do cadastramento dos doadores de sangue, bem como a realização de exames laboratoriais no sangue coletado, visando a prevenir a propagação de doenças, e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil* 1988; 27 de jan.

33. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.376, de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM de 09/08/89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusões de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil* 1993; 02 de dez.

34. World Health Assembly. Resolution WHA 45.17. Immunization and vaccine quality. Geneva: World Health Assembly; 1992.

35. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações 30 anos. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.

36. Lessa I. Cirrose hepática no Brasil: mortalidade e anos produtivos de vida perdidos precocemente. *Bol Oficina Sanit Panam* 1996; 121: 111-122.

37. Tauil MC, Amorim TR, Pereira GFM, Araújo WN. Mortalidade por hepatite viral B no Brasil, 2000-2009. *Cad Saúde Pública* 2012; 28:472-478.

38. Carlini EA, Galduroz JCF, Noto AR, Nappo AS. 1º Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país-2001. São Paulo (SP): Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas. Departamento de Psicobiologia / Escola Paulista de Medicina; 2002.

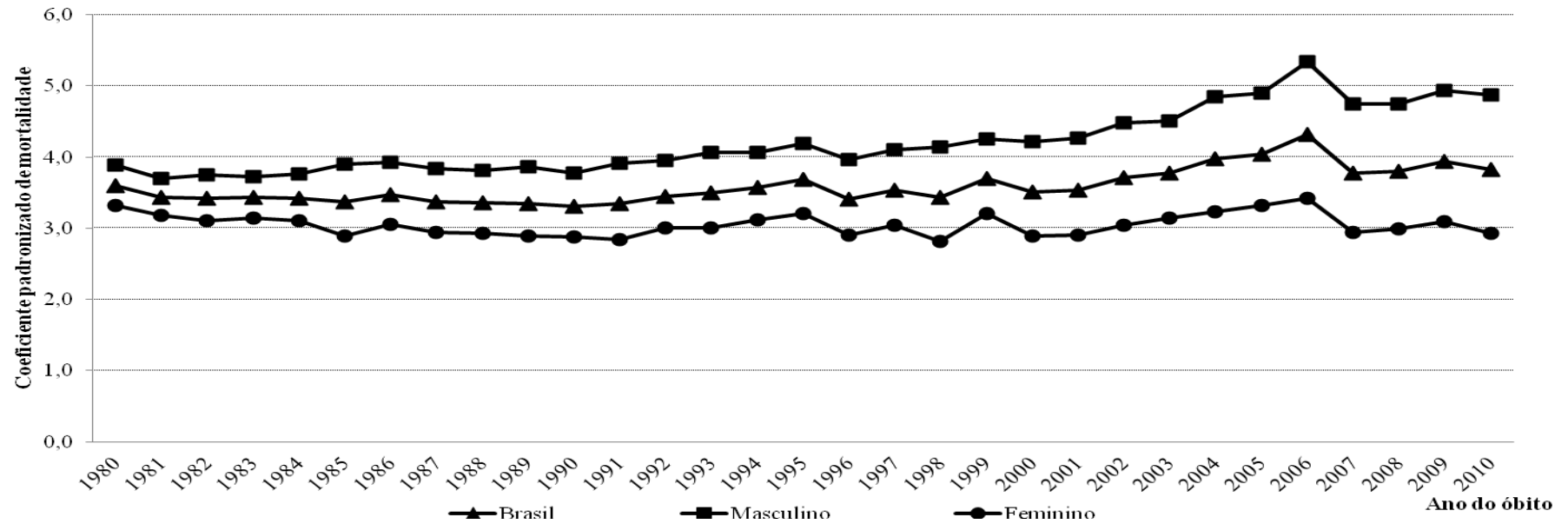
39. Galduróz JCF, Caetano R. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26(Supl I):3-6.

40. Brasil. RDC nº 7, de 18 de fevereiro de 2011. Dispõe sobre limites máximos tolerados (LMT) para micotoxinas em alimentos. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil* 2011; 22 de fev.

41. Brasil. Instrução Normativa nº. 42, de 31 de dezembro de 2008. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil* 2009; 5 de jan.



**4.2.8 Apêndice (figura e tabelas) referente ao artigo “Mortalidade por neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas no Brasil, 1980 a 2010”.**



	Masculino	Feminino
Modelo	$Y=4,207 + 0,044 (x-1995)$	$Y=2,987 + 0,0194 (x-1995) + 0,0007(x-1995)^2 - 0,0001(x-1995)^3$
Tendência	Crescente ( $R^2=0,81$ ; $p<0,001$ )	Crescente ( $R^2=0,35$ ; $p=0,008$ )

Figura 1 – Tendência dos coeficientes padronizados de mortalidade (por 100 mil habitantes) por neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas, segundo sexo, Brasil, 1980 a 2010.

Tabela 1 - Coeficientes de mortalidade (por 100 mil habitantes) brutos, padronizados e específicos por faixa etária por neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas. Brasil, 1980 a 2010.

Ano do óbito	Bruto	Padronizado	Específico por faixa etária					
			0 a 39 anos	40 a 49 anos	50 a 59 anos	60 a 69 anos	70 a 79 anos	80 anos e mais
1980-1985	2,25	3,45	0,23	2,71	7,61	15,32	28,14	36,43
1986-1990	2,36	3,37	0,23	2,46	7,18	15,20	27,74	37,54
1991-1995	2,54	3,51	0,21	2,46	7,24	16,12	29,81	39,91
1996-2000	2,78	3,51	0,22	2,49	7,28	16,17	28,86	41,57
2001-2005	3,20	3,81	0,22	2,69	7,98	17,57	31,86	43,29
2006-2010	3,79	3,93	0,22	2,53	8,51	18,09	32,71	46,25

Tabela 2 - Coeficientes padronizados de mortalidade (por 100.000 habitantes) por neoplasia maligna do fígado e vias biliares, segundo região e sexo. Brasil, 1980 a 2010.

Região	Coeficiente de mortalidade	Período					
		1980-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2010
Norte	Total	3,17	3,33	3,50	3,42	3,74	3,86
	Masculino	3,60	3,66	3,83	3,91	4,22	4,50
	Feminino	2,71	2,95	3,15	2,92	3,23	3,22
Nordeste	Total	1,98	2,05	2,29	2,48	3,20	3,88
	Masculino	1,95	2,17	2,47	2,58	3,44	4,42
	Feminino	2,00	1,94	2,11	2,38	2,99	3,43
Sudeste	Total	4,06	3,89	3,96	3,78	3,90	3,79
	Masculino	4,66	4,59	4,72	4,69	4,96	4,95
	Feminino	3,53	3,28	3,32	3,03	3,02	2,83
Sul	Total	4,49	4,35	4,41	4,45	4,60	4,43
	Masculino	4,92	5,01	5,14	5,35	5,76	5,94
	Feminino	4,07	3,76	3,77	3,68	3,61	3,15
Centro-oeste	Total	3,39	3,19	3,55	3,96	3,95	3,90
	Masculino	3,60	3,42	3,86	4,44	4,55	4,65
	Feminino	3,16	2,89	3,20	3,46	3,35	3,19

Tabela 3 – Modelos de regressão para os coeficientes padronizados de mortalidade por neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas, segundo sexo e faixa etária. Brasil, 1980 a 2010.

Sexo	Faixa etária	Modelo	R <sup>2</sup>	p	Tendência
Masculino	0 a 39 anos	$y=0,252 - 0,001(x-1995)$	0,112	0,065	Não significativa
	40 a 49 anos	$y=2,913 + 0,0305(x-1995) + 0,0009(x-1995)^2 - 0,0002(x-1995)^3$	0,322	0,014	Crescente
	50 a 59 anos	$y=9,248 + 0,106(x-1995)$	0,563	<0,001	Crescente
	60 a 69 anos	$y=19,802 + 0,231(x-1995)$	0,834	<0,001	Crescente
	70 a 79 anos	$y=34,199 + 0,391(x-1995)$	0,787	<0,001	Crescente
	80 anos e mais	$y=43,316 + 0,644(x-1995)$	0,715	<0,001	Crescente
Feminino	0 a 39 anos	$y=0,189 - 0,0002(x-1995)$	0,012	0,559	Não significativa
	40 a 49 anos	$y=2,091 - 0,0074(x-1995) + 0,0008(x-1995)^2$	0,210	0,037	Decrescente
	50 a 59 anos	$y=6,127 - 0,025(x-1995)$	0,250	0,004	Decrescente
	60 a 69 anos	$y=13,178 + 0,124(x-1995) + 0,002(x-1995)^2 - 0,001(x-1995)^3$	0,281	0,028	Crescente
	70 a 79 anos	$y=25,479 + 0,184(x-1995) + 0,009(x-1995)^2 - 0,001(x-1995)^3$	0,248	0,049	Crescente
	80 anos e mais	$y=38,889 + 0,196(x-1995)$	0,304	0,001	Crescente

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tendência da mortalidade por hepatites virais B e C e neoplasia maligna do fígado e vias biliares intra-hepáticas no Brasil na série histórica compreendida entre os anos de 1980 e 2010 foi crescente. O risco de óbito se eleva de forma diretamente proporcional à idade, assumindo valores mais robustos a partir da quinta década de vida. Diferenças quanto ao gênero foram desveladas pela observação dos coeficientes de mortalidade mais elevados para indivíduos do sexo masculino. O fenômeno da mortalidade devido a tais doenças é heterogêneo segundo as regiões brasileiras, tornando a análise complexa e necessária à construção de hipóteses a serem estudadas.

Não restam dúvidas sobre a contribuição das hepatites virais crônicas como determinantes do câncer de fígado e, portanto, estratégias de prevenção e controle mobilizadas nesse contexto tem influência na redução dos impactos sociais, econômicos e individuais advindos desse conjunto de enfermidades.

Apesar dos amplos desafios em face da crescente ocorrência das hepatites B e C e do câncer de fígado, existem instrumentos e bases técnicas sólidas disponíveis para o controle e que devem ser priorizadas nas agendas políticas e de saúde vislumbrando obter a redução da incidência, da prevalência, o diagnóstico oportuno, o acesso a serviços de saúde especializados, ao tratamento e às ações de prevenção.

Considerando a disponibilidade da vacina contra hepatite B, medida eficaz na proteção contra a infecção, e o reconhecido papel do VHB no desenvolvimento do câncer hepático, devem ser mantidas as elevadas coberturas vacinais em crianças e fortalecidas as estratégias para ampliar essas coberturas nas faixas etárias deficitárias como os adolescentes, os adultos jovens e as populações de maior vulnerabilidade. Sobre esse aspecto, deve ser amplamente difundida a importância da vacina entre profissionais da atenção básica, promovendo articulação junto às

escolas para ações educativas e de busca ativa na avaliação do status vacinal. Além disso, trabalhar sob a perspectiva do território, identificando populações vulneráveis, locais estratégicos e fazendo parcerias com a sociedade civil organizada a fim de se obter êxito na garantia da imunização. Não se deve deixar de mencionar a necessidade de monitoramento da transmissão vertical da hepatite B e da utilização da imunoglobulina anti-hepatite B nas crianças nascidas de mães HBsAg reagentes, com a finalidade de promover o conhecimento sobre a dinâmica dessa via de transmissão e avaliar as medidas de controle desencadeadas pelos profissionais e pelos serviços de saúde.

Devido ao enorme contingente de indivíduos cronicamente infectados que desconhecem albergar a infecção, a oferta da testagem para as hepatites B e C deve ser progressivamente ampliada nos serviços de saúde. Para tanto, além da disponibilidade dos insumos, é importante que um conjunto de atividades seja planejado em nível local para implantação efetiva desses testes e de fluxos de encaminhamento a serviços de referência. Os profissionais de saúde devem dispor de capacidade técnica para identificar fatores de risco e vulnerabilidade, solicitarem os exames necessários à elucidação diagnóstica e encaminhar adequadamente os pacientes. Ainda sobre as estratégias de testagem, elas devem ser direcionadas com base nos aspectos epidemiológicos de ocorrência das infecções, convergindo mais intensamente para grupos com maior chance de infecção, o que aumentaria a probabilidade de detecção precoce e tratamento, impactando na redução da morbimortalidade.

Por guardarem semelhanças quanto às vias de transmissão, é necessário que ocorra cada vez mais integração das ações de prevenção e controle para o HIV/Aids com àquelas destinadas às hepatites virais, destacando, em particular, as ações preventivas, dentre outras, a promoção das práticas de sexo seguro e de redução de danos entre usuários de álcool e outras drogas.

No contexto da maior oferta de testes, é certo que uma demanda crescente de indivíduos diagnosticados como portadores de hepatites virais demandem por serviços especializados e tratamento. Nesse sentido a ampliação e a integração com os Centros de Referência em DST/Aids, bem como a construção de linhas de cuidado serão necessárias para prover a atenção requerida pelos indivíduos. Em se

tratando de um tratamento de elevado custo e com importantes repercussões na qualidade de vida, as estratégias de adesão ao tratamento em cenários de equipes multidisciplinares deverão ser desenvolvidas e aprimoradas.

Os mecanismos de vigilância epidemiológica devem ser aperfeiçoados para uma melhoria da qualidade da informação disponível, se aproximando dos reais fatores determinantes das novas infecções em cada localidade. Inclui-se aí, ampliar estudos sobre mortalidade por outras causas associadas às hepatites virais e implementar o monitoramento de sua tendência para subsidiar as políticas de enfrentamento, organização dos serviços, provisão de cuidado e avaliação das intervenções em saúde pública.



## 6 REFERENCIAS

1. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RAA, Barata RB, Rodrigues LC, et al. Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. <http://download.thelancet.com/flatcontentassets/pdfs/brazil/brazilpor3.pdf> (acessado em 15/Jan/2013).
2. Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC, et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2004; 9(4):897-908.
3. Araújo JD. Polarização epidemiológica no Brasil. *Informe Epidemiológico do SUS*. 1992; 1(2): 6-15.
4. Sociedade de Gastroenterologia do Rio de Janeiro. *Hepatites*. Rio de Janeiro: Rubio; 2001.
5. Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage stud. *Lancet* 2006; 368: 938–45.
6. World Health Organization. Prevention & control of viral hepatitis Infection: framework for global action. WHO/HSE/PED/HIP/GHP 2012.1. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Framework/en/index.html>. (acessado em 15/Out/2012).
7. World Health Organization. Viral hepatitis. Report by the secretariat. [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA63/A63\\_15-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_15-en.pdf). (acessado em 15/Out/2012).
8. World Health Organization. *Weekly epidemiological record* 2009; 40(84). 405-420.
9. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003; 362: 2095–100.

10. World Health Organization. Weekly epidemiological record 2002; 77: 41–48.
11. Universidade de Pernambuco. Núcleo de Pós-Graduação. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil. Relatório de Pesquisa. [http://www.aids.gov.br/publicacao/2010/estudo\\_de\\_prevalencia\\_de\\_base\\_populacional\\_das\\_infeccoes\\_pelos\\_virus\\_das\\_hepatites\\_b](http://www.aids.gov.br/publicacao/2010/estudo_de_prevalencia_de_base_populacional_das_infeccoes_pelos_virus_das_hepatites_b). (acessado em 02/Maio/2012).
12. Ximenes RAA, Pereira LMMB, Martelli CMT, Merchán-Hamann E, Stein AT, Figueiredo GM, et al. Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. *Cad Saúde Pública* 2010; 26: 1693-1704.
13. Pereira LMMB, Martelli CMT, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, Lima MLC, et al. Population-Based Multicentric Survey of Hepatitis B Infection and Risk Factor Differences among Three Regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 240-247.
14. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of Hepatology* 2006; 45: 529-538.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Material instrucional para capacitação em vigilância epidemiológica das hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
16. Brasil. Portaria nº. 2080/GM, de 31 de outubro de 2003. Diário Oficial da República Federativa do Brasil 2003; 4 de nov.
17. Brasil. Decreto nº. 7.135, de 29 de março de 2010. Diário Oficial da República Federativa do Brasil 2010; 30 de mar.
18. Gaze R, Carvalho DM, Luiz RR, Servino VRR, Berro OJ, Bravim Y. Laboratórios sentinela: uma proposta para o monitoramento das infecções pelos vírus das hepatites A e B. *Informe Epidemiológico do SUS* 2000; 9(1): 5-21.

19. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 104, de 25 de janeiro de 2011. Diário Oficial da República Federativa do Brasil 2011; 26 de jan.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
21. Fonseca JCF. Histórico das hepatites virais. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2010; 43(3):322-330.
22. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Hepatitis Virus. IARC, Lyon, France; 1994; 59.
23. Focaccia R. Tratado das Hepatites Virais. São Paulo: Atheneu; 2003.
24. Federação Brasileira de Gastroenterologia. Condutas em Gastroenterologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2004.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
26. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. Epidemiol Rev 2006; 28:112–125.
27. Luna EJA, Veras MASM, Flannery B, Moraes JC, et al. Household survey of hepatitis B vaccine coverage among Brazilian children. Vaccine 2009; 27: 5326–5331.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações 30 anos. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Normas de Vacinação. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.
30. Moraes JC, Luna EJA, Grimaldi RA. Imunogenicidade da vacina brasileira contra hepatite B em adultos. Rev Saúde Pública 2010; 44(2):353-9.
31. Strauss E. Hepatite C. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2001; 34(1): 69-82.

32. Alter, M. J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13(17): 2436-2441.

33. Viral Hepatitis. Prevention Board meeting on Public health challenges for controlling HCV infection. [http://www.vhpb.org/files/html/Meetings\\_and\\_publications/Viral\\_Hepatitis\\_Newsletters/vhv11n1.pdf](http://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/Viral_Hepatitis_Newsletters/vhv11n1.pdf) (acessado em 15/Out/2012).

34. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558–67.

35. WU C, Chang HG, Mcnnut LA, Smith PF. Estimating the mortality rate of hepatitis C using multiple data sources. *Epidemiol. Infect.* 2005; 133: 121–125.

36. Perone C, Castillo DM, Pereira GL, Carvalho NO, Januário JN, Teixeira R. Alta prevalência do genótipo 1 em portadores de hepatite C crônica em Belo Horizonte, MG. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2008; 41(3): 238-242.

37. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, Rossi S, Silini E, Mondelli MU. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology* 2007; 46(5): 1350-6.

38. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. *Globocan 2008: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2008.* <http://globocan.iarc.fr/>. (acessado em 02/Maio/2012).

39. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Atlas de mortalidade por câncer. <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/prepararModelo00.action>. (acessado em 30/Abr/2012).

40. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. (Acessado em 16/Nov/2012).

41. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni Jr JF. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001; 94:290–296.

42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. VIGITEL Brasil 2010: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

43. Maziero MT, Bersot LS. Micotoxinas em alimentos produzidos no Brasil. *Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais* 2010; 12: 89-99.

44. Caldas ED, Silva SC, Oliveira JN. Aflatoxinas e ocratoxina A em alimentos e riscos para a saúde humana. *Rev Saúde Pública* 2002; 36: 319-23.

45. Rodríguez-Amaya DB, Sabino M. Mycotoxin research in Brazil: the last decade in review. *Brazilian Journal of Microbiology* 2002; 33:1-11.

46. Oliveira CAF, Germano PML. Aflatoxinas: conceitos sobre mecanismos de toxicidade e seu envolvimento na etiologia do câncer hepático celular. *Rev Saúde Pública* 1997; 31: 417-24.

47. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: beyond the basics*. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers; 2007.

48. Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2001; 4(3): 145-152.

49. Segi M. *Cancer Mortality for Selected Sites in 24 Countries (1950–57)*. Department of Public Health. Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan; 1960.

50. Doll R, Payne P, Waterhouse JAH, editors. *Cancer Incidence in Five Continents*. v. I. Geneva: Union Internationale Contre le Cancer; 1966.

51. Pagano M, Gauvreau K. *Princípios de bioestatística*. São Paulo: Editora Cengage Learning; 2011.

52. Medronho RA, et al. *Epidemiologia*. 2. Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

53. Laurenti R, Silveira MH. Causas múltiplas de morte. *Rev. Saúde Pública* 1972; 6(1): 97-102.

54. França E, Ishitani LH. Uso das causas múltiplas de morte em saúde pública. *Informe Epidemiológico do SUS* 2001; 10(4):163-175.
55. Pohani G, Zou S, Tepper M. Trends of hepatitis B and hepatitis C mortality in Canada, 1979-1997. *Revue Canadienne de Santé Publique* 2001;. 92(4): 250-254.
56. Méndez-Sánchez N, García-Villegas E, Merino-Zeferino B, Ochoa-Cruz S, Villa AR, Madrigal H, Kobashi-Márgain RA, et al. Liver disease in México and their associated mortality trends from 2000 to 2007: a retrospective study of the nation and the federal states. *Annals of Hepatology*, 2010; 9(4):428-438.
57. Wise M, Bialek S, Finelli L, Bell BP, Sorvillo F. Changing trends in hepatitis C-Related mortality in the United States, 1995-2004. *Hepatology* 2008; 47:1128-1135.
58. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de População e Indicadores Sociais. Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil; 2009.
59. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. *Saúde Brasil 2004: uma análise da situação de saúde*. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
60. Holford TR. Understanding the effects age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu. Rev. Publ. Health* 1991; 12: 425-57.
61. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. (Acessado em 16/Jan/2013).
62. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 104, de 25 de janeiro de 2011. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil* 2011; 26 de jan.
63. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Boletim Epidemiológico Hepatites Virais*, ano II, n.1. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
64. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de vigilância epidemiológica*. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

65. Brasil. Lei Federal nº 7.649, de 25 de Janeiro de 1988. Estabelece a obrigatoriedade do cadastramento dos doadores de sangue, bem como a realização de exames laboratoriais no sangue coletado, visando a prevenir a propagação de doenças, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil 1988; 27 de jan.

66. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.376, de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM de 09/08/89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusões de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil 1993; 02 de dez.

67. Braga WSM, Brasil LM, Souza RAB, Melo MS, Rosas MDG, Castilho MC, Fonseca JCF. Prevalência da infecção pelos vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite Delta (VHD) em Lábrea, Rio Purus, Estado do Amazonas. Epidemiologia e Serviços de Saúde 2004; 13(1): 35 – 46.

68. Braga WSM, Brasil LM, Souza RAB, Castilho MC, Fonseca JCF. Ocorrência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) e delta (VHD) em sete grupos indígenas do Estado do Amazonas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2001 34(4): 349-355.

69. Lessa, I. Cirrhosis of the liver in Brazil: mortality and productive years of life lost prematurely. Pan Am J Public Health 1997; 1(2): 125-132.

70. Tauil MC, Amorim TR, Pereira GFM, Araújo WN. Mortalidade por hepatite viral B no Brasil, 2000-2009. Cad. Saúde Pública 2012; 28(3):472-478

71. Carlini EA, Galduroz JCF, Noto AR, Nappo AS. 1º Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país-2001. São Paulo (SP): Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas- CEBRID. Departamento de Psicobiologia / Escola Paulista de Medicina; 2002.

72. Galduróz JCF, Caetano R. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. Rev Bras Psiquiatr 2004;26(Supl I):3-6.

73. Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bévillacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *International Journal of Epidemiology* 2005; 34:121–130.
74. Alter M. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *Journal of Hepatology* 2006; 44: S6–S9.
75. Rezende ELLF, Vasconcelos AMN, Pereira MG. Causes of death among people living with HIV/AIDS in Brazil. *J Infect Dis* 2010; 14(6): 558-563.
76. Lacombe k, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012; 61(Suppl 1): i47- i58.
77. Koziel MJ, Peters MG. Viral Hepatitis in HIV Infection. *N Engl J Med* 2007; 356:1445-54.
78. Fundação Oswaldo Cruz. A saúde no Brasil em 2030: diretrizes para a prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República; 2012.
79. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Manual de rotinas e procedimentos para registros de câncer de base populacional; 2006.
80. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer* 2002; 97:72-81.
81. Pinto FG, Curi PR. Mortalidade por neoplasias no Brasil (1980/1983/1985): agrupamento dos Estados, comportamento e tendências. *Rev Saúde Públ* 1991; 25: 276-81.
82. Tsukuma H, Tanaka H, Ajiki W, Oshima A. Liver cancer and its prevention. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*; 2005.
83. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, et al. editors. SEER Cancer Statistics Review 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). National Cancer Institute. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/). (acessado em 02/Maio/2012).



84. Cervi A, Hermsdorff HHM, Ribeiro RCL. Tendência de mortalidade por doenças neoplásicas em 10 capitais brasileiras, de 1980 a 2000. *Rev Bras Epidemiol* 2005; 8: 407-418.

85. Wünsch Filho V, Moncau JE, Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: padrões regionais e tendências temporais. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48 :250-257.

86. Taylor-Robinson SD, Toledano MB, Arora S, Keegan TJ, Hargreaves S, Beck A, et al. Increase in mortality rates from intrahepatic cholangiocarcinoma in England and Wales 1968–1998. *Gut* 2001; 48:816–820.

87. Silva IS. *Epidemiología del cáncer: principios y métodos*. Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer; 1999.

88. Gonçalves CS, Pereira FEL, Gayotto LCC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1997; 39:165-70.

89. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Gonçalves CS, Mattos AAM, et al. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics* 2010; 65: 1285-1290.

90. Brasil. RDC nº 7, de 18 de fevereiro de 2011. Dispõe sobre limites máximos tolerados (LMT) para micotoxinas em alimentos. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil* 2011; 22 de fev.

91. Brasil. Instrução Normativa nº. 42, de 31 de dezembro de 2008. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil* 2009; 5 de jan.

## ANEXO A – DECLARAÇÃO DE ÓBITO

 <b>República Federativa do Brasil</b> <b>Ministério da Saúde</b> 1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE		Declaração de Óbito			
I	Cartório	1 Cartório	Código	2 Registro	3 Data
	Identificação	4 Município	5 UF	6 Cemitério	
II	Identificação	7 Tipo de Óbito 1 <input type="checkbox"/> Fetal 2 <input type="checkbox"/> Não Fetal	8 Óbito Data	9 Cartão SUS	10 Naturalidade
	Residência	11 Nome do falecido	12 Nome do pai	13 Nome da mãe	
	Ocorrência	14 Data de Nascimento	15 Idade Anos completos Meses Dias Horas Minutos Ignorado	16 Sexo <input type="checkbox"/> M - Masc. <input type="checkbox"/> F - Fem. <input type="checkbox"/> I - Ignorado.	17 Raça/cor 1 <input type="checkbox"/> Branca 2 <input type="checkbox"/> Preta 3 <input type="checkbox"/> Amarela 4 <input type="checkbox"/> Parda 5 <input type="checkbox"/> Indígena
	Ocorrência	18 Estado civil 1 <input type="checkbox"/> Solteiro 2 <input type="checkbox"/> Casado 3 <input type="checkbox"/> Viúvo 4 <input type="checkbox"/> Separado judicialmente/Divorçado 5 <input type="checkbox"/> Ignorado	19 Escolaridade (Em anos de estudos concluídos) 1 <input type="checkbox"/> Nenhuma 2 <input type="checkbox"/> De 1 a 3 3 <input type="checkbox"/> De 4 a 7 4 <input type="checkbox"/> De 8 a 11 5 <input type="checkbox"/> 12 e mais 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	20 Ocupação habitual e ramo de atividade (se aposentado, colocar a ocupação habitual anterior) Código	
III	Residência	21 Logradouro (Rua, praça, avenida etc.)	Código	Número	22 CEP
	Ocorrência	23 Bairro/Distrito	Código	24 Município de residência	Código
IV	Ocorrência	25 UF			
	Ocorrência	26 Local de ocorrência do óbito 1 <input type="checkbox"/> Hospital 2 <input type="checkbox"/> Outros estab. saúde 3 <input type="checkbox"/> Domicílio 4 <input type="checkbox"/> Via pública 5 <input type="checkbox"/> Outros 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	27 Estabelecimento	Código	
V	Ocorrência	28 Endereço da ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência (Rua, praça, avenida, etc)	Número	29 CEP	
	Ocorrência	30 Bairro/Distrito	Código	31 Município de ocorrência	Código
V	Fetal ou menor que 1 ano	<b>PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PARA ÓBITOS FETAIS E DE MENORES DE 1 ANO</b> INFORMAÇÕES SOBRE A MÃE			
	Fetal ou menor que 1 ano	32 Idade Anos	33 Escolaridade (Em anos de estudo concluídos) 1 <input type="checkbox"/> Nenhuma 2 <input type="checkbox"/> De 1 a 3 3 <input type="checkbox"/> De 4 a 7 4 <input type="checkbox"/> De 8 a 11 5 <input type="checkbox"/> 12 e mais 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	34 Ocupação habitual e ramo de atividade da mãe Código	35 Número de filhos vivos (Obs: Utilizar 99 para ignoraes) Nascidos vivos Nascidos mortos
VI	Fetal ou menor que 1 ano	36 Duração da gestação (Em semanas) 1 <input type="checkbox"/> Menos de 22 2 <input type="checkbox"/> De 22 a 27 3 <input type="checkbox"/> De 28 a 31 4 <input type="checkbox"/> De 32 a 36 5 <input type="checkbox"/> De 37 a 41 6 <input type="checkbox"/> 42 e mais 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	37 Tipo de Gravidez 1 <input type="checkbox"/> Única 2 <input type="checkbox"/> Dupla 3 <input type="checkbox"/> Tripla e mais 9 <input type="checkbox"/> Ignorada	38 Tipo de parto 1 <input type="checkbox"/> Vaginal 2 <input type="checkbox"/> Cesáreo 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	39 Morte em relação ao parto 1 <input type="checkbox"/> Antes 2 <input type="checkbox"/> Durante 3 <input type="checkbox"/> Depois 9 <input type="checkbox"/> Ignorado
	Fetal ou menor que 1 ano	40 Peso ao nascer Gramas	41 Num. da Declar. de Nascidos Vivos		
VI	Condições e causas do óbito	<b>OBITOS EM MULHERES</b> 43 A morte ocorreu durante a gravidez, parto ou aborto? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 44 A morte ocorreu durante o puerpério? 1 <input type="checkbox"/> Sim, até 42 dias 2 <input type="checkbox"/> Sim de 43 dias a 1 ano 3 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado		<b>ASSISTÊNCIA MÉDICA</b> 45 Recebeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	
	Condições e causas do óbito	<b>DIAGNÓSTICO CONFIRMADO POR:</b> 46 Exame complementar? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 47 Cirurgia? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 48 Necropsia? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado		CID Tempo aproximado entre o início da doença e a morte	
VII	Condições e causas do óbito	<b>CAUSAS DA MORTE</b> ANOTE SOMENTE UM DIAGNÓSTICO POR LINHA <b>PARTE I</b> Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte <b>CAUSAS ANTECEDENTES</b> Estados mórbidos, se existirem, que produziram a causa acima registrada, mencionando-se em último lugar a causa básica a) Devido ou como consequência de: b) Devido ou como consequência de: c) Devido ou como consequência de: d)			
	Médico	49 Nome do médico	50 CRM	51 O médico que assina atendeu ao falecido? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Substituto 3 <input type="checkbox"/> IML 4 <input type="checkbox"/> SVO 5 <input type="checkbox"/> Outros	
VIII	Médico	52 Meio de contato (Telefone, fax, e-mail etc.)	53 Data do atestado	54 Assinatura	
	Causas externas	<b>PROVÁVEIS CIRCUNSTÂNCIAS DE MORTE NÃO NATURAL (Informações de caráter estritamente epidemiológico)</b> 55 Tipo 1 <input type="checkbox"/> Acidente 2 <input type="checkbox"/> Suicídio 3 <input type="checkbox"/> Homicídio 4 <input type="checkbox"/> Outros 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 56 Acidente do trabalho 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 57 Fonte da informação 1 <input type="checkbox"/> Boletim de Ocorrência 2 <input type="checkbox"/> Hospital 3 <input type="checkbox"/> Família 4 <input type="checkbox"/> Outra 9 <input type="checkbox"/> Ignorada			
IX	Causas externas	58 Descrição sumária do evento, incluindo o tipo de local de ocorrência			
	Localidade, Si Médico	<b>SE A OCORRÊNCIA FOR EM VIA PÚBLICA, ANOTAR O ENDEREÇO</b> 59 Logradouro (Rua, praça, avenida, etc.) Código			
IX	Localidade, Si Médico	60 Declarante		61 Testemunhas A B	

## ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília - CEP/FS-UnB

### PROJETO DE PESQUISA

**Título:** Tendência de mortalidade por hepatite B e C e causas associadas no Brasil, 1979-2008

**Pesquisador:** Thiago Rodrigues de Amorim

**Versão:** 1

**Instituição:** Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde

**CAAE:** 01428312.2.0000.0030

### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Número do Parecer:** 23036

**Data da Relatoria:** 10/04/2012

#### Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa intitulado Tendência de mortalidade por hepatite B e C e causas associadas no Brasil, 1979-2008, para obtenção do título de mestre na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, tendo como pesquisador o mestrando Thiago Rodrigues de Amorim, e como orientador o Prof. Dr. Edgar Merchan Hamann. Esse projeto tem como objetivo geral: Analisar a tendência de mortalidade por hepatite B, hepatite C, cirrose hepática e hepatocarcinoma no Brasil, de 1979 a 2008, e como objetivos específicos: Identificar mudanças na tendência de mortalidade por esses agravos e os fatores relacionados; Descrever as taxas de mortalidade específica por tais causas segundo sexo, raça/cor, idade e Regiões e Unidades Federadas de residência do país.

#### Objetivo da Pesquisa:

Esse projeto tem como objetivo geral: Analisar a tendência de mortalidade por hepatite B, hepatite C, cirrose hepática e hepatocarcinoma no Brasil, de 1979 a 2008, e como objetivos específicos: Identificar mudanças na tendência de mortalidade por esses agravos e os fatores relacionados; Descrever as taxas de mortalidade específica por tais causas segundo sexo, raça/cor, idade e Regiões e Unidades Federadas de residência do país.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não oferece risco, e tem como benefício subsidiar o planejamento e a programação em saúde pública dessas doenças, bem como avaliar os programas de atenção.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A metodologia utilizada para responder esses objetivos será um estudo descritivo de série temporal, com base em dados secundários, cuja população de estudo serão os óbitos registrados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) no Brasil entre os anos de 1979 e 2008. As bases de dados serão obtidas no site da internet referente ao Datasus, que disponibiliza livre acesso a tais informações de mortalidade. Os critérios de inclusão serão: óbitos de residentes no Brasil ocorridos no período de 1979 a 2008 cuja causa básica constante na Declaração de Óbito seja definida como hepatite B (B16.2, B16.9 e B18.1), hepatite C (B17.1 e B18.2), cirrose hepática (K74) e hepatocarcinoma (C22.0), de acordo com a Classificação Internacional de Doenças em sua 9ª e 10ª revisão. As estimativas da população por sexo e idade serão obtidas no IBGE. A população será organizada por sexo e idade, sendo esta em seis grupos etários a saber: 0 a 39 anos, 40 a 49 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos, 70 a 79 anos e 80 e mais anos. Serão calculados os coeficientes de mortalidade brutos e padronizados utilizando como população padrão a do Censo de 2000. Devido a natureza do projeto e o tipo de método de pesquisa a ser utilizado, não requer o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados para análise: Carta de apresentação; folha de rosto; projeto de pesquisa; curriculum vitae do pesquisador e orientador; carta de declaração da Instituição coparticipante.

#### Recomendações:

Não há.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, sou de parecer favorável a aprovação do projeto.

#### Situação do Parecer:

Aprovado

#### Necessita Apreciação da CONEP:

Não

#### Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado aprovou o projeto.

BRASILIA, 17 de Maio de 2012

Assinado por:

Natan Monsores de Sá