Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Mortalidade por carcinoma hepatocelular associado às
hepatites virais B e C no Estado de São Paulo**

Débora Ferro Cavalcante

**Dissertação apresentada à Faculdade de Saúde
Pública da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Mestre em Ciências**

Área de Concentração: Saúde Pública

**Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Paula Sayuri
Sato**

**Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Gerusa Maria
Figueiredo**

São Paulo-SP

2020

Mortalidade por carcinoma hepatocelular associado às hepatites virais B e C no Estado de São Paulo

Débora Ferro Cavalcante

**Dissertação apresentada à Faculdade de Saúde
Pública da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Mestre em Ciências**

Área de Concentração: Saúde Pública

**Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ana Paula Sayuri
Sato**

**Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Gerusa Maria
Figueiredo**

Versão Revisada

São Paulo

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Cavalcante, Débora Ferro

Mortalidade por carcinoma hepatocelular associado às hepatites virais B e C no Estado de São Paulo / Débora Ferro Cavalcante; orientadora Ana Paula Sayuri Sato; coorientadora Gerusa Maria Figueiredo. -- São Paulo, 2020. 115 p.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2020.

1. Mortalidade. 2. Carcinoma hepatocelular. 3. Hepatite B. 4. Hepatite C. 5. Análise espacial. I. Sayuri Sato, Ana Paula, orient. II. Maria Figueiredo, Gerusa, coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

Ao meu tão querido tio Vanildo e à minha amada vó Joséfa, que partiram desta vida no decorrer deste curso de mestrado, por terem sido sempre uma fonte de incentivo e apoio e por terem me ensinado valores tão grandiosos como a fé, a honestidade e o amor.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Ana Paula Sayuri Sato, pela grande oportunidade de aprendizado, por ter me acolhido e acreditado em mim. Por estar sempre perto, me direcionando em todos os momentos desta jornada. A minha admiração só cresceu no decorrer deste curso, pela inteligência, dedicação e comprometimento como professora e orientadora. Minha eterna gratidão por toda a paciência, incentivo e apoio.

À minha coorientadora Prof. Dra. Geresa Maria Figueiredo, por ter contribuído com seu conhecimento técnico e científico para o desenvolvimento deste trabalho. Por me direcionar e orientar com tanta delicadeza, sempre disponível nos momentos que precisei.

Ao Programa de Hepatites Virais da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, por ter feito parte desta equipe com imenso orgulho, pelos ensinamentos que vou carregar comigo por toda a vida, pela experiência única de ter atuado junto a pessoas tão comprometidas. Em especial à coordenadora do Programa Sirlene Caminada e à Dra. Norma de Oliveira Farias por me apoiarem tanto e despertarem em mim o interesse pelo tema deste trabalho. A minha passagem pelo Programa de Hepatites Virais foi uma das experiências mais enriquecedoras da minha trajetória profissional, transformou o meu olhar sobre a saúde pública e ampliou o meu horizonte.

À Dra. Inês Kazue Koizumi, médica da Divisão de Métodos do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” por ter contribuído desde o início para a elaboração deste estudo, pela paciência e boa vontade que sempre teve comigo, por me encorajar e afirmar desde o primeiro momento que eu seria capaz.

À profa. Dra. Alessandra Cristina Guedes Pellini, pela atenção e pela força desde o início. Por todo o incentivo e apoio de sempre. Eu agradeço muito por tudo!

À doutoranda de epidemiologia Érica Marvila, que dedicou seu conhecimento, contribuindo para a elaboração da distribuição espacial deste estudo. Sempre disponível, não importava a hora, até mesmo à noite e nos finais de semana. Muito Obrigada!

Aos grandes amigos de turma que fiz nesta trajetória, por dividirmos nossos desesperos, angústias, experiências e vitórias. Em especial às amigas Lídia Pereira e Danila Cristina Paquier Sala por segurarem a minha mão quando mais precisei, como se nos conhecessemos a décadas, por todo apoio emocional durante o processo de doença do meu tio e da minha avó. Foram verdadeiros anjos que apareceram na minha vida. Realmente o que nos motiva na vida é saber que existem pessoas tão humanas.

À minha chefe, enfermeira Jaqueline Weizmann, coordenadora do Posto de Armazenamento e Distribuição de Imunobiológicos da Coordenadoria Regional de Saúde Norte do município de São Paulo, por toda a compreensão, flexibilidade e incentivo.

Aos meus pais, por serem o meu alicerce e por terem me ensinado desde muito cedo a lutar pelos meus objetivos. Com vocês aprendi o mais importante da vida, o sentido e a importância da palavra família, que me estruturou e possibilitou ser quem sou hoje.

E por fim, ao meu esposo Wellington, por tornar a minha vida mais feliz, por alegrar os meus dias tornando-os mais leves, coloridos e cheios de amor, por ter sempre somado em minha vida e ampliado o meu mundo. Pelo apoio e por não me permitir nem se quer pensar em desistir dessa trajetória.

Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que
você veja toda escada. Apenas dê o primeiro passo.

Martin Luther King

Cavalcante DF. Mortalidade por carcinoma hepatocelular associado às hepatites virais B e C no Estado de São Paulo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2020.

RESUMO

Introdução: A mortalidade por carcinoma hepatocelular associado às hepatites virais B e C representa um grave problema de saúde pública. O carcinoma hepatocelular constitui a terceira maior causa de morte de etiologia neoplásica e o quinto tumor maligno mais frequente no mundo. A infecção crônica pelo vírus da hepatite B e pelo vírus da hepatite C são as principais causas de doença hepática crônica e carcinoma hepatocelular (CHC).

Objetivos: descrever os óbitos por CHC associados às hepatites virais B e C no Estado de São Paulo e analisar a distribuição espacial e temporal desses óbitos. **Métodos:** Estudo descritivo ecológico com análise temporal e distribuição espacial dos óbitos por CHC associados às hepatites virais B e C no Estado de São Paulo, no período de 2009 a 2017, com dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Foram calculadas as taxas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B e C. A tendência temporal foi analisada por regressão de Prais-Winsten. Os óbitos foram descritos segundo as características sociodemográficas e comparados pelo teste de qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. Os óbitos foram espacialmente distribuídos segundo departamento regional de saúde. Foram calculadas as taxas brutas de mortalidade e as taxas suavizadas pelo método Bayesiano Empírico Local.

Resultados: No período de 2009 a 2017, 26,3% dos óbitos por CHC no estado de São Paulo foram associados ao HBV ou ao HCV. Observou-se uma maior proporção de óbitos por CHC associado ao HCV (22,2%) quando comparado ao HBV (3,9%). A taxa de mortalidade por CHC associado às hepatites B ou C apresentou tendência de queda e decréscimo de 0,41 (2009) para 0,33 (2017) óbitos por 100.000 habitantes/ano, com diminuição anual de 3,0%. A taxa de mortalidade por CHC associado à hepatite B também apresentou tendência de queda, variando de 0,07 (2009) para 0,04 (2017) óbitos por 100.000 habitantes/ano, com diminuição anual de 9,1%. No entanto, a taxa de mortalidade por CHC associado à hepatite C apresentou tendência estacionária, de 0,34 (2009) para 0,29 (2017) óbitos por 100.000 habitantes/ano. Os óbitos predominaram no sexo masculino e em indivíduos de raça branca. A faixa etária que apresentou maior número de óbitos foi de 50 a 59 anos de idade. A maioria dos óbitos tinham de 8 a 11 anos de estudo. A distribuição espacial revelou uma distribuição heterogênea dos óbitos no estado de São Paulo. **Conclusões:** A tendência de queda nas taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite B evidência um importante avanço no controle do agravo devido as ações de imunização com a vacina Hepatite B. No entanto, a taxa de mortalidade por CHC associado à hepatite C vem se mantendo estável ao longo do período estudado, indicando a necessidade de ações para a redução dessas taxas. A distribuição espacial dos óbitos auxiliará os gestores e profissionais dos DRS, que poderão olhar para esses dados e levantar hipóteses para conhecimento mais aprofundado das suas regiões, a partir desses resultados.

Descritores: mortalidade, carcinoma hepatocelular, hepatite B, hepatite C, análise espacial, série temporal.

Cavalcante DF. [Hepatocellular carcinoma mortality associated with viral hepatitis B and C in the State of São Paulo] [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2020. Portuguese.

ABSTRACT

Introduction: Mortality from hepatocellular carcinoma associated with viral hepatitis B and C represents a serious public health problem. Hepatocellular carcinoma is the third leading cause of death of neoplastic etiology and the fifth most common malignant tumor in the world. Chronic infection with hepatitis B virus and hepatitis C virus are the main causes of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma (HCC). **Objectives:** describe the deaths due to HCC associated with viral hepatitis B and C in the State of São Paulo and analyze the spatial and temporal distribution of these deaths. **Methods:** Descriptive ecological study with temporal analysis and spatial distribution of deaths from HCC associated with viral hepatitis B and C in the State of São Paulo, from 2009 to 2017, with data from the Mortality Information System (SIM). Mortality rates for HCC associated with viral hepatitis B and C were calculated. The temporal trend was analyzed by Prais-Winsten regression. Deaths were described according to sociodemographic characteristics and compared using Pearson's chi-square test or Fisher's exact test. The deaths were spatially distributed according to the regional health department. Crude mortality rates and smoothed rates were calculated using the Local Empirical Bayesian method. **Results:** In the period from 2009 to 2017, 26.3% of deaths from HCC in the state of São Paulo were associated to HBV or HCV. There was a higher proportion of deaths from HCC associated to HCV (22.2%) when compared to HBV (3.9%). The mortality rate due to HCC associated with hepatitis B or C showed a downward trend and a decrease from 0.41 (2009) to 0.33 (2017) deaths per 100,000 inhabitants / year, with an annual decrease of 3.0%. The mortality rate due to HCC associated with hepatitis B also showed a downward trend, ranging from 0.07 (2009) to 0.04 (2017) deaths per 100,000 inhabitants / year, with an annual decrease of 9.1%. However, the HCC mortality rate associated with hepatitis C showed a stationary trend, from 0.34 (2009) to 0.29 (2017) deaths per 100,000 inhabitants / year. Deaths predominated in males and in white individuals. The age group with the highest number of deaths was 50 to 59 years old. Most deaths had 8 to 11 years of study. The spatial distribution revealed a heterogeneous distribution of deaths in the state of São Paulo. **Conclusions:** The downward trend in mortality rates due to HCC associated with hepatitis B shows an important advance in the control of the disease due to the immunization actions with the Hepatitis B vaccine. However, the mortality rate due to HCC associated with hepatitis C has been keeping stable over the study period, indicating the need for actions and measures to reduce these rates. The spatial distribution of deaths will assist the managers and professionals of the DRS, who will be able to look at this data and raise hypotheses for a deeper knowledge of their regions, based on these results.

Descriptors: mortality, carcinoma hepatocellular, hepatitis B, hepatitis C, spatial analysis, time series.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variação Percentual Anual (Annual Percent Change-APC) das taxas de mortalidade por CHC, associado às hepatites virais, estado de São Paulo, 2009-2017. (Página 65)

Tabela 2 – Características sociodemográficas dos óbitos por CHC associados às hepatites virais B e C, estado de São Paulo, 2009-2017. (Página 68)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estado de São Paulo, segundo Departamentos Regionais de Saúde, 2019. (Página 49)

Figura 2 - Fluxograma das etapas de manejo dos dados e seleção da população do estudo. (Página 59)

Figura 3 – Série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B ou C, estado de São Paulo, 2009-2017. (Página 60)

Figura 4 – Série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B ou C, segundo sexo, estado de São Paulo, 2009-2017. (Página 61)

Figura 5 – Série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral B, estado de São Paulo, 2009-2017. (Página 62)

Figura 6 - Série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral B, segundo sexo, estado de São Paulo, 2009-2017. (Página 63)

Figura 7 – Série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral C, estado de São Paulo, 2009-2017. (Página 64)

Figura 8 – Série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral C, segundo sexo, estado de São Paulo, 2009-2017. (Página 65)

Figura 9 - Distribuição espacial das taxas brutas e suavizadas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B ou C, segundo Departamento Regional de Saúde de residência, estado de São Paulo, 2009 – 2017. (Página 72)

Figura 10 – Distribuição espacial das taxas brutas e suavizadas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral B, segundo Departamento Regional de Saúde de residência, estado de São Paulo, 2009 – 2017. (Página 73)

Figura 11 - Distribuição espacial das taxas brutas e suavizadas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral C, segundo Departamento Regional de Saúde de residência, estado de São Paulo, 2009 – 2011. (Página 74)

LISTA DE SIGLAS

anti-HCV Anticorpo contra o Vírus da Hepatite C

CDA *Center for Diseases Analysis*

CHC Carcinoma Hepatocelular

DAA *Direct-Acting Antiviral*

DHGNA Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica

DNA Ácido Desoxirribonucleico

DO Declaração de Óbito

DRS Departamento Regional de Saúde

HBV Vírus da Hepatite B

HBsAg Antígeno de superfície da Hepatite B

HCC Hepatocellular carcinoma

HCV Vírus da Hepatite C

HIV Vírus da Imunodeficiência Humana

IARC *International Agency for Research on Cancer*

IC Intervalo de Confiança

MS Ministério da Saúde

OMS Organização Mundial da Saúde

OPAS Organização Pan Americana da Saúde

PAHO *Pan American Health Organization*

RNA	Ácido Ribonucleico
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
SEADE	Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SIS	Sistema de Informação em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 CARCINOMA HEPATOCELULAR	15
1.1.1 Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma Hepatocelular.....	16
1.1.2 Fatores de Risco para Carcinoma Hepatocelular.....	18
1.1.3 Distribuição Temporal e Geográfica dos Casos de Carcinoma Hepatocelular	21
1.2 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B.....	22
1.2.1 O Vírus da Hepatite B e História Natural da Doença.....	24
1.2.2 Transmissão da Hepatite B.....	25
1.2.4 A Vacina de Hepatite B.....	28
1.2.5 Prevenção da Transmissão Vertical da Hepatite B.....	30
1.2.6 Carcinoma Hepatocelular Associado à Hepatite B	31
1.3 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C.....	32
1.3.1 O Vírus da Hepatite C e História Natural da Doença.....	33
1.3.2 Carcinoma Hepatocelular Associado à Hepatite C	34
1.3.3 Transmissão da Hepatite C.....	35
1.3.4 Diagnóstico da Hepatite C.....	36
1.3.5 Tratamento da Hepatite C.....	37
1.3.6 Projeções Sobre o Vírus da Hepatite C	38
1.4 SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE.....	40
1.5 CAUSA BÁSICA DE MORTE	42
1.6 CAUSAS MÚLTIPLAS DE MORTE	43
2. JUSTIFICATIVA.....	45
3. OBJETIVOS.....	47
3.1. GERAL	47
3.2. ESPECÍFICOS	47
4. MÉTODOS.....	48
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	48
4.2 LOCAL DO ESTUDO	48

4.3 FONTE DE DADOS	49
4.4 DEFINIÇÕES E CONCEITOS	50
4.5 MANEJO DO BANCO DE DADOS	51
4.6 VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	53
4.7 ANÁLISE DOS DADOS	53
4.7.2 Análise Descritiva das Características da População	55
4.7.3. Distribuição Espacial.....	55
4.7.4 Aspectos Éticos	58
5. RESULTADOS	58
5.1 ANÁLISE TEMPORAL	59
5.2 PERFIL DOS ÓBITOS POR CHC ASSOCIADOS ÀS HEPATITES VIRAIS.....	66
5.3 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL.....	69
6. DISCUSSÃO.....	75
6.1 PROPORÇÃO DE ÓBITOS POR CARCINOMA HEPATOCELULAR ATRIBUÍDOS AO HBV E AO HCV.....	75
6.2 TENDÊNCIA TEMPORAL DE MORTALIDADE POR CARCINOMA HEPATOCELULAR ASSOCIADO À HEPATITE B	76
6.3 TENDÊNCIA TEMPORAL DE MORTALIDADE POR CARCINOMA HEPATOCELULAR ASSOCIADO À HEPATITE C	79
6.4 CARACTERÍSTICAS SÓCIODEMOGRÁFICAS DOS ÓBITOS POR CARCINOMA HEPATOCELULAR ASSOCIADOS ÀS HEPATITES B E C.....	80
6.5 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DE MORTALIDADE POR CARCINOMA HEPATOCELULAR ASSOCIADO ÀS HEPATITES VIRAIS B E C	83
6.5.1 A Hepatite C em Usuários de Drogas Injetáveis	87
6.6 LIMITAÇÕES E POTENCIALIDADES DO ESTUDO	88
7. CONCLUSÕES.....	90
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	92
REFERÊNCIAS	
ANEXOS	
CURRÍCULO LATTES	

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a forma mais comum de câncer primário de fígado, constitui a terceira maior causa de morte de etiologia neoplásica e um dos tipos mais letais de câncer no mundo. Possui uma característica semelhante ao câncer de pulmão: é difícil de tratar, mas é prevenível (IARC, 2020). Aproximadamente 80% dos casos de CHC estão associados à infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) ou pelo vírus da hepatite C (HCV) (EL-SERAG, 2012).

As hepatites virais constituem grande desafio para a saúde pública e necessitam de uma contínua resposta de controle. Globalmente, as hepatites virais foram responsáveis por aproximadamente 1,34 milhões de mortes em 2015, um número tão elevado quanto o número de mortes por tuberculose (1,37 milhões de mortes) e superior ao número de óbitos pela infecção do HIV (1,06 milhões) e da malária (0,44 milhões). Enquanto as taxas de mortalidade por HIV, tuberculose e malária estão apresentando declínio, a mortalidade por hepatites virais vem aumentando (WHO, 2017).

De acordo com os dados da WHO (2017), entre os óbitos por hepatites virais em 2015, 96% foram em razão de complicações da infecção crônica, sendo que a maioria (66%) foi causada pelo HBV e 30% pelo HCV. Dentre as complicações da infecção crônica, pode-se destacar 720.000 mortes por cirrose hepática e 470.000 mortes por CHC. De acordo com os dados brasileiros apontados pelo Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), houve 66.196 óbitos por causas básicas e associadas às hepatites virais dos tipos A, B, C e D. Diferentemente dos resultados apontados pela WHO, a maioria dos óbitos por hepatites virais (75,8%), foi associada ao HCV e 21,4% ao HBV no período de 2000 a 2016 (MS, 2018a).

MARTEL et al. (2015) avaliaram a contribuição do HBV e do HCV para o desenvolvimento de CHC no mundo. Aproximadamente 60% dos casos de CHC foram atribuídos a infecções pelo HBV ou HCV. Com exceção da Rússia e da Grécia, onde o HBV é dominante, os países europeus mostraram uma predominância do HCV sobre o HBV (HCV próximo de 60% de todos os casos de CHC na Itália e na Espanha). A mesma predominância do HCV é observada na maioria dos países da América do Sul e nos Estados Unidos, que apresentam uma pequena fração de casos de CHC atribuídos ao HBV (8%) (MARTEL et al., 2015).

Ressalta-se a possível subnotificação dos óbitos por CHC associado às hepatites virais no Brasil. A literatura aponta que a subnotificação de casos ocorre em todo o mundo. Um estudo de coorte foi realizado em pacientes com infecção crônica pelo HCV nos EUA no período de 2006-2010; os dados foram comparados com causas múltiplas de morte apontadas no atestado de óbito dos pacientes acompanhados e que foram a óbito. Os resultados demonstraram que menos de 1/5 das mortes de pessoas infectadas pelo HCV são declaradas no atestado de óbito, o que indica uma significativa subestimação do número de mortes por HCV. Foi apontado que o HCV estava listado em apenas 19% dos atestados de óbito de pacientes infectados. Entre as mortes por câncer de fígado, o HCV foi mencionado em 31% dos óbitos (MAHAJAN et al., 2014).

Alguns estudos relatam que muitos pacientes com CHC são infectados com hepatite B, mas nem sempre são testados para esta doença (OBERLE et al., 1997). De acordo com o estudo de TAUIL et al. (2012) que analisou a mortalidade por hepatite viral B no Brasil, no período de 2000 a 2009, a maior proporção de óbitos por CHC que tem a hepatite B como causa associada ocorreu em 2001 com 6,4 % (37/582). Por outro lado, em uma investigação com 236 indivíduos com CHC, tendo como critério de inclusão idade acima de 16 anos, em 19 centros médicos de oito Estados do Brasil, identificou-se que 39% dos casos tinham

hepatite B (GONÇALVES et al., 1997). Portanto, é bem provável que haja subnotificação de óbitos por essa doença no país (TAUIL et al., 2012).

1.1 CARCINOMA HEPATOCELULAR

De acordo com os dados da International Agency for Research on Cancer (IARC) (2018), o câncer de fígado é o sexto tipo mais comum de câncer no mundo, com 841.080 novos casos em 2018 (4,7% de todos os cânceres), e apresenta uma elevada mortalidade sendo responsável por 781.631 mortes no mesmo ano.

O tipo mais comum de câncer primário de fígado no mundo é o CHC, seguido pelo câncer de vias biliares (PETRICK et al., 2016). Trata-se de um tumor maligno que geralmente aparece em pacientes cirróticos e está mais comumente associado à hepatite B, hepatite C e ao alcoolismo crônico (SHERMAN, 2005).

Atualmente, admite-se que a incidência do CHC esteja crescendo não só devido à epidemia da hepatite C, mas também esteja relacionada ao aumento da obesidade, da diabetes e da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), principalmente nos países desenvolvidos (CALDWELL et al., 2004; BUGIANESI, 2007; DEGASPERI e COLOMBO, 2016).

O CHC é raramente visto durante as primeiras quatro décadas de vida, exceto em populações onde a infecção pelo vírus da hepatite B é hiper-endêmica. A média de idade de diagnóstico de CHC é de 55-59 anos na China e 63-65 na Europa e América do Norte. Em populações de baixo risco, a maior incidência de CHC é em indivíduos de 75 anos de idade ou mais (EL-SERAG, 2012).

De acordo com o estudo de FASSIO et al. (2009) realizado na Argentina, o CHC afeta pessoas por volta da sexta e sétima décadas de vida, sendo mais comum em homens.

Alguns vírus como papiloma vírus humano e Epstein-Barr podem ser considerados diretamente carcinogênicos. O câncer de fígado associado ao HBV, se deve primeiramente ao resultado da resposta inflamatória causada pelo vírus, devido a sua habilidade de integrar parte do genoma no DNA cromossômico (LEMON e MCGIVERN, 2012). De acordo com KUMAR et al. (2014) em quase todos os casos de câncer de fígado associado à presença do HBV, há integração do genoma do HBV ao DNA do hepatócito. O HCV parece agir de duas formas, com efeitos indiretos na resposta inflamatória que contribui substancialmente para a carcinogênese, mas também exercendo efeitos diretos na célula infectada, podendo ocasionar alterações malignas (LEMON e MCGIVERN, 2012).

1.1.1 Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma Hepatocelular

O CHC pode se apresentar como tumor unifocal, multifocal ou difusamente infiltrativo e todos os padrões demonstram amplo potencial de invasão vascular (KUMAR et al., 2014). Quando associado à cirrose hepática, ele geralmente surge a partir da evolução de um nódulo regenerativo hepatocitário que sofre degeneração displásica. Há estímulo à angiogênese, e o nódulo recebe vascularização arterial abundante (CHEDID et al., 2017).

O tempo médio de duplicação tumoral C é de cerca de 200 dias (EBARA et al., 1998). Esse tempo pode diminuir com o aumento do tumor até alcançar o tamanho de 2-3 cm, geralmente é bem diferenciado, encapsulado e tem baixo potencial de invasão de vasos sanguíneos. Próximo a atingir 5 cm de diâmetro, o nódulo começa a perder diferenciação e passa a apresentar invasão vascular microscópica adquirindo a capacidade de gerar metástases (BRUIX et al., 2016; HSU et al., 1985).

De um modo geral, apenas a minoria dos casos de CHC é passível de intervenção cirúrgica potencialmente curativa. Quando não é realizada intervenção sobre o tumor, ele costuma crescer progressivamente como uma massa que reduz a função hepática e gera metástases intra e extra-hepáticas (KUMAR et al., 2014). Nesses casos, a morte costuma ocorrer no tempo médio de 10 meses, causada por caquexia, hemorragia de varizes esofágicas ou gástricas, insuficiência hepática ou, mais raramente, por ruptura do tumor com hemoperitônio (KUMAR et al., 2014).

O diagnóstico definitivo é efetuado através de Tomografia Computadorizada com contraste endovenoso e/ou ressonância magnética (CHEDID et al., 2017).

Os tratamentos com maior potencial curativo para o CHC são a ressecção e o transplante hepático. As terapias ablativas (ablação por radiofrequência, ablação por micro-ondas e alcoolização tumoral percutânea) têm pequeno potencial para cura nos tamanhos inferiores a 2 cm (BRUIX et al., 2016). Porém, as terapias ablativas são mais comumente utilizadas em pacientes em que a ressecção hepática e o transplante hepático são contraindicados por alto risco cirúrgico devido à idade elevada e presença de comorbidades clínicas (CHEDID et al., 2017).

As indicações para ressecção cirúrgica ou para transplante hepático levam em conta fatores como o tamanho do tumor, o número de tumores, o grau de hepatopatia e também a experiência do cirurgião com ressecções hepáticas em pacientes com cirrose hepática. A disponibilidade de doadores de órgãos também é fator a ser considerado na decisão entre hepatectomia parcial ou listagem para transplante hepático (CHEDID et al., 2017).

1.1.2 Fatores de Risco para Carcinoma Hepatocelular

As principais causas de câncer de fígado são preveníveis e tratáveis (AKINYEMIJU et al., 2017). Os principais fatores de risco para CHC incluem a infecção crônica pelo HBV ou pelo HCV. No entanto o abuso de álcool, a esteatose hepática não alcoólica e outras causas de cirrose podem ser considerados fatores de risco para CHC (YANG e ROBERTS, 2010). De fato, 70-90% dos casos de CHC se desenvolvem em pacientes cirróticos (VENOOK et al., 2010; CARRILHO et al., 2010). Além disso, o risco de CHC em pacientes com cirrose depende da atividade e duração do processo inflamatório subjacente ao processo cirrótico. As causas de CHC também variam de acordo com fatores ambientais (PARANAGUÁ-VEZOZZO et al., 2014).

Uma pesquisa brasileira publicada em 1997, apresentou o HBV como a causa mais comum de doença hepática em pacientes com CHC (GONÇALVES et al., 1997). Em contrapartida um estudo realizado no período de 2004 a 2009 em 29 centros médicos do Brasil com 1405 pacientes, concluiu que a infecção pelo HCV foi o fator etiológico mais comum para o desenvolvimento de cirrose e CHC (CARRILHO et al., 2010). Resultados similares foram apontados por PARANAGUÁ-VEZOZZO et al. (2014) em um estudo realizado de 1998 a 2008, com 884 pacientes com cirrose compensada. Neste estudo o HCV também foi identificado como o principal fator etiológico para o CHC (65,3% dos pacientes).

As referências citadas anteriormente mostram mudanças no papel do HBV e do HCV para o desenvolvimento de CHC no Brasil. Até o fim do século passado, o HBV era a causa mais comum para CHC, porém com as mudanças sanitárias, a melhora da biossegurança e a introdução da vacina contra o HBV em 1998, houve um controle progressivo da doença. Atualmente o HCV é apontado como o fator etiológico mais importante para o desenvolvimento de CHC.

Pacientes com fatores de risco para CHC devem ser submetidos a rastreamento periódico. O custo-efetividade dele em pacientes com hepatopatia foi amplamente demonstrado (BRUIX et al., 2016). Além disso, alguns estudos sugerem que o rastreamento possa conferir aumento de sobrevida para pacientes com cirrose hepática (BRUIX et al., 2016).

Na Austrália o alcoolismo crônico parece ser o primeiro fator de risco para CHC (KEMP et al., 2005). Na Argentina, o estudo realizado por FASSIO et al. (2009) mostrou que o CHC é observado quase que exclusivamente em pacientes cirróticos e que os principais fatores etiológicos para CHC no país são a cirrose alcóolica e a infecção crônica pelo HCV, que estavam presentes em 76% dos casos.

A relação entre o consumo de álcool e doença hepática está correlacionada com a quantidade de álcool consumida durante toda a vida (BATEY, 1992). Segundo MORGAN e Mandayam (2004) na década passada à publicação do artigo, a prevalência de indivíduos que faziam consumo abusivo de álcool nos EUA era cinco vezes maior do que a prevalência de hepatite C em pacientes com CHC. O consumo abusivo de álcool contribui para 40%-50% dos casos de CHC na Europa (JEWELL e SHERON, 2010).

Mais recentemente, a obesidade foi reconhecida como um importante fator de risco para diferentes tipos de câncer, com maior risco para o câncer de pâncreas e de fígado (HASLAM e JAMES, 2005). Estes são os dois tipos de cânceres mais letais, com taxa de sobrevida de cinco anos de 4-8%. Vários estudos epidemiológicos confirmaram a importância da obesidade como um fator de risco independente para CHC (NAIR et al., 2002; REGIMBEAU et al., 2004).

Embora as infecções pelo HCV e HBV sejam consideradas os principais fatores de risco para CHC no mundo, pelo menos nos EUA, a obesidade é considerada o primeiro fator de risco entre os fatores não virais (YU e YUAN, 2004; BLONSKI et al., 2010).

Devido a sua ampla distribuição e alta prevalência, a obesidade tem uma contribuição maior para a carga global de CHC do que a infecção pelos vírus da hepatite B ou C. A relação entre obesidade e câncer é provavelmente mediada, em parte, pelo estado de inflamação de baixo grau nos tecidos envolvidos (CALDWELL et al., 2004; LEE e PRATLEY, 2005; PARK et al., 2010).

A DHGNA vem se destacando como uma das causas de doença hepática crônica na última década. Acredita-se, que está se tornando a principal causa de morbidade e mortalidade relacionada ao fígado e também a principal causa de transplante hepático nos próximos anos nos EUA (MOHAMAD et al., 2016). A DHGNA ocorre em indivíduos sem história significativa de abuso de álcool, que não apresenta outras doenças hepáticas que expliquem a esteatose, e a grande maioria dos casos é associada com a Síndrome Metabólica (CHALASANI et al., 2012; COTRIM et al., 2016).

Outros fatores de risco associados ao CHC incluem a coinfeção HIV/HCV e a coinfeção HBV/HCV (PAHO, 2016). Vários fatores explicam a maior frequência do HCV em indivíduos HIV-positivos, como uso de drogas ilícitas, compartilhamento de seringas e transfusão de sangue (SILVA e BARONE, 2006; CARVALHO et al., 2009; WOLFF, 2007).

O estudo brasileiro de SILVA et al. (2018) aponta que a prevalência de HCV em pacientes com HIV foi de 13,6% e que a coinfeção HIV/HCV está associada com uma pior progressão da doença hepática grave, sendo considerada uma das principais causas de morte em pacientes com HIV. Além disso, a coinfeção pode aumentar o risco de transmissão de hepatites virais.

1.1.3 Distribuição Temporal e Geográfica dos Casos de Carcinoma Hepatocelular

Recentemente vem ocorrendo um aumento dos casos de cirrose e CHC no Brasil. De acordo com COELHO (2009), este aumento poderia estar relacionado a prevalência e contato prévio com os principais fatores de risco (HCV, HBV e doença hepática induzida por álcool) em comparação aos países desenvolvidos, onde este contato tende a ser mais tardio.

A distribuição geográfica da mortalidade por CHC é similar a sua incidência. A maioria dos casos de câncer de fígado ocorre nos países em desenvolvimento, onde ocorrem 85% dos casos (EL-SERAG, 2012).

Segundo EL-SERAG (2012) há uma forte correlação ecológica entre áreas com alta prevalência de HBV e HCV e a incidência e mortalidade por CHC. Mudanças na tendência temporal do CHC e as variações das taxas específicas da doença em relação à faixa etária, sexo e raça em diferentes regiões estão relacionadas às diferentes prevalências dos vírus das hepatites virais B e C na população, ao tempo de evolução da doença e a idade em que os indivíduos são infectados. Ao mesmo tempo fatores ambientais, genéticos e características virais, como por exemplo, o genótipo, podem influenciar no risco de CHC em indivíduos com infecção pelos vírus da hepatite B ou C (EL-SERAG, 2012).

Regiões previamente consideradas como de baixa prevalência para CHC, como por exemplo, os EUA, apresentaram um aumento na incidência de casos nas décadas de 80 e 90 (EL-SERAG, 2004). Esta mudança esteve relacionada com o aumento dos casos de infecção pelo HCV, como causa de cirrose hepática nestas regiões. Poucos dados estão disponíveis em relação à epidemiologia do CHC nas áreas de baixa endemicidade. De acordo com estudos epidemiológicos retrospectivos, o Brasil foi previamente considerado como um país de baixa prevalência para CHC (BOSCH et al., 2004).

A incidência de CHC é muito alta em países asiáticos (China, Mongólia, Coreia) e em países africanos (Gambia, Guiné, Congo), que apresentam alta endemicidade de hepatite B (SHERMAN, 2005; BOSCH et al., 2004).

A distribuição temporal dos casos de CHC em diferentes regiões é em parte determinada pelo tipo de vírus e tempo de infecção. Em regiões de alta endemicidade de HBV, como por exemplo na Ásia, a infecção pelo HBV é adquirida predominantemente por meio da transmissão vertical. Na África a transmissão do HBV entre irmãos jovens (transmissão horizontal) é mais comum. Por este motivo, os indivíduos destas regiões desenvolvem CHC em idades menores do que em regiões de baixa incidência do HBV. Nas regiões onde um dos principais fatores de risco para CHC é a infecção pelo HCV, os indivíduos com CHC são encontrados em idades maiores (EL-SERAG, 2012).

1.2 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE B

De acordo com os dados da WHO (2017), estima-se que aproximadamente 257 milhões de pessoas, ou 3,5% da população mundial apresentavam infecção crônica pelo HBV em 2015 e a maioria dessas pessoas nasceu antes da disponibilização da vacina hepatite B na infância.

Há aproximadamente três décadas, uma das maiores conquistas em relação à infecção pelo HBV foi a aprovação da vacina hepatite B e disponibilização crescente em vários países. Além disso, um grande progresso vem ocorrendo, no que diz respeito a compreensão da história natural da infecção, bem como avanços no tratamento antiviral e acesso aos cuidados (SETO et al., 2018). Em 2016, a estratégia global da OMS em relação às Hepatites Virais, incluiu a hepatite B no plano de eliminação das hepatites virais até 2030, por ser considerada uma ameaça à saúde pública (WHO, 2017).

A região oeste do pacífico (que inclui 37 países) concentra as maiores taxas de prevalência de hepatite B (6,2%), seguida pela região africana (6,1%) (WHO, 2017).

Um estudo de base populacional realizado no Brasil de 2005 a 2009 estimou a prevalência e os fatores de risco do HBV em capitais das regiões Nordeste, Centro-Oeste e Distrito Federal. A pesquisa mostrou uma média de prevalência do antígeno de superfície da Hepatite B (HBsAg) inferior a 1% em pessoas não vacinadas nas três regiões estudadas, classificando-as como áreas de baixa endemicidade para o HBV (PEREIRA et al., 2009). Em outra publicação do mesmo estudo (XIMENES et al. 2015), a prevalência do HBsAg também foi menor que 1% nas regiões Norte, Sul e Sudeste, 10 a 20 anos após a introdução da vacina nas regiões brasileiras. Este estudo classificou as regiões como de baixa endemicidade e não como de alta ou intermediária, como foram classificadas nas décadas anteriores. O conhecimento a respeito da prevalência nas diferentes regiões são dados importantes para avaliação dos programas de vacinação e outras medidas de prevenção.

O estudo de VIANA (2005), realizado alguns anos antes do inquérito nacional, mostrou uma alta prevalência do vírus da hepatite B (3,3%) e do vírus da hepatite Delta (1,7%) na Região Amazônica Ocidental, bem como a predominância dos genótipos A e F nesta região. No Brasil, o vírus da hepatite Delta (HDV) é restrito à Região Amazônica Ocidental, onde casos graves de doença hepática aguda e crônica estão associados à coinfeção HBV/HDV (BENSABATH et al., 1987). Um estudo de base populacional, realizado na Região Ocidental do Estado de Amazonas, em uma região chamada Lábrea (onde a associação dos vírus das hepatites B e Delta foram primeiramente identificados) revelou uma redução significativa das taxas de HBsAg na comunidade, 11 anos após a introdução do programa de vacinação contra a hepatite B na região, classificando a área como de endemicidade intermediária e não como de alta endemicidade, como foi classificada em estudos anteriores (BRAGA et al., 2004).

Considerando que muitos indivíduos infectados são assintomáticos e que as infecções sintomáticas são insuficientemente notificadas, a frequência da hepatite B é, certamente, ainda subestimada em nosso país (SILVA et al., 2013).

1.2.1 O Vírus da Hepatite B e História Natural da Doença

A hepatite viral B é causada por um vírus DNA pertencente à família *Hepadnaviridae* (VALAYDON e LOCARNINI, 2017). O HBV possui tropismo pela célula hepática, é considerado um vírus oncogênico e apresenta dez genótipos, classificados de A à J. Alguns genótipos do HBV são classificados em subgenótipos e mais de 30 subgenótipos já foram identificados (HUANG et al., 2013; MOURA et al., 2013; COOKSLEY, 2010).

Os genótipos do HBV apresentam distribuição geográfica e étnica distintas. Os genótipos A e D predominam na África, Europa e Índia, os genótipos B e C predominam na Ásia, o genótipo E na África Ocidental e o genótipo F predomina na América do Sul e América Central (HASHEM et al., 2012). No Brasil, alguns estudos identificaram a predominância dos subgenótipos A1, A2, F2a e F4 (MS, 2017).

Os diferentes genótipos parecem influenciar os desfechos clínicos. Os portadores de Hepatite B apresentam um risco de 10-25% de desenvolverem CHC. O genótipo C está associado com um risco maior de CHC do que os genótipos A, B e D. Estudos realizados na Ásia também mostraram uma associação mais forte entre a infecção pelo genótipo C e doença hepática grave, cirrose e CHC do que a infecção pelo genótipo B (EL-SERAG, 2012; BALOGH et al., 2016).

A história natural da infecção pelo HBV é marcada por evolução silenciosa, por isso muitas vezes, a doença é diagnosticada décadas após a infecção (MANDELL et al., 2010).

Menos de um terço dos indivíduos infectados apresentam icterícia e aproximadamente 5% a 10% tornam-se portadores crônicos do HBV em pessoas maiores de cinco anos. Cerca de 20% a 25% dos casos crônicos de hepatite B que apresentam replicação do vírus evoluem para doença hepática avançada. Diferentemente da infecção pelo vírus da hepatite C, a hepatite B não necessita evoluir para cirrose hepática para causar o carcinoma hepatocelular (MANDELL et al., 2010; FOCCACIA, 2013).

Os extremos de idade e outros fatores comportamentais e genéticos, características demográficas ou concomitância de substâncias tóxicas, incluindo álcool, fumo, história familiar de carcinoma hepatocelular e contato com carcinógenos como aflatoxinas, por exemplo – aumentam o risco de cirrose hepática e de CHC em pacientes portadores de hepatite B crônica. A replicação viral persistente, a presença de cirrose, o genótipo C do HBV, a mutação na região promotora do pré-core e coinfeção com HIV ou HCV também são fatores que aumentam a probabilidade de evolução para formas graves. Embora a cirrose seja fator de risco para CHC, 30% a 50% dos casos de CHC por HBV ocorrem na ausência desta (EASL, 2012; LIAW et al., 2012).

1.2.2 Transmissão da Hepatite B

A hepatite B é considerada uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) (MS, 2020). Relação sexual desprotegida, transmissão perinatal, compartilhamento de seringas e agulhas, procedimentos hospitalares, sem os cuidados de biossegurança, e contato intra-domiciliar são algumas vias de transmissão do HBV (SHEPARD et al., 2006; MAST et al., 2006).

Trata-se de um vírus resistente, chegando a sobreviver 7 dias no ambiente externo em condições normais. No contato com sangue contaminado pelo vírus através de picada de

agulha, corte ou machucados, a infecção ocorre em 5 a 40% das pessoas não vacinadas. Além disso, no período de incubação, o vírus da hepatite B pode permanecer no organismo, podendo infectar outras pessoas por semanas antes dos sintomas aparecerem, variando de seis semanas a seis meses (JORGE, 2003).

A transmissão vertical (materno-infantil) também constitui uma importante forma de transmissão da hepatite B. A via perinatal, no momento do parto, é umas das vias mais importantes de transmissão para os RN, sendo a transmissão intrauterina mais rara. A transmissão vertical ocasiona uma evolução desfavorável, com maior chance de cronificação (MS, 2019b).

Segundo EL-SERAG (2012), em muitas áreas de alto risco, especialmente na Ásia, um elevado número de casos de hepatite B ocorre por meio da transmissão vertical, no entanto este cenário é diferente em regiões de baixo risco, onde a infecção pelo HBV é adquirida geralmente na fase adulta, por meio da transmissão sexual e horizontal.

Mais de 90% dos casos de hepatite B aguda se resolvem espontaneamente na fase adulta. A frequência mais elevada e o período mais longo da infecção crônica pelo HBV contribuem para um maior risco de CHC em regiões em que a infecção pelo HBV é comum (EL-SERAG, 2012).

XIMENES et al. (2015) enfatizaram a diversidade do potencial das vias de transmissão da hepatite B nas regiões Norte, Sul e Sudeste do Brasil. Neste estudo o uso de drogas esteve associado positivamente à infecção pelo HBV nas três regiões estudadas. Em relação ao comportamento sexual, na região Norte e Nordeste houve uma chance maior de infecção pelo HBV em indivíduos homossexuais. Estes resultados são similares a outros estudos que também apontam uma prevalência maior de infecção pelo HBV em indivíduos

com práticas homossexuais e especialmente entre homens que fazem sexo com homens (OLIVEIRA et al., 1999; SOUZA et al., 2004; DIEL e HELLE, 2005).

1.2.3 Diagnóstico e Tratamento da Hepatite B

O diagnóstico preciso e precoce da infecção crônica pelo HBV permite o tratamento adequado da doença e tem impacto direto sobre a qualidade de vida do indivíduo, sendo ainda um poderoso instrumento de prevenção de complicações como a cirrose e o CHC (MS, 2017).

A introdução dos testes rápidos para triagem de hepatites virais B e C a partir de 2011 foi uma das estratégias adotadas para o enfrentamento desses agravos. Os testes rápidos (TR) são ensaios de execução simples e que não necessitam de estrutura laboratorial, devendo ser mantidos os cuidados preconizados de biossegurança. Por isso, os TR são fundamentais para a ampliação do acesso ao diagnóstico. Para a hepatite B, o Ministério da Saúde realiza a distribuição de testes rápidos capazes de detectar o HBsAg (antígeno de superfície do vírus da hepatite B) (MS, 2017). Para o diagnóstico, o teste rápido reagente para HBsAg deverá ser confirmado pela biologia molecular HBV-DNA (MS, 2020).

Os imunoensaios são exames sorológicos para a detecção de anticorpo ou testes de detecção combinada de antígeno e anticorpo contra o HBV. Para fins de otimização do diagnóstico e dos recursos, recomenda-se a realização dos testes para detecção de HBsAg e do anti-HBc. Entretanto, mais testes são necessários para caracterizar a fase da infecção pelo HBV (BOTTERO et al., 2014; WHO, 2015).

Algumas publicações recomendam que decisões sobre o tratamento e conduta terapêutica sejam baseadas nos seguintes fatores: características individuais e familiares (história de CHC, comorbidades e gestação); quadro clínico apresentado; perfil sorológico

(HBeAg); elevação dos níveis de ALT, quando excluídas outras causas; níveis de HBV-DNA; e histologia hepática, quando disponível (EASL, 2012; LAMBERT, 2009).

Entende-se que a variabilidade de resultados no tratamento e na evolução da hepatite crônica poderia ser atribuída às características virais. Alguns genótipos apresentam melhor resposta ao tratamento com alfa-interferona; outros genótipos aparentam possuir maior potencial carcinogênico. Entretanto, até o momento, não há evidências que suportem a escolha da terapêutica em função da genotipagem do HBV (MS, 2017).

O campo do tratamento do HBV está passando por grandes modificações e está à beira de uma mudança de paradigma. As várias novas opções de tratamento disponíveis estão fornecendo grandes esperanças de diminuir a carga da doença, simplificar o tratamento e, finalmente, curar e erradicar o HBV (VIROLOGY EDUCATION, 2020). Dessa forma, um tratamento eficaz, que permita a cura através da supressão da replicação viral e que torne o HBV indetectável no soro é urgentemente necessário (THELANCET, 2019).

1.2.4 A Vacina de Hepatite B

A imunidade para hepatite B pode ocorrer por meio de infecção passada ou vacinação (FONSECA, 2007). A vacina de hepatite B é a forma mais eficaz de prevenção deste agravo, foi licenciada primeiramente nos Estados Unidos em 1981, e provou ser uma vacina segura e de alta efetividade, sendo utilizada amplamente como parte do calendário pediátrico na maioria dos países (LEWIS et al., 2001; SHEPARD et al., 2006).

A vacinação de crianças contra a hepatite B foi implantada em 186 países e a cobertura com as três doses da vacina foi estimada em 84% no fim de 2016 (SETO et al., 2018).

Estima-se que mais de 90% dos países vacinam rotineiramente os recém-nascidos com a vacina hepatite B, e aproximadamente 70% estão aplicando as três doses da vacina para a imunização completa das crianças. Em 1984, Taiwan tornou-se o primeiro país a vacinar os recém-nascidos contra a hepatite B e a administrar a Imunoglobulina contra hepatite B para as crianças de alto risco (filhos de mães HBsAg e HBeAg positivas). Desde então o número de portadores de HBV na população infantil reduziu intensamente e a incidência de CHC em crianças de 6-14 anos reduziu de 65-75% (EL-SERAG, 2012).

Em 1998 foi instituída no Brasil a vacinação universal contra hepatite B para menores de um ano (PEREIRA et al., 2009). Posteriormente houve a ampliação gradativa para faixas etárias mais elevadas e em 2016 para todas as faixas etárias. Atualmente a vacina está disponível nas Unidades Básicas de Saúde para toda a população, em qualquer faixa etária, independente da condição de vulnerabilidade (SÃO PAULO, 2016).

A OMS recomenda que todas as crianças recebam a primeira dose da vacina monovalente contra hepatite B o mais rápido possível, logo após o nascimento, preferencialmente nas primeiras 24 horas de vida para prevenção da transmissão vertical. O esquema deverá ser completado com pelo menos mais duas doses da vacina monovalente ou combinada (SETO et al., 2018).

O Estado de São Paulo recomenda a aplicação da vacina hepatite B monovalente ao nascimento, o mais precocemente possível, de preferência nas primeiras 12 horas de vida, e mais três doses da vacina combinada difteria, tétano, pertussis, hepatite B e *Haemophilus influenzae b* (pentavalente) aos dois, quatro e seis meses de idade (SÃO PAULO, 2016).

Além das ações de imunização, a Portaria nº.1.376/93, reforçada pela Resolução nº.343 MS/2001, determinam a realização de testes de triagem sorológica nos serviços de

hemoterapia para hepatite B, entre outras doenças, o que possivelmente também contribuiu para a redução da endemicidade pelo HBV no Brasil (CARRAZZONE et al., 2004).

1.2.5 Prevenção da Transmissão Vertical da Hepatite B

O esquema vacinal para a hepatite B com três doses está recomendado durante a gestação para todas mulheres sem histórico de vacinação ou com esquema vacinal incompleto (MS, 2019b).

A identificação das gestantes com hepatite B crônica no pré-natal é fundamental para a instituição das medidas de prevenção da transmissão vertical, bem como o fornecimento de vacina hepatite B e imunoglobulina humana anti-hepatite B (IGHAHB) à criança exposta, além da oferta de profilaxia antiviral para as gestantes (TERRAULT et al., 2016; EASL, 2017).

Deve-se proceder à investigação da infecção pelo HBV com pesquisa do HBsAg em todas as gestantes no 1º trimestre da gestação ou quando se iniciar o pré-natal. Gestantes portadoras de exame HBsAg reagente deverão ser orientadas e referenciadas já durante o pré-natal a unidades obstétricas que assegurem a administração de vacina hepatite B e da IGHAHB ao RN. A referência e contrarreferência devem ser documentadas no cartão da gestante. Gestantes que não foram avaliadas durante o pré-natal devem realizar a pesquisa de HBsAg no momento da admissão hospitalar para o parto. O exame pode ser feito por meio de teste rápido (MS, 2019b).

A imunoprofilaxia combinada de IGHAHB e vacina no RN exposto previne a transmissão perinatal da hepatite B em mais de 90% dos RN (MS, 2019b).

Quando a gestação ocorre em mulher portadora de infecção crônica pelo HBV com perfil imunológico para replicação viral, a imunoprofilaxia adequada no momento do parto é fundamental. Sem a adoção dessa medida, mais de 90% das crianças irá desenvolver infecção aguda pelo HBV, que poderá progredir para infecção crônica com complicações da doença hepática crônica na idade adulta. Nestes casos também está indicada a profilaxia com tenofovir, a ser realizada no 3º trimestre da gestação (MS, 2019b).

Logo após o nascimento, os RN de mulheres com HBV (HBsAg reagente) devem receber IGHAHB e a primeira dose do esquema vacinal para HBV. As demais doses serão feitas aos 2, 4 e 6 meses. A avaliação da soroconversão deve ser realizada mediante anti-HBs e HBsAg entre 30 a 60 dias após a última dose da vacina para hepatite B (MS, 2019b).

Idealmente, a dose da vacina ao nascimento deve ser dada em até 24 horas após o parto, preferencialmente na sala de parto, embora a dose da vacina possa ser efetiva na prevenção da transmissão vertical do HBV, ainda que parcialmente, quando dada após 24 horas e até 7 dias de vida, com diminuição gradativa da eficácia (CUÍ, 2010).

1.2.6 Carcinoma Hepatocelular Associado à Hepatite B

A infecção crônica pelo HBV é responsável por aproximadamente 50% do total de casos de CHC e virtualmente por todos os casos de CHC da infância. É o principal fator de risco na maioria das regiões da Ásia e África Subsaariana, que têm as mais elevadas taxas de incidência de CHC, com exceção do Japão, onde o principal fator de risco para CHC é a infecção crônica pelo HCV (EL-SERAG, 2012).

O risco de CHC é maior em pacientes com elevados níveis de replicação viral. Níveis de HBV DNA $> 10^5$ mL de cópias virais aumentam em 2-3 vezes o risco de desenvolvimento

de CHC em 8-10 anos. Os níveis de replicação viral são influenciados por tratamentos antivirais. Há fortes evidências de que terapias antivirais que causam supressão viral em pacientes HBsAg positivos reduzem, porém não eliminam o risco de CHC (EL-SERAG, 2012; BALOGH et al., 2016).

1.3 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C

A infecção pelo vírus da hepatite C é uma das principais causas de doença hepática, devido a complicações da doença como cirrose, insuficiência hepática e CHC. Estima-se que cerca de 71 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus da hepatite C no mundo e que cerca de 399 mil vão a óbito todo ano (WHO; 2019).

A hepatite C é responsável pela maior parte dos óbitos por hepatites virais em nosso país, e representa a terceira maior causa de transplantes hepáticos. O número de óbitos devido a essa etiologia vem aumentando ao longo dos anos em todas as regiões do Brasil. De 2000 a 2016, foram identificados 50.179 óbitos associados à hepatite C; destes, 54,0% (27.103) tiveram essa infecção como causa básica (MS, 2018a).

De acordo com o estudo de PEREIRA et al. (2013), o Brasil é considerado um país de baixa endemicidade para hepatite C. Este estudo realizado nas 5 macrorregiões, nas capitais dos estados e no Distrito Federal, mostrou que a prevalência de indivíduos anti-HCV reagente foi de 1,38% (IC 95% (1,12%-1,64%).

O modelo matemático elaborado pelo Ministério da Saúde em parceria com a OPAS/Washington e o CDA (Center for Diseases Analysis), estima a prevalência de indivíduos anti-HVC reagentes em aproximadamente 0,7%, o que corresponde aproximadamente cerca de 1.032.000 pessoas sororreagentes para o vírus da hepatite C no Brasil. Essas pessoas foram expostas ao vírus C. Desses casos, estima-se que 657.000 sejam

virêmicos e que realmente necessitem de tratamento. A prevalência estimada de 0,7% é referente à população geral de 15 a 69 anos, até o ano de 2016 (MS, 2018b).

Segundo o estudo de KOIZUMI (2010), com o uso do método de captura-recaptura envolvendo três fontes de dados (notificações, internações e óbitos) de casos de hepatite C, a estimativa da prevalência desta doença no município de São Paulo, no período de 2003 a 2008, foi de 0,53% (IC95% 0,50%; 0,57%).

O Egito apresenta a mais elevada prevalência do HCV (18%). Na Europa a prevalência é de 0,5%-2,5%, nos EUA 1,8% e no Canadá 0,8%. Nos indivíduos com HCV o desenvolvimento de CHC ocorre quase que exclusivamente na presença da cirrose (BALOGH et al., 2016).

1.3.1 O Vírus da Hepatite C e História Natural da Doença

O HCV pertence ao gênero *Hepacivirus*, família *Flaviviridae*. Sua estrutura genômica é composta por uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA). Existem, pelo menos, sete genótipos e 67 subtipos do vírus. O genótipo 1 é o mais prevalente em todo o mundo e é responsável por 46% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3 (30%) (MS, 2018b). Pesquisas sobre a associação entre o genótipo do HCV e o risco de CHC são inconsistentes; no entanto uma meta-análise de 21 estudos estimou que os pacientes infectados com o genótipo 1b do HCV apresentavam duas vezes mais risco de desenvolver CHC do que outros genótipos (EL-SERAG, 2012).

A genotipagem do HCV é importante não só para dados epidemiológicos, mas para direcionar a opção de tratamento medicamentoso e decidir o tempo de tratamento (SILVA et al., 2018).

Há alguns anos atrás não se tinha conhecimento de que a infecção crônica pelo vírus da hepatite C poderia causar carcinoma hepatocelular. Diversos estudos comprovaram essa associação e em muitos países industrializados como Japão e Estados Unidos, a infecção pelo vírus da hepatite C é considerada hoje o principal fator de risco para CHC (LEMON e MCGIVERN, 2012).

De modo geral, a hepatite C aguda apresenta evolução subclínica. A maioria dos casos têm apresentação assintomática e anictérica, o que dificulta o diagnóstico (WESTBROOK et al., 2014). Casos de insuficiência hepática, ou casos fulminantes, são extremamente raros (FARCI et al., 1996). A eliminação viral espontânea, após a infecção aguda pelo HCV, ocorre em 15% a 40% dos casos (SHARMA et al., 2014).

A cronificação ocorre em 60% a 85% dos casos e é nessa condição uma doença de caráter insidioso, caracterizando-se por um processo inflamatório persistente. Em média, 20% podem evoluir para cirrose ao longo do tempo. Uma vez estabelecido o diagnóstico de cirrose hepática, o risco anual para o surgimento de CHC é de 1% a 5% (WESTBROOK et al., 2014).

Habitualmente, a hepatite C é diagnosticada em sua fase crônica. Como os sintomas são muitas vezes escassos e inespecíficos, a doença pode evoluir durante décadas sem diagnóstico. Em geral, o diagnóstico ocorre após teste sorológico de rotina ou por doação de sangue (MS, 2018b).

1.3.2 Carcinoma Hepatocelular Associado à Hepatite C

O HCV aumenta o risco de CHC por causar fibrose hepática e, eventualmente cirrose. Embora sejam encontrados casos de CHC em indivíduos sem fibrose ou com baixos níveis, o risco de CHC aumenta de acordo com os graus de fibrose. A maioria dos casos de CHC

relacionados com HCV ocorre em pacientes com grau avançado de fibrose ou cirrose (EL-SERAG, 2012).

A progressão para cirrose é variável e pode ser mais acelerada em determinados grupos de pacientes, como alcoólatras ou coinfectados pelo HIV (WESTBROOK et al., 2014). A evolução para óbito, geralmente, decorre de complicações da hepatopatia crônica, como a insuficiência hepatocelular, hipertensão portal (varizes gastresofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite), encefalopatia hepática, além de trombocitopenia e desenvolvimento de CHC (MS, 2018b).

O efeito sinérgico do HCV e álcool aumenta a incidência de CHC entre 1,7 e 2,9 vezes quando comparado somente ao efeito do HCV (BALOGH et al., 2016).

A viremia do HCV em qualquer nível é um forte fator de risco para o CHC. Tratamentos que eliminam o vírus reduzem o risco de CHC (EL-SERAG, 2012).

1.3.3 Transmissão da Hepatite C

A transmissão ocorre principalmente por via parenteral, por meio do contato com sangue contaminado, a exemplo do compartilhamento de agulhas, seringas e outros objetos para uso de drogas entre pessoas infectadas, reutilização ou falha de esterilização de equipamentos médicos ou odontológicos, falha de esterilização de equipamentos de manicures e reutilização de material para realização de tatuagem e uso de sangue e seus derivados contaminados (WESTBROOK et al., 2014; WHO, 2017).

A transmissão sexual do HCV tem sido relatada de forma esporádica. De forma geral, a transmissão sexual desse vírus é pouco frequente e ocorre em relações sem uso de preservativo (FAUTEUX-DANIEL et al., 2017). Os estudos relatam um percentual desse

modo de transmissão que varia de zero a 27,0% dos casos de hepatite C na população geral, sendo a maioria entre zero e 3,0% (CAVALHEIRO, 2007). Em populações específicas, como usuários de drogas injetáveis, homossexuais e trabalhadores do sexo, o risco de infecção pelo HCV pelo mesmo modo de transmissão mostra-se aumentado em relação ao da população geral (CAVALHEIRO, 2007; INCIARDI et al., 2006; GAMBOTTI et al., 2005). Há também a possibilidade de transmissão vertical, em menor proporção dos casos (FAUTEUX-DANIEL et al., 2017).

No estudo de PEREIRA et al. (2013), o uso de drogas injetáveis ou inaladas esteve fortemente associado com os casos anti-HCV reagentes. Estes dados coincidem com a literatura, que considera o uso de drogas injetáveis como a principal forma de transmissão do HCV em países desenvolvidos e com pesquisas que apontam o uso de drogas inaladas como outro importante modo de transmissão nos países em desenvolvimento (DUAILIBI et al., 2008). Histórico de hospitalização e uso de injeções com seringas de vidro, não relacionadas com o uso de drogas, também foram associados com casos anti-HCV reagentes, conforme já foram reconhecidos como fatores de risco para o HCV (PEREIRA et al., 2013).

Embora a principal causa de HCV continue sendo o uso de drogas pelo compartilhamento de equipamentos, o III levantamento sobre uso de drogas da população brasileira realizado em 2015 (FIOCRUZ, 2017) apontou que na população de 12 a 65 anos, apenas 0,2% consumiram droga injetável no ano de 2015. As maiores prevalências de consumo foram observadas para Maconha/Haxixe/Skank, Cocaína inalada, crack e similares.

1.3.4 Diagnóstico da Hepatite C

Os testes sorológicos e os testes rápidos são as ferramentas mais comuns utilizadas para triar indivíduos com infecção pelo HCV, sendo possível a detecção de anticorpos do

HCV de 4 a 6 semanas após a infecção. Apresentam especificidade e sensibilidade > 99% (VILLAR et al., 2015). No entanto, a performance destes testes depende do nível de anticorpos no plasma do paciente. Embora os anticorpos estejam presentes, podem não ser quantificados corretamente em razão da concentração abaixo do limite de detecção do teste utilizado (EASTERBROOK et al., 2017).

Os testes sorológicos e virológicos são essenciais para diagnosticar a infecção pelo HCV. Os testes virológicos incluem ensaios moleculares que detectam e quantificam o HCV RNA e podem ser usados para determinar o genótipo do HCV (CHEVALIEZ e PAWLOTSKY, 2006).

1.3.5 Tratamento da Hepatite C

Em 2015, o Ministério da Saúde (MS) incorporou os primeiros antivirais de ação direta (DAA), para o tratamento da hepatite C, no âmbito do Sistema único de Saúde (SUS). Trata-se de medicamentos bem tolerados e mais seguros que possibilitam tratamentos altamente eficazes e de curta duração (MS, 2018b). Estes medicamentos apresentam baixas taxas de eventos adversos, critérios de elegibilidade mais amplos e taxas mais elevadas de resposta virológica sustentada (RVS) (VAN DER MEER et al., 2012).

Estudos recentes de efetividade dos DAA mostram resultados com 90% de cura, apresentam potencial de eliminar o vírus e consequentemente reduzir a transmissão e o aparecimento de novos casos (MS, 2018b). A RVS pode prevenir a evolução de cirrose, doença hepática grave e cirrose descompensada de pacientes já infectados, melhorando a qualidade de vida desses indivíduos (VAN DER MEER et al., 2012).

A partir da utilização dessas novas classes de medicamentos, torna-se possível a eliminação da doença nos países que se dedicarem a atuar de forma responsável na resposta da epidemia. (MS, 2018b).

A versão 2018 do “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções” amplia as modalidades de tratamento e oferece acesso universal ao tratamento de todas as pessoas com infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. Tal iniciativa representa um marco histórico nas políticas de enfrentamento à epidemia pelo vírus da hepatite C (MS, 2018a).

O risco de CHC em pacientes com HCV reduz significativamente em pacientes que obtiveram resposta virológica sustentada após tratamento de hepatite C, com 54% de redução de todas as causas de mortalidade. Embora tenham ocorrido diversos avanços nas medicações para hepatite C, que tornaram o tratamento mais fácil, ainda não foi desenvolvida nenhuma vacina contra o vírus (BALOGH et al., 2016).

1.3.6 Projeções Sobre o Vírus da Hepatite C

Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) elaborou um documento intitulado “Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021: Towards Ending Viral Hepatitis”, que visa ao estabelecimento de estratégias globais capazes de atingir a meta de eliminação das hepatites virais como um problema de saúde pública até 2030, reduzindo os novos casos em 90% e em 65% a mortalidade a elas associada.

O estudo de RASAVI (2014) demonstrou que o número total de infecções pelo HCV está projetado a apresentar um declínio, em razão da redução dos fatores de risco para novas infecções, como por exemplo, a triagem de doadores de sangue, o envelhecimento da

população infectada e o aumento correspondente da mortalidade, bem como o tratamento das pessoas infectadas.

Sabe-se que o tempo entre a infecção pelo vírus da hepatite C e o aparecimento de complicações hepáticas e CHC pode ser maior que 30 anos. Consequentemente, o número de pacientes idosos afetados por estas complicações pode ser elevado, trazendo sérias complicações para o cuidado clínico destes pacientes e um pior prognóstico (CAMPIOTO, 2005).

No entanto, embora ocorra uma redução do número de indivíduos infectados espera-se que aqueles que permaneçam infectados progridam para estágios mais avançados da doença hepática, portanto, ocorrerá um aumento acentuado dos casos de CHC, mortes por causas hepáticas, cirrose e cirrose descompensada. Em razão disso, é necessário elevar os índices de tratamento com terapias eficazes para conter o aumento de casos de doença hepática avançada e mortes hepáticas (RASAVI, 2014).

O estudo de BRUGGMANN et al. (2014) concluiu que para o desenvolvimento de estratégias a fim de impedir o aumento do número de indivíduos infectados pelo HCV é importante que se tenha conhecimento a respeito do número de indivíduos infectados, diagnosticados e tratados.

FERREIRA et al. (2015) construíram um modelo estatístico para a epidemiologia da hepatite C no Brasil, que permite fazer projeções em relação a morbidade e mortalidade da população por este agravo, levando em conta taxas de detecção e tratamento da doença. Este estudo concluiu o quão importante é identificar os pacientes infectados e iniciar o tratamento com medicamentos mais efetivos para todos os pacientes acometidos. Desta forma, a elaboração de uma estratégia para ampliar a detecção de casos e tratamento deste agravo contribuirá para o controle da doença no Brasil.

1.4 SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE

A taxa de mortalidade é claramente um índice de gravidade de uma doença, tanto do ponto de vista clínico quanto de saúde pública, mas também pode ser usada como um indicador de risco para a doença (GORDIS, 2010).

Em 1975, o Ministério da Saúde do Brasil, reconhecendo a importância de dados de mortalidade para o planejamento, começou a implantação de um Sistema de Informação em Saúde - SIS e um subsistema sobre mortalidade, com dados abrangentes e confiáveis. As recomendações incluíram a adoção de um modelo único de atestado de óbito para o Brasil, seguindo um padrão internacional, em relação às causas de morte, recomendado pela Organização Mundial da Saúde (MELLO JORGE et al., 2009).

A Declaração de Óbito (DO) é um documento oficial usado em todo o território nacional para a atestação da morte e se constitui na base do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/MS) do país (LAURENTI e MELLO JORGE, 2015).

A coleta de informações de óbito a partir da Declaração de Óbito permitiu a uniformização dos dados relativos às mortes registradas no país, facilitando a consolidação das informações importantes para a gestão do Sistema de Saúde (MELLO JORGE et al., 2009).

O atual modelo da Declaração de óbito (DO) é composto por nove blocos divididos em 59 campos, que abrangem informações capazes de fazer atingir seus objetivos jurídicos e epidemiológicos referidos (LAURENTI e MELLO JORGE, 2015).

O correto preenchimento das causas de morte e a codificação da causa de morte são fatores importantes do Sistema de Informação. É importante ressaltar também, a necessidade

de capacitação dos médicos, incluindo os estudantes de medicina para o adequado preenchimento da DO (MELLO JORGE et al., 2009).

Os países e regiões apresentam grandes variações de qualidade dos dados informados em seus atestados de óbito. Os estudos da validade dos atestados de óbitos, comparados com os registros hospitalares ou de autópsia geralmente encontram maior validade para certas doenças, como o câncer (GORDIS, 2010).

Em relação aos aspectos quantitativos e qualitativos da mortalidade, os dados relativos à quantidade de mortes, características dessas pessoas, como idade e sexo, por exemplo, e principalmente, as causas responsáveis por esses óbitos são importantes para o conhecimento e o estabelecimento do perfil epidemiológico da população e de ações governamentais relativas à sua prevenção. Os indicadores de saúde facilitam a análise dessas informações, mas sua qualidade vai depender da precisão dos sistemas de informações existentes (LAURENTI e MELLO JORGE, 2015).

A qualidade da informação dos dados do atestado de óbito vem sendo aprimorada. As variáveis com elevada presença de informações ignoradas, ou não preenchidas estão tendo um declínio. A análise da causa de morte pode ser afetada pela presença das causas mal definidas. O obstáculo mais importante para redução das causas mal definidas é o treinamento do médico, responsável direto pelo preenchimento da DO (MELLO JORGE et al., 2009).

Portanto, os Sistemas de Informação são instrumentos importantes para o planejamento e gestão dos serviços de saúde. A utilização de indicadores é uma ferramenta importante para o diagnóstico e planejamento de ações, bem como o monitoramento do impacto das políticas de saúde na população. Além disso, é importante fortalecer os sistemas de informação com ênfase na melhoria da qualidade dos dados, com necessidade de integrar os sistemas de informação do país, tendo em vista a compatibilidade dos dados importantes para gestão dos sistemas de saúde (RIBEIRO, 2017).

Os gestores e profissionais de saúde têm a oportunidade de acessar os dados, construir indicadores e analisá-los, tornando possível a definição de estratégias para implementação de ações de saúde, para redução da morbi-mortalidade por doenças e agravos relevantes na população (RIBEIRO, 2017).

1.5 CAUSA BÁSICA DE MORTE

As estatísticas de mortalidade em Saúde Pública têm tradicionalmente atribuído uma só causa para cada óbito. A causa a ser tabulada nas estatísticas de mortalidade foi chamada de causa básica de morte. Considerou-se que, o objetivo mais eficaz da Saúde Pública é prevenir a causa precipitante para que ela não atue. Entretanto, classificar a causa básica de morte é relativamente simples quando está mencionada uma só causa no atestado, sendo mais problemático quando dois ou mais estados patológicos estão mencionados na DO. Segundo a OMS a causa básica é entendida como: “a doença ou lesão que iniciou a sucessão de eventos mórbidos que levou diretamente à morte” (LAURENTI e MELLO JORGE, 1987; OMS, 1994).

A importância da causa básica de morte em Saúde Pública está relacionada à prevenção, pois as ações poderão ser mais eficientes e eficazes quando se age no início de uma sucessão de eventos que possam levar à morte, diminuindo um grande número de mortes prematuras evitáveis e o sofrimento das pessoas e proporcionando a redução dos custos sociais e econômicos decorrentes dessas mortes (BECKER, 1991).

A causa básica registrada (último lugar da Parte I, linha d) dá origem a algumas complicações, chamadas causas consequenciais, que devem ser registradas nas linhas acima (c, b e a). A última causa consequencial, registrada na linha a, é chamada causa terminal ou

imediate. Na parte II devem ser registradas condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém na cadeia acima (LAURENTI e MELLO JORGE, 2015).

Entretanto, dificilmente se poderia afirmar que uma morte tem uma causa única, pois além da doença ou doenças que determinam a morte, com grande frequência estão presentes outras que, associadas ou não entre si, contribuem direta ou indiretamente no processo que leva à morte (BECKER, 1991).

1.6 CAUSAS MÚLTIPLAS DE MORTE

O enfoque da causa única adequava-se à descrição dos padrões de mortalidade do início do século, quando as mortes eram devidas, em sua grande maioria, a doenças agudas infecciosas ou a violências (SANTO e LAURENTI, 1986; SANTO, 1988; WESTERLING, 1995). Nos dias atuais, com o aumento da expectativa de vida e o aumento de doenças crônico-degenerativas, as mortes são determinadas por mais de uma condição presente no momento da morte, aumentando o número de diagnósticos informados na DO (CORDEIRO et al., 1999). Diante dessa situação, as estatísticas de mortalidade sob o enfoque das causas múltiplas de morte podem retratar melhor o perfil de mortalidade, quando se aproveitam as informações sobre todas as causas de morte mencionadas na DO (ISHITANI e FRANÇA, 2001).

Segundo LAURENTI e MELLO JORGE (2015) em muitas declarações de óbito, a causa básica estava mencionada em posição incorreta, evidenciando a importância do estudo da mortalidade por causas múltiplas de morte.

Embora seja de grande importância a utilização do conceito de causa básica nas análises de mortalidade, este enfoque apresenta algumas limitações devido à uma perda

considerável de informações contidas nas DO, quando se ignoram outras causas ou diagnósticos mencionados no atestado de óbito (SANTO, 1988; BECKER, 1991).

O estudo das causas múltiplas de morte representa um avanço na análise das estatísticas de mortalidade. A utilização desta metodologia não visa substituir o enfoque da causa básica de morte, que embora apresente limitações, possui objetivos e benefícios bem estabelecidos (ISHITANI e FRANÇA, 2001).

2. JUSTIFICATIVA

A mortalidade por CHC associado às hepatites virais B e C constitui um relevante problema de saúde pública. Apesar da importância do tema, são poucas as publicações sobre a distribuição espacial e temporal dos óbitos por CHC associados às hepatites virais B e C no Brasil, e nenhum trabalho foi realizado até o momento com os dados do Estado de São Paulo. Além disso, acredita-se que haja uma subnotificação dos casos (TAUIL et al., 2012; PAHO, 2016).

A análise das causas múltiplas de morte nos possibilitará conhecer a magnitude dos óbitos por CHC associados às hepatites virais B e C, retratando melhor o perfil de mortalidade por este agravo, uma vez que as informações sobre todas as causas de morte mencionadas na DO (causas básicas, causas consequenciais e causas contribuintes) serão aproveitadas. A análise das causas múltiplas de morte pode ser um importante instrumento complementar na avaliação e planejamento das ações de saúde (ISHITANI e FRANÇA, 2001).

O estado de São Paulo é o mais populoso do país. A população paulista é muito diversificada e apresenta intensas desigualdades de condições socioeconômicas e de saúde. Considerando a grande população do território, o estado de São Paulo constitui o local de estudo deste trabalho, que propõe descrever a distribuição espacial e temporal dos óbitos, assim como o perfil das características da população que foi a óbito por este agravo.

Espera-se, que os resultados deste trabalho possam contribuir para as ações de saúde pública. A distribuição espacial poderá indicar as áreas com taxas mais elevadas pelo agravo e o conhecimento das características da população que foi a óbito pode contribuir no estabelecimento de estratégias e intensificação de ações para a redução das taxas, bem como medidas de controle da doença, além de medidas preventivas. Já a abordagem temporal nos permitirá conhecer a evolução do agravo ao longo do período estudado, identificando os

avanços já alcançados e os desafios que ainda devem ser enfrentados. Ressalta-se também a importante contribuição científica deste trabalho, por meio do levantamento de hipóteses sobre a mortalidade por CHC associado às hepatites virais B e C no estado de São Paulo.

3. OBJETIVOS

3.1. GERAL

- Descrever os óbitos por CHC associados às hepatites virais B e C e analisar a distribuição espacial e temporal desses óbitos no Estado de São Paulo, no período de 2009 a 2017.

3.2. ESPECÍFICOS

- 1- Analisar a contribuição relativa dos vírus das hepatites B e C para as mortes por CHC no Estado de São Paulo, estimando a fração dos óbitos por CHC atribuídos ao HBV e ao HCV.
- 2- Avaliar as tendências temporais das taxas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B e C.
- 3- Descrever as características sócio - demográficas dos óbitos por CHC associado às hepatites virais B e C.
- 4- Identificar os padrões de distribuição espacial dos óbitos por CHC associado às hepatites virais B e C nos triênios 2009-2011, 2012-2014, 2015-2017.

4. MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se um estudo descritivo ecológico, com análise temporal e distribuição espacial dos óbitos por CHC associados às hepatites virais B e C no Estado de São Paulo, no período de 2009 a 2017.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

A área de estudo corresponde ao Estado de São Paulo, que conta com 645 municípios, distribuídos em uma área territorial de 248.219,63 km², com um total de 43.359.005 habitantes no ano de 2016, sendo que 13,60% da população tem 60 anos ou mais. A maior parte da população reside na zona urbana (96,3%). A densidade demográfica é de 174,68 habitantes/km². Os municípios são heterogêneos quanto à área, população e condições sócio – demográficas (SEADE, 2018).

A divisão administrativa da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo se faz através dos Departamentos Regionais de Saúde - DRS, atendendo ao Decreto DOE nº 51.433, de 28 de dezembro de 2006. Por meio deste Decreto o Estado foi dividido em 17 Departamentos de Saúde, que são responsáveis por coordenar as atividades da Secretaria de Estado da Saúde no âmbito regional e promover a articulação intersetorial, com os municípios e organismos da sociedade civil. O Decreto nº 63.906, de 6 de dezembro de 2018 alterou o decreto anterior e instituiu a criação do Departamento Regional de Saúde de Botucatu – DRS XVIII, dividindo o estado em 18 DRS (SES -SP, 2018).

Fonte: Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo, 2019.

Figura 1 – Estado de São Paulo, segundo Departamentos Regionais de Saúde, 2019.

4.3 FONTE DE DADOS

Os dados dos óbitos de residentes no Estado de São Paulo foram obtidos a partir dos arquivos das declarações de óbito não nominais provenientes do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), disponibilizados pela Secretária de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, no portal eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS, (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901&item=1&acao=26&pad=31655>).

Os dados relativos à população residente no estado de São Paulo e nos municípios foram as estimativas populacionais anuais da Fundação Sistema Estadual de Análise de dados (SEADE) e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

4.4 DEFINIÇÕES E CONCEITOS

Causa básica de morte: A causa básica de morte é definida pela Organização Mundial da Saúde como “ (a) a doença ou lesão que iniciou a sucessão de eventos patológicos que levou diretamente à morte, ou (b) as circunstâncias do acidente ou violência que produziu a lesão fatal”. Corresponde a **linha d** da parte I do atestado de óbito (OMS, 1997; LAURENTI e MELLO JORGE, 2015).

Causas associadas de morte: São todas as causas de óbito descritas na declaração de óbito que não seja a causa básica, ou seja condições que contribuíram no curso do processo de óbito (contribuintes) ou que foram complicações da causa básica (consequenciais) (LAURENTI e MELLO JORGE, 2015).

Causas consequenciais de morte: complicações originadas da causa básica de morte. Correspondem às linhas que aparecem acima da causa básica, linhas **c**, **b** e **a** da parte I da DO. A última causa consequential, registrada na linha **a**, é chamada de **causa terminal ou imediata** (LAURENTI e MELLO JORGE, 2015).

Causas contribuintes de morte: condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém na cadeia acima. Localizada na parte II da DO (LAURENTI e MELLO JORGE, 2015).

Causas múltiplas de morte: todas as causas de morte mencionadas no atestado de óbito, tanto as causas que aparecem na linha d (causa básica) como as causas que aparecem nas outras linhas do atestado (causas consequenciais e contribuintes de morte) (LAURENTI e MELLO JORGE, 2015).

Óbitos por carcinoma hepatocelular: óbitos classificados com o código C22.0 da 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10).

Óbitos por carcinoma hepatocelular associados às hepatites virais B ou C: óbitos por CHC que apresentam a hepatite viral B (códigos B18.0; B18.1) ou a hepatite viral C, (código B18.2) da CID-10, como causa associada de morte.

4.5 MANEJO DO BANCO DE DADOS

O manejo do banco de dados procedeu-se da seguinte forma:

- 1- Foram baixados os arquivos das declarações de óbito do estado de São Paulo para cada ano do estudo, pelo site do DATASUS.
- 2- Os arquivos baixados no formato DBC foram convertidos para o formato DBF, com o uso do software TABWIN e em seguida foram analisados com o auxílio do software Excel;
- 3- Foram incluídos neste estudo todos os óbitos por CHC de residentes no Estado de São Paulo. Primeiramente foram selecionados os óbitos com causa básica carcinoma hepatocelular, linha d do atestado de óbito, código C22.0 da CID-10, no período de 2009 a 2017;
- 4- No segundo momento foram incluídos os óbitos por CHC que apareciam nas outras linhas do atestado (causas consequenciais e contribuintes) e que não constavam na causa básica. Este critério possibilitou o estudo das causas múltiplas de morte, que objetiva o conhecimento de quantas vezes a causa é mencionada nos atestados, independente do fato de ser ou não selecionada como causa básica. A análise das causas múltiplas também possibilita estudos de

associações de causas (LAURENTI e MELLO JORGE, 2015). Desta forma, criou-se o primeiro banco com o total de óbitos por CHC para cada ano de estudo.

5- Em outra etapa foram selecionados os óbitos por CHC que apresentavam as hepatites virais B ou C como causa associada de morte. Para isso foi necessário realizar a busca dos códigos das hepatites virais B e C em todas as linhas correspondentes as causas dos óbitos:

B18.0 - Hepatite viral crônica B com agente Delta;

B18.1 - Hepatite viral crônica B sem agente Delta;

B18.2 - Hepatite viral crônica C.

Por meio desta análise, foi possível inferir a contribuição relativa dos dois vírus para as mortes por CHC no Estado de São Paulo, estimando a fração dos óbitos por CHC atribuídos ao HBV e ao HCV. Também foi possível analisar a contribuição de outras causas associadas à mortalidade por CHC.

Portanto, consideraram-se óbitos por CHC associados às hepatites virais, todos os óbitos que apresentavam o CHC em qualquer linha das causas de óbito e que apresentavam simultaneamente as hepatites virais B ou C mencionadas na declaração.

É importante ressaltar que as informações contidas no atestado de óbito foram analisadas de forma individual, ou seja, buscaram-se as informações contidas nas linhas do atestado de cada óbito. Desta forma foi possível analisar as causas dos óbitos, através da seleção dos códigos da CID-10. Portanto, para a obtenção do banco de dados final, com todos os óbitos por CHC associados às hepatites virais, foi necessário a realização de uma sequência de seleção de óbitos, de forma manual, sem o uso de ferramentas de tabulação.

4.6 VARIÁVEIS ESTUDADAS

As variáveis de interesse são: data do óbito, idade, sexo (masculino/feminino), raça (branco/preto/pardo/amarelo/indígena), nível de escolaridade, código do município de residência e as causas de morte.

4.7 ANÁLISE DOS DADOS

4.7.1 Análise de Série Temporal

As taxas de mortalidade podem servir como medidas de gravidade de doenças, e auxiliar-nos a determinar o quanto o tratamento para a doença tem-se tornado mais efetivo através do tempo (GORDIS, 2010).

Foram calculadas as taxas de mortalidade por CHC associado às hepatites, para cada ano do estudo no estado de São Paulo. Quando se coloca uma restrição em uma taxa, ela é chamada de taxa específica, como por exemplo, quando se limita a taxa de mortes para certa doença (GORDIS, 2010).

Para o cálculo das taxas anuais de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B ou C, foi utilizado o número total dos óbitos por CHC que apresentam a hepatite viral B ou a hepatite viral C como causa associada no ano estudado, dividido pelo número total da população residente no Estado de São Paulo na metade do ano, multiplicado por 100.000, resultando em uma taxa de mortalidade por 100.000 habitantes/ano, conforme a seguinte fórmula:

$$\text{Taxa de mortalidade anual por CHC associado às hepatites virais B ou C} = \frac{\text{Nº de óbitos por CHC associado às hepatites virais B ou C no ano}}{\text{Nº de pessoas na população na metade do ano}} \times 100.000/\text{ano}$$

Em razão das mudanças na população ao longo do tempo, o número de pessoas no meio do ano é geralmente usado como aproximação (GORDIS, 2010).

Foi aplicado o mesmo cálculo para determinar separadamente a taxa anual de mortalidade por CHC associado à hepatite viral C, bem como à hepatite viral B para cada ano de estudo.

Para avaliar o comportamento da mortalidade ao longo do tempo no estado foram construídos gráficos de linhas, tendo o ano no eixo das abscissas e a taxa específica de mortalidade por 100.000 habitantes no eixo das ordenadas. Após a inspeção visual dos gráficos foi calculado o logaritmo natural das taxas de mortalidade e construídos modelos de regressão linear generalizada pelo método de Prais-Winsten, conforme proposto por Antunes e Cardoso (2015), para modelar os dados de contagem, tendo como variável dependente o logaritmo natural da taxa de mortalidade e como variável independente o ano. O método de Prais-Winsten foi escolhido, na tentativa de reduzir a autocorrelação temporal do fenômeno estudado (ANTUNES e CARDOSO, 2015). O modelo pode ser definido pela seguinte fórmula:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X$$

Para estimar quantitativamente as tendências temporais das taxas de mortalidade no período analisado, foi utilizada a fórmula de variação percentual anual (do inglês *anual percent change – APC*), assim como o cálculo de intervalo de confiança (IC 95%), também descrito por Antunes e Cardoso (2015), conforme segue:

$$APC = [-1 + 10b_1] * 100\%$$

$$IC\ 95\% = [-1 + 10\ b_1\ \text{mínimo}] * 100\%; [-1 + 10\ b_1\ \text{máximo}] * 100\%$$

Os modelos de regressão de Prais-Winsten foram construídos no software Stata versão 15, considerando o nível de significância de 5%. As séries temporais das taxas de mortalidade

por CHC associado às hepatites virais B ou C foram representadas em formato de gráficos de linhas, construídos no Microsoft Office Excel 2013.

4.7.2 Análise Descritiva das Características da População

Realizou-se uma análise descritiva do perfil das características sócio-demográficas dos óbitos por CHC associado às hepatites virais segundo as variáveis: sexo, faixa etária e cor/raça e nível de escolaridade.

As variáveis descritivas foram analisadas por frequências absolutas e relativas e pelo teste de qui-quadrado de Pearson ou pelo teste de Fisher, considerando o nível de significância de 5%.

4.7.3. Distribuição Espacial

Foram construídos mapas com a distribuição espacial das taxas de mortalidade, utilizando os softwares SIG QGIS versão 3.4. A Unidade espacial de escolha foi o Departamento Regional de Saúde, responsável por coordenar as atividades da Secretaria de Estado da Saúde no âmbito regional. Os óbitos foram geocodificados e descritos segundo os DRS de residência.

Expressar a mortalidade em termos quantitativos pode apontar com precisão diferenças no risco de morte por doenças entre pessoas em diferentes áreas geográficas e subgrupos na população (GORDIS, 2010).

Para todas as análises espaciais deste estudo, os dados foram apresentados conforme os triênios de mortalidade do agravo, incorporando, assim, a abordagem temporal para verificar as modificações espaciais ocorridas ao longo do período do estudo e os padrões de

difusão do agravo. Os triênios considerados para as análises foram: 2009 a 2011, 2012 a 2014 e 2015 a 2017.

Considerou-se o número médio de óbitos de cada DRS (número total de óbitos por CHC associado ao HBV ou HCV no triênio dividido por três), divididos pelo número da população residente de cada DRS do ano central do triênio, multiplicado por 100.000, resultando em uma taxa de mortalidade por 100.000 habitantes/ano, obtida conforme a seguinte fórmula:

$$\text{Taxa bruta de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B ou C} = \frac{\text{Número médio de óbitos por CHC associado às hepatites virais B ou C no DRS no triênio}}{\text{Número total da população residente no DRS no ano central do triênio}} \times 100.000/\text{ano}$$

Para apresentar a distribuição espacial da taxa de mortalidade por CHC associado às hepatites virais por DRS, foram construídos mapas coropléticos para cada um dos triênios do estudo, utilizando o SIG QGIS versão 3.4

Mapas de taxas são comumente utilizados para a análise da dispersão espacial do risco de ocorrência de um determinado evento quando os dados estão dispostos a partir de contagens por áreas. Um grande problema associado ao uso de taxas, porém, é a alta instabilidade que elas possuem para expressar o risco de um determinado evento quando ele é raro e a população da região de ocorrência é pequena. Flutuações aleatórias casuais, como a ocorrência de um ou dois casos do evento a mais ou a menos numa localidade, causam variações substanciais nas taxas brutas se a sua população for pequena, efeito este não verificado em localidades de população grande (SANTOS et al., 2005).

Desta forma, as taxas bayesianas empíricas, que utilizam informações de toda a região ou da vizinhança para estimar o risco de ocorrência do evento em cada área e que propõem controlar essa flutuação aleatória em algum grau podem ser interessantes. O estimador Bayes empírico global calcula uma média ponderada entre a taxa bruta da localidade e a taxa global da região (razão entre o número total de casos e a população total). O estimador Bayes empírico local inclui efeitos espaciais, calculando a estimativa localmente, utilizando somente os vizinhos geográficos da área na qual se deseja estimar a taxa, convergindo em direção a uma média local em vez de uma média global. As taxas corrigidas são menos instáveis, pois levam em conta no seu cálculo não só a informação da área, mas também a informação de sua vizinhança. Mapas baseados nessas estimativas são mais interpretativos e informativos (SANTOS et al., 2005).

Neste sentido, o presente estudo utilizou o Método Bayesiano Empírico Local, com o objetivo de suavizar as taxas com valores iguais à zero ou valores muito pequenos, e também incorporar as taxas das áreas vizinhas na análise.

Foi construída uma matriz de vizinhança utilizando o critério de contiguidade, no qual as áreas consideradas vizinhas são as que compartilham fronteiras. Após a criação da matriz de vizinhança no SIG GeoDa 1.12.1.161, foram calculadas as taxas de mortalidade suavizadas pelo Método Bayesiano Empírico Local no mesmo programa. Pode-se considerar que as taxas de mortalidade suavizadas por este método, são basicamente médias ponderadas entre as taxas de cada área e as taxas médias dos seus vizinhos (SANTOS et al., 2005). No SIG QGIS versão 3.4, foram construídos três mapas temáticos, um para cada triênio, com as taxas brutas e três mapas temáticos, um para cada triênio, com as taxas suavizadas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B, C e B ou C.

4.7.4 Aspectos Éticos

Foram utilizados bancos de dados secundários, de domínio público, sem a utilização de dados nominais que possibilitem a identificação dos sujeitos. Portanto foram respeitados os aspectos éticos da pesquisa com seres humanos vigente na resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde.

5. RESULTADOS

No período de 2009 a 2017, segundo informações do SIM, foram encontrados 2.499.738 óbitos no Estado de São Paulo. Dentre estes, 5.870 óbitos tiveram o CHC como causa de morte, sendo que 5.217 (88,9%) óbitos apresentavam o CHC como causa básica de morte e 654 (11,1%) óbitos mencionavam o CHC nas outras linhas do atestado de óbito (causas consequenciais e contribuintes de morte) (figura 2).

Dentre os óbitos por CHC, 1.545 apresentavam a hepatite viral B ou a hepatite viral C como causa associada de morte, ou seja, 26,3% (1.545/5.870) dos óbitos por CHC foram atribuídos ao HBV ou ao HCV.

Quando foram analisadas as outras causas associadas ao CHC, destacou-se a cirrose hepática com 19,3% (1.132/5.870). A doença alcoólica do fígado foi mencionada em 4,6% dos óbitos (232/5870) e a esteatose hepática em apenas 0,5% (29/5870) (figura 2).

Foram encontrados 1.306 (22,2%) óbitos por CHC associados somente ao HCV e 226 (3,9%) associados somente ao HBV, ou seja, observou-se uma maior proporção de óbitos por CHC atribuídos ao HCV quando comparado ao HBV. Somente 13 (0,2%) óbitos por CHC apresentavam-se associados aos dois vírus (HBV e HCV) (figura 2).

Quando o CHC estava descrito nas outras linhas do atestado de óbito, causas consequenciais e contribuintes (n=654), destacou-se a hepatite C e a cirrose hepática como as causas básicas mais mencionadas, com 25,9% e 15,9% respectivamente.

Figura 2 - Fluxograma das etapas de manejo dos dados e seleção da população do estudo.

5.1 ANÁLISE TEMPORAL

A série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B ou C no Estado de São Paulo foi apresentada no gráfico da figura 3. Foi observada uma redução das taxas no período analisado, de 0,41 /100.000 habitantes-ano em 2009 para 0,33 /100.000 habitantes-ano em 2017, com diminuição anual de 3,0% (IC 95%: -5,5 a - 0,5) (tabela 1).

Fonte: SIM – São Paulo, 2019.

Figura 3 – Série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B ou C, estado de São Paulo, 2009-2017.

Ao analisar a série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B ou C estratificadas por sexo na figura 4, observa-se que as taxas são mais elevadas no sexo masculino. Observa-se uma tendência de queda nas taxas do sexo masculino de 0,64 /100.000 habitantes-ano em 2009 para 0,52 /100.000 habitantes-ano em 2017, com diminuição anual de 2,9% (IC 95%: -5,4 a -0,4). Também foi identificado declínio nas taxas do sexo feminino de 3,7% (IC 95%: -7,0 a -0,2) ao ano (tabela 1).

Fonte: SIM – São Paulo, 2019

Figura 4 – Série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B ou C, segundo sexo, estado de São Paulo, 2009-2017.

Em relação a série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral B no Estado de São Paulo (figura 5), foi observado uma redução significativa das taxas no período analisado, de 0,07 /100.000 habitantes-ano em 2009 para 0,04 /100.000 habitantes-ano em 2017, com diminuição anual de 9,1% (IC 95%: -14,9 a -2,9) (tabela 1).

Fonte: SIM – São Paulo, 2019.

Figura 5 – Série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral B, estado de São Paulo, 2009-2017.

No que se refere a série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral B estratificadas por sexo (figura 6), observa-se que as taxas são mais elevadas no sexo masculino. Observa-se uma tendência de queda significativa nas taxas do sexo masculino de 0,12 /100.000 habitantes-ano em 2009 para 0,07 /100.000 habitantes-ano em 2017, com diminuição anual de 9,1% (IC 95%: -15,7 a -2,1). No entanto, as taxas no sexo feminino foram estacionárias, de 0,03 /100.000 habitantes-ano em 2009 e de 0,01/100.000 habitantes-ano em 2017 (APC= -8,4; IC 95%: -18,1 a 2,6) (tabela 1).

Fonte: SIM – São Paulo, 2019.

Figura 6 – Série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral B, segundo sexo, estado de São Paulo, 2009-2017.

A série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral C no estado de São Paulo foi apresentada no gráfico da figura 7. Observou-se uma tendência estacionária das taxas de mortalidade no período analisado, de 0,34 /100.000 habitantes-ano em 2009 para 0,29 /100.000 habitantes-ano em 2017 (APC= -2,0; IC 95%: -5,2 a 1,4) (tabela 1).

Fonte: SIM – São Paulo, 2019.

Figura 7 – Série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral C, estado de São Paulo, 2009-2017.

Ao analisar a série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral C estratificadas por sexo na figura 8, observa-se que as taxas são mais elevadas no sexo masculino. É possível notar uma tendência estacionária das taxas de mortalidade no sexo masculino, de 0,52/100.000 habitantes-ano em 2009 e 0,45 /100.000 habitantes-ano em 2017 (APC= -1,6; IC 95%: -5,3 a 2,2) (tabela 1). O mesmo foi observado em relação ao sexo feminino, com tendência estacionária nas taxas de mortalidade (APC= -3,2; IC 95%: -7,2 a 1,0) (tabela 1).

Fonte: SIM – São Paulo, 2019.

Figura 8 – Série temporal das taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral C, segundo sexo, estado de São Paulo, 2009-2017.

Tabela 1 - Variação Percentual Anual (*Annual Percent Change-APC*) das taxas de mortalidade por CHC, associado às hepatites virais, estado de São Paulo, 2009-2017.

	APC	LI IC95%	LS IC95%	TENDÊNCIA
Hepatite B ou C	-3,0	-5,5	-0,5	Decrescente
Hepatite B	-9,1	-14,9	-2,9	Decrescente
Hepatite C	-2,0	-5,2	1,4	Estacionária
Hepatite B ou C (sexo masculino)	-2,9	-5,4	-0,4	Decrescente
Hepatite B (sexo masculino)	-9,1	-15,7	-2,1	Decrescente
Hepatite C (sexo masculino)	-1,6	-5,3	2,2	Estacionária
Hepatite B ou C (sexo feminino)	-3,7	-7,0	-0,2	Decrescente
Hepatite B (sexo feminino)	-8,4	-18,1	2,6	Estacionária
Hepatite C (sexo feminino)	-3,2	-7,2	1,0	Estacionária

*LI IC – Limite Inferior do Intervalo de 95% de Confiança

LS IC – Limite Superior do Intervalo de 95% de Confiança

Fonte: SIM – São Paulo, 2019.

5.2 PERFIL DOS ÓBITOS POR CHC ASSOCIADOS ÀS HEPATITES VIRAIS

O perfil dos óbitos por CHC associados às hepatites virais foi descrito segundo a associação com cada tipo de hepatite, B, C, B e C e o total. A tabela 2 apresenta o perfil das características sociodemográficas dos óbitos.

Pode-se destacar que a maioria dos óbitos por CHC associados às hepatites virais era do sexo masculino (75,5%), com proporção maior nos casos associados à hepatite B (87,2%).

Identificou-se que a maioria dos óbitos por CHC associados às hepatites virais encontrava-se na faixa etária de 50 a 59 anos (35%), o mesmo perfil foi observado quando foram analisados separadamente para cada tipo de hepatite, com 34,5% dos óbitos associados à hepatite B e 35,1% associados à hepatite C nesta mesma faixa etária.

Em relação a característica raça/cor, destacou-se um predomínio de óbitos na raça branca (73,9%), com proporção semelhante quando analisados separadamente para cada tipo de hepatite. Ao analisar o nível de escolaridade identificou-se maior proporção de óbitos na categoria de 8 a 11 anos de estudo (22,1%), porém os casos associados à hepatite B apresentavam-se predominantemente nos indivíduos com 4 a 7 anos de estudo (21,2%). Vale ressaltar que 18,9% dos óbitos analisados apresentavam a variável escolaridade com preenchimento em branco ou ignorado.

Observou-se que os óbitos por CHC associados às hepatites Virais B ou C apresentaram uma concentração muito maior no sexo masculino (75,5%), quando comparado com o total de óbitos geral (55,1%) no período analisado ($p < 0,001$).

Em relação a faixa etária, os óbitos por CHC associados às hepatites virais B ou C predominaram na faixa etária de 50 a 59 anos (35%), ocorrendo mais cedo, quando

comparado com a mortalidade geral, que predomina nos indivíduos de 70 anos ou mais (50,1%) ($p<0,001$).

No que se concerne ao nível de escolaridade, verificou-se um maior número de indivíduos que apresentavam de 8 a 11 anos de estudo (22,1%) nos óbitos por CHC associado às hepatites virais, enquanto que no total de óbitos geral verificou-se uma predominância nos indivíduos que apresentavam de 1 a 3 anos de estudo (23,7%) ($p<0,001$). No entanto, vale ressaltar que esta variável apresentou um grande número de preenchimento ignorado ou em branco, dificultando a análise.

Ao analisar a diferença dos óbitos por CHC associados à hepatite B e os associados à hepatite C, verificou-se que em mulheres a proporção de óbitos por CHC associado à hepatite C é maior (26,6%) do que nos óbitos por CHC associados à hepatite B (12,8%) ($p<0,001$). Um outro importante fator observado foi a diferença de faixa etária entre os óbitos, verificando que a proporção de óbitos na faixa etária de 30 a 39 anos e de 40 a 49 anos é de apenas 0,8% e 8,7% respectivamente, quando se refere aos óbitos por CHC associados à hepatite C. Já em relação à hepatite B há uma proporção maior, de 3,1% e 17,7% respectivamente, para as mesmas faixas etárias ($p<0,001$), indicando que os indivíduos acometidos por CHC associado à hepatite B morrem mais cedo.

Em relação a variável raça/cor verificou-se uma maior proporção de óbitos na raça branca tanto nos óbitos por CHC associados à hepatite B quanto nos associados à hepatite C, com 65,5% e 75,5% respectivamente. Verificou-se que na raça amarela a proporção de óbitos por CHC associado à hepatite B é maior (5,3%) do que nos óbitos por CHC associados à hepatite C (1,8%) ($p<0,001$).

Tabela 2 – Características sociodemográficas dos óbitos por CHC associados às hepatites virais B e C, estado de São Paulo, 2009-2017.

Características sociodemográficas	Total de óbitos Geral (n=2.499.738)		Hepatites B ou C (n = 1545)		Hepatite B (n = 226)		Hepatite C (n = 1306)		Hepatite B e C (n = 13)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sexo										
Feminino	1.120.870	44,8	379	24,5	29	12,8	348	26,6	2	15,4
Masculino	1.378.255	55,1	1166	75,5	197	87,2	958	73,4	11	84,6
Ignorado/branco	613	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Faixa Etária										
20 - 29	76.247	3,1	4	0,3	3	1,3	1	0,1	0	0,0
30 - 39	107.198	4,3	17	1,1	7	3,1	10	0,8	0	0,0
40 - 49	184.162	7,4	153	9,9	40	17,7	113	8,7	0	0,0
50 - 59	325.135	13,0	541	35,0	78	34,5	458	35,1	5	38,5
60 - 69	436.267	17,5	481	31,1	52	23,0	424	32,5	5	38,5
>= 70	1.253.496	50,1	349	22,6	46	20,4	300	23,0	3	23,1
Raça/cor										
Branca	1.808.020	72,3	1141	73,9	148	65,5	986	75,5	7	53,8
Preta	143.297	5,7	89	5,8	21	9,3	66	5,1	2	15,4
Parda	421.028	16,8	223	14,4	38	16,8	181	13,9	4	30,8
Amarela	34.236	1,4	35	2,3	12	5,3	23	1,8	0	0,0
Indígena	999	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ignorado/branco	92.158	3,7	57	3,7	7	3,1	50	3,8	0	0,0
Escolaridade										
Nenhuma	246.253	9,9	82	5,3	21	9,3	60	4,6	1	7,7
1 a 3	593.513	23,7	291	18,8	38	16,8	251	19,2	2	15,4
4 a 7	491.274	19,7	296	19,2	48	21,2	247	18,9	1	7,7
8 a 11	323.223	12,9	342	22,1	36	15,9	301	23,0	5	38,5
12 e mais	140.087	5,6	242	15,7	35	15,5	207	15,8	0	0,0
Ignorado/ branco	705.388	28,2	292	18,9	48	21,2	240	18,4	4	30,8

*Total de óbitos Geral vs total de óbitos por CHC associados às Hepatites B ou C: $p < 0,001$ – variáveis sexo, faixa etária e escolaridade (anexo 2).

**Óbitos por CHC associados à Hepatite B vs óbitos por CHC associados à Hepatite C: $p < 0,001$ – variáveis sexo, faixa etária, e Raça/cor (anexo 2).

Fonte: SIM – São Paulo, 2019.

5.3 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL

Os óbitos geocodificados segundo o Departamento Regional de Saúde de Residência foram divididos conforme o triênio de mortalidade (2009-2011, 2012-2014, 2015-2017), e foram calculadas, então, as taxas brutas e suavizadas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais por DRS e triênio, apresentadas em sua totalidade na tabela do Anexo 1. Foram construídos mapas com a distribuição das taxas brutas de mortalidade e mapas com a distribuição das taxas suavizadas de mortalidade pelo Método Bayesiano Empírico Local, uma vez que as taxas suavizadas possibilitam melhor visualização da distribuição espacial do agravo ao incorporar as taxas das áreas vizinhas na análise.

As taxas brutas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B ou C foram distribuídas espacialmente por DRS na figura 9. No primeiro período estudado foi possível observar a taxa mais elevada no DRS de Ribeirão Preto (0,83 óbitos por 100 mil habitantes/ano), seguido por Grande São Paulo (0,60 óbitos por 100 mil habitantes/ano) e São José do Rio Preto (0,59 óbitos por 100 mil habitantes/ano).

No segundo período, destacou-se o DRS da Baixada Santista com 0,76 óbitos por 100 mil habitantes/ano, seguido por São José do Rio Preto, Grande São Paulo e Ribeirão Preto, com 0,58; 0,56 e 0,41 óbitos por 100 mil habitantes/ano, respectivamente. Já no terceiro período houve destaque para o DRS de Ribeirão Preto com 0,61 óbitos por 100 mil habitantes/ano, seguido por Baixada Santista (0,57 óbitos por 100 mil habitantes/ano), Grande São Paulo (0,45 óbitos por 100 mil habitantes/ano) e São José do Rio Preto (0,41 óbitos por 100 mil habitantes/ano) (figura 9).

Os mapas construídos com base nas taxas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B ou C pelo Método Bayesiano Empírico Local possibilitaram melhor visualização da distribuição espacial do agravo, apresentados na figura 9. Ao incorporar as

taxas das áreas vizinhas na análise, foi possível observar a heterogeneidade da distribuição espacial, com maior taxa de mortalidade nos DRS de Ribeirão Preto, Grande São Paulo, São José do Rio Preto, Registro, Barretos, Baixada Santista e Araraquara no primeiro triênio; DRS da Baixada Santista, Grande São Paulo, Registro e Barretos no segundo e terceiro triênio (figura 9).

No que se refere às taxas brutas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral B, foi verificado um declínio das taxas no decorrer dos períodos estudados. No primeiro período a taxa mais elevada foi observada no DRS de Ribeirão Preto com 0,20 óbitos por 100 mil habitantes/ano, seguido pelos DRS de Grande São Paulo, Botucatu e São José do Rio Preto, com 0,12; 0,11 e 0,11 óbitos por 100 mil habitantes/ano, respectivamente. No segundo triênio destacaram-se os DRS da Baixada Santista e São José do Rio Preto com 0,14 e 0,13 óbitos por 100 mil habitantes/ano respectivamente, enquanto que no terceiro período de estudo, destacou-se o DRS de Barretos, com 0,16 óbitos por 100 mil habitantes/ano (figura 10).

Ao analisar as taxas suavizadas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral B, notou-se de forma bastante expressiva a redução das taxas no decorrer dos três triênios estudados, com destaque para os DRS de Botucatu, Marília, Piracicaba e Presidente Prudente, que apresentaram as menores taxas no último triênio do estudo.

Em relação às taxas brutas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral C, no primeiro período a taxa mais elevada foi observada no DRS de Ribeirão Preto com 0,60 óbitos por 100 mil habitantes/ano, também se destacaram os DRS de Grande São Paulo e São José do Rio Preto, ambas com 0,48 óbitos por 100 mil habitantes/ano, seguido pelo DRS da Baixada Santista com 0,34 óbitos por 100 mil habitantes/ano. No segundo triênio as taxas mais altas apresentaram-se nos DRS da Baixada Santista (0,62 óbitos por 100 mil habitantes/ano), Grande São Paulo (0,51 óbitos por 100 mil habitantes/ano), São José do Rio Preto (0,44 óbitos por 100 mil habitantes/ano) e Ribeirão Preto (0,36 óbitos por 100 mil

habitantes/ano, enquanto que no terceiro período de estudo, destacaram-se os DRS de Ribeirão Preto, Baixada Santista e Grande São Paulo com 0,52; 0,51 e 0,38 óbitos por 100 mil habitantes/ano respectivamente (figura 11).

No que se refere as taxas suavizadas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral C, nota-se que os DRS da Baixada Santista, Registro e Grande São Paulo se destacaram com taxas mais altas nos três períodos estudados. Os DRS de Barretos, Franca, Ribeirão Preto, Araraquara e São José do Rio Preto tiveram destaque no primeiro período e o DRS de Taubaté no último período de estudo (figura 11).

Fonte: SIM – São Paulo, 2019.

Figura 9 - Distribuição espacial das taxas brutas e suavizadas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B ou C, segundo Departamento Regional de Saúde de residência, estado de São Paulo, 2009 – 2017 (por 100.000 habitantes/ano).

Fonte: SIM – São Paulo, 2019.

Figura 10 - Distribuição espacial das taxas brutas e suavizadas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral B, segundo Departamento Regional de Saúde de residência, estado de São Paulo, 2009 – 2017 (por 100.000 habitantes/ano).

Fonte: SIM – São Paulo, 2019.

Figura 11 - Distribuição espacial das taxas brutas e suavizadas de mortalidade por CHC associado à hepatite viral C, segundo Departamento Regional de Saúde de residência, estado de São Paulo, 2009 – 2017 (por 100.000 habitantes/ano).

6. DISCUSSÃO

Dentre os óbitos por CHC no estado de São Paulo, identificou-se que 22,2% apresentavam a hepatite viral C como causa associada de morte e 3,9% estavam associados à hepatite viral B, no período 2009 a 2017. Houve uma tendência de queda nas taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite B, no entanto as taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite C apresentaram uma tendência estacionária no período. Entre os óbitos, predominaram indivíduos do sexo masculino e da raça/cor branca. A faixa etária que apresentou maior número de óbitos foi de 50 a 59 anos de idade. A maioria dos óbitos tinha de 8 a 11 anos de estudo. A distribuição espacial revelou uma distribuição heterogênea dos óbitos no estado de São Paulo.

6.1 PROPORÇÃO DE ÓBITOS POR CARCINOMA HEPATOCELULAR ATRIBUÍDOS AO HBV E AO HCV

O estudo de AKINYEMIJU et al. (2017), aponta que entre 1990 e 2015, a incidência de câncer de fígado aumentou em 75% no mundo.

A contribuição de diferentes etiologias para o total de mortes por câncer de fígado varia muito entre países e regiões. Em 2015 o HBV foi responsável por 33% da mortalidade por câncer de fígado no mundo, seguido pelo álcool (30%), o HCV (21%) e outras causas (16%) (AKINYEMIJU et al., 2017).

De acordo com o estudo de AKINYEMIJU et al. (2017), na América Latina, a infecção pelo HBV foi a causa menos comum de morte por câncer de fígado, com apenas 6%

do total de óbitos por câncer de fígado no período de 1990 a 2015, resultados similares aos encontrados neste estudo, que encontrou apenas 3,9% dos óbitos por CHC associados à hepatite B. No entanto, o mesmo estudo apontou que, na África Subsaariana Ocidental e na América Latina Andina, o CHC associado a infecção pelo HBV foi responsável por 45% dos casos de CHC.

O estudo de FASSIO et al. (2009), sobre a etiologia do CHC na Argentina, concluiu que os principais fatores etiológicos encontrados em 551 casos de CHC estudados foram o álcool (33%), o HCV (32,8%) e o HBV (10%). Estes resultados coincidem com os do presente estudo, que encontrou uma proporção maior de óbitos por CHC associados ao HCV e uma menor proporção associados ao HBV.

De acordo com AKINYEMIJU et al. (2017), a infecção pelo HCV foi a causa menos comum de morte por câncer de fígado no leste asiático (9%) e a causa mais comum na região de alta renda do pacífico asiático (55%).

6.2 TENDÊNCIA TEMPORAL DE MORTALIDADE POR CARCINOMA HEPATOCELULAR ASSOCIADO À HEPATITE B

Em relação a tendência de queda nas taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite B encontrada neste estudo, é importante mencionar que os dados de mortalidade por hepatite B no estado de São Paulo apresentaram uma variação no período de 2007 a 2017, de 0,3 óbitos/100.000 habitantes em 2007 para 0,2 óbitos/100.000 habitantes em 2017 (MS, 2019a). No município de São Paulo, o estudo de SATO et al. (2020), também evidenciou uma tendência de queda de mortalidade por hepatite B no período de 2002 a 2016.

A literatura aponta uma redução da prevalência global do HBV em crianças em decorrência dos Programas de Imunização (SETO et al., 2018). De acordo com dados da

OMS (2017), a cobertura com as três doses da vacina hepatite B na infância atingiu 84% em 2015, o que contribuiu para a redução da transmissão do HBV nos primeiros 5 anos de vida, refletindo em uma redução da prevalência em crianças de 4,7% antes da introdução da vacina para 1,3% em 2015.

Com o intuito de contribuir para aprimorar o conjunto de ações de saúde relacionadas às hepatites, o Ministério da Saúde criou em 2002 o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV). Em 2004, o PNHV, lançou o Inquérito Nacional de Hepatites Virais denominado Estudo de Prevalência de Base Populacional das Infecções pelos Vírus A, B e C nas capitais brasileiras utilizando para estimativas de amostragem o conjunto das capitais e Distrito Federal (FERREIRA e SILVEIRA, 2006).

O Inquérito Nacional identificou uma prevalência de 0,19 a 0,6% do antígeno de superfície do VHB na população de 13 a 69 anos, classificando as regiões estudadas como de baixa endemicidade (PEREIRA et al., 2009).

Sugere-se que, a diminuição das taxas de mortalidade por hepatite B em nosso meio possa ser atribuída em parte à vacinação, com diminuição da prevalência, mas também às medidas preconizadas pelas ações de prevenção contra a infecção pelo HIV, iniciada na década de 80, como observado em outros países (ALTER et al., 1990, PEREIRA et al., 2009; XIMENES et al., 2015;; VAN et al., 1989).

De acordo com o estudo de AKINYEMIJU et al. (2017), no período de 1990 a 2015, a taxa de incidência padronizada por idade para câncer de fígado devido ao HBV no mundo diminuiu 18,9%. Estes achados destacam que a prevenção do câncer primário de fígado através da vacina contra o HBV vem mostrando resultados de sucesso.

A vacina hepatite B é altamente efetiva e praticamente isenta de complicações. Como a hepatite B é uma das principais causas de câncer de fígado no mundo, a vacinação não previne apenas a hepatite como também o câncer (JORGE, 2003).

Em contrapartida, no estudo de AZEVEDO et al. (2015), observa-se uma tendência crescente na detecção de casos de VHB no Brasil no período de 1997 a 2010, possivelmente devido ao efeito do aumento dos casos notificados em virtude da inclusão das hepatites virais na lista de DNC em dezembro de 2003 pelo Ministério da Saúde, ficando estabelecido por meio desta, a notificação obrigatória de todos os tipos de hepatites virais.

Segundo dados do MS, as taxas de detecção de hepatite B no Brasil, desde 2011, vêm apresentando poucas variações, com leve tendência de queda desde 2014, atingindo 6,5 casos para cada 100 mil habitantes no país em 2017 (MS, 2018a). Dados do estado de São Paulo também mostram uma redução das taxas de detecção de hepatite B de 9,41 casos/100.000 habitantes em 2009 para 7,56 casos/100.000 habitantes em 2014 (COELHO et al., 2015).

De acordo com os dados da literatura é possível que as ações de imunização estejam contribuindo para a redução da infecção pelo VHB no Brasil (PEREIRA, 2009). Neste mesmo sentido, é provável que a redução da mortalidade por CHC associado à hepatite B observada neste estudo, seja em decorrência das altas coberturas vacinais.

Considerando que as ações de vacinação contra o HBV continuem em todo o mundo, entre 2020 e 2050, estima-se que o número de novos casos de infecção pelo HBV terá uma redução de 70%. Esta redução seria ainda maior se a cobertura da primeira dose da vacina hepatite B ao nascimento subisse para 90% em 2030 (WHO, 2016; NAYAGAM et al., 2016).

6.3 TENDÊNCIA TEMPORAL DE MORTALIDADE POR CARCINOMA HEPATOCELULAR ASSOCIADO À HEPATITE C

Em relação à mortalidade por CHC associado à hepatite C, identificou-se uma tendência estacionária das taxas de mortalidade no período analisado. O mesmo foi observado ao analisar o coeficiente de mortalidade por hepatite C no período de 2007 a 2017, com uma tendência de estabilização para o Brasil como um todo nos últimos 10 anos (MS, 2019a).

No estado de São Paulo, esses dados apontam uma variação de 1,7 óbitos/100.000 habitantes por hepatite C em 2007 para 1,3 óbitos/100.000 habitantes em 2017 (MS, 2019a).

Segundo dados do MS (2019), pode-se verificar uma tendência de elevação na taxa de detecção de Hepatite C a partir de 2015 (MS, 2019a). Este fato pode ser em decorrência da nova recomendação do MS em 2015, de que somente os casos notificados podem retirar os medicamentos, os DAA, na farmácia de componente especializado. Esta mudança refletiu no aumento da detecção de casos, pelo aumento de notificação que condicionou o tratamento.

O estudo de AKINYEMIJU et al. (2017), mostra que entre 1990 e 2015, houve um aumento da incidência e mortalidade de câncer de fígado em todo o mundo em decorrência do HCV. De acordo com o estudo de AKINYEMIJU et al. (2017), a taxa de incidência padronizada por idade para câncer de fígado devido ao HCV aumentou significativamente em 15,7% no período estudado.

6.4 CARACTERÍSTICAS SÓCIODEMOGRÁFICAS DOS ÓBITOS POR CARCINOMA HEPATOCELULAR ASSOCIADOS ÀS HEPATITES B E C

No presente estudo é possível observar que a menor porcentagem de óbitos por CHC associado à hepatite B apresentou-se na faixa etária de 20-29 anos (1,3%). Dados do estado de São Paulo, em que foram analisados os casos notificados de hepatite B no período de 2000 a 2015 mostram um menor número de casos desse agravo em menores de 20 anos, consequência da prevenção eficaz por meio da vacinação (COELHO et al, 2015). A faixa etária de 50-59 anos apresentou maior número de óbitos por CHC associado à hepatite B com 34,5% do total de óbitos, seguida pela faixa etária de 60-69 anos. No que se refere a mortalidade por hepatite B, o estudo de SILVA et al. (2013), realizado no período de 2001 a 2009 em Santa Catarina e Florianópolis, mostrou que a maior proporção de mortes por hepatite B ocorreu na faixa acima dos 65 anos.

Neste estudo as taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite B, apresentaram-se mais elevadas no sexo masculino. De acordo com o estudo de YANG e ROBERTS (2010), os homens são afetados por CHC três vezes mais do que as mulheres. Apresentam um risco maior de CHC, em partes por terem maior incidência de hepatites virais e cirrose alcoólica. Níveis elevados de testosterona sérico foram associados com o risco de CHC em um estudo de caso-controle em Taiwan e Shangai (EL-SERAG, 2012).

Em sua revisão sistemática sobre a história natural da hepatite B, FONSECA (2007), elencou os principais fatores que influenciam o prognóstico e a progressão da hepatite crônica B para cirrose hepática e os fatores de risco para desenvolver carcinoma hepatocelular em portadores do VHB. Em ambos os desfechos, pertencer ao sexo masculino é fator de risco, e ter idade maior que 35 anos ao tempo do diagnóstico está relacionado à cirrose hepática e maior que 45 anos, à carcinoma.

O estudo de SILVA et al. (2013) analisou a incidência e mortalidade por Hepatite B no período de 2001 a 2009 comparando Santa Catarina e Florianópolis. Os resultados mostraram que a maioria dos óbitos por hepatite B ocorreu no sexo masculino. Um estudo de soroprevalência realizado no Estado do Pará, também apontou que a maioria dos indivíduos pesquisados e que foram reagentes a marcadores sorológicos para hepatite B eram homens, o que poderia ser um indício de que estes podem ser mais expostos ao vírus estudado, provavelmente devido ao comportamento sexual (Aquino et al., 2008). O mesmo foi observado no estudo de Cruz et al. em 2009, realizado no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, que comparou o perfil epidemiológico dos casos confirmados de hepatite B e C notificados no hospital.

As taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite C foram superiores no sexo masculino, no período estudado. Resultados similares foram encontrados nas taxas de mortalidade por hepatite C no Brasil em 2017, com 1,0 óbito/100.000 habitantes-ano entre homens, enquanto que a taxa observada entre mulheres foi de 0,7 óbito/100.000 habitantes-ano (MS, 2019a). O trabalho de HANUS et al., (2015), que estudou a incidência de Hepatite C no Brasil no período de 2001 a 2012, mostrou uma predominância de casos novos de Hepatite C em homens, com uma média de incidência de 8,0 casos/100.000 habitantes, enquanto que nas mulheres a incidência foi 5,5 casos/100.000 habitantes. Por outro lado, o estudo de GONÇALVES et al. (2019) realizado no estado do Pará no período de 2010 a 2014 apontou predominância da infecção por HCV no sexo feminino, com 54,3% dos casos.

De acordo com GOMES et al. (2010), ao analisarem a vulnerabilidade da população para a hepatite C, a partir do perfil dos portadores do vírus, constataram que os homens têm mais atitudes que os deixam mais expostos ao vírus como, por exemplo, uso de drogas injetáveis ou inaláveis, consumo de álcool e a prática de relações sexuais sem uso de preservativo.

A predominância de óbitos por CHC associado ao HCV na faixa etária de 50 a 59 anos (35,1%) observada neste estudo coincide com os resultados de estudos que analisaram o perfil dos casos de hepatite C, como por exemplo, o estudo de GONÇALVES et al. (2019), que mostrou que os casos de hepatite C no estado do Pará foram mais incidentes em adultos em idade produtiva, entre 19 a 59 anos (76,1%) e com o estudo de OLIVEIRA et al. (2018) que analisou o perfil epidemiológico dos casos de hepatite C em um hospital do estado de Goiás, em que a predominância de casos notificados foi na faixa etária de 50 a 64 anos (41,98%).

Dados do estado de São Paulo mostram que do total de casos notificados de hepatite C no período de 2000 a 2015, o grupo mais representado foram homens de 40 a 49 anos (COELHO et al., 2015). Esse fato pode estar associado a diversos fatores, tais como o diagnóstico tardio, o longo período de incubação dos vírus e a ausência de sinais e sintomas (que denotam o caráter silencioso desse tipo de hepatite) (MARGREITER et al., 2015).

É importante salientar, que a infecção crônica pelo HCV pode muitas vezes evoluir de forma silenciosa, com apresentação do quadro clínico tardio e, provavelmente por isso, a maior prevalência dos casos esteja em indivíduos com idade superior a 50 anos, sugerindo infecção em passado distante (CATANESE et al., 2013; ARAÚJO et al., 2011).

No que se refere ao nível de escolaridade, este estudo apontou que a maioria dos óbitos por CHC associado à hepatite B (21,2%) tinha de 4 a 7 anos de estudo e a maioria dos óbitos por CHC associado à hepatite C (23%) tinha de 8 a 11 anos de estudo. O estudo de GONÇALVES et al. (2019) realizado no estado do Pará no período de 2010 a 2014, apontou que a maior parte dos casos notificados de hepatite B e C (35%) apresentou baixa escolaridade (ensino fundamental), indicando a relação entre esses indivíduos e as condições de vulnerabilidade social e econômica das populações, o que pode favorecer a transmissão da

doença (ALVES et al., 2014; PEREIRA et al., 2009). No entanto, o baixo preenchimento desse campo foi expressivo, fato que pode ter ocasionado um viés nesta análise, conforme preconizado por CRUZ et al. (2009), em estudo realizado no Estado de São Paulo.

Neste estudo, ao analisar a variável raça/cor, observou-se que 65,5% dos óbitos por CHC associado à hepatite B eram de raça branca. No que diz respeito aos óbitos por CHC associados à hepatite C, 75,5% eram de raça branca. Estes resultados coincidem com o estudo SATO et al. (2020) realizado no município de São Paulo em que houve predominância de óbitos por hepatite B e por hepatite C nos indivíduos de raça branca e divergem do estudo de OLIVEIRA et al. (2018), em que a maioria dos casos notificados de hepatite C em um hospital de Goiás (75,1%) eram pardos. Ressalta-se que os resultados encontrados podem ser um reflexo da distribuição observada na população geral, em que houve predominância de óbitos em indivíduos de raça/cor branca (72,3%).

6.5 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DE MORTALIDADE POR CARCINOMA HEPATOCELULAR ASSOCIADO ÀS HEPATITES VIRAIS B E C

A carga global de câncer de fígado varia intensamente de acordo com o sexo e região geográfica devido à exposição à fatores de risco (CHUANG et al., 2009). Os principais fatores de risco incluem: infecção pelo HBV, infecção pelo HCV, fatores comportamentais (álcool e fumo), e fatores metabólicos como o excesso de gordura corporal e aflatoxinas (IARC, 2016; LAUBY et al., 2016).

De acordo com o estudo de OLIVEIRA et al. (2011) realizado nas comunidades Ribeirinhas da Amazônia Brasileira, a maior prevalência das infecções causadas pelo HBV e pelo HCV em algumas regiões pode estar diretamente relacionada a fatores genéticos,

demográficos, socioeconômicos, culturais e históricos na população estudada, assim como fatores desconhecidos.

De acordo com KATSURAGAWA (2010) a alta endemicidade para hepatite B e C no Estado de Rondônia, na Amazônia Ocidental, poderia estar associada possivelmente a falhas passadas no controle pré-natal, à qualidade do sangue transfundido e a outros fatores, estes sociais, como a promiscuidade sexual e hábitos locais como o de compartilhar utensílios pessoais. Também defende que o início precoce da atividade sexual possa estar envolvido, entre outros fatores, na alta prevalência da infecção na região.

A epidemiologia da hepatite B não é homogênea no cenário nacional (LOPES e SCHINORI, 2011). Alguns estudos afirmam que áreas onde há dificuldade de acesso aos serviços de saúde são desproporcionalmente afetadas, o que reforça as evidências de maior prevalência de hepatite B em populações de locais com menor complexidade urbana (PARANÁ, 2008; OLIVEIRA et al., 2011; KATSURAGAWA et al., 2010).

No Brasil, o estudo de HANUS et al., (2015), apontou uma tendência crescente das taxas de incidência de hepatite C no período de 2001 a 2012, com destaque para as regiões Sul e Sudeste. As áreas urbanas apresentaram taxas mais elevadas de hepatite C.

Desta forma, as taxas mais elevadas de mortalidade por CHC associado à hepatite B encontradas nos DRS de Ribeirão Preto, Grande São Paulo, Botucatu, São José do Rio Preto, Baixada Santista e Barretos e as taxas mais elevadas de mortalidade por CHC associado à hepatite C encontradas nos DRS de Ribeirão Preto, Grande São Paulo, São José do Rio Preto e Baixada Santista ao longo dos triênios deste estudo podem estar relacionadas a diversos fatores, como por exemplo, fatores genéticos, demográficos, socioeconômicos, culturais e históricos na população estudada. Também pode haver relação com falhas passadas no controle pré-natal, a qualidade do sangue transfundido e a outros fatores sociais e

comportamentais, como a promiscuidade sexual e o início precoce da atividade sexual. Também pode estar relacionado à urbanização dessas áreas.

A infecção por hepatite B ou C associada a outras doenças pode aumentar o risco de mortalidade. As hepatites virais crônicas têm grande impacto em pacientes infectados pelo HIV/AIDS. Entre 10 e 40% desses pacientes apresentam coinfecção com o vírus da hepatite B ou C, e as hepatopatias (insuficiência hepática crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular) estão se tornando importante causa de hospitalização e de óbito entre esses pacientes, sendo a maior causa de mortes entre os infectados pelo HIV em alguns países (SILVA et al., 2013).

Segundo LASKUS et al. (2013), em razão da redução das taxas de mortalidade por AIDS em decorrência da maior sobrevivência devido às terapias antirretrovirais, as doenças hepáticas têm se tornado a principal causa de mortalidade em pacientes com HIV.

A coinfecção entre os vírus da imunodeficiência humana (HIV) e das hepatites virais B ou C é explicada pelas vias comuns de infecção ao vírus, principalmente a sexual e a parenteral (PAVAN et al., 2003; SOUZA et al., 2004).

O estudo de FARIAS et al. (2012) sobre casos de hepatites B e/ou C coinfectados pelo HIV entre residentes no estado de São Paulo, notificados no SINAN, no período de 2007 a 2010 apontou que para todas as coinfecções (HIV/HBV, HIV/HCV, HIV/HBV/HCV), os casos eram predominantemente do sexo masculino, com 40 anos de idade ou mais, de cor da pele branca e com 1º ou 2º grau completo.

Estudo realizado na cidade de Santos-SP, em indivíduos soropositivos para o HIV, mostrou uma prevalência de HIV/VHC de 36,2% (IC95%: 31,9-40,4). Entre os usuários de drogas injetáveis, o percentual atingiu 84,8% (IC95%: 78,2-91,3) (SEGURADO et al., 2004).

A Região Metropolitana de Santos vem apresentando papel de destaque na epidemia de AIDS, sendo uma das cidades com maior taxa de incidência do estado de São Paulo (São

Paulo, 2009). Na década de 1990, 50% dos casos notificados de Aids no município de Santos indicavam como forma de transmissão o compartilhamento de seringas durante o uso de drogas injetáveis (MESQUITA e BASTOS; 1994). Esse panorama estaria relacionado ao fato de a cidade, através de seu porto, estar incluída na rota de tráfico de cocaína para a Europa e América do Norte, sendo considerado o maior canal de escoamento de drogas da América Latina (LACERDA et al., 1996; MESQUITA, 1992). Estes fatores podem estar relacionados com o destaque que o DRS da Baixada Santista apresentou ao longo dos triênios deste estudo, com taxas mais elevadas de CHC associado às hepatites virais, quando comparado com o restante do Estado.

Segundo informações da Secretaria de Estado da saúde de São Paulo (2018) os GVE de Santos, Barretos, São José do Rio Preto, Ribeirão Preto e Capital apresentaram taxas de mortalidade por AIDS acima da média do Estado (4,9 óbitos/100.000 habitantes) no ano de 2017. Desta forma, os DRS com taxas mais elevadas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais podem estar relacionadas à possíveis casos de coinfeção nessas regiões.

Estudo realizado em um centro hospitalar da cidade de Ribeirão Preto-SP mostrou prevalência de HIV/HBV de 20,4% (SOUZA et al., 2004). Esses resultados podem estar relacionados com o destaque que o DRS de Ribeirão Preto apresentou neste estudo, com taxas mais elevadas de CHC associado à hepatite B, quando comparado com o restante do Estado.

6.5.1 A Hepatite C em Usuários de Drogas Injetáveis

No que se refere a hepatite C, pessoas que utilizam drogas injetáveis constituem o principal segmento infectado pelo vírus da hepatite C e cerca de 40% da população carcerária de alguns países, cujo enfrentamento encontra-se nas propostas dos Programas de Redução de Danos que funcionam em parceria com o Ministério da Saúde (ELIAS e BASTOS, 2011).

Souto et al. (2012) avaliou a contribuição de diferentes vias parenterais de exposição para a hepatite C, incluindo amostras de nove estudos transversais, com um total de 3910 sujeitos e confirmou o uso de drogas injetáveis como o principal fator de risco para o HCV.

Aproximadamente 50% a 90% dos usuários de drogas injetáveis eram portadores de hepatite C em décadas anteriores. O uso de drogas injetáveis no Brasil, refere-se, principalmente, ao uso de cocaína na década de 90, e seus usuários caracterizavam-se por alta frequência de injeção, elevado número de parceiros sexuais, comportamentos sexuais de risco e por troca de sexo por drogas. (TELLES-DIAS et al., 2007).

O estudo de PASSOS et al. (2008), realizado na região de Ribeirão Preto, com 208 ex-atletas mostrou que a alta prevalência de hepatite C entre ex-atletas estava associada ao uso anterior de estimulantes injetáveis. Este fato pode explicar o destaque que o DRS de Ribeirão Preto apresentou neste estudo, com taxas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais mais altas do que no restante do estado, indicando que o uso de drogas injetáveis em décadas passadas nessa região possa ter contribuído para os resultados encontrados.

Neste estudo, os DRS que apresentaram as maiores taxas de CHC associados a hepatite C, podem ser reflexo de problemas sociais, como por exemplo, o grande número de usuários de drogas injetáveis nessas regiões em décadas passadas.

6.6 LIMITAÇÕES E POTENCIALIDADES DO ESTUDO

Uma limitação, no que tange à qualidade da informação, decorre do uso de dados secundários. A baixa proporção de óbitos por CHC associado às hepatites virais encontrada neste estudo, provavelmente decorre de questões relacionadas ao registro do óbito. Os números encontrados podem estar subestimados devido a qualidade dos dados existentes nas declarações de óbito; desta forma a possível subnotificação dos óbitos por hepatite B e por hepatite C como causa associada ao CHC pode interferir nas análises de interesse.

Destaca-se também a grande quantidade de campos não preenchidos (ignorados ou em branco), como por exemplo, as variáveis escolaridade e raça/cor. O SIM é um sistema de informação consolidado no SUS, sendo um instrumento que chama a atenção para o aperfeiçoamento do registro do dado.

Ao utilizar dados do município de residência para o georreferenciamento dos óbitos, é preciso considerar que o tempo decorrido entre o momento do contágio por hepatite B ou C e o desenvolvimento do CHC costuma levar décadas, ou seja, as pessoas podem ter adquirido a infecção em município diferente do município de residência registrado no atestado de óbito. Portanto a interpretação desses dados deve ser cautelosa, uma vez que pode refletir em regiões com grandes centros médicos, não significando que esse foi o local onde a infecção foi adquirida.

Um outro importante fator que pode influenciar a qualidade dos dados é a alta proporção de “garbage codes”, no preenchimento da DO, que consistem em códigos da CID relativos a causas básicas de óbito com diagnósticos indefinidos ou incompletos e que não apontam a causa específica de morte, comprometendo a qualidade da informação sobre causas de morte, podendo dificultar a identificação de prioridades e o planejamento de ações (ISHITANI et al., 2017).

É possível destacar algumas fortalezas e potencialidades deste estudo. Dentre elas, o estudo das causas múltiplas de morte, que aumentou a sensibilidade do estudo, possibilitando uma visão mais ampla e completa, retratando melhor o perfil da mortalidade por este agravo no estado de São Paulo.

Ressalta-se a busca detalhada dos óbitos por CHC associado às hepatites virais no banco do SIM, por meio da seleção manual dos óbitos em todas as linhas das causas de morte, sem o uso de ferramentas de tabulação, permitindo desta forma uma análise mais criteriosa dos dados;

Considera-se também a originalidade do trabalho, que não foi realizado anteriormente. Destaca-se a importância da observação dos óbitos no tempo e no espaço por DRS que constitui a unidade de gestão da saúde no nível estadual.

O conhecimento a respeito da magnitude da mortalidade por CHC associado às hepatites virais no estado de São Paulo, bem como o conhecimento do perfil dos óbitos e a sua distribuição no tempo e espaço é fundamental para o planejamento de ações de saúde.

7. CONCLUSÕES

No período de 2009 a 2017, 26,3% dos óbitos por CHC no estado de São Paulo foram atribuídos ao HBV ou ao HCV. Observou-se uma maior proporção de óbitos por CHC atribuídos ao HCV (22,2%) quando comparado ao HBV (3,9%).

A taxa de mortalidade por CHC associado às hepatites B ou C apresentou tendência de queda e decréscimo de 0,41 (2009) para 0,33 (2017) óbitos por 100.000 habitantes/ano, com diminuição anual de 3,0%. A taxa de mortalidade por CHC associado à hepatite B também apresentou tendência de queda, variando de 0,07 (2009) para 0,04 (2017) óbitos por 100.000 habitantes/ano, com diminuição anual de 9,1%. No entanto, a taxa de mortalidade por CHC associado à hepatite C apresentou tendência estacionária, de 0,34 (2009) para 0,29 (2017) óbitos por 100.000 habitantes/ano.

A maioria dos óbitos por CHC associados às hepatites virais foram do sexo masculino (75,5%), com proporção maior nos casos associados à hepatite B (87,2%). A faixa etária que apresentou maior número de óbitos por CHC associados às hepatites virais foi de 50 a 59 anos (35,0%), com resultados semelhantes para cada tipo de hepatite. Destacou-se um predomínio de óbitos na raça branca (73,9%), com proporção semelhante quando analisados separadamente para cada tipo de hepatite.

Ao analisar o nível de escolaridade identificou-se maior proporção de óbitos na categoria de 8 a 11 anos de estudo (22,1%), porém os óbitos associados à hepatite B apresentaram-se predominantemente nos indivíduos com 4 a 7 anos de estudo (21,2%). Contudo, 18,9% dos óbitos analisados apresentavam a variável escolaridade com preenchimento em branco ou ignorado.

A distribuição espacial revelou um padrão heterogêneo das taxas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais no estado de São Paulo. Destacaram-se os DRS de Ribeirão Preto, Grande São Paulo, Botucatu, São José do Rio Preto, Baixada Santista e

Barretos ao longo dos triênios do estudo, com as taxas mais elevadas de CHC associado à hepatite B. No que se refere a distribuição espacial das taxas de mortalidade por CHC associado à hepatite C, destacaram-se os DRS de Ribeirão Preto, Grande São Paulo, São José do Rio Preto e Baixada Santista ao longo dos triênios do estudo.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, foi possível identificar uma maior proporção de óbitos por CHC atribuídos ao HCV (22,2%) quando comparado ao HBV (3,9%). A baixa proporção de óbitos por CHC associado às hepatites virais encontrada neste estudo, provavelmente decorre de questões relacionadas ao registro do óbito. Apontar esse sub registro é uma importante contribuição deste estudo, no sentido de ao identifica-lo dar subsídios na busca de melhoria de qualidade do registro dos óbitos por CHC ou mesmo de diagnóstico.

A redução da taxa de mortalidade por CHC associado à hepatite B, no período de 2009 a 2017 evidencia um importante avanço no controle do agravo devido as ações de imunização com a vacina Hepatite B. No entanto, a taxa de mortalidade por CHC associado à hepatite C vem se mantendo estável ao longo do período estudado, indicando a necessidade de ações e medidas para a redução dessas taxas. Neste sentido, acredita-se que o aumento da detecção de casos de hepatite C, através da ampliação da oferta de testes-rápido ou sorologia para as populações de maior vulnerabilidade ao risco de infecção e posterior tratamento dos indivíduos acometidos, contribuirá para o controle da doença no estado de São Paulo e consequentemente para a redução dos casos e óbitos por CHC associados à hepatite C.

A distribuição espacial dos óbitos auxiliará os gestores e profissionais dos DRS, que poderão olhar para esses dados e levantar hipóteses para conhecimento mais aprofundado das suas regiões, a partir desses resultados.

De acordo com WHO (2016), uma importante recomendação para o controle das hepatites virais e redução das taxas de mortalidade inclui a implementação práticas seguras de injeções e transfusões, prevenção sexual, melhora no diagnóstico da infecção crônica e ampliação do tratamento de HBV e HCV. Deve-se enfatizar a acessibilidade do medicamento antiviral altamente eficaz para o HCV (WARD e MERMIN, 2015; EDWARDS et al., 2015) e

a vacinação contra a hepatite B na infância e para todas as faixas etárias. É possível que através dessas medidas de prevenção e controle ocorra redução nas taxas de mortalidade por CHC associado às hepatite virais B e C.

Ressalta-se a importância de realização de mais estudos científicos, a fim de identificar as tendências de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B e C no Brasil.

REFERÊNCIAS

- Alter, MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: S6– S9.
- Alves M, Silva D, Souza T, Oliveira Y, Nery A, Casotti C. Perfil epidemiológico dos casos de hepatite C em uma diretoria regional de saúde da Bahia. *Rev Pesqui Cuid Fundam*. 2014;6(3):889-96.
- Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol* 2017;3:1683–1691.
- Antunes JLF, Cardoso MRA. Using time series analysis in epidemiological studies. *Epidemiol Serv Saúde* 2015; 24:565-76.
- Aquino JA, Pegado KA, Barros LP, Machado LFA. Soroprevalência de infecções por vírus da hepatite B e vírus da hepatite C em indivíduos do Estado do Pará. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(4):334-7.
- Araújo AR, Almeida CM, Fraporti L, Garcia N, Lima TA, Maia LPV, et al. Caracterização do vírus da hepatite C em pacientes com hepatite crônica: genótipos no Estado do Amazonas, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011 set-out;44(5):638-40.
- Azevedo AO de, dos Santos MM, Jerez-Roig J, de Souza DLB. [Incidence of viral hepatitis in Brazil from 1997 to 2010]. *Revista de Enfermagem UFPE on line*. 2015;9(4):7375-82.
- Balogh J. et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of Hepatocellular Carcinoma* 2016; 3: 41-53.
- Batey RG, Burns T, Benson RJ, Byth K. Alcohol consumption and the risk of cirrhosis. *Med J Aust*. 1992;156:413–416.
- Becker RA. Análise de mortalidade, delineamentos básicos. Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 1991.
- Beld M, Penning M, Van Putten M, Van Den Hoek A, Damen M, Klein MR, et al. Low levels of hepatitis C virus RNA in serum, plasma and peripheral blood mononuclear cells of injecting drug users during long antibody-undetectable periods before seroconversion. *Blood*. 1999;94(4):1183-91.
- Bensabath G, Hadler SC, Soares MC, Fields H, Dias LB, Popper H, Maynard JE, 1987. Hepatitis delta virus infection and Labrea hepatitis. Prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon Basin. *JAMA* 258: 479–483.
- Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:3603–3615.
- Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127:S5-S16.
- Bottero, J. et al. 2014 French guidelines for hepatitis B and C screening: a combined targeted and mass testing strategy of chronic viruses namely HBV, HCV and HIV. *Liver International*, [S.l.], v. 36, n. 10, p. 1442-1449, 1 May 2016.

Braga WSM, Brasil LM, Souza RAB, Melo MS, Rosas MDG, Castilho MC, et al. Prevalência da infecção pelos vírus da hepatite viral crônica B (VHB) e da hepatite Delta (VHD) em Labrea, Rio Purus, Estado do Amazonas. *Epidemiol Serv Saúde* 2004; 13:35-46.

Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014;21:5–33.

Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150:835-53.

Bugianesi E. Non-alcoholic steatohepatitis and cancer. *Clin Liver Dis*.2007; 11(1):191-207.

Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, Al-Osaimi AM. Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S97–S103.

Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA, Brazilian HCCSG. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics* 2010; 65: 1285-90.

Carvalho FHP, Coelho MRCD, Vilella TAS, Silva JLA, Melo HRL. Co-infecção por HIV/HCV em hospital universitário de Recife, Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2009; 43(1):133-139.

Carrazzone CFV, Brito AM, Gomes YM. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2004; 26:93-8.

Catanese MT, Uryu K, Kopp M, Edwards TJ, Andrus L, Rice WJ, et al. Ultrastructural analysis of hepatitis C virus particles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jun;110(23):9505-10.

Cavalheiro NP. Sexual transmission of hepatitis C. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2007; 49(5):271-277.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ; American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1592-609.

Chedid, M. F. et al. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and operative management. *Arq. Bras. Cir. Dig.* **30**, 272–278 (2017).

Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Serologic and Virologic Tests and Clinical Diagnosis of HCV. *Int J Med Sci*. 2006;3(2):35–40.

Chuang S-C, La Vecchia C, Boffetta P. Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Lett*. 2009;286(1):9-14.

Coelho DM, Farias N, Camis MCRS. Programa de Hepatites Virais no estado de São Paulo, 2000-2015. *BEPA*. 2015 set;12(141):25-34.

Coelho GR, Vasconcelos KF, Vasconcelos JB, Barros MA, Costa PE, Borges GC, Junior JT, et al. Orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma: one center's experience in the Northeast of Brazil. *Transp Proc* 2009; 41: 1740-2.

Cooksley WG, Do we need to determine viral genotype in treating chronic hepatitis

B? Journal of Viral Hepatitis, [S.l.], v. 17, p. 601-610, 2010.

Cordeiro R, Olivencia PER, Cardoso CF, Cortez DB, Kakinami E, Souza JJG et al. Desigualdade de indicadores de mortalidade no Sudeste do Brasil. *Revista de Saúde Pública* 1999;33:593-601.

Cotrim HP, Parise ER, Figueiredo-Mendes C, Galizzi-Filho J, Porta G, Oliveira CP. Nonalcoholic fatty liver disease Brazilian Society of Hepatology Consensus. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(2):118-22.

Cruz CRB, Shirassu MM, Martins WP. Comparação do perfil epidemiológico das hepatites B e C em um serviço público de São Paulo. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(3):225-9.

Cuí, F.; Li, L.; Hadler, S. C. et al. Factors associated with effectiveness of the first dose of hepatitis B vaccine in China: 1992–2005. *Vaccine*. 2010; 28(37):5973–8.

Degasperi E, Colombo M. Distinctive features of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(2):156-64.

Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a longterm retrospective cohort study. *Hepatology*. 2001;34(6):1193-1199.

Diel R, Helle J, Gottschalk R, 2005. Transmission of hepatitis B in Hamburg, Germany, 1998–2002: a prospective, populationbased study. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 194: 193–199.

Duailibi LB, Ribeiro M, Ronaldo L: Profile of cocaine and crack users in Brazil. *Cad Saude Publica* 2008, 24(Supl 4):S545–S557.

Easterbrook PJ, Roberts T, Sands A, Peeling R. Diagnosis of viral hepatitis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(3):302-14.

Ebara M, Hatano R, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura N, Saisho H. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. *Hepatogastroenterology* 1998;45: Suppl 3:1214-20.

Edwards DJ, Coppens DG, Prasad TL, Rook LA, Iyer JK. Access to hepatitis C medicines. *Bull World Health Organ*. 2015;93(11):799-805.

Elias LA, Bastos FI. Saúde Pública, Redução de Danos e a Prevenção das Infecções de Transmissão Sexual e Sanguínea : revisão dos principais conceitos e sua implementação no Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(12):4721–30.

El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology*. 2004;127:S27–34, doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.013.

El-Serag HB, Hepatocellular Carcinoma 2011, *N Engl J Med*, vol. 365, no. 12, 1118–27.

El-Serag HB. "Epidemiology of hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142(6): 1264-1273 e 1261.

EASL - EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. Normas de Orientacao Clinica da EASL: abordagem da infeccao cronica pelo virus da hepatite B. *Journal of Hepatology*, [S.l.], v. 57, p. 167-185, 2012.

EASL - EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;57:167–185.

Farci, P et al. 1996. “Hepatitis C Virus–Associated Fulminant Hepatic Failure.” *New England Journal of Medicine* 335(9): 631–34. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199608293350904>.

Fassio E, Míguez C, Soria S, Palazzo F, Gadano A, Adrover R, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Argentina: results of a multi-center retrospective study. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009;39:47-52.

Fauteux-Daniel, Sebastien et al. 2017. “Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Variable Transmission Bottleneck and Evidence of Midgestation In Utero Infection.” *Journal of Virology* 91(23).

Ferreira CT, da Silveira TR. Viral hepatitis prevention by immunization. *J pediatr* [Internet]. 2006 Jul [cited 2013 Jun 16];82(3 Suppl):S55–66.

Ferreira PR, Brandao-Mello CE, Estes C, et al. Disease burden of chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2015;19(4):363–368.

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz. III Levantamento Nacional sobre Uso de Drogas pela População Brasileira, 2017.

Foccacia R. Tratado de hepatites virais e doenças associadas. São Paulo: Atheneu, 2013.

Fonseca JCF. História natural da hepatite crônica B. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40:672-7.

Fundação Seade. Informações dos Municípios Paulistas. População dos municípios do Estado de São Paulo [Internet]. São Paulo; 2018. [acesso em 14 set 2018]. Disponível em: <http://www.imp.seade.gov.br/frontend/#/>.

Fundação Seade. Sistema SEADE de Projeções populacionais [internet]. São Paulo; 2018. [acesso em 14 set 2018]. Disponível em: <http://produtos.seade.gov.br/produtos/projpop/index.php>.

Gambotti L, Batisse D, Colin-de-Verdiere N, Delaroque-Astagneau E, Desenclos JC, Dominguez S, et al. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001-2004. *Euro Surveill*. 2005; 10(5):115-117.

Gomes DT, Tocantins FR, Souza FBA. Perfil de portadores de hepatite C e a vulnerabilidade da população: potencialidades para a enfermagem. *Rev Pesqui Cuid Fundam (Online)*. 2010 out-dez;2(supl):512-5.

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.

Gonçalves NV, Miranda CSC, Guedes JA, Silva LCT, Barros EM, Tavares CGM, et al. Hepatitis B and C in the areas of three Regional Health Centers of Pará State, Brazil: a spatial, epidemiological and socioeconomic analysis. *Cad Saúde Coletiva*. 2019;27(1):1-10.

Gordis L. Epidemiologia. 4. Ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2010.

Haiek, Rita de Cássia et al. Uso de drogas injetáveis entre mulheres na Região Metropolitana de Santos, São Paulo, Brasil. *Physis* [online]. 2016, vol.26, n.3, pp.917-937. ISSN 1809-4481.

Hanus JS, Ceretta LB, Simoes PW, Tuon L. Incidence of hepatitis C in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48:665–73

PAHO - Pan American Health Organization. Hepatitis B and C in the Spotlight, a public health response in the Americas, 2016, Washington D.C: PAHO; 2016.

Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366:1197–1209.

Hsu HC, Sep JC, Lin YH, et al. Prognostic histologic features of resected small hepatocellular carcinoma (HCC) in Taiwan. A comparison with resected large HCC. *Cancer* 1985;56:672-80.

Huang, C. C. et al. One single nucleotide difference alters the differential expression of spliced RNAs between HBV genotypes A and D. *Virus Research*, [S.l.], v. 174, n. 1-2, p. 18-26, June 2013.

Inciardi JA, Surratt HL, KURTZ SP. HIV, HBV, and HCV infections among drug-involved, inner-city, streetsex workers in Miami, Florida. *AIDS behave*. 2006; 10(2):139-147.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico de 2010 [internet]. 2010.

IARC - International Agency for Research on Cancer. Known causes and prevention of human câncer by organ site. August 2016. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/OrganSitePoster.pdf>. Accessed August 10, 2019.

IARC - International Agency for Research on Cancer [internet]. Lyon; 2020 [Acesso em: 12 fevereiro 2020]. Disponível em: <http://epic.iarc.fr/research/cancerworkinggroups/livercancer.php>

IARC - International Agency for Research on Cancer, Liver source: Globocan 2018 [Acesso em 19 fevereiro 2019]. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>

Ishitani LH. França E. Uso das Causas Múltiplas de Morte em Saúde Pública, Informe Epidemiológico do SUS 2001; 10.

Ishitani LH, Teixeira RA, Abreu DMX, Paixão LMMM, França EB. Qualidade da informação das estatísticas de mortalidade: códigos garbage declarados como causas de morte em Belo Horizonte, 2011-2013. *Rev. Bras. Epidemiol*. 2017; 20 Suppl 1: 34-45

Jewell J, Sheron N. Trends in European liver death rates: implications for alcohol policy. *Clin Med*. 2010;10(3):259–263.

Jorge SG. Hepatite B [Internet], 2003. Hepcentro; Available from: http://www.hepcentro.com.br/hepatite_b.htm

Katsuragawa, T. H. et al. Alta soroprevalencia dos marcadores das hepatites B e C na região do alto rio Madeira, Porto Velho, Rondonia, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, Ananindeua, v. 1, n. 2, p. 91-96, jun. 2010.

Kemp W, Pianko S, Nguyen S, Bailey MJ, Roberts SK. Survival in hepatocellular carcinoma: impact of screening and etiology of liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:873-881.

Koizumi IK. Estimativa de prevalência da hepatite C, no município de São Paulo, 2003 a 2008, usando o método de captura-recaptura [dissertação]. São Paulo (SP): Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2010.

Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins & Contran. *Pathologic Basis of Diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.

Lacerda, R. et al. HIV infection and risk behavior among male port workers in Santos, Brazil. *Am J Public Health*, v.86, p. 1158-60, 1996.

Lambert, M. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis B. *American Family Physician*, [S.l.], v. 80, n. 8, p. 884-888, 15 Oct. 2009.

Laskus T, Kibler KV, Chmielewski M, Wilkinson J, Adair D, Horban A, et al. Effect of hepatitis C infection on HIV-induced apoptosis. *PLoS One* 2013; 8:e75921.

Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body fatness and cancer-viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794-798.

Laurenti R, Mello Jorge MHP. *O Atestado de óbito*. 2ª ed. São Paulo: Centro Brasileiro da OMS para Classificação de Doenças em Português; 1987.

Laurenti R, Mello Jorge HPM. *O Atestado de Óbito, Aspectos Médicos, Estatísticos, Éticos e Jurídicos*, Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, 2015.

Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of Viral Hepatitis*. 2004; 11(2):97-107.

Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005;5:70–75.

Lemon SM, McGivern DR. Is Hepatitis C Virus Carcinogenic?. *Gastroenterology* 2012;142:1274-278.

Lewis E, Shinefield HR, Woodruff BA, Black SB, Destefano F, Chen RT, Ensor R, 2001. Safety of neonatal hepatitis B vaccine administration. *Pediatr Infect Dis J* 20: 1049–1054.

Liaw, Y. F. et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology International*, [S.l.], v. 6, p. 531-561, 2012.

Lopes, T. G. S. L.; Schinori, M. I. Aspectos gerais da hepatite B. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, Salvador, v. 10, n. 3, p. 337-344, 2011.

Mandell, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. New York, Elsevier, 2010.

Mahajan R, Xing J, Liu SJ, et al. Mortality among persons in care with hepatitis C virus infection: the Chronic Hepatitis Cohort Study (CheCS), 2006–2010. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1055–61

Margreiter S, Ferreira JM, Vieira ILV, Koneski JM, Souza LH, Assunção ALN, et al. Estudo de prevalência das hepatites virais B e C no município de Palhoça - SC. *Rev Saúde Púb Santa Cat*. 2015;8(2):21-32.

Martel C, Maucourt-Boulch D, Plummer M, Franceschi S. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015;62:1190– 200.

Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, Rodewald LE, Douglas JM Jr, Janssen RS, Ward JW, 2006. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 55: 1–33.

Mello Jorge, M.H.P., Laurenti, R. & Gotlieb, S.L. D, 2009. O sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM: Concepção, Implantação e Avaliação In: A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde. Volume 1 Produção e disseminação de informações sobre saúde no Brasil Série B. Textos Básicos de Saúde. Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. (pp. 71-108). Brasília: Editora do Ministério da Saúde.

Mesquita, F. Aids: Na Rota da Cocaína - Um Conto Santista. São Paulo: Anita Garibaldi, 1992. 69 p.

Mesquita, F.; BASTOS, F. Drogas e Aids: Estratégias de Redução de Danos. São Paulo: Hucitec, 1994.

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para Hepatite B e Coinfecções. Brasília (DF); 2017.

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico. Hepatites Virais 2018. Brasília (DF); 2018a.

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para Hepatite C e Coinfecções. Brasília (DF); 2018b.

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico. Hepatites Virais 2018. Brasília (DF); 2019a.

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST e Hepatites Virais. Protocolo e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites virais, 2019. Brasília (DF); 2019b.

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST e Hepatites Virais. [Acesso em 11 junho 2020]. Disponível em: <http://saude.gov.br/saude-de-a-z/hepatite-b>

Mohamad B, Shah V, Onyshchenko M, Elshamy M, Aucejo F, Lopez R, Hanouneh IA, Alhaddad R, Alkhouri N. Characterization of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients without cirrhosis. *Hepatol Int*. 2016;10(4):632-9.

Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5):S87–S96.

Moura, I. F. et al. Phylogenetic analysis and subgenotypic distribution of the hepatitis B virus in Recife, Brazil. *Infection, Genetics and Evolution*, [S.l.], v. 14, p. 195-199, 2013.

Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perrillo RP. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 2002;36:150–155.

Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):1399-1408.

Oberle MW, Shapiro CN, Lanier AP. Preventing hepatitis B in people in close contact with hepatocellular carcinoma patients. *Public Health Rep* 1997; 112:63-5.

Oliveira MLA, Bastos FI, Telles PR, Yoshida CFT, Schatzmayr HG, Paetzold U, Pauli G, Schreier E, 1999. Prevalence and risk factors for HBV, HCV and HDV infections among injecting drug users from Rio de Janeiro, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 32: 1107–1114.

Oliveira, C. S. F. de et al. Hepatitis B and C virus infection among Brazilian Amazon riparians. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 44, n. 5, p. 546-550, set./out. 2011.

Oliveira TJB, Reis LAP, Barreto LSLO, Gomes JG, Manrique EJC. Perfil epidemiológico dos casos de hepatite C em um hospital de referência em doenças infectocontagiosas no estado de Goiás, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2018 mar;9(1): 51-7.

Organização Mundial da Saúde. Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relativos a saúde. v.2 (Manual de instrução). 10ª Revisão. São Paulo: EDUSP; 1994.

Organização Mundial da Saúde. CID-10. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. 2.ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo;1997. v1.

Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JI, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: Incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Ann Hepatol*. 2014;13(4):386-93

Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010;140:197–208.

Passos AD, Figueiredo JF, Martinelli AL, Villanova M, Nascimento MM, Secaf M. 2008. Hepatitis C among former athletes: Association with the use of injectable stimulants in the past. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 103:809–812.

Pavan MHP, Aoki FH, Monteiro DT, Gonçalves NSL, Escanhoela CAF, Gonçalves FL Jr. Viral hepatitis in patients infected with Human immunodeficiency virus. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2003;7(4):253-261.

Pereira LMMB, Martelli CMT, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima M, Cardoso MR, Turchi MD, Costa MA, de Alencar LC, Moreira RC, Figueiredo GM, Xiemens RA, Hepatitis Study Group, 2009. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 81: 240–247.

Pereira LMMB, Martelli CMT, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MRA, Figueiredo GM, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:60.

Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M, Valery PC, Bray F, McGlynn KA. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007. *Int J Cancer*. 2016;139(7):1534-1545.

Porcy MSC. Estudo soropidemiológico da coinfeção pelo vírus da hepatite B em portadores do HIV-1 e/ou com SIDA/AIDS no Estado do Amapá [Dissertação de Mestrado]. Belém (PA): Universidade Federal do Pará; 2006.

Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Durand F, Abdalla E, Degott C, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004;10:S69–73.

Ribeiro AF. Concordância dos Dados de Mortalidade por Doenças de Notificação Compulsória no Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM e Sistema de Informações de Agravos de Notificação – SINAN. *Revista de Gestão em Sistemas de Saúde* 2017; 6: 173-183.

Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C vírus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*. 2005; 192(6):992-1002.

Santo AH, Laurenti R. Estatísticas de mortalidade por causas múltiplas. Novas perspectivas com o sistema ACME. *Revista de Saúde Pública* 1986;20:397-400.

Santo AH. Causas múltiplas de morte: formas de apresentação e métodos de análise [tese de Doutorado]. São Paulo (SP): USP; 1988.

Santos, A. E.; Rodrigues, A. L.; Lopes, D. L. Aplicações de Estimadores Bayesianos Empíricos para Análise Espacial de Taxas de Mortalidade. In: VII SIMPÓSIO BRASILEIRO DE GEOINFORMÁTICA, 2005, Campos do Jordão. *Anais...* Campos do Jordão: INPE, 2005. p. 300 - 309.

São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Boletim Epidemiológico CRT – DST/ AIDS, 2009. São Paulo: Programa Estadual de DST/AIDS de São Paulo. Disponível em: <http://www3.crt.saude.sp.gov.br/iec/boletim2009.pdf>. Acesso em: 14 nov. 2019.

São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações. Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica. Norma Técnica do Programa de Imunização - São Paulo: SES-SP, 2016.

São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde[internet]; 2012 [acesso em 16 set 2018]. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/ses/institucional/departamentos-regionais-de-saude/regionais-de-saude>.

- Sato APS, Koizumi IK, Farias NSO, Silva CRC, Cardoso MRA, Figueiredo GM. Tendência da mortalidade por hepatite B e hepatite C no município de São Paulo, 2002-2016. *Revista de Saúde Pública*, 2020 [no prelo].
- Segurado AC, Braga P, Etzel A, Cardoso MRA. Hepatitis C vírus coinfection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. *AIDS Patient Care and STDs*. 2004; 18(3):135-143.
- Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection 2018, *Lancet*; 392;2313–2324.
- Sharma, Suraj A, and Jordan J Feld. 2014. “Acute Hepatitis C: Management in the Rapidly Evolving World of HCV.” *Current Gastroenterology Reports* 16(2): 371.
- Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP, 2006. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 28: 112–125.
- Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liv Dis* 2005;25:143-154.
- Silva ACM, Barone AA. Fatores de risco para infecção pelo HIV em pacientes com o vírus da hepatite C. *Revista de Saúde Pública*. 2006; 40(3):482-488.
- Silva ACLG, Tozatti F, Welter AC, Miranda CDC. Incidência e mortalidade por hepatite B, de 2001 a 2009: uma comparação entre o Brasil, Santa Catarina e Florianópolis. *Cad Saude Coletiva* 2013; 21:34-39.
- Silva VCM, Calux SJ, Lemos MF, Compri AP, Santos APT, Oba IT, Mendes-Correa MCJ, Moreira RC 2018, Fluctuations in serological hepatitis C vírus levels in HIV patients *Rev Soc Bras Med Trop* 51(6):737-741, Nov-Dec, 2018.
- Souto FJ, Fontes CJ, Pignati LT, Pagliarini ME, Menezes VM, Martinelli AL, Figueiredo JF, Donadi EA, Passos AD 2012. Risk factors for hepatitis C virus infection in Inland Brazil: an analysis of pooled epidemiological sectional studies. *J Med Virol* 84(5): 756-762.
- Souza MG, Passos ADC, Machado AA, Figueiredo JFC, Esmeraldino LE, 2004. HIV and hepatitis B virus co-infection: prevalence and risk factors [in Portuguese]. *Rev Soc Bras Med Trop* 37: 391–395.
- Sud A, Singh J, Dhiman RK, Wanchu A, Singh S, Chawla Y. Hepatitis B virus co-infection in HIV infected patients. *Tropical Gastroenterology*. 2001; 22(2):90-92.
- Tauil MC, Amorim TR, Pereira GFM, Araújo WN. Mortalidade por hepatite viral B no Brasil, 2000-2009. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2012 Mar; 28(3):472-478.
- Telles-Dias, P.R et al. Impressões sobre o teste-rápido para o HIV entre usuários de drogas injetáveis no Brasil. *Rev. Saúde Pública*. São Paulo, v. 41, n. 2, p. 94-100, 2007.
- Terrault, N. A.; Bzowej, N. H.; Chang, K. M. et al. AASLD Guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. Vol 63, nº 1. 2016.
- Thelancet. Carving a new path to a hepatitis B cure. Vol 394 December 21/28, 2019. [Acesso em 11 junho 2020]. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33140-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33140-X)

Valaydon ZS, Locarnini SA. The virological aspects of hepatitis B. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31: 257–64

Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308:2584–93.

Van Grinsven, GJ De Vroome EM, Goudsmit J, Coutinho RA. Changes in sexual behavior and the fall in incidence of HIV infection among homosexual men. *British Medical Journal* 1989, 298 (6668): 218-21.

Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist* 2010; 15: 5-13.

Viana S. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the Western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73:808-14

Virology Education. International Workshop on HBV cure 2020. Disponível em: <https://www.virology-education.com/event/upcoming/hbv-cure-2020-2/>

Ward JW, Mermin JH. Simple, effective, but out of reach? public health implications of HCV drugs. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2678-2680.

Westbrook, Rachel H, and Geoffrey Dusheiko. 2014. “Natural History of Hepatitis C.” *Journal of Hepatology* 61(1 Suppl): S58-68.

Westerling R. Small-area variation in multiple causes of death in Sweden: a comparison with underlying causes of death. *International Journal of Epidemiology* 1995;24:552-558.

Wolff FH. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C em portadores do vírus da imunodeficiência humana: genótipos e fatores de risco [Tese de Doutorado]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.

World Health Organization. Hepatitis B. Fact sheet n° 204. Geneva: World Health Organization; 2011 [acessado em 5 dez. 2019]. Disponível em <http://www.who.int/media=centre/factsheets/fs204/en/>

World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva, 2015. p. 166. Disponível em: Acesso em: 9 dez. 2019.

World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. June 2016. <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>. Accessed September , 2019.

WHO - World Health Organization. Global hepatitis report. Geneva; 2017.

WHO - World Health Organization. Hepatitis C. Available at: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-c>. Accessed on: 18 Feb. 2019

Ximenes RA, Figueiredo GM, Cardoso MR, et al. Population-based Multicentric survey of hepatitis B infection and risk factors in the north, South, and southeast regions of Brazil, 10-20 years after the beginning of vaccination. *AmJTrop Med Hyg*. 2015;93:1341–8.

Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 448-58.

Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S72-78.

ANEXO 1

Tabela 3 – Taxas brutas e suavizadas de mortalidade por CHC associado às hepatites virais B ou C, segundo departamento regional de saúde e triênio, estado de São Paulo, 2009-2017 (por 100.000 habitantes/ano).

Departamento Regional de Saúde	2009 - 2011		2012 - 2014		2015 - 2017	
	Taxa bruta de mortalidade	Taxa suavizada de mortalidade	Taxa bruta de mortalidade	Taxa suavizada de mortalidade	Taxa bruta de mortalidade	Taxa suavizada de mortalidade
01 - Grande São Paulo	0,60	0,59	0,56	0,56	0,45	0,44
02 - Araçatuba	0,09	0,28	0,14	0,23	0,09	0,27
03 - Araraquara	0,22	0,47	0,21	0,34	0,17	0,32
04 - Baixada Santista	0,40	0,48	0,76	0,60	0,57	0,45
05 - Barretos	0,16	0,49	0,16	0,40	0,24	0,41
06 - Bauru	0,36	0,33	0,09	0,28	0,17	0,25
07 - Campinas	0,31	0,35	0,33	0,36	0,34	0,36
08 - Franca	0,10	0,34	0,15	0,30	0,10	0,39
09 - Marília	0,25	0,21	0,19	0,18	0,27	0,22
10 - Piracicaba	0,38	0,26	0,32	0,25	0,29	0,24
11 - Presidente Prudente	0,05	0,15	0,09	0,14	0,27	0,22
12 - Registro	0,00	0,49	0,24	0,51	0,00	0,40
13 - Ribeirão Preto	0,83	0,59	0,41	0,33	0,61	0,39
14 - São João da Boa Vista	0,39	0,40	0,13	0,31	0,08	0,32
15 - São José do Rio Preto	0,59	0,51	0,58	0,33	0,41	0,34
16 - Sorocaba	0,09	0,30	0,09	0,32	0,10	0,33
17 - Taubaté	0,04	0,27	0,13	0,35	0,15	0,38
18 - Botucatu	0,27	0,23	0,37	0,20	0,25	0,20

Fonte: SIM – São Paulo, 2019.

ANEXO 2

Tabela 4 – Taxas brutas e suavizadas de mortalidade por CHC associado à hepatite B, segundo departamento regional de saúde e triênio, estado de São Paulo, 2009-2017 (por 100.000 habitantes/ano).

Departamento Regional de Saúde	2009 - 2011		2012 - 2014		2015 - 2017	
	Taxa bruta de mortalidade	Taxa suavizada de mortalidade	Taxa bruta de mortalidade	Taxa suavizada de mortalidade	Taxa bruta de mortalidade	Taxa suavizada de mortalidade
01 - Grande São Paulo	0,12	0,10	0,05	0,05	0,06	0,05
02 - Araçatuba	0,00	0,07	0,00	0,06	0,00	0,04
03 - Araraquara	0,04	0,10	0,07	0,06	0,03	0,04
04 - Baixada Santista	0,06	0,10	0,14	0,05	0,06	0,06
05 - Barretos	0,00	0,11	0,00	0,07	0,16	0,08
06 - Bauru	0,09	0,08	0,04	0,07	0,00	0,03
07 - Campinas	0,02	0,08	0,03	0,04	0,02	0,04
08 - Franca	0,00	0,11	0,00	0,03	0,00	0,08
09 - Marília	0,09	0,06	0,06	0,03	0,03	0,02
10 - Piracicaba	0,05	0,05	0,05	0,04	0,00	0,02
11 - Presidente Prudente	0,00	0,04	0,00	0,03	0,05	0,03
12 - Registro	0,00	0,10	0,00	0,06	0,00	0,06
13 - Ribeirão Preto	0,20	0,10	0,05	0,06	0,09	0,06
14 - São João da Boa Vista	0,09	0,06	0,04	0,04	0,00	0,03
15 - São José do Rio Preto	0,11	0,10	0,13	0,06	0,09	0,06
16 - Sorocaba	0,04	0,09	0,03	0,05	0,01	0,05
17 - Taubaté	0,00	0,08	0,01	0,05	0,00	0,05
18 - Botucatu	0,11	0,06	0,04	0,04	0,00	0,01

Fonte: SIM – São Paulo, 2019.

ANEXO 3

Tabela 5 – Taxas brutas e suavizadas de mortalidade por CHC associado à hepatite C, segundo departamento regional de saúde e triênio, estado de São Paulo, 2009-2017 (por 100.000 habitantes/ano).

Departamento Regional de Saúde	2009 - 2011		2012 - 2014		2015 - 2017	
	Taxa bruta de mortalidade	Taxa suavizada de mortalidade	Taxa bruta de mortalidade	Taxa suavizada de mortalidade	Taxa bruta de mortalidade	Taxa suavizada de mortalidade
01 - Grande São Paulo	0,48	0,47	0,51	0,50	0,38	0,37
02 - Araçatuba	0,09	0,24	0,14	0,20	0,09	0,23
03 - Araraquara	0,18	0,36	0,14	0,27	0,14	0,27
04 - Baixada Santista	0,34	0,40	0,62	0,51	0,51	0,38
05 - Barretos	0,16	0,42	0,16	0,34	0,08	0,33
06 - Bauru	0,27	0,25	0,04	0,23	0,17	0,22
07 - Campinas	0,28	0,32	0,29	0,33	0,32	0,32
08 - Franca	0,10	0,36	0,15	0,27	0,10	0,31
09 - Marília	0,16	0,15	0,12	0,15	0,24	0,20
10 - Piracicaba	0,33	0,22	0,28	0,21	0,25	0,22
11 - Presidente Prudente	0,05	0,11	0,09	0,12	0,23	0,19
12 - Registro	0,00	0,39	0,24	0,46	0,00	0,35
13 - Ribeirão Preto	0,60	0,37	0,36	0,27	0,52	0,29
14 - São João da Boa Vista	0,30	0,33	0,08	0,27	0,08	0,30
15 - São José do Rio Preto	0,48	0,36	0,44	0,26	0,33	0,27
16 - Sorocaba	0,04	0,26	0,06	0,29	0,08	0,31
17 - Taubaté	0,04	0,27	0,11	0,33	0,15	0,36
18 - Botucatu	0,15	0,17	0,33	0,15	0,25	0,17

Fonte: SIM – São Paulo, 2019.

ANEXO 4

Tabela 6 – Teste do qui-quadrado de Pearson

Total de óbitos Geral vs Óbitos por CHC associados às Hepatites Virais B ou C		Óbitos por CHC associados à hepatite B vs Óbitos por CHC associados à hepatite C
Sexo	p< 0,001	p< 0,001
Faixa Etária	p< 0,001	p< 0,001
Raça/cor	p 0,002	p< 0,001
escolaridade	p< 0,001	p 0,008

Fonte: SIM – São Paulo, 2019.

ANEXO 5

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde		SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO HEPATITES VIRAIS		Nº
CASO CONFIRMADO				
Hepatite A: - Indivíduo que apresente anti-HAV IgM reagente - Indivíduo que preencha as condições de caso suspeito e que apresente vínculo epidemiológico com caso confirmado (anti-HAV IgM reagente) de hepatite A - Menção de hepatite A em qualquer um dos campos da declaração de óbito ou após investigação do óbito por hepatite sem etiologia especificada.				
Hepatite B: - Indivíduo que apresente um ou mais dos marcadores reagentes ou exame de biologia molecular para hepatite B a seguir: . HBsAg reagente . Anti-HBc IgM reagente . HBV-DNA detectável				
- Menção de hepatite B em qualquer um dos campos da declaração de óbito ou após investigação do óbito por hepatite sem etiologia especificada.				
Hepatite C: - Indivíduo que apresente um ou mais dos marcadores reagentes ou exame de biologia molecular para hepatite C a seguir: . Anti-HCV reagente . HCV-RNA detectável				
- Menção de hepatite C em qualquer um dos campos da declaração de óbito ou após investigação do óbito por hepatite sem etiologia especificada.				
Hepatite D: - Caso confirmado de Hepatite B, com pelo menos um dos marcadores a seguir: . Anti-HDV total reagente . HDV-RNA detectável				
- Menção de hepatite D em qualquer um dos campos da declaração de óbito ou após investigação do óbito por hepatite sem etiologia especificada.				
Hepatite E: - Indivíduo que apresente um ou mais dos marcadores reagentes ou exame de biologia molecular para hepatite E a seguir: . Anti-HEV IgM e anti-HEV IgG reagentes . HEV-RNA detectável				
- Menção de hepatite E em qualquer um dos campos da declaração de óbito ou após investigação do óbito por hepatite sem etiologia especificada.				
Dados Gerais	1 Tipo de Notificação		2 - Individual	
	2 Agravado/doença		Código (CID10)	3 Data da Notificação
	4 UF		5 Município de Notificação	Código (IBGE)
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	7 Data dos Primeiros Sintomas
Notificação Individual	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade	11 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	12 Gestante	13 Raça/Cor
	14 Escolaridade		15 Número do Cartão SUS	
	16 Nome da mãe		17 UF	
Dados de Residência	18 Município de Residência		Código (IBGE)	19 Distrito
	20 Bairro	21 Logradouro (rua, avenida,...)	Código	
	22 Número	23 Complemento (apto., casa, ...)	24 Geo campo 1	
	25 Geo campo 2	26 Ponto de Referência	27 CEP	
28 (DDD) Telefone				
29 Zona				
30 País (se residente fora do Brasil)				
Dados Complementares do Caso				
Antecedentes Epidemiológicos	31 Data da Investigação		32 Ocupação	
	33 Suspeita de:		34 Tomou vacina para:	
	35 Institucionalizado em		36 Agravos associados	
	37 Contato com paciente portador de HBV ou HBC		38 Sexual	
Hepatites Virais				
Sinan NET				
SVS 29/09/2006				

Antecedentes Epidemiológicos	38 O paciente foi submetido ou exposto a 1 - Sim, há menos de seis meses 2 - Sim, há mais de seis meses 3 - Não 9 - Ignorado ☐ Medicamentos Injetáveis ☐ Tatuagem/Piercing ☐ Acidente com Material Biológico ☐ Drogas inaláveis ou Crack ☐ Acupuntura ☐ Transfusão de sangue /derivados ☐ Drogas injetáveis ☐ Tratamento Cirúrgico ☐ Água/Alimento contaminado ☐ Tratamento Dentário ☐ Três ou mais parceiros sexuais ☐ Hemodiálise ☐ Transplante ☐ Outras																																														
	39 Data do acidente ou transfusão ou transplante 																																														
	40 Local/ Município da Exposição (para caso de Hepatite A - local referenciado no campo 35) (para caso de Hepatite B/C - local de hemodiálise, transfusão de sangue e derivados, transplante, etc.) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%;">UF</th> <th style="width: 40%;">Município de exposição</th> <th style="width: 40%;">Local de exposição</th> <th style="width: 10%;">Fone</th> </tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>								UF	Município de exposição	Local de exposição	Fone																																			
	UF	Município de exposição	Local de exposição	Fone																																											
41 Dados dos comunicantes <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 15%;">Nome</th> <th style="width: 10%;">Idade D-Dias M-Meses A-Anos</th> <th style="width: 15%;">Tipo de contato 1-Não sexual/domiciliar 2-Sexual/domiciliar 3-Sexual/não domiciliar 4-Uso de drogas 5-Outro 9-Ignorado</th> <th style="width: 10%;">HBsAg 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado</th> <th style="width: 10%;">Anti-HBc total 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado</th> <th style="width: 10%;">Anti-HCV 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado</th> <th style="width: 10%;">Indicado vacina contra Hepatite B 1-Sim 2-Não 3-Indivíduo já imune 9-Ignorado</th> <th style="width: 10%;">Indicado imunoglobulina humana anti-hepatite B 1-Sim 2-Não 9-Ignorado</th> </tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table>								Nome	Idade D-Dias M-Meses A-Anos	Tipo de contato 1-Não sexual/domiciliar 2-Sexual/domiciliar 3-Sexual/não domiciliar 4-Uso de drogas 5-Outro 9-Ignorado	HBsAg 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado	Anti-HBc total 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado	Anti-HCV 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado	Indicado vacina contra Hepatite B 1-Sim 2-Não 3-Indivíduo já imune 9-Ignorado	Indicado imunoglobulina humana anti-hepatite B 1-Sim 2-Não 9-Ignorado																																
Nome	Idade D-Dias M-Meses A-Anos	Tipo de contato 1-Não sexual/domiciliar 2-Sexual/domiciliar 3-Sexual/não domiciliar 4-Uso de drogas 5-Outro 9-Ignorado	HBsAg 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado	Anti-HBc total 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado	Anti-HCV 1-Reagente 2-Não reagente 3-Inconclusivo 4-Não realizado 9-Ignorado	Indicado vacina contra Hepatite B 1-Sim 2-Não 3-Indivíduo já imune 9-Ignorado	Indicado imunoglobulina humana anti-hepatite B 1-Sim 2-Não 9-Ignorado																																								
Dados Laboratoriais	42 Paciente encaminhado de ☐ 1- Banco de sangue 2- Centro de Testagem e aconselhamento (CTA) 3- Não se aplica																																														
	43 Data da Coleta da Amostra Realizada em Banco de Sangue ou CTA 																																														
Conclusão	44 Resultado da Sorologia do Banco de Sangue ou CTA 1-Reagente 4-Não realizado ☐ HBsAg 2-Não reagente 9-Ignorado ☐ Anti HBc (Total) 3-Inconclusivo ☐ Anti-HCV																																														
	45 Data da Coleta da Sorologia / Teste rápido 																																														
Conclusão	46 Resultados Sorológicos/Virológicos/Teste rápido <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">1 - Reagente/Positivo</td> <td style="width: 33%;"> ☐ Anti-HAV - IgM ☐ Anti-HBs ☐ HBsAg ☐ HBeAg ☐ Anti-HBc IgM ☐ Anti-HBe ☐ Anti-HBc (Total) ☐ Anti-HDV Total ☐ HCV-RNA </td> <td style="width: 33%;"> ☐ Anti-HDV - IgM ☐ Anti-HEV - IgM ☐ Anti-HCV </td> </tr> </table>								1 - Reagente/Positivo	☐ Anti-HAV - IgM ☐ Anti-HBs ☐ HBsAg ☐ HBeAg ☐ Anti-HBc IgM ☐ Anti-HBe ☐ Anti-HBc (Total) ☐ Anti-HDV Total ☐ HCV-RNA	☐ Anti-HDV - IgM ☐ Anti-HEV - IgM ☐ Anti-HCV																																				
	1 - Reagente/Positivo	☐ Anti-HAV - IgM ☐ Anti-HBs ☐ HBsAg ☐ HBeAg ☐ Anti-HBc IgM ☐ Anti-HBe ☐ Anti-HBc (Total) ☐ Anti-HDV Total ☐ HCV-RNA	☐ Anti-HDV - IgM ☐ Anti-HEV - IgM ☐ Anti-HCV																																												
47 Genótipo para HCV ☐ 1-Genótipo 1 4-Genótipo 4 7-Não se aplica 2-Genótipo 2 5-Genótipo 5 9-Ignorado 3-Genótipo 3 6-Genótipo 6																																															
Conclusão	48 Classificação final ☐ 1 - Confirmação laboratorial 2 - Confirmação clínico-epidemiológica 3 - Descartado 4 - Cicatriz Sorológica 8 - Inconclusivo																																														
	49 Forma Clínica ☐ 1 - Hepatite Aguda 2 - Hepatite Crônica/Portador assintomático 3 - Hepatite Fulminante 4 - Inconclusivo																																														
Conclusão	50 Classificação Etiológica ☐ <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">01- Virus A 06- Virus B e C</td> <td style="width: 50%;">07- Virus A e B</td> </tr> <tr> <td>02- Virus B 08- Virus A e C</td> <td>09- Não se aplica</td> </tr> <tr> <td>03- Virus C 09- Não se aplica</td> <td>99- Ignorado</td> </tr> <tr> <td>04- Virus B e D</td> <td> </td> </tr> <tr> <td>05- Virus E</td> <td> </td> </tr> </table>								01- Virus A 06- Virus B e C	07- Virus A e B	02- Virus B 08- Virus A e C	09- Não se aplica	03- Virus C 09- Não se aplica	99- Ignorado	04- Virus B e D		05- Virus E																														
	01- Virus A 06- Virus B e C	07- Virus A e B																																													
02- Virus B 08- Virus A e C	09- Não se aplica																																														
03- Virus C 09- Não se aplica	99- Ignorado																																														
04- Virus B e D																																															
05- Virus E																																															
Conclusão	51 Provável Fonte / Mecanismo de Infecção ☐ <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">01-Sexual</td> <td style="width: 33%;">05-Acidente de trabalho</td> <td style="width: 33%;">08-Tratamento cirúrgico</td> </tr> <tr> <td>02-Transfusional</td> <td>06-Hemodiálise</td> <td>11-Alimento/água contaminada</td> </tr> <tr> <td>03-Uso de drogas</td> <td>07-Domiciliar</td> <td>12-Outros _____</td> </tr> <tr> <td>04-Vertical</td> <td>10-Pessoa/pessoa</td> <td>99- Ignorado</td> </tr> </table>								01-Sexual	05-Acidente de trabalho	08-Tratamento cirúrgico	02-Transfusional	06-Hemodiálise	11-Alimento/água contaminada	03-Uso de drogas	07-Domiciliar	12-Outros _____	04-Vertical	10-Pessoa/pessoa	99- Ignorado																											
	01-Sexual	05-Acidente de trabalho	08-Tratamento cirúrgico																																												
02-Transfusional	06-Hemodiálise	11-Alimento/água contaminada																																													
03-Uso de drogas	07-Domiciliar	12-Outros _____																																													
04-Vertical	10-Pessoa/pessoa	99- Ignorado																																													
Conclusão	52 Data do Encerramento 																																														
	Observações: 																																														
Investigador	Município/Unidade de Saúde Código da Unid. de Saúde 																																														
	Nome Função Assinatura 																																														
Hepatites Virais Sinan NET SVS 29/09/2006																																															

ANEXO 6

República Federativa do Brasil Ministério da Saúde 1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE		Declaração de Óbito		
I Identificação	1 Tipo de óbito 1 ☐ Fetal 2 ☐ Não Fetal	2 Data do óbito Hora	3 Cartão SUS	
	4 Naturalidade Município / UF (se estrangeiro informar País)			
	5 Nome do Falecido			
	6 Nome do Pai		7 Nome da Mãe	
II Residência	8 Data de nascimento	9 Idade Anos completos Meses Dias Horas Minutos Ignorado	10 Sexo 1 ☐ M - Masc. 2 ☐ F - Fem. 3 ☐ I - Ignorado	
	11 Raça/Cor 1 ☐ Branca 4 ☐ Parda 2 ☐ Preta 5 ☐ Indígena 3 ☐ Amarela		12 Situação conjugal 1 ☐ Solteiro 4 ☐ Separado judicialmente/ divorçado 2 ☐ Casado 5 ☐ União estável 3 ☐ Viúvo 6 ☐ Ignorada	
	13 Escolaridade (última série concluída) Nível 0 ☐ Sem escolaridade 3 ☐ Médio (antigo 2º grau) 1 ☐ Fundamental I (1ª a 4ª Série) 4 ☐ Superior incompleto 2 ☐ Fundamental II (5ª a 8ª Série) 5 ☐ Superior completo		14 Ocupação habitual (informar anterior, se aposentado / desempregado) Código CBO 2002	
	15 Logradouro (rua, praça, avenida, etc.)		16 CEP	
III Ocorrência	17 Bairro/Distrito	18 Município de residência	19 UF	
	20 Local de ocorrência do óbito 1 ☐ Hospital 3 ☐ Domicílio 5 ☐ Outros Ignorado	21 Estabelecimento	22 Código CNES	
	23 Endereço da ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência (rua, praça, avenida, etc.)		24 CEP	
	25 Bairro/Distrito	26 Município de ocorrência	27 UF	
IV Fetal ou menor que 1 ano	PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PARA ÓBITOS FETAIS E DE MENORES DE 1 ANO - INFORMAÇÕES SOBRE A MÃE			
	28 Idade (anos)	29 Escolaridade (última série concluída) Nível 0 ☐ Sem escolaridade 3 ☐ Médio (antigo 2º grau) 1 ☐ Fundamental I (1ª a 4ª Série) 4 ☐ Superior incompleto 2 ☐ Fundamental II (5ª a 8ª Série) 5 ☐ Superior completo	30 Ocupação habitual (informar anterior, se aposentado / desempregado) Código CBO 2002	
	31 Número de filhos vivos Nascidos vivos Perdas fetais/abortos	32 Nº de semanas de gestação	33 Tipo de gravidez 1 ☐ Única 2 ☐ Dupla 3 ☐ Tripla e mais 4 ☐ Ignorada	34 Tipo de parto 1 ☐ Vaginal 2 ☐ Cesáreo 3 ☐ Ignorado
	35 Morte em relação ao parto 1 ☐ Antes 2 ☐ Durante 3 ☐ Depois 4 ☐ Ignorado	36 Peso ao nascer	37 Número da Declaração de Nascimento	
V Condições e causas do óbito	ÓBITO DE MULHER EM IDADE FÉRTIL			
	38 A morte ocorreu 1 ☐ Na gravidez 3 ☐ No aborto 5 ☐ De 43 dias a 1 ano após o parto Ignorado 2 ☐ No parto 4 ☐ Até 42 dias após o parto 6 ☐ Não ocorreu nestes períodos			
	39 Recebeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte? 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ Ignorado			
	40 Necropsia? 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ Ignorado			
VI Médico	ANOTE SOMENTE UM DIAGNÓSTICO POR LINHA			
	41 Nome do Médico			
	42 CRM			
	43 Óbito atestado por Médico 1 ☐ Assistente 4 ☐ SVO 2 ☐ Substituto 5 ☐ Outro			
VII Causas externas	44 Município e UF do SVO ou IML			
	45 Meio de contato (telefone, fax, e-mail, etc.)			
	46 Data do atestado			
	47 Assinatura			
VIII Cartório	PROVÁVEIS CIRCUNSTÂNCIAS DE MORTE NÃO NATURAL (Informações de caráter estritamente epidemiológico)			
	48 Tipo 1 ☐ Acidente 3 ☐ Homicídio Ignorado 2 ☐ Suicídio 4 ☐ Outros			
	49 Acidente de trabalho 1 ☐ Sim 2 ☐ Não			
	50 Fonte da informação 1 ☐ Boletim de Ocorrência 3 ☐ Família Ignorado 2 ☐ Hospital 4 ☐ Outra			
IX Localid. Si/Médico	51 Descrição sumária do evento, incluindo o tipo de local de ocorrência			
	52 A OCORRÊNCIA FOR EM VIA PÚBLICA, ANOTAR O ENDEREÇO Logradouro (rua, praça, avenida, etc.)			
	53 Código			
	54 Cartório			
IX Localid. Si/Médico	55 Registro			
	56 Data			
	57 UF			
	58 Declarante			
59 Testemunhas A B				

CURRÍCULO LATTES 1

Débora Ferro Cavalcante Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/1618349657026217>ID Lattes: **1618349657026217**

Última atualização do currículo em 30/01/2020

Enfermeira na Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo no Posto de Armazenamento e Distribuição de Imunobiológicos. Mestranda em Saúde Pública pela faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP). Bacharel em Enfermagem e especialização em Urgência e Emergência pelo Centro Universitário São Camilo. Atuou como enfermeira em urgência e emergência, atendimento Pré-Hospitalar, Serviço de Epidemiologia e Controle de Infecção Hospitalar e Vigilância Epidemiológica. Foi enfermeira do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", no Programa de Hepatites Virais do Estado de São Paulo (fev/2017 à out/2018). (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Débora Ferro Cavalcante
Nome em citações bibliográficas	CAVALCANTE, D. F.
Lattes ID	http://lattes.cnpq.br/1618349657026217

Endereço**Formação acadêmica/titulação**

2018	Mestrado em andamento em Saúde Pública (Conceito CAPES 6). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Mortalidade por Hepatocarcinoma associado às Hepatites Virais B e C no Estado de São Paulo, 2009 à 2017, Orientador: Ana Paula Sayuri Sato. Coorientador: Genusa Figueiredo.
2012 - 2013	Especialização em urgência e Emergência. Centro Universitário São Camilo, USC, Brasil. Título: Papel do Enfermeiro na Classificação de Risco do Paciente com Dor Torácica. Orientador: Mildred Costa.
2005 - 2008	Graduação em Enfermagem. Centro Universitário São Camilo, USC, Brasil. Título: REPERCUSSÃO NA VIDA PROFISSIONAL DE ADOLESCENTES PRIMIGESTAS. Orientador: KELLY COCA. Bolsista do(a): .

Formação Complementar

2017	Sala de Vacinação. SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, SBIM, Brasil.
2017 - 2017	Capacitação para Novos Multiplicadores em Testes Rápidos HIV e Hepatites. (Carga horária: 16h). Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, SSES, Brasil.
2017 - 2017	Disciplina Epidemiologia das Doenças Infecciosas. (Carga horária: 60h). Centro de Apoio à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, CEAP/FSP, Brasil.
2016 - 2016	Curso de Treinamento Técnico de BCG Intradérmico. (Carga horária: 12h).
2015 - 2015	Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, SMS-SP, Brasil.

CURRÍCULO LATTES 2

Ana Paula Sayuri Sato Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/1491662576276378>ID Lattes: **1491662576276378**

Última atualização do currículo em 20/12/2019

Professora Doutora do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Graduada em Enfermagem pela Escola de Enfermagem da USP. Doutora e Mestre em Ciências pela EEUSP. Coursou especialização em Pesquisa Clínica pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de SP. Atuou como enfermeira na Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica da SES-SP (out/2012-fev/2014). Na FSP-USP, ministra as disciplinas: epidemiologia (graduação em enfermagem e em estatística), delineamentos de estudos epidemiológicos (pós-graduação), epidemiologia das doenças infecciosas (pós-graduação), introdução ao R para análise de dados (pós-graduação), epidemiologia de campo (graduação em Saúde Pública) e atividade integrada IV - vigilância (graduação em Saúde Pública). Atua em pesquisas sobre coberturas vacinais, programas de imunização, epidemiologia das doenças infecciosas e ambiental. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Ana Paula Sayuri Sato
Nome em citações bibliográficas	SATO, A. P. S.; Sato, Ana Paula Sayuri; Pneumococcal Carriage Study Group; SATO, ANA PAULA S.
Lattes ID	http://lattes.cnpq.br/1491662576276378
Orcid ID	https://orcid.org/0000-0001-8601-5884

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Epidemiologia. Faculdade de Saúde Pública Pacaembu 01246904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617710 URL da Homepage: http://www.fsp.usp.br

Formação acadêmica/titulação

2011 - 2013	Doutorado em Ciências. Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, EE USP, Brasil. Título: Avaliação do nível de hemoglobina de gestantes brasileiras antes e após a fortificação de farinhas, Ano de obtenção: 2013. Orientador: Elizabeth Fujimori. Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil. Palavras-chave: anemia ferropriva; gestantes; cuidado pré-natal; Enfermagem em saúde pública; Enfermagem materno-infantil.
2009 - 2010	Mestrado em Ciências. Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, EEUSP, Brasil. Título: Anemia em gestantes atendidas em serviços públicos de pré-natal das cinco regiões brasileiras e a política de fortificação das farinhas com ferro, Ano de Obtenção: 2010. Orientador: Elizabeth Fujimori. Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil. Palavras-chave: anemia ferropriva; cuidado pré-natal; deficiência de ferro; gravidez; enfermagem.

CURRÍCULO LATTES 3

Gerusa Maria Figueiredo Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/7589271265620611>ID Lattes: **7589271265620611**

Última atualização do currículo em 11/02/2020

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) SDE C&T, Governo de Estado de São Paulo, residência médica em Doenças Infectocontagiosas pelo Instituto de Infectologia Emílio Ribas da Secretaria de Estado da Saúde (SES/SP), especialização em Saúde Pública e em Vigilância Epidemiológica pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, mestrado e doutorado em Medicina pelo Departamento de Medicina Preventiva da Universidade de São Paulo. Trabalhou na SES/SP nos Núcleos de Epidemiologia do Instituto de Infectologia Emílio Ribas e do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e em outros serviços ligados à epidemiologia e à pesquisa. Iniciou a criação e implantação do Programa Estadual de Hepatites Virais da SES/SP, no ano de 2000, e participou em 2002 do grupo de elaboração da proposta de criação do Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV) do Ministério da Saúde, que coordenou de junho/2003 a janeiro/2008. Assessora Permanente do Comitê Estadual Hepatites Virais do Estado de SP e Assessora da Comissão Assessora para a Prevenção de Transmissão Vertical de HIV, sífilis e hepatites virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do MS. Atua como Professora Doutora do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo, nas áreas de epidemiologia das doenças infecto contagiosas, com ênfase nas áreas das hepatites virais, coinfeções com HIV, dengue e políticas públicas. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Gerusa Maria Figueiredo
Nome em citações bibliográficas	FIGUEIREDO, G. M.; Gerusa Figueiredo; Gerusa Maria Figueiredo; FIGUEIREDO, GERUSA MARIA; FIGUEIREDO, GERUSA; G. Figueiredo; FIGUEIREDO, G.; FIGUEIREDO, G.M.; FIGUEIREDO, GERUSA M.
Lattes ID	http://lattes.cnpq.br/7589271265620611

Endereço

Endereço Profissional	Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo, Epidemiologia. Avenida Eneas de Carvalho nº 470 Cerqueira Cesar 05403000 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30618687 URL da Homepage: http://www.imt.usp.br/portal/

Formação acadêmica/titulação

1997 - 2000	Doutorado em Medicina. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Estudo da frequência do vírus da hepatite B em uma coorte de homens que fazem sexo com homens, Ano de obtenção: 2000. Orientador: Prof. Dr. Moises Goldbaum. Palavras-chave: hepatite B; estudo transversal; estudo de coorte; homens que fazem sexo com homens; marcadores sorológicos. Grande área: Ciências da Saúde Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Medicina / Subárea: Saúde Coletiva / Especialidade: Estudo de Coorte. Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Medicina / Subárea: Saúde Coletiva / Especialidade: Estudos Transversais.

1985 - 1990