

Universidade Federal do Espírito Santo
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós Graduação em Doenças Infecciosas

PATRÍCIA LOFÊGO GONÇALVES

**MORTALIDADE POR CIRROSE HEPÁTICA E ETIOLOGIA DA CIRROSE E DO
CARCINOMA HEPATOCELULAR NO ESPÍRITO SANTO: PARTICIPAÇÃO DOS
VÍRUS B E C DAS HEPATITES E DO ALCOOLISMO CRÔNICO**

VITÓRIA

2013

PATRÍCIA LOFÊGO GONÇALVES

**MORTALIDADE POR CIRROSE HEPÁTICA E ETIOLOGIA DA CIRROSE E DO
CARCINOMA HEPATOCELULAR NO ESPÍRITO SANTO: PARTICIPAÇÃO DOS
VÍRUS B E C DAS HEPATITES E DO ALCOOLISMO CRÔNICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo como pré-requisito para obtenção do título de Doutor em Doenças Infecciosas.

Orientador: Prof. Fausto Edmundo Lima Pereira

VITÓRIA

2013

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

G635m Gonçalves, Patrícia Lofêgo, 1969-
Mortalidade por cirrose hepática e etiologia da cirrose e do carcinoma hepatocelular no Espírito Santo : participação dos vírus B e C das hepatites e do alcoolismo crônico / Patrícia Lofêgo Gonçalves. – 2013.

107 f. : il.

Orientador: Fausto Edmundo Lima Pereira.

Tese (Doutorado em Doenças Infecciosas) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Cirrose hepática. 2. Carcinoma hepatocelular. 3. Alcoolismo. 4. Hepatite por vírus. 5. Hepatite B. 6. Hepatite C. 7. Mortalidade. I. Pereira, Fausto Edmundo Lima. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61



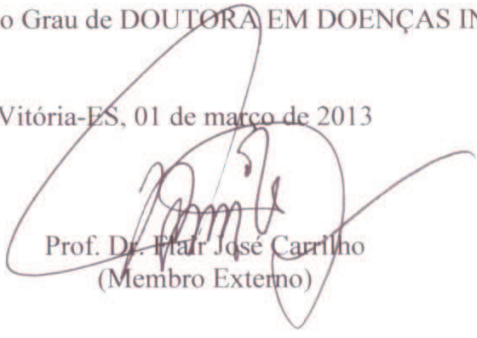
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE
TESE DE DOUTORADO

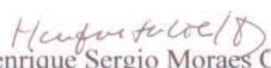
A doutoranda PATRÍCIA LOFÊGO GONÇALVES apresentou a tese intitulada: **“MORTALIDADE POR CIRROSE HEPÁTICA E ETIOLOGIA DA CIRROSE E DO CARCINOMA HEPATOCELULAR NO ESPÍRITO SANTO: PARTICIPAÇÃO DOS VÍRUS B E C DAS HEPATITES E DO ALCOOLISMO CRÔNICO”** em sessão pública, como requisito final para obtenção do título de **Doutora em Doenças Infecciosas**, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, a qualidade e relevância dos mesmos, a Comissão Examinadora decidiu (X) **aprovar** () **reprovar** a tese para habilitar a médica PATRÍCIA LOFÊGO GONÇALVES a obter o Grau de DOUTORA EM DOENÇAS INFECCIOSAS.

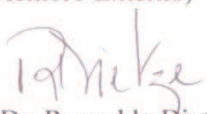
Vitória-ES, 01 de março de 2013



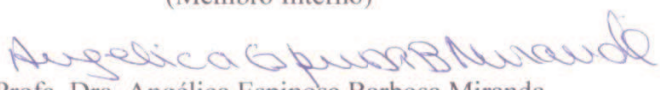
Prof. Dr. Flair José Carrilho
(Membro Externo)



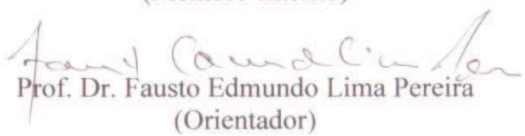
Prof. Dr. Henrique Sergio Moraes Coelho
(Membro Externo)



Prof. Dr. Reynaldo Dietze
(Membro Interno)



Profa. Dra. Angélica Espinosa Barbosa Miranda
(Membro Interno)



Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
(Orientador)

Ao meu pai, Carlos Sandoval Gonçalves, grande exemplo, de pai,
médico, professor e pesquisador.

A minha mãe, Heloisa Lofêgo Gonçalves, por toda dedicação e apoio.

Ao meu marido, Gustavo Enrico Cabral Ruschi, por todo incentivo e grande amor ao
longo de tantos anos.

A minha filha, Clara Gonçalves Ruschi, por encher de alegria minha vida.

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento desse estudo contou com a colaboração de várias pessoas e órgãos aos quais apresentamos os nossos agradecimentos.

Ao Núcleo Especial de Sistema de Informação em Saúde (NESIS) da Secretária Estadual de Saúde nas pessoas do Dr. Sebastião Honofre Sobrinho e da Dra Maria das Graças Macedo Rios Cavalcante que nos permitiram acesso ao banco de dados das declarações de óbito do estado.

Ao laboratório de Análises Clínicas do HUCAM, em especial ao bioquímico Joaquim Batista Ferreira Filho pela realização dos exames de sorologias virais.

Ao Dr. Luiz Sergio Emery Ferreira, chefe do serviço de Gastroenterologia do HUCAM, pelo apoio e incentivo ao trabalho realizado no Ambulatório de Hepatologia.

A todos os colegas médicos, residentes e funcionários do Serviço de Gastroenterologia e do ambulatório de Hepatologia do HUCAM pela amizade e valiosa ajuda no atendimento dos pacientes, coleta e registro adequado das informações clínicas.

A Ana Tereza Parpaiola Mendonça, colega de trabalho no ambulatório de Hepatologia, pela imensa ajuda, colaboração, incentivo e amizade verdadeira.

Ao Dr. Carlos Sandoval Gonçalves pelo pioneirismo e entusiasmo no estudo das doenças hepáticas no Estado, com especial atenção a cirrose hepática e ao carcinoma hepatocelular, promovendo e projetando a Gastroenterologia e a Hepatologia do HUCAM e do Espírito Santo a nível nacional.

Ao Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira, meu professor desde a graduação, orientador do meu Mestrado e Doutorado, exemplo de professor e pesquisador, pelo grande incentivo e estímulo ao desenvolvimento das linhas de pesquisa em doenças hepáticas e a quem devo grande parte da minha formação acadêmica.

Ao Núcleo de Doenças Infecciosas pela oportunidade de desenvolver estes projetos.

RESUMO

Existem poucos estudos sobre mortalidade e etiologia da cirrose hepática (CH) e do carcinoma hepatocelular (CHC) no Brasil. **Objetivos:** Avaliar a mortalidade por cirrose hepática no Espírito Santo e a etiologia da cirrose e do CHC diagnosticados no Hospital Universitário Cassiano Moraes (HUCAM), em Vitória, ES. **Material e métodos:** revisão de todas as declarações de óbito (DO) do Espírito Santo, entre 2000 e 2010, e revisão dos prontuários dos casos que foram atendidos no HUCAM antes da morte para confirmar a etiologia. Revisão dos prontuários dos casos de cirrose e CHC atendidos no HUCAM entre 1993 e 2011, nos quais alcoolismo crônico, vírus da hepatite B (VHB) e vírus da hepatite C (VHC) foram investigados em todos os casos para estudo da etiologia. **Resultados:** A mortalidade anual média por cirrose hepática ajustada por idade e padronizada pela população mundial foi de 19,8/100.000 em homens e 4,3/100.000 em mulheres. A análise das DO não permitiu avaliar a etiologia da CH em 51% dos casos. Quando a etiologia pode ser identificada o alcoolismo crônico foi responsável por 81,5% dos casos. As DO que tiveram a etiologia confirmada por revisão do prontuário do atendimento antes do óbito, nos quais houve investigação simultânea de alcoolismo crônico, VHB e VHC, mostraram que o alcoolismo era responsável isoladamente por 40,5% dos casos e os vírus das hepatites B e C por 44,9%, comprovando superestimação do alcoolismo como etiologia da cirrose nas DO. A análise de 1516 casos de cirrose atendidos no HUCAM revelou que as etiologias mais frequentes foram: alcoolismo crônico isolado em 39,7%; VHC isolado em 14,5%, VHB isolado em 13,1%. Em 16,1% dos casos, o alcoolismo crônico estava associado com a infecção pelo VHB (7,5%) ou VHC (8,6%). A esteatohepatite não alcoólica (EHNA) foi responsável por 4,4% dos casos. Em 9,8% dos casos, a cirrose foi considerada criptogênica. A associação entre alcoolismo crônico e infecção por VHB e VHC diminui as médias de idade ao diagnóstico e aumenta a frequência de CHC associado à cirrose. A análise de 274 casos de CHC atendidos no HUCAM revelou que o principal fator etiológico do CHC diagnosticado no ES foi a infecção pelo VHB em 37,6% (23,4% isoladamente e em 14,2% associado ao alcoolismo), sendo a infecção pelo VHC responsável por 22,6% (13,5% isoladamente e 9,1% associado ao alcoolismo); o alcoolismo crônico foi fator isolado em 17,1% e 19,3% dos casos foram considerados criptogênicos. **Conclusões:** No Espírito Santo: (a) a taxa de mortalidade média anual de cirrose hepática é intermediária em relação à observada em outras regiões, (b) há superestimação do alcoolismo na etiologia da cirrose hepática nas declarações de óbito, (c) os principais fatores etiológicos isolados de CH são, respectivamente, o alcoolismo crônico, VHC e VHB; alcoolismo crônico é frequentemente associado à infecção pelo VHC ou VHB, reduzindo a idade ao diagnóstico da CH e aumentando a frequência de CHC associado (d) as principais etiologias de CHC são VHB, VHC e alcoolismo crônico, confirmando o Espírito Santo como uma região com prevalência intermediária de infecção crônica pelo VHB.

Palavras chaves: cirrose hepática, carcinoma hepatocelular, alcoolismo, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, mortalidade, etiologia.

ABSTRACT

There are few studies on mortality and etiology of liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC) in Brazil. **Objectives:** To assess liver cirrhosis mortality in Espírito Santo State (ES), and etiology of cirrhosis and HCC diagnosed at the Hospital Universitario Cassiano Moraes (HUCAM), in Vitoria, ES. **Methods:** review of all death certificates (DC) of Espírito Santo, between 2000 and 2010, and review of medical records of the cases that were treated at HUCAM before death to confirm the etiology. Review the charts of all cases of cirrhosis and HCC treated at HUCAM between 1993 and 2011 in which chronic alcoholism, hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) were investigated in all cases. **Results:** The average annual mortality rate for liver cirrhosis age-adjusted standardized by the world population was 19.8 /100,000 in men and 4.3 /100,000 in women. The analysis of the DC not allowed evaluating the etiology of cirrhosis in 51% of cases. When the cause is identified chronic alcoholism accounted for 81.5% of cases. The DC that had the etiology confirmed by review of medical record before death, in which there was simultaneous investigation of chronic alcoholism, HBV and HCV, showed that alcoholism alone was responsible for 40.5% of cases and hepatitis B and C viruses by 44.9%, proving overestimation of alcoholism etiology of cirrhosis in DC. The analysis of 1516 cases of cirrhosis diagnosed at HUCAM revealed that the most frequent etiologies were: chronic alcoholism alone in 39.7%, HCV alone in 14.5%, HBV alone in 13.1%. In 16.1% of cases, chronic alcoholism was associated with HBV (7.5%) or HCV (8.6%) infection. The non-alcoholic steatohepatitis (NASH) was responsible for 4.4% of cases. In 9.8% of cases was considered cryptogenic cirrhosis. The association between alcoholism and chronic HBV and HCV infection reduces the average age at diagnosis and increased frequency of HCC associated with cirrhosis. The analysis of 274 cases of HCC treated at HUCAM revealed the main etiologic factor for HCC in Espírito Santo was HBV infection in 37.6% (23.4% alone and in 14.2% associated with alcoholism). HCV infection accounted for 22.6% (13.5% alone and 9.1% associated with alcoholism), chronic alcoholism as unique factor was present in 17.1% and 19.3% of cases were considered cryptogenic. **Conclusion:** In Espírito Santo state: (a) the average annual mortality rate for liver cirrhosis is intermediate in relation to those observed in other regions, (b) there is overestimation of alcoholism in the etiology of liver cirrhosis in death certificates, (c) the main isolated etiological factors of LC are respectively, chronic alcoholism, HCV and HBV; chronic alcoholism is often associated to HCV or HBV infection, reducing the age at diagnosis of LC and increasing frequency of associated HCC; (d) the main etiologies of HCC are HBV, HCV and chronic alcoholism, confirming the Espírito Santo State as a region with intermediate prevalence of persistent infection with HBV.

Key-words: liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, alcoholism, hepatitis B virus, hepatitis C virus, mortality, etiology

LISTA DE FIGURAS

1. Mortalidade por cirrose hepática no Espírito Santo	pg
Figura 1.1. Mapa do Espírito Santo, mostrando as diferentes microrregiões geoeconômicas.....	38
Figura 1.2. Curvas de variação da população do Espírito Santo no período entre 2000 a 2010, para homens (●) e mulheres (■).....	39
Figura 1.3. Curvas de variação da população do Espírito Santo, por faixa etária, em homens (A) e mulheres (B), no período entre 2000 e 2010.....	39
Figura 1.4. Percentual de declarações de óbito atestadas como sem assistência médica (R98) e por causas mal definidas (R99) em homens (M) e mulheres (F) no Espírito Santo, entre 2000 e 2010.....	40
Figura 1.5. Distribuição por sexo e por faixa etária (em décadas) em 3.554 óbitos por cirrose hepática ocorridos no Espírito Santo, no período entre 2000 e 2010.....	41
Figura 1.6. Taxas brutas anuais de mortalidade por todas as causas e por cirrose hepática por 100.000 pessoas, em homens e mulheres, no Espírito Santo, entre 2000 e 2010. ■: homens; ●: mulheres.....	42
Figura 1.7. Taxa anual de mortalidade por cirrose hepática ajustada por idade e padronizada pela população padrão mundial, por 100.000 pessoas, em homens (M) e mulheres (F), com e sem correção para óbitos sem assistência médica e de causa mal definida, no Espírito Santo, entre 2000 e 2010.....	43
Figura 1.8. Taxa anual média de mortalidade por cirrose hepática, ajustada por idade e padronizada pela população mundial, por 100.000 pessoas, em homens (■) e mulheres (■) nas diferentes microrregiões do Espírito Santo, no período entre 2000 e 2010.....	44
Figura 1.9. Mortalidade anual proporcional por cirrose hepática, em relação à mortalidade por todas as doenças do sistema digestório (exceto doenças da cavidade oral e glândulas salivares e dos maxilares) em homens (●) e mulheres (■) no estado do Espírito Santo entre 2000 e 2010.....	45
Figura 1.10. Etiologia da cirrose hepática em 262 óbitos cujos prontuários de internação hospitalar foram revisados nos arquivos do Hospital Universitário Cassiano A Moraes, onde os pacientes receberam cuidados médicos antes da morte.....	48

2. Etiologia da cirrose hepática no Espírito Santo

Figura 2.1. Distribuição por sexo e idade categorizada em 1516 casos de cirrose hepática diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.	66
Figura 2.2. Etiologia da cirrose hepática em 1516 casos diagnosticados em Vitória, Espírito Santo, considerando cada fator etiológico isoladamente ou em associação.	68
Figura 2.3. Relação masculino-feminino nas diferentes etiologias em 1516 casos de cirrose hepática diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.....	69

3. Etiologia do carcinoma hepatocelular no Espírito Santo

Figura 3.1. Distribuição por sexo e idade categorizada em 274 casos de carcinoma hepatocelular diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.....	89
Figura 3.2. Etiologia do carcinoma hepatocelular em 274 casos diagnosticados em Vitória, Espírito Santo, considerando cada fator etiológico isoladamente ou em associação.	91
Figura 3.3. Relação masculino-feminino nas diferentes etiologias em 274 casos de carcinoma hepatocelular diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.....	92
Figura 3.4. Distribuição etária categorizada dos casos de carcinoma hepatocelular com cirrose e sem cirrose.	94

LISTA DE TABELAS

1. Mortalidade por cirrose hepática no Espírito Santo	pg
Tabela 1.1. Médias de idades no momento do óbito e a relação masculino-feminino nas 3.554 mortes causadas por cirrose hepática no Espírito Santo (2000 a 2010) e em uma amostra de 262 casos (amostra revisada) em que a etiologia da cirrose foi revisada nos arquivos do Hospital Universitário, onde os pacientes receberam cuidados médicos antes de sua morte.....	47
2. Etiologia da cirrose hepática no Espírito Santo	
Tabela 2.1. Etiologia, relação masculino-feminino e idade em 1516 casos de cirrose hepática diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.	67
Tabela 2.2. Fatores de risco relacionados com infecção pelo VHB e VHC em casos de cirrose hepática associadas ao VHB, VHC ou alcoolismo crônico, diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.....	70
Tabela 2.3. Presença do carcinoma hepatocelular no momento do diagnóstico e sua relação com a etiologia da cirrose em 1516 casos de cirrose hepática diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.....	71
3. Etiologia do carcinoma hepatocelular no Espírito Santo	
Tabela 3.1. Etiologia, relação masculino-feminino e idade em 274 casos de carcinoma hepatocelular diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.....	90
Tabela 3.2. Fatores etiológicos nos casos de CHC com e sem cirrose hepática, diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.....	93

LISTA DE APÊNDICES

	pg
Apêndice 1.1. Percentual de óbitos sem assistência médica (R98) e por causas mal definidas (R99), em homens e mulheres, no Espírito Santo, no período de 2000 a 2010.	106
Apêndice 1.2. Anos potenciais de vida perdidos devido a óbito por cirrose hepática, em homens (M) e mulheres (F), nas idades entre 1 e 69 anos, ocorridos no Espírito Santo, no período de 2000 a 2010, calculados com base na expectativa de vida à época do óbito.....	107

LISTA DE ABREVIATURAS

CBP cirrose biliar primária

CH cirrose hepática

CHC carcinoma hepatocelular

CID-10 Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição

DO declarações de óbito

EHNA esteato-hepatite não alcoólica

E.S. Espírito Santo

HEMOES Centro de Hematologia e Hemoterapia do Espírito Santo

HUCAM Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

OMS Organização Mundial de Saúde

PAA Programa de Atendimento ao Alcoolista

PCR reação em cadeia da polimerase

SUS Sistema Único de Saúde

UFES Universidade Federal do Espírito Santo

PAM percentual anual de mudança

SINAN Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SBH Sociedade Brasileira de Hepatologia

VHB vírus da hepatite B

VHC vírus da hepatite C

SUMÁRIO

	pg
Prefácio.....	13
Introdução.....	14
Objetivos e Justificativas.....	19
Referências.....	21
1.Mortalidade por cirrose hepática no Espírito Santo	
Introdução.....	26
Objetivo	33
Material e métodos.....	33
Métodos estatísticos.....	35
Análise estatística	37
Resultados	37
Discussão.....	49
Referências.....	57
2. Etiologia da cirrose hepática no Espírito Santo	
Introdução.....	62
Objetivos.....	63
Pacientes e métodos.....	63
Análise estatística.....	65
Resultados.....	65
Discussão.....	72
Referências	79
3. Etiologia do carcinoma hepatocelular no Espírito Santo	
Introdução.....	85
Objetivos	86
Pacientes e métodos	87
Análise estatística	88
Resultados.....	88
Discussão.....	94
Referências.....	99
Conclusões Finais	104
Apêndices	106

PREFÁCIO

Considerando a elevada frequência de atendimentos e internações hospitalares por doenças hepáticas crônicas, incluindo cirrose hepática e carcinoma hepatocelular no Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), em Vitória, Espírito Santo, nos foi sugerido desenvolver alguns projetos que pudessem verificar a participação da infecção pelo vírus das hepatites B e C e do alcoolismo crônico na etiologia das hepatopatias crônicas. Para atingir esses objetivos foram propostos três projetos para estudar alguns aspectos epidemiológicos da cirrose hepática e carcinoma hepatocelular no nosso Estado. Tendo em vista as características dos estudos realizados eles serão apresentados em separado e o manuscrito terá os seguintes tópicos:

- (a) Introdução, apresentando os objetivos dos estudos, com as respectivas justificativas;
- (b) Estudo da mortalidade por cirrose hepática no Espírito Santo;
- (c) Estudo da etiologia da cirrose hepática no Espírito Santo;
- (d) Estudo da etiologia do carcinoma hepatocelular no Espírito Santo;
- (e) Conclusões finais

As referências estão citadas no texto com o nome do autor e data e são listadas, em ordem alfabética, no fim de cada um dos documentos utilizando o sistema de citação do PUBMED.

Introdução

A infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC) e o alcoolismo crônico são os principais fatores etiológicos da cirrose hepática (CH), embora existam variações marcadas na etiologia da doença em diferentes regiões do mundo. A doença hepática alcoólica e a infecção crônica pelo VHC são as causas mais comuns de cirrose na Europa, América do Norte e em outros países desenvolvidos, enquanto a infecção pelo VHB é o principal fator etiológico na maioria dos países da Ásia e África (Michitaka et al, 2010).

Os principais fatores de risco para o carcinoma hepatocelular (CHC) incluem a infecção pelo VHB ou VHC, a doença hepática alcoólica e provavelmente a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). A distribuição destes fatores de risco é altamente variável dependendo da região geográfica e do grupo étnico. A maioria destes fatores de risco leva ao desenvolvimento da cirrose que está presente em cerca de 80 a 90% dos casos de CHC (El Serag, 2011). O fator de risco para CHC mais frequente em todo o mundo é a infecção crônica pelo VHB, que corresponde a mais de 50% de todos os casos. A maioria dos casos de CHC (mais de 80%) ocorre na Ásia e África Sub-Saariana onde o fator de risco dominante é a infecção pelo VHB. Por outro lado, na América do Norte, Europa e Japão a infecção pelo VHC e o uso abusivo de etanol são os principais fatores etiológicos (Forner et al, 2012).

O vírus da hepatite B (VHB) tem larga distribuição geográfica e admite-se que aproximadamente dois bilhões de pessoas tenham tido contato com o vírus e mais de 350 milhões apresentem infecção crônica. A infecção pelo VHB é responsável por um milhão

de mortes por ano, em todo o mundo, devido à hepatite crônica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (Lee, 1997; Dienstag, 2008).

A prevalência da infecção crônica pelo VHB varia marcadamente nas diferentes regiões do mundo, com áreas de alta endemicidade no Sudeste Asiático, China, Amazônia e África Sub-Saariana (mais de 10% da população é HBsAg positiva), áreas de prevalência intermediária como na Grécia, Europa Central e algumas regiões da América Latina (entre 2 e 10% da população é HBsAg positiva) e áreas de baixa endemicidade na América do Norte e na maioria dos países da Europa (menos de 2% da população é HBsAg positiva) (World Gastroenterology Organisation, 2008).

No Brasil, a prevalência da infecção pelo VHB é variável, com diferenças regionais: alta ou média prevalência na região Amazônica, em alguns locais do Espírito Santo (ES) e no Oeste de Santa Catarina; endemicidade intermediária nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste; e baixa endemicidade na região Sul do país (BRASIL, Ministério da Saúde, Guia de Vigilância Epidemiológica, 2009). Tem sido observado um aumento do número de casos notificados de hepatite, sendo que no período de 1999 a 2009 foram confirmados 96.044 casos de hepatite B no Brasil. (Brasil, Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico Hepatites virais, 2010).

No Espírito Santo, a distribuição do VHB parece ser heterogênea. O primeiro estudo epidemiológico de hepatite B no Estado foi realizado em 1986, em Vargem Alta (Yoshida et al, 1986) sendo encontrado 7% de positividade do HBsAg na população residente. Um estudo mais recente, realizado pela Secretária de Saúde, examinando amostras proporcionais ao número de habitantes em todos os municípios, com um mínimo de 30 amostras para cada um, tomadas aleatoriamente, mostrou prevalência do

HBsAg maior que 7% nos municípios de Marilândia, Laranja da Terra, Fundão, Viana, Iconha e Rio Bananal, prevalência intermediária (2-7%) em 22 municípios e baixa prevalência (menos de 2%) nos municípios restantes (Pereira e Andrade, 2001).

Em Vitória, estudo abrangendo 10.500 doadores voluntários do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Espírito Santo (HEMOES) entre os anos de 1996 e 1999, revelou que 12,93% eram anti-HBc positivos (Gonçalves et al, 2001). Após a introdução de triagem clínica mais rigorosa houve queda nessa prevalência que em 2007 foi de 4,56% antes da triagem e de 3,9% após a triagem clínica (Pelição, 2007).

Estudos sobre prevalência da infecção pelo VHB na região metropolitana de Vitória, ES, mostraram resultados diferentes dependendo da amostra estudada, com baixa prevalência da infecção pelo VHB em gestantes durante o pré-natal (1,0 a 1,1%) e em mulheres jovens entre 20-29 anos moradoras de Vitória (0,9%) (Figueiredo et al, 2008; Lima e Viana, 2009; Miranda et al, 2001 e 2008) e prevalência mais elevada em populações de risco como presidiárias (7,4%) e pacientes HIV positivos atendidos em unidades de referência (3,8%) (Miranda et al, 2000; Zago et al, 2007).

A prevalência global estimada da infecção pelo VHC é de 2,2% da população, correspondendo a aproximadamente 130 milhões de pessoas (Alter, 2007). Os indivíduos infectados pelo VHC estão sob o risco de desenvolver doença hepática crônica, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. A infecção pelo VHC é responsável por 27% dos casos de cirrose hepática e 25% dos casos de carcinoma hepatocelular em todo o mundo (Perz et al, 2006).

A prevalência da infecção pelo VHC varia de menos de 1% no Norte da Europa a mais de 2,9% no Norte da África. As menores prevalências (0,01% a 0,1%) foram

relatadas no Reino Unido e Escandinávia e as maiores prevalências (15 a 20%) no Egito (Alter, 2007). Além das variações geográficas no padrão de infecção pelo VHC, existem também variações na prevalência específica por idade. Nos Estados Unidos a prevalência é maior nos indivíduos entre 30-49 anos e menor entre pessoas com menos de 20 e mais de 50 anos. Este padrão indica que a maior parte da transmissão do VHC ocorreu nos últimos 20 a 40 anos e principalmente entre adultos jovens, padrão similar ao observado na Austrália. Por outro lado, as prevalências específicas por idade continuam a aumentar com a idade na Turquia, Espanha, Itália, Japão e China. Nestes países, pessoas com mais de 50 anos representam a maioria das infecções, o que sugere que grande número destas infecções ocorreu em um passado mais distante, há cerca de 40 a 60 anos. No Egito, a prevalência da infecção aumenta com a idade e altas taxas de infecção são observadas entre todos os grupos etários. Como a doença hepática crônica pode se desenvolver muitos anos após a infecção, a incidência no passado é uma das principais determinantes das complicações relacionadas ao VHC no presente ou no futuro. Em países em que a infecção é mais recente, como nos Estados Unidos, ainda não se atingiu a magnitude total das complicações da doença hepática crônica pelo VHC, enquanto outros países, como Japão, provavelmente já estão vivenciando toda a magnitude do problema (Alter, 2007).

Um estudo de prevalência de base populacional realizado nas capitais brasileiras demonstrou prevalência de anti-VHC de 2,1% na Região Norte; 0,7% no Nordeste; 1,3% no Centro-Oeste, 1,3% no Sudeste; 1,2% no Sul; 0,8% no Distrito Federal (BRASIL, Ministério da Saúde. Relatório técnico do estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil: dados preliminares, 2010).

De acordo com dados do Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais (BRASIL, Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico Hepatites virais, 2010) os casos confirmados de hepatite C, entre 1999 e 2009, registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), perfazem um total de 60.908. A relação masculino feminino passou de 2,2: 1 em 1999 para 1,5: 1 em 2009. Em relação à faixa etária, o diagnóstico foi mais frequente em indivíduos entre 30 e 59 anos de idade.

Alguns poucos estudos foram realizados sobre infecção pelo VHC no Espírito Santo mostrando prevalência do anti-VHC de 0,6% em mulheres jovens atendidas no município de Vitória (Miranda et al, 2008) e em pacientes atendidas no pré-natal (Lima e Viana, 2009); de 1,8% das mulheres no pós-parto (Lima e Viana, 2009) e de 19% em presidiárias (Miranda et al, 2000). Em uma amostra populacional de adultos no município de Vitória (1502 adultos, 711 homens e 791 mulheres) a prevalência foi de 0,73% (Orletti et al, 2012. Comunicação pessoal).

O alcoolismo crônico continua sendo a principal causa de doença hepática em todo o mundo. A doença hepática alcoólica envolve um amplo espectro de lesões incluindo esteatose, esteato-hepatite, hepatite alcoólica, fibrose e cirrose hepática. Os fatores que podem afetar o desenvolvimento da lesão hepática incluem a dose, a duração e o tipo de bebida alcoólica consumida; padrões de consumo; sexo; raça; e fatores associados incluindo obesidade, sobrecarga de ferro, infecção concomitante pelos vírus das hepatites e fatores genéticos (O'Shea et al, 2010).

A quantidade de álcool ingerida é o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença hepática alcoólica. O risco de desenvolver cirrose é maior com a ingestão de etanol acima de 60-80g/dia por mais de 10 anos em homens, e acima

de 20 g/dia por mais de 10 anos em mulheres. No passado, o consumo de 40 a 60 g de etanol por dia era considerado um limite seguro para homens e menos de 20 g/dia para mulheres (O'Shea et al, 2010). Entretanto, dados do estudo Dionisio revelaram que o consumo de mais de 30g de etanol por dia, independente do sexo, já é suficiente para provocar doença hepática alcoólica (Bellentani e Tiribelli, 2001).

Segundo dados do Ministério da Saúde a prevalência do consumo abusivo de álcool no Brasil no ano de 2010 foi de 18% da população brasileira, variando nas diferentes regiões: 19% no Norte; 21,2% no Nordeste; 16,4% no Sudeste; 15,3% no Sul e 18,% no Centro Oeste. Em Vitória, a prevalência do consumo abusivo de álcool é de 20,7% (28% em homens e 14,5% em mulheres) (BRASIL, Ministério da Saúde do Brasil, Indicadores de fatores de risco e de proteção).

Embora algumas observações tenham apontado para uma significativa participação da infecção pelo VHB na etiologia de hepatopatias crônicas no Espírito Santo (Pereira et al, 1981; Gonçalves et al,1997; Gonçalves et al, 1998) não existem ainda observações mais controladas que afirmem ou infirmem aquelas observações, razão pela qual decidimos investigar a participação do VHB, VHC e alcoolismo crônico na etiologia das hepatopatias crônicas no Espírito Santo, especialmente da cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular.

Objetivos e Justificativas

Para verificar a participação do VHB, do VHC e do alcoolismo crônico na etiologia das hepatopatias crônicas no Espírito Santo foram desenvolvidos estudos tendo como objetivo avaliar a mortalidade por cirrose hepática no estado e pesquisar a etiologia da cirrose e do carcinoma hepatocelular em pacientes atendidos no Hospital Universitário

Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), em Vitória, nos últimos 18 anos.

O estudo da mortalidade por cirrose hepática no Espírito Santo teve por objetivo avaliar o coeficiente de mortalidade por cirrose hepática no Espírito Santo através da revisão das declarações de óbito (DO) emitidas de 2000 a 2010. Esse estudo se justifica porque: (a) existem raras publicações sobre mortalidade por cirrose no Brasil (Puffer e Griffith, 1968; Guimarães et al, 1979; Lessa, 1997), realizadas há vários anos e sem uma avaliação precisa da etiologia; (b) a cirrose hepática representa o estágio final das hepatopatias crônicas mais prevalentes no nosso meio: hepatopatia alcoólica e hepatites virais; (c) a qualidade do controle das declarações de óbito no estado melhorou muito nos últimos 10 anos, fato demonstrado pela pequena frequência de óbitos sem assistência médica ou de causa mal definida (abaixo de 3% dos óbitos a partir de 2004); (d) a análise das declarações de óbito poderia permitir verificar a etiologia da cirrose anotada nestes certificados.

O estudo da etiologia da cirrose hepática no Espírito Santo teve por objetivo avaliar a etiologia dos casos de cirrose hepática diagnosticados no HUCAM entre 1993 e 2011. Como os dados lançados na declaração de óbito nem sempre mostram a doença que causou a cirrose (levantamento preliminar mostrou pelo menos 40% das declarações tem como causa básica do óbito cirrose sem outra especificação-CID10: K74.6) foi realizado o levantamento da etiologia das cirroses atendidas no HUCAM a partir de 1993, época em que a pesquisa do anti-VHC passou a ser realizada de rotina no Serviço de Gastroenterologia. Todos os pacientes com cirrose, atendidos a partir dessa data, tem uma investigação sistemática da presença do VHB, do VHC e de ingestão abusiva de etanol, além da investigação de outras possíveis causas da doença quando necessário.

Desse modo foi possível avaliar um grande número de casos (1516 pacientes), nos quais os três principais fatores etiológicos da cirrose hepática foram investigados.

O estudo da etiologia do carcinoma hepatocelular no Espírito Santo teve por objetivo avaliar a etiologia dos casos de carcinoma hepatocelular diagnosticados no HUCAM entre 1993 e 2011. Da mesma forma que para a cirrose, a revisão dos prontuários de 274 casos de CHC diagnosticados a partir de 1993 permitiu avaliar a participação dos três principais fatores etiológicos, incluindo o VHB, VHC e alcoolismo crônico, na etiologia do tumor.

Como o HUCAM é um Hospital de referência para doenças do fígado no estado, a amostra estudada para avaliar a etiologia da cirrose e do carcinoma hepatocelular é bem representativa da população residente no estado.

Referências:

Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(17):2436-41.

Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysio's study. *J Hepatol* 2001; 35: 531-537.

BRASIL, Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 7 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009, Caderno 6, p 23 - 45.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim epidemiológico: hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Relatório técnico do estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil: dados preliminares. Recife: Ministério da Saúde, fev.2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Indicadores de fatores de risco e de proteção. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dh.exe?idb2011/g05.def>> Acesso em: 14 novembro 2012

Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. N Engl J Med. 2008; 359: 1486-1500.

EI-Serag HB. Hepatocellular carcinoma.N Engl J Med. 2011; 365(12):1118-27.

Figueiredo NC, Page-Shafer K, Pereira FE, Miranda AE. Serological markers for hepatitis B virus in young women attended by the Family Health Program in Vitória, Espírito Santo, 2006. Rev Soc Bras Med Trop. 2008; 41 (6): 590-5.

Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2012; 379 (9822):1245-55.

Gonçalves CS, Zago-Gomes MP, Marques CC, Mendonça ATP, Gonçalves PL, Borges MTP, Pereira FEL. Hepatite crônica no Espírito Santo: estudo de 108 casos. In: XXXVIII Congresso da AMES, 1997, Vitória. (resumo).

Gonçalves CS, Zago-Gomes MP, Gonçalves PL, Mendonça ATP, Marques CC. Cirrose hepática no Espírito Santo: algumas observações epidemiológicas de 460 casos. GED (Gastroenterologia e endoscopia digestiva) 1998; 17: S97. (resumo).

Gonçalves PL, Gonçalves CS, Folleto S, Pereira FEL. Marcadores de infecção do Vírus B em doadores de sangue com sorologia positiva para o vírus da hepatite C. GED. 2001; 20: S 70. (resumo).

Guimarães C, Souza JMP, Jorge MHPM, Laurenti R, Gotlieb SLD, Santo AH, Silva EPC, Tancredi FB, Cortez Júnior LS. Mortalidade de adultos de 15 a 74 anos de idade em São Paulo, Botucatu e São Manoel (Brasil), 1974/1975. Rev. Saúde Pública. 1979; 13 (S2): 1-74 .

Lee W M. Hepatitis B infection. N Engl J Med. 1997; 337: 1733-1745.

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

Lima LH, Viana MC. Prevalence and risk factors for HIV, syphilis, hepatitis B, hepatitis C, and HTLV-I/II infection in low-income postpartum and pregnant women in Greater Metropolitan Vitória, Espírito Santo State, Brazil. Cad Saude Publica. 2009; 5(3): 668-76.

Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, Onji M. The Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol 2010; 45:86-94.

Miranda AE, Vargas PM, St Louis ME, Viana MC. Sexually transmitted diseases among female prisoners in Brazil: prevalence and risk factors. Sex Transm Dis. 2000; 27 (9): 491-5.

Miranda AE, Alves MC, Neto RL, Areal KR, Gerbase AC. Seroprevalence of HIV, hepatitis B virus, and syphilis in women at their first visit to public antenatal clinics in Vitória, Brazil. *Sex Transm Dis.* 2001; 28 (12):710-3.

Miranda AE, Figueiredo NC, Schmidt R, Page-Shafer K. A population-based survey of the prevalence of HIV, syphilis, hepatitis B and hepatitis C infections, and associated risk factors among young women in Vitória, Brazil. *AIDS Behav.* 2008; 12(S4): S25-31.

O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2010; 51:307-28

Pelição FS. Avaliação custo-efetividade da utilização de um teste rápido para pesquisa de anticorpos contra o core do vírus da hepatite B (anti-HBc) na triagem de doadores de sangue em serviços de hemoterapia. 2007. 72f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2007.

Pereira AM, Andrade RLM. Inquérito epidemiológico de soroprevalência do vírus B da hepatite no estado do Espírito Santo, 1995-96. *Boletim Epidemiológico. Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo.* 2001; 1 (3/4): 19-23.

Pereira FEL, Gonçalves CS, Boni ES. The association of hepatitis B surface antigen (HBsAg) with hepatocelular carcinoma in Espírito Santo State, Brazil. *Brazilian J Med Biol Res.* 1981; 14: 277-280.

Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006; 45: 529-538.

Puffer RR, Griffith GW. Características de la mortalidad urbana. Washington, DC: Organizacion Panamericana de la Salud; 1968 (Scientific Publication 151).

World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline. Hepatitis B. 2008 Disponível em: <http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/12_hepatitis_b_en.pdf> Acesso em 21 set. 2008.

Yoshida CF, Camargo IF, Mercadante LA, Gaspar AM, Gomes DF, Schatzmayr HG. Hepatitis B serological patterns of asymptomatic carriers in an endemic region and evaluation of blood plasma as a source of hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 1986; 4: 253-6.

Zago AM, Machado TF, Cazarim FL, Miranda AE. Prevalence and risk factors for chronic hepatitis B in HIV patients attended at a sexually-transmitted disease clinic in Vitória, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2007; 11(5): 475-8.

1. Mortalidade por cirrose hepática no Espírito Santo

Introdução

A cirrose hepática (CH) é importante causa de morte em todo o mundo. Existem variações geográficas nos coeficientes de mortalidade por cirrose hepática nas diferentes regiões do mundo e em diferentes períodos de tempo, associadas a variações na prevalência dos fatores etiológicos, especialmente ingestão abusiva de etanol e hepatites virais.

Bosetti e colaboradores (2007) estudaram os coeficientes de mortalidade por cirrose ajustados por idade (população padrão mundial) em 41 países, no período de 1980 a 2002, utilizando o banco de dados de mortalidade da Organização Mundial de Saúde (OMS). No início dos anos 1980, os maiores coeficientes eram no México e Chile (aproximadamente 55/100.000 em homens e 14/100.000 em mulheres), França, Itália, Portugal, Áustria, Hungria e Romênia (por volta de 30-35 /100.000 em homens e 10-15/100.000 em mulheres). Este estudo mostrou que a mortalidade por cirrose vem caindo na maioria dos países desde os anos 1970 (percentual anual de mudança entre -5% e -1,5% na última década para ambos os sexos). No sul da Europa, os coeficientes no início dos anos 2000 eram menos da metade aos comparados as décadas anteriores. Por outro lado, os coeficientes aumentaram nos países da Europa Oriental para alcançar valores extremamente altos em meados dos anos 1990 e só declinaram depois. No Reino Unido, os coeficientes continuam subindo (percentual anual de mudança de aproximadamente +7% em homens e +3% em mulheres na Inglaterra e País de Gales, e +9% em homens e +7% em mulheres na Escócia). Os autores concluem que a redução do coeficiente de mortalidade por cirrose na maioria dos países provavelmente é devido à redução do

consumo de álcool e redução da infecção por vírus B e C das hepatites, enquanto o aumento no Reino Unido e países da Europa Oriental é atribuído ao aumento persistente no consumo de álcool.

Baseado no fato de que o consumo de bebidas alcoólicas dobrou na Grã-Bretanha entre 1960 e 2002, foi realizado um estudo para avaliar as taxas de mortalidade por cirrose hepática no período de 1955 a 2001 ajustadas por idade para população padrão europeia. As taxas de mortalidade por cirrose aumentaram abruptamente na Grã-Bretanha durante os anos 1990. Entre os períodos de 1987 e 1991 e 1997 e 2001, a mortalidade por cirrose em homens na Escócia mais que dobrou (104% de aumento) e na Inglaterra e País de Gales aumentou por volta de 2/3 (69%). A mortalidade em mulheres aumentou em quase a metade (46% na Escócia e 44% na Inglaterra e País de Gales). As taxas de mortalidade por cirrose na Escócia foram consideradas as maiores do Oeste Europeu em 2002 sendo 45,2 por 100.000 em homens e 19,9 em mulheres (Leon e McCambridge, 2006).

Zatoński e colaboradores (2010) estudaram a tendência dos coeficientes de mortalidade por cirrose em 35 países da Europa no período de 1959 a 2002. Foram calculados os coeficientes de mortalidade ajustados por idade (utilizando como padrão a população mundial) para população de 20-64 anos utilizando os dados de mortalidade da Organização Mundial de Saúde. Os coeficientes foram calculados para cada país e depois os resultados foram separados em quatro grupos de países. O primeiro grupo era formado pelos países do Sudeste da Europa: Bulgária, Hungria, Moldova, Romênia e os países da antiga Iugoslávia. No segundo grupo estavam os países do Nordeste da Europa, incluindo os países da antiga União Soviética. O terceiro grupo era formado pelos países do Mediterrâneo: França, Grécia, Portugal, Itália e Espanha e o último grupo era

formado pelos países restantes. No início do período de observação (início dos anos 60), os países do Mediterrâneo apresentavam elevados coeficientes de mortalidade por cirrose hepática (35,1/100.000 em homens e 13,7/100.000 em mulheres), enquanto no resto da Europa os coeficientes eram pelo menos 1/3 menores. Ao longo do tempo, a mortalidade por cirrose mudou marcadamente na Europa. Até o final da década de 1960, a mortalidade por cirrose era baixa nos países da Europa Central (em torno de 10/100.000 para homens). Entre os anos de 1970 a 1980, foi observado um aumento dramático na mortalidade em ambos os sexos no Sudeste da Europa, especialmente na Hungria e Iugoslávia. Como resultado em 1989 as taxas de mortalidade por cirrose eram aproximadamente 3 a 10 vezes maiores nos países do Sudeste da Europa do que nos países do Nordeste da Europa. Na Hungria, por exemplo, a taxa de mortalidade aumentou de meados dos anos 1970 para meados dos anos 1990 de 20 para 148/100.000 habitantes em homens (maior nível já registrado em um país da Europa) e de 8 para 48/100.000 habitantes em mulheres. O outro único país com taxas tão elevadas era Moldova, país da Europa Oriental entre a Romênia e a Ucrânia, onde a taxa de mortalidade em mulheres alcançou o nível mais alto na Europa (91,1/100.000 na metade dos anos 1990) - o dobro das taxas observadas na população feminina na Hungria (48,5/100.000) e mais de 10 vezes a de outros países da Europa. Outro grupo que sofreu mudanças dramáticas foi o dos países do Nordeste da Europa (antiga União Soviética). A mortalidade por cirrose diminuiu dramaticamente, em ambos os sexos, na Rússia entre 1985 e 1988, e depois aumentou entre 1993 e 1995. Depois ocorreu mais uma queda considerável e novo aumento. Nos anos 2000-2002 a taxa era a maior já registrada na Rússia de 35,7/100.000 em homens e de 18,3 /100.000 em mulheres. A maior taxa de mortalidade por cirrose hepática nesta época foi observada na população masculina ucraniana - 52,1/100.000 habitantes. Em contraste, ocorreu uma redução das taxas de

mortalidade por cirrose nos países do Mediterrâneo. Após a Segunda Guerra Mundial, estes países mostraram um aumento da mortalidade por cirrose, atingindo um pico entre 1960 e 1970, com aproximadamente 46 ou mais /100.000 em homens na França e em Portugal. Depois disto, a mortalidade por cirrose diminuiu significativamente. Os homens na Grécia tem hoje uma das menores taxas de mortalidade (em torno de 6/100.000) na Europa. Entre os outros países da Europa, ocorreu um aumento de 2 vezes na mortalidade por cirrose no Reino Unido e Irlanda nas últimas décadas. A mortalidade por cirrose continua baixa em todos os países nórdicos (exceto Dinamarca) em comparação com outros países europeus. Nos países da Europa central, ocorreu declínio recente das taxas de mortalidade na Alemanha, Áustria, Holanda, Bélgica e Suíça. Considerando que a mortalidade por cirrose é considerada um indicador do consumo excessivo de álcool, os autores admitem que grande parte desta variação nas taxas de mortalidade por cirrose estaria associada a mudanças no padrão de consumo de álcool.

Em Taiwan, uma região com alta prevalência de infecção pelo vírus B, o coeficiente de mortalidade por cirrose hepática, (ajustado por idade e utilizando como população padrão a população mundial) no ano de 1980 foi de 33,01 e 12,90 por 100.000 habitantes para homens e mulheres respectivamente. (Lin et al, 1986).

Nos Estados Unidos, a cirrose hepática foi considerada a 12^a causa de morte no ano de 2004 com taxa de mortalidade ajustada por idade, utilizando como população padrão a população americana do ano de 2000, de 8,8/100.000 habitantes. (Miniño et al, 2006).

Na América Latina, as informações sobre mortalidade por cirrose hepática são mais escassas. Uma publicação sobre características da mortalidade urbana em 12

idades entre os anos de 1962-1964 (Puffer e Griffith, 1968) revelou que a mortalidade por cirrose hepática alcoólica era alta na cidade do México (102,5/100.000 em homens) e em Santiago (143/100.000 em homens), intermediária em São Paulo (17,6/100.000 em homens e 2,0/100.000 em mulheres) e Ribeirão Preto (13,1/100.000 em homens e 1,8/100.000 em mulheres) e mais baixa em Cali (8,9/100.000 em homens) e Lima (8,0/100.00 em homens).

Estudo realizado no Chile, entre 1990 e 2007, mostrou uma tendência à diminuição das taxas de mortalidade em relação às relatadas anteriormente. Os dados foram ajustados por idade utilizando a população padrão mundial da Organização Mundial de Saúde para o ano 2000. A taxa de mortalidade por cirrose hepática para o período foi de 18,56/100.000 habitantes (28,51 em homens e 8,59 em mulheres) sendo 8,90 para cirrose hepática alcoólica e 9,66 para cirrose hepática não alcoólica. A análise de regressão logística mostrou tendência ao declínio das taxas de mortalidade ajustadas por idade tanto em homens quanto em mulheres para cirrose alcoólica e não alcoólica (Alonso et al, 2010).

As doenças hepáticas são consideradas um grave problema de saúde no México, estando entre as principais causas de mortalidade no país. Méndez-Sánchez e colaboradores (2010) realizaram estudo para avaliar a tendência das taxas mortalidade por doenças hepáticas de 2000 a 2007 através da análise de dados do Ministério da Saúde do México. A análise demonstrou um aumento da mortalidade relacionada a doenças hepáticas durante o período do estudo, que foi diretamente relacionada à idade. A mortalidade relacionada à hepatite viral, tumores hepáticos e cirrose aumentou durante o período do estudo. A mortalidade relacionada à doença hepática alcoólica diminuiu, porém ainda é a maior responsável pelas mortes relacionadas às doenças do fígado. O

coeficiente de mortalidade por cirrose foi de 10,52/100.000 habitantes no ano de 2000 e de 11,97/100.000 no ano de 2007. A regressão linear demonstrou um aumento significativo na taxa de mortalidade por cirrose durante o período do estudo.

No Brasil, as informações epidemiológicas sobre cirrose hepática são escassas. Embora existam relatos de que a doença seja frequente em determinadas regiões como na Amazônia sua frequência em termos populacionais não foi estudada. Em uma série histórica das 10 principais causas de morte na Brasil no período de 1979-1988 a cirrose esteve sempre classificada em nono ou décimo lugar entre os homens (Brasil-Ministério da Saúde, 1992).

Guimarães e colaboradores (1979) em estudo sobre causas de mortalidade realizado em São Paulo com o objetivo principal de avaliar a mortalidade por doenças mentais, no período de um ano, entre 1974 e 1975, observaram que a cirrose hepática ocupou o quinto lugar por grupo de causas entre adultos, com 3,6% do total de óbitos, e taxa bruta de mortalidade de 26,86/100.00 em homens e 2,05/100.000 em mulheres.

Lessa (1997) realizou um estudo descritivo com base em dados oficiais sobre mortalidade por cirrose hepática no Brasil para o ano de 1989. Os dados foram ajustados por idade e sexo tomando como população padrão a população brasileira do ano 1980. As taxas ajustadas de mortalidade foram mais elevadas no Sudeste e Norte, com predomínio no sexo masculino em todas as regiões, com relação masculino/feminino de 3,66: 1 e variações dos coeficientes de mortalidade para o sexo masculino de 9,53 (Centro-Oeste) a 34,79/100.00 (Sudeste), e para o sexo feminino de 4,50 (Centro-Oeste) a 8,81/100.000 (Norte). As curvas etárias de mortalidade para os homens, exceto os da região Norte, mostraram tendência ao declínio ou a estabilização a partir dos 60 anos.

Para os homens do Norte, a curva foi continuamente ascendente atingindo 86,37/100.000 habitantes a partir dos 70 anos. As mulheres também apresentavam curvas ascendentes, muito expressivas no Norte e Nordeste. A mortalidade proporcional por cirrose hepática em relação ao aparelho digestivo chegou aos 48,7% para homens e 24,1% para mulheres. Apesar de não ter dados sobre a etiologia dos casos de cirrose, a autora sugeriu que a cirrose hepática entre os homens de todas as regiões do país, exceto a Norte, fosse possivelmente determinada pelo alcoolismo, enquanto para homens da região Norte aventou a possibilidade de etiologia viral (vírus B e C das hepatites). O cálculo do número de anos produtivos de vida perdidos devido a mortes prematuras por cirrose hepática no Brasil em 1989, entre 1 e 70 anos, foi de 138.860 anos, com os homens representando 83,2 % deste total. A média nacional de anos produtivos de vida perdidos por pessoa foi perto de 15,5 anos, em ambos os sexos.

Segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil, a taxa de mortalidade bruta por cirrose hepática no país foi de 12,4/100.000 e 3,0/100.000 em 1991, de 13/100.000 e 3,2/100.000 em 1996 e de 13,0/100.000 e 2,9/100.000 em 1998, respectivamente em homens e mulheres, mas estas informações não se acompanham de dados sobre a etiologia da doença no país (Organização Pan-Americana de Saúde, 2002).

Como se pode observar os dados de mortalidade por cirrose hepática no Brasil são escassos, principalmente em relação à etiologia, razão pela qual decidimos investigar a mortalidade por cirrose no ES e tentar identificar nas declarações de óbito a etiologia da doença.

Objetivo

Avaliar as taxas de mortalidade por cirrose hepática no Espírito Santo através da revisão das declarações de óbito emitidas de 2000 a 2010 e tentar identificar a etiologia dos casos de cirrose.

Material e Métodos

Os dados de mortalidade foram obtidos através da análise de todas as declarações de óbito do estado, no período de 2000 a 2010, obtidas na Secretaria Estadual de Saúde. Nestas declarações, as causas de morte foram anotadas de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição (CID-10) (Organização Mundial de Saúde). Para identificar os casos de cirrose hepática foram selecionadas entre todas as declarações de óbito aquelas que apresentavam (nas linhas A ou B ou C ou D) os CID: K70.3 (cirrose hepática alcoólica), K73.4 (cirrose biliar primária), K74.4 (cirrose biliar secundária), K74.5 (cirrose biliar sem outra especificação) e K74.6 (outras formas de cirrose e aquelas sem especificação).

Para verificar a qualidade das informações foi levantada a proporção de óbitos de causa mal definida, incluindo o CID-10 R98 (morte sem assistência médica) e o CID-10 R99 (morte por outras causas mal definidas e as não especificadas).

Considerando a probabilidade da ocorrência de mortes por cirrose entre as mortes sem assistência médica (CID-10 R98) e entre as mortes de causa mal definidas e não especificadas (CID-10 R99) os resultados foram corrigidos proporcionalmente a prevalência da cirrose em cada grupo etário.

Em todos os casos de cirrose hepática, a etiologia da cirrose foi avaliada nas linhas A, B, C, D e na causa básica do óbito, através dos códigos do CID-10 anotados. Além disto, foi avaliado também em cada caso de cirrose o ano do óbito, idade, sexo, raça, município de residência.

Como as informações sobre a etiologia da cirrose são frequentemente incompletas nas declarações de óbito, também foram revisados os prontuários de pacientes falecidos que tinham sido tratados no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), em Vitória. O Hospital Universitário é um hospital de referência para doenças hepáticas no estado. Foram incluídos casos em que o prontuário do paciente fornecia informações sobre o consumo de álcool em excesso (cerca de 80 g/dia, em homens e 40g/dia em mulheres, por mais de 10 anos) e pesquisa da infecção pelo VHB (HBsAg) e VHC (anti-VHC). Foram excluídos casos em que não houve investigação de qualquer um dos três principais fatores etiológicos da cirrose.

Foi tomado também o número total de óbitos por doenças do aparelho digestório, considerando-se o CID-10: B15 a B19 (hepatites virais), C15 a C26 (neoplasias do aparelho digestório), K20 a K93 (doenças do aparelho digestório) para o cálculo da mortalidade proporcional por cirrose hepática em relação a todas as doenças do aparelho digestório. Não foram considerados como óbitos relacionados a doenças do aparelho digestório os óbitos por doenças da cavidade oral, das glândulas salivares e dos maxilares (K00 a K14).

Foram obtidos dados sobre a população residente no estado do Espírito Santo, categorizada por sexo e faixa etária (de 10 em 10 anos) para todo o estado e para as

suas diferentes microrregiões, através da consulta aos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) publicados no DATASUS (Brasil, IBGE, 2010).

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Métodos estatísticos

Foram calculadas as taxas brutas anuais de mortalidade por todas as causas e por cirrose hepática, separadamente para homens e mulheres, para todo o estado e, separadamente, para as diferentes microrregiões.

A taxa anual de mortalidade por cirrose hepática ajustada por idade, para homens e mulheres, foi calculada pelo método direto (Gordis, 2004). Para o ajustamento por idade foi utilizada a população padrão mundial da Organização Mundial de Saúde para os anos de 2000 a 2025 (World Health Organization, WHO, 2011).

Correção da taxa de mortalidade: como o número de mortes sem assistência médica (CID-10 R98) e de causa mal definida (CID-10 R99) foi alta nos três primeiros anos de observação, as taxas de mortalidade por cirrose hepática foram proporcionalmente corrigidas para todos os anos do estudo. A correção da taxa de mortalidade por CH em relação aos óbitos sem assistência médica foi feita considerando as seguintes variáveis: (a) número de óbitos sem assistência médica ou de causa mal definida por grupo etário (R98.G ou R99.G) em cada ano; (b) número de óbitos por todas as causas por grupo etário (NO.G); (c) número percentual de óbitos por cirrose hepática em cada grupo etário (CH.G). Tomando-se os valores dessas variáveis, o número de

óbitos por CH em determinado grupo etário (G) corrigido (NOC.G) foi calculado com a seguinte fórmula:

$$\text{NOC.G} = \frac{\text{R98.G ou R99.G} \times \% \text{CH.G}}{\text{NO.G}} + \text{CH.G}$$

Para avaliar a variação da mortalidade no período estudado foi calculado o percentual anual de mudança (PAM) da taxa de mortalidade por cirrose hepática ajustada por idade para ambos os sexos. Para este cálculo foi utilizada a regressão linear dos logaritmos naturais das taxas de mortalidade ajustadas por idade utilizando o ano calendário como variável da regressão. Foi utilizada a fórmula: **PAM = (e^m - 1) x 100**, onde e^m é o exponencial do valor da inclinação da reta de regressão (**m**) obtida tendo como valores de **y** os logaritmos naturais das taxas mortalidade e como valores de **x** o ano calendário segundo a equação **y= mx+b**. (National Cancer Institute, 2011).

A mortalidade proporcional por cirrose hepática em relação às doenças do aparelho digestório foi avaliada pelo percentual de mortes por cirrose hepática entre o total de mortes por doenças do sistema digestório.

Para avaliar o impacto social da cirrose foi calculado o número de anos potenciais de vida perdidos em decorrência da mortalidade por cirrose hepática. Foram utilizadas tabelas de expectativa de vida à idade do óbito no Brasil, obtidas no IBGE. O número de anos de vida perdidos foi calculado tomando-se a expectativa real de vida à idade em que ocorreu o óbito, multiplicando-se este valor pelo número de óbitos nesta idade. (Gordis, 2004). Os valores obtidos foram ajustados para obtenção do número de anos potenciais de vida perdidos por 100.000 pessoas por ano, em homens e mulheres.

Análise Estatística

Todas as estatísticas são apresentadas com intervalos de confiança de 95%. Para todas as comparações, os valores de p menores que 0,05 foram considerados significantes.

Resultados

O Espírito Santo, localizado na Região Sudeste, tem área de 46.098 Km² e 78 municípios agrupados em 12 microregiões geoeconômicas, listadas a seguir, do norte para o sul do estado: Barra de São Francisco, Nova Venécia, Montanha, Colatina, São Mateus, Linhares, Afonso Cláudio, Santa Tereza, Vitória, Alegre, Cachoeiro de Itapemirim e Itapemirim (Figura 1.1).



Figura 1.1. Mapa do Espírito Santo, mostrando as diferentes microrregiões geoeconômicas.

A variação da população do E.S. no período do estudo está representada nas figuras 1.2 e 1.3. Como pode ser visto a variação foi de 3.036.394 habitantes em 2000 para 3.445.962 em 2010 (variação de 13% no período). De modo semelhante, a estratificação por grupos etários permaneceu com pequenas variações, havendo maior variação, com tendência a queda, apenas nos grupos etários de 1 a 9 anos e de 10 a 19 anos.

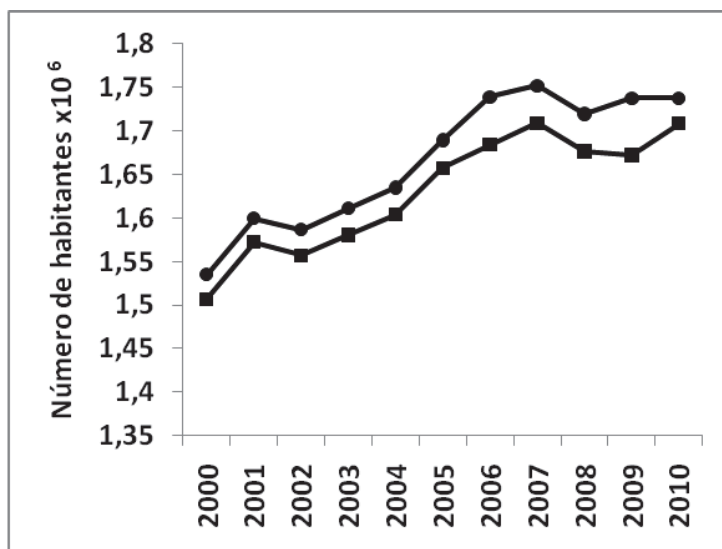


Figura 1.2. Curvas de variação da população do Espírito Santo no período entre 2000 e 2010, para homens (●) e mulheres (■).

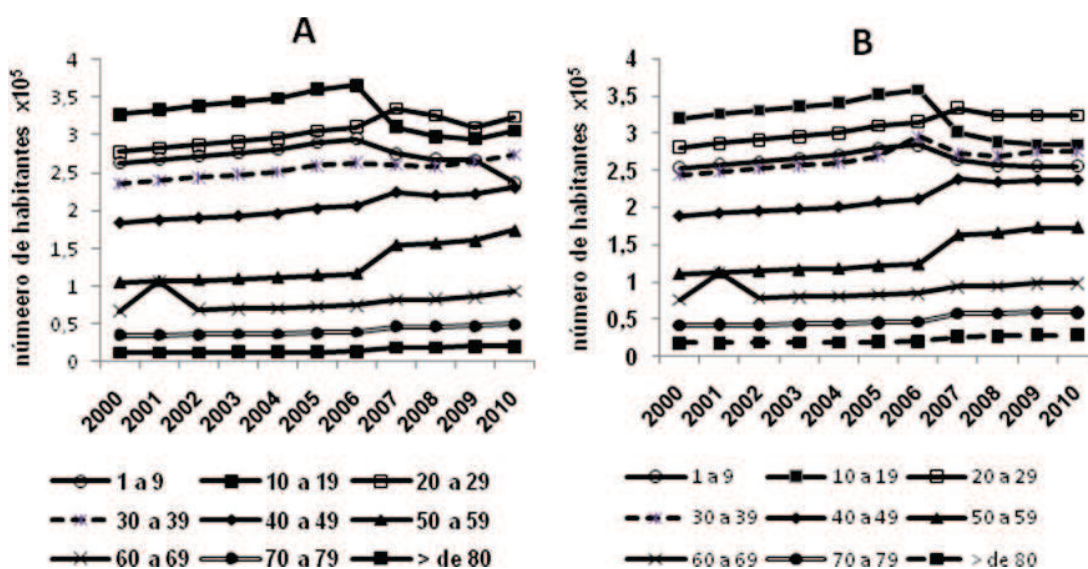


Figura 1.3. Curvas de variação da população do Espírito Santo, por faixa etária, em homens (A) e mulheres (B), no período entre 2000 e 2010.

A distribuição proporcional de raça, baseada na cor da pele, no Espírito Santo é de 48,8% brancos; 43,7% pardos e 6,47% pretos, sendo que indivíduos de cor amarela e indígenas representam uma fração muito pequena da população do estado (Brasil, IBGE, 2000).

A proporção de óbitos sem assistência médica (CID-10 R98) e de causa mal definida (CID-10 R99) foi elevada nos três primeiros anos do estudo e depois caiu progressivamente no estado (Figura 1.4 e Apêndice 1.1)

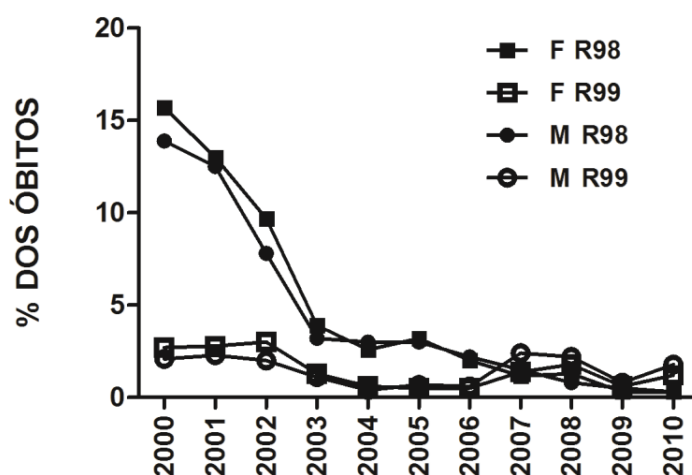


Figura 1.4 Percentual de declarações de óbito atestadas como sem assistência médica (R98) e por causas mal definidas (R99) em homens (M) e mulheres (F) no Espírito Santo, entre 2000 e 2010.

Entre as 218.410 declarações do óbito no período, foram detectados 3.554 óbitos de pacientes com cirrose hepática, correspondendo a 1,62% do total de óbitos. Destes, 3.445 (97%) eram de pessoas residentes no Espírito Santo.

Os resultados sobre a distribuição etária e sexo dos óbitos por CH estão resumidos na figura 1.5. Houve nítido predomínio de casos no sexo masculino (79,4%). A maioria dos óbitos, em ambos os sexos, ocorreu entre a quinta e a sétima décadas de vida. As médias de idade foram de $54,7 \pm 13,9$ anos em homens e $57,6 \pm 16,9$ anos em mulheres (IC 95%: 54,1 - 55,2 para homens e 56,3 - 58,8 para mulheres; $p < 0,001$). A distribuição étnica foi similar em homens e mulheres: 47,5% dos pacientes que morreram de cirrose eram brancos, 41,1% eram mulatos e 11% eram negros.

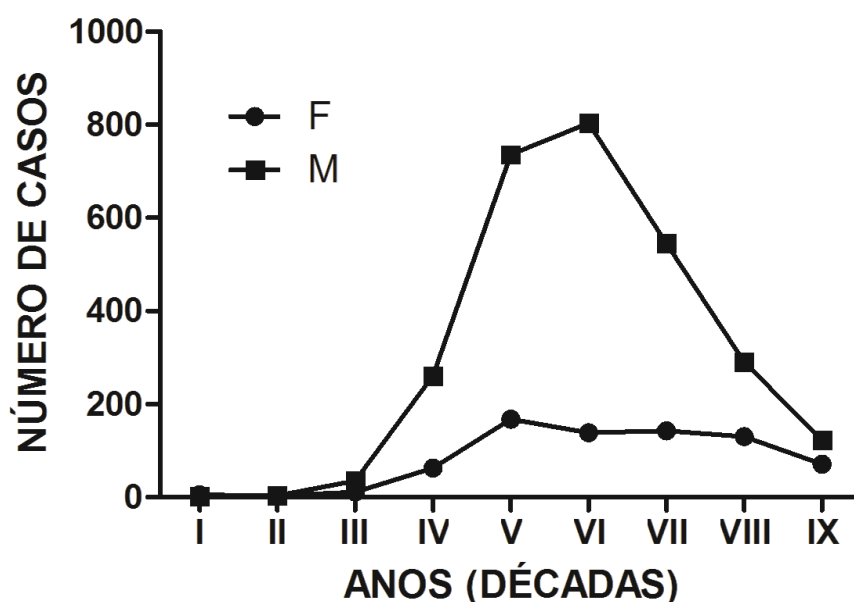


Figura 1.5. Distribuição por sexo e por faixa etária (em décadas) em 3.554 óbitos por cirrose hepática ocorridos no Espírito Santo, no período entre 2000 e 2010.

F: sexo feminino; M: sexo masculino

As taxas brutas de mortalidade por ano do estudo, no período de 2000 a 2010, por todas as causas e por cirrose hepática estão indicadas na figura 1.6.

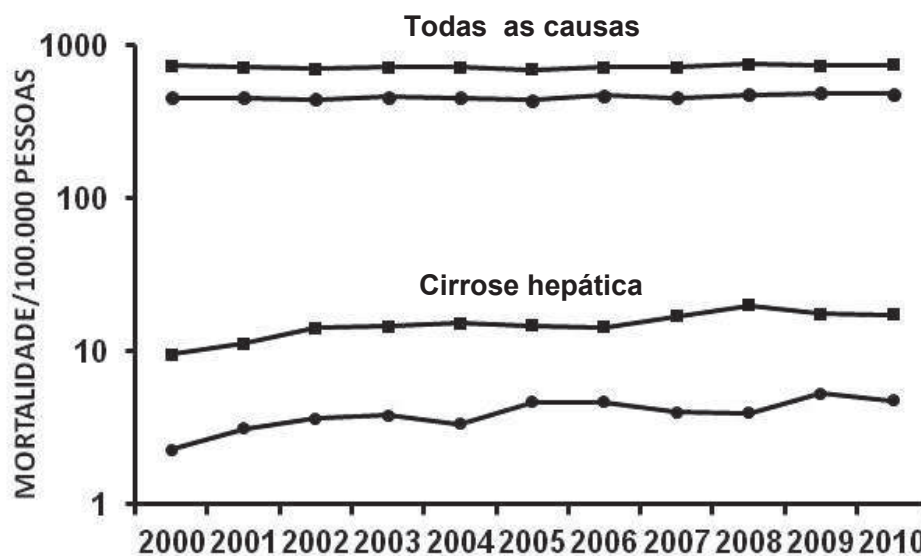


Figura 1.6. Taxas brutas anuais de mortalidade por todas as causas e por cirrose hepática por 100.000 pessoas, em homens e mulheres, no Espírito Santo, entre 2000 e 2010.

■: homens; ●: mulheres

As taxas anuais de mortalidade por cirrose hepática, ajustadas por idade pela população padrão mundial, em homens e mulheres, com e sem correção para óbitos sem assistência médica e de causa mal definida, no estado do Espírito Santo entre 2000 e 2010 estão demonstradas na figura 1.7.

A taxa média anual de mortalidade ajustada por idade pela população padrão mundial e corrigida pelo número de óbitos sem assistência e de causa mal definida, foi de 19,8 /100.000 em homens e 4,31/100.000 em mulheres.

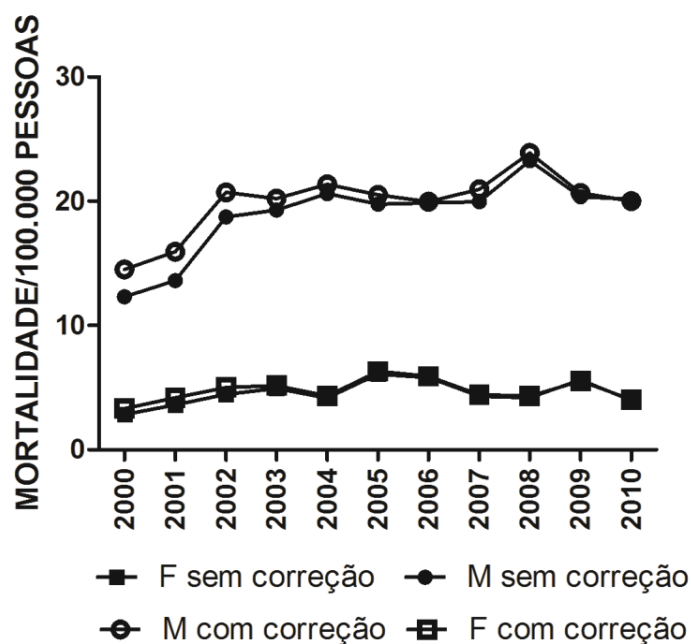


Figura 1.7. Taxa anual de mortalidade por cirrose hepática ajustada por idade e padronizada pela população padrão mundial, por 100.000 pessoas, em homens (M) e mulheres (F), com e sem correção para óbitos sem assistência médica e de causa mal definida, no Espírito Santo, entre 2000 e 2010.

O cálculo do PAM mostrou um aumento, sem significância estatística, nas taxas de mortalidade por cirrose hepática de +2,82 (IC 95%: -0,69 - +6,39) em homens ($p=0,066$) e +1,58 (IC95%: -3,35 - +4,18) em mulheres ($p=0,589$).

A taxa anual média de mortalidade por cirrose hepática, em homens e mulheres, ajustada por idade e padronizada pela população mundial nas diferentes microrregiões do Espírito Santo, no período entre 2000 e 2010 está representada na figura 1.8. Há uma distribuição irregular dessas taxas, que variaram de 14 a 31/100.000 em homens e de 2,52 a 8,08/100.000 em mulheres. A maior taxa de mortalidade entre homens foi

observada na microrregião Itapemirim localizada no Sudeste do estado e a menor na microrregião Afonso Cláudio, localizada no Centro Oeste do estado. A maior mortalidade entre mulheres ocorreu na microrregião de Montanha localizada no Noroeste do estado.

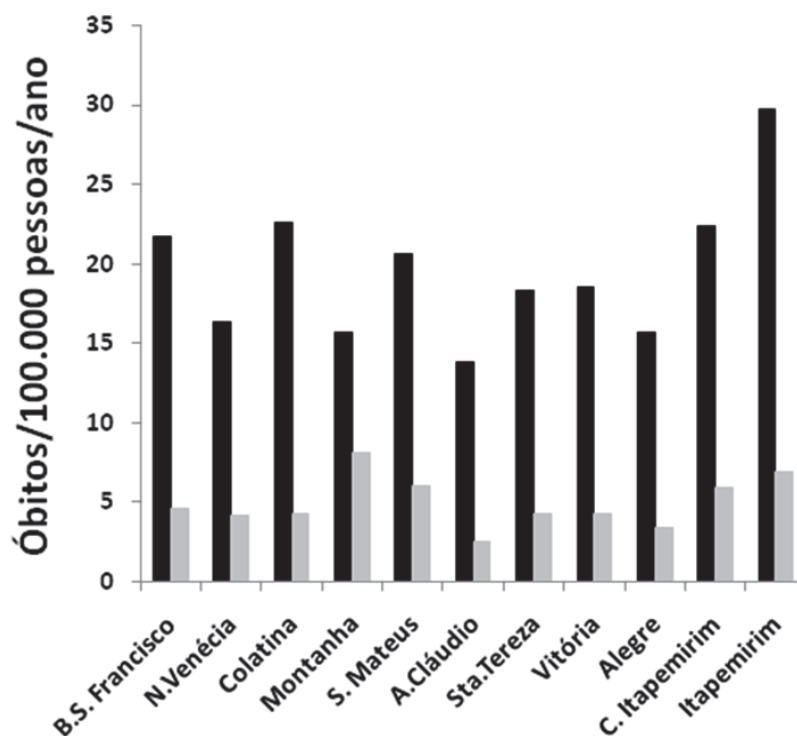


Figura 1.8. Taxa anual média de mortalidade por cirrose hepática, ajustada por idade e padronizada pela população mundial, por 100.000 pessoas, em homens (■) e mulheres (■) nas diferentes microrregiões do Espírito Santo, no período entre 2000 e 2010.

O número total de óbitos em que a causa básica foi atribuída a doenças do aparelho digestório foi de 20.513, correspondendo a 9,39% do total de óbitos no período de 2000 a 2010. Dos 20.513 óbitos por doenças do aparelho digestório, 10.657 (51,9%) foram causados por neoplasias (CID-10 C15 a C26), 9.449 (46,0%) atribuídos a doenças

do aparelho digestório classificadas com os CID-10 K20 a K93 e 407(1,98%) relacionados a hepatites virais (CID-10 B15 a B19). A cirrose hepática foi responsável por 17,3% do número total de óbitos por doenças do sistema digestório. O percentual de mortes por cirrose hepática entre o total de mortes por doenças do sistema digestório variou de 20,1 a 27,91% em homens e de 8,28 a 13,1% em mulheres, com curvas semelhantes no período (Figura 1.9).

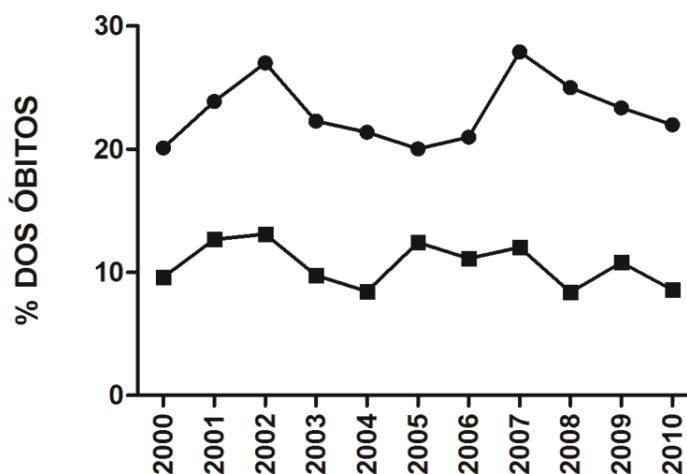


Figura 1.9 Mortalidade anual proporcional por cirrose hepática, em relação à mortalidade por todas as doenças do sistema digestório (exceto doenças da cavidade oral e glândulas salivares e dos maxilares) em homens (●) e mulheres (■), no estado do Espírito Santo entre 2000 e 2010.

O número médio de anos potenciais de vida perdidos devido a mortalidade por cirrose hepática foi de 7.770 anos /ano (5.946 anos/ ano para homens e 1.739 anos /ano para mulheres) (Apêndice 1.2), o que corresponde a 260,1 anos/ano/100.000 em homens e 79,4 anos/ano/100.000 em mulheres.

A etiologia da cirrose hepática não foi identificada em 51% das declarações de óbito, nas quais a causa básica do óbito era lançada como cirrose sem especificação (CID-10 K74.6). Nos outros 49%, o alcoolismo e as hepatites virais foram os principais fatores associados em 81,5% e 15,7% dos casos, respectivamente. As outras etiologias incluíram cirrose biliar (33 casos, 1,94%), diabetes tipo 2 (11 casos, 0,66%) e casos isolados de hemocromatose, deficiência de alfa-1-antitripsina, doença de Wilson e fibrose cística. A idade do óbito foi menor e a relação masculino-feminino foi maior na cirrose alcoólica do que na cirrose por outras etiologias ($52,2 \pm 18,7$ anos e $61,5 \pm 36,2$ anos, respectivamente; $p < 0,001$).

Devido à possibilidade de superestimar o papel do alcoolismo e subestimar o papel das hepatites virais baseado nas etiologias indicadas nas declarações de óbitos procuramos informações mais detalhadas a partir dos registros de pacientes que receberam atendimento médico no Hospital Universitário (HUCAM) em Vitória antes de sua morte. Tal como indicado na seção métodos, apenas os prontuários que continham informações precisas sobre o consumo de álcool e os resultados dos testes de HBsAg e anti-VHC foram analisados. Nos 262 prontuários que preencheram essas condições (grupo chamado de amostra revisada), a distribuição por sexo foi semelhante ao observado entre as 3.554 mortes que foram incluídas com base em informações contidas nas declarações de óbito. No entanto, na avaliação da amostra revisada a média de idade em homens foi significativamente maior do que nos 3.554 casos da amostra geral (Tabela 1.1).

Tabela 1.1 Médias de idades no momento do óbito e a relação masculino-feminino nas 3.554 mortes causadas por cirrose hepática no Espírito Santo (2000 a 2010) e em uma amostra de 262 casos (amostra revisada) em que a etiologia da cirrose foi revisada nos arquivos do Hospital Universitário, onde os pacientes receberam cuidados médicos antes de sua morte.

Variáveis	Todas as mortes por CH		Amostra revisada		p
Gênero					
Masculino	2811		207		
Feminino	743		55		0,975*
Idade: média \pm DP Me ^a (variação)					
Masculino	54,7 \pm 13,9	54,0 (5-99)	57,1 \pm 11,7	56,0 (25-94)	0,015**
Feminino	57,6 \pm 16,9	57,0 (4-97)	60,0 \pm 13,2	61,0 (17-84)	0,427**
Masculino+feminino	55,5 \pm 13,2	54,0 (4-99)	57,7 \pm 12,1	56,0 (17-94)	0,010**

^a mediana *teste Chi quadrado **teste t Student's CH: cirrose hepática

A etiologia da cirrose hepática na amostra revisada está resumida na Figura 1.10. O alcoolismo crônico e a infecção pelos vírus das hepatites B e C representaram 85,4% dos casos (IC 95% 81,2-89,6%). O alcoolismo crônico estava presente em 58,7% dos casos, sendo fator etiológico isolado em 40,5% dos casos (IC 95% 34,6 - 46,4%) e associado ao VHB (9,1%; IC 95%: 5,6 - 12,5) e ao VHC (9,1%; IC 95%: 5,6 - 12,5) em 18,2% dos casos (IC 95%: 13,6 - 22,9). O VHB e VHC estavam presentes isoladamente em 12,2% (IC 95%: 8,2 - 16,1) e 14,5% (IC 95%:10,2 - 18,8) dos casos, respectivamente. Esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) foi a causa de cirrose em 2,7% (IC 95%: 0,7-4,6) dos casos. Outras causas foram hemocromatose (um caso), cirrose biliar (um caso) e alfa-1-antitripsina (um caso). A causa da cirrose não foi determinada em 28 casos (10,6%; IC 95%: 6,9 - 14,3) que foram considerados criptogênicos.

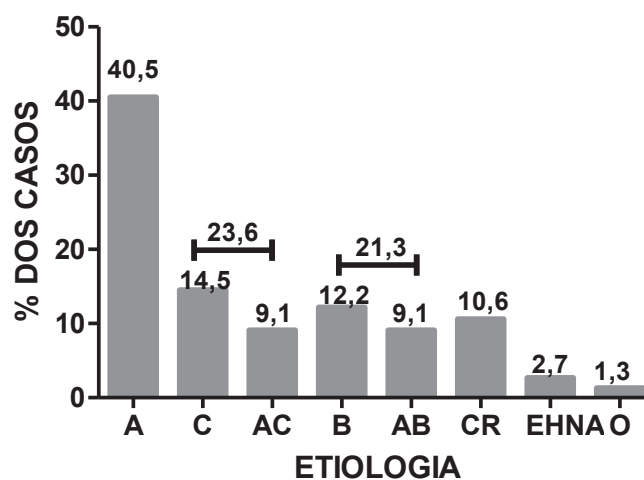


Figura 1.10. Etiologia da cirrose hepática em 262 óbitos cujos prontuários de internação hospitalar foram revisados nos arquivos do Hospital Universitário Cassiano A Moraes, onde os pacientes receberam cuidados médicos antes da morte.

A: alcoolismo; C: VHC; AC: alcoolismo + VHC ; B: VHB; AB: alcoolismo + VHB;

CR: criptogênica; EHNA: esteato-hepatite não alcoólica, O: outras causas

VHC : vírus da hepatite C ; VHB : vírus da hepatite B.

Quando os 262 casos foram agrupados em cirrose alcoólica e não-alcoólica, a idade no momento do óbito foi significativamente menor e a relação masculino-feminino foi significativamente maior em indivíduos com cirrose alcoólica do que naqueles com cirrose outras etiologias (respectivamente, $55,3 \pm 10,7$ anos e $60,6 \pm 13,2$ anos, $p < 0,001$; M/F: 20,2:1 e 1,3:1). Nas cirroses associadas aos vírus B e C da hepatite houve redução na idade do óbito e aumento da relação masculino-feminino quando o alcoolismo crônico foi associado com a infecção viral (VHC isolado: $60,8 \pm 10,8$ anos; M/F 0,9:1; VHC + alcoolismo: $54,4 \pm 8,3$ anos; M/F 7:1; $p=0,018$. VHB isolado: $56,9 \pm 12,1$ anos e M/F 3,5:1 ; VHB + alcoolismo: $55,4 \pm 12,0$ anos, M/F: 24:0 $p= 0,664$).

O carcinoma hepatocelular foi a causa da morte em 20,2% (53/262) dos casos de cirrose hepática que foram revisados. A associação com o carcinoma hepatocelular foi significativamente maior nos casos de cirrose associada a infecção por vírus quando comparado com a cirrose alcoólica (respectivamente, 35/118 e 12/103, $p=0,001$). Quando alcoolismo crônico estava associado com a infecção pelo VHB e VHC a frequência de carcinoma hepatocelular foi maior do que nos casos em que cada um dos vírus estava presente isoladamente (20/48 e 15/70, respectivamente, $p = 0,034$).

Discussão

As estatísticas de mortalidade são importantes na avaliação do estado de saúde da população e permitem avaliar a gravidade das doenças do ponto de vista clínico e de saúde pública. A qualidade dos dados sobre mortalidade pode ser avaliada pela proporção das causas de óbito classificadas como mal definidas. Deste modo, os dados sobre mortalidade por cirrose no Espírito Santo podem ser considerados de boa qualidade, já que o percentual de mortes sem assistência médica ou por causas mal definidas vem caindo progressivamente na última década, como demonstrado na Figura 1.4. Nos últimos 6 anos este percentual está abaixo de 3%, o que demonstra a boa qualidade das informações na DO e o pequeno percentual de óbitos sem assistência médica ou de causas mal definidas. Mesmo assim, considerando a probabilidade da ocorrência de mortes por cirrose entre as mortes sem assistência médica (CID-10 R98) e entre as mortes de causas mal definidas e as não especificadas (CID-10 R99) os resultados das taxas de mortalidade por CH foram corrigidos proporcionalmente a prevalência da cirrose em cada grupo etário, o que não alterou significativamente os valores encontrados.

A taxa anual média de mortalidade por cirrose hepática ajustada por idade pela população padrão mundial e corrigida para os óbitos sem assistência médica e de causa mal definida no estado do Espírito Santo foi de 19,8/100.000 para homens e 4,3/100.000 para mulheres. Estes resultados demonstram que a mortalidade por cirrose hepática no estado do Espírito Santo é semelhante à relatada em estudo anterior realizado em São Paulo e Ribeirão Preto, em 1962-64 (Puffer e Griffith, 1968) e menor do que a relatada em São Paulo em 1974 (Guimarães et al, 1979) e por Lessa (1997) para a região Sudeste em 1989. É muito difícil comparar os dados apresentados aqui com os publicados anteriormente. Lessa (1997) relatou a mortalidade para a região Sudeste (34,7 e 6,8 /100.000, respectivamente, para homens e mulheres), mas não citou a mortalidade para cada estado separadamente. Se a mortalidade por cirrose hepática no estado do Espírito Santo foi semelhante a da região Sudeste em 1989 (Lessa, 1997) pode-se sugerir que houve uma redução na mortalidade por cirrose neste estado nos últimos 20 anos.

Em comparação com os dados da América, a taxa de mortalidade por cirrose no estado é semelhante à relatada no Chile (Alonso et al, 2010) e maior do que a relatada recentemente no México (Méndez-Sánchez et al, 2010), Estados Unidos e Canadá (Bosetti et al, 2007). Em comparação com os países europeus, a taxa de mortalidade é semelhante à relatada nos países da Europa Ocidental e mais baixa do que a do Reino Unido (Escócia) e Europa Oriental (Bosetti et al, 2007; Zatoński et al, 2010).

Em relação às diferentes microrregiões do estado houve variação na mortalidade, porém sem significância estatística. Na microrregião de Itapemirim foi observada a maior mortalidade em homens e na microrregião Montanha foi observada maior mortalidade em mulheres. Não investigamos as possíveis causas dessas variações.

As distribuições de idade e de gênero demonstram uma elevada taxa de mortalidade entre a 5^a e a 7^a décadas e relação masculino-feminino de 3,8: 1 sendo semelhante ao que tem sido observado em outros países. De fato, todas as observações epidemiológicas sobre cirrose hepática, incluindo prevalência, incidência e mortalidade, demonstraram que o risco de desenvolver ou morrer de cirrose hepática é maior em homens, em todos os países, apesar de haver grande variação entre países. (Bosetti et al, 2007; Fleming et al, 2008; Zatoński et al, 2010). Os dados aqui apresentados mostraram que a relação masculino-feminino e a idade no momento do óbito são diferentes de acordo com a etiologia da cirrose. Nos 262 casos em que a etiologia foi confirmada a relação masculino-feminino foi significativamente maior e a idade do óbito foi significativamente menor nos pacientes com cirrose alcoólica do que nos pacientes com cirrose não alcoólica, como demonstrado em outros países (Alonso et al, 2010).

O PAM mostrou estabilidade na taxa de mortalidade por CH nos 11 anos do estudo. De fato, os valores do PAM mostraram uma tendência ao aumento, porém sem significância estatística e a ligeira elevação da curva de tendência deve estar relacionada ao fato de que as taxas mais baixas foram observadas nos primeiros quatro anos do estudo quando o número de óbitos sem assistência médica ou de causa mal definida foi maior.

A mortalidade proporcional por cirrose hepática em relação as doenças do aparelho digestório variou no período estudado de 20,1 a 27,91% em homens e de 8,28 a 13,1% em mulheres. Estes números são aparentemente menores que os relatados previamente no Brasil por Lessa (1997), nos quais a cirrose foi responsável por 48,7% das mortes por doenças do sistema digestório em homens e 24,1% nas mulheres. Entretanto, a autora não incluiu entre as doenças do aparelho digestório as hepatites

virais e nem as neoplasias do aparelho digestório. Entre os 20.513 óbitos atribuídos as doenças do sistema digestório no E.S. mais da metade (51,9%) foram causados por neoplasias. Assim, se fossem excluídas as neoplasias, a mortalidade proporcional por cirrose seria bem maior, se aproximando dos valores obtidos por Lessa.

A causa básica de morte deve, sempre que possível, identificar uma doença, e a cirrose hepática corresponde ao estágio terminal de diferentes doenças do fígado. Assim, na declaração de óbito a causa básica do óbito identifica a doença que levou à cirrose. Nos casos de cirrose acompanhados de carcinoma hepatocelular, o tumor foi considerado a causa básica da morte e a etiologia da doença foi avaliada nas linhas A, B, C e D da DO. Como a Secretaria de Estadual de Saúde busca ativamente informações para esclarecer a causa básica do óbito e a corrige, quando necessário, em alguns casos o CID da causa básica da cirrose não se encontrava lançado nas linhas A, B, C ou D já que a informação foi obtida posteriormente ao preenchimento da DO.

A etiologia da cirrose hepática com base em informações obtidas das declarações de óbito mostrou uma elevada frequência de ingestão abusiva de álcool e uma baixa frequência de infecção viral. Muito provavelmente, houve uma superestimação do alcoolismo e uma subestimação da participação dos vírus das hepatites. Esta superestimação provavelmente se deve ao fato dos médicos darem maior importância para o alcoolismo como uma causa de cirrose, e não investigarem os vírus das hepatites, se o paciente tem uma história de abuso de álcool. Por outro lado, quando o médico que assinou a declaração de óbito não foi o médico que fez o diagnóstico do paciente, o uso abusivo de álcool é mais facilmente informado pela família do que a infecção por VHB ou VHC. Se não há relatos de alcoolismo crônico ou outra possível etiologia, a declaração de óbito é assinada como cirrose hepática sem uma causa específica. De fato, 51% das

declarações de óbito indicavam que a causa básica da morte foi cirrose hepática, sem outra especificação. Neste grupo poderia estar incluído um grande número de casos de cirrose por VHB ou por VHC. Por estas razões, uma investigação mais precisa da causa da cirrose, analisando 262 prontuários de pacientes que receberam assistência médica no Hospital Universitário antes da morte forneceu dados mais confiáveis sobre a etiologia da cirrose em nosso estado. Embora represente apenas 7,4% do total de mortes, esta amostra de 262 casos analisados pode ser considerada representativa dos 3.554 óbitos por cirrose ocorridos no período. A confiabilidade desta amostra é suportada pela distribuição do sexo, o que foi semelhante para a distribuição observada nos 3.554 mortes obtidas a partir das declarações de óbito, apesar da média de idade ter sido maior na amostra revisada, exceto para as mulheres (Tabela 1.1). Apesar da diferença pequena, mas significativa, da média de idade no momento do óbito, a confiabilidade da amostra revisada é reforçada porque os três principais fatores etiológicos de cirrose foram cuidadosamente investigados em cada paciente antes da morte. Na amostra revisada o alcoolismo crônico e a infecção pelos vírus das hepatites B ou C, isoladamente ou em associação com o alcoolismo, são os principais fatores etiológicos da cirrose hepática.

Os dados obtidos a partir da amostra revisada indicam com mais fidelidade à etiologia da cirrose em nosso estado. Estes dados confirmam que o alcoolismo provavelmente foi superestimado como uma causa de cirrose nas declarações de óbito, já que 81,5% dos casos com uma etiologia identificada foram considerados relacionados ao abuso de álcool. Embora a amostra revisada tenha demonstrado uma elevada frequência do alcoolismo crônico como fator etiológico da cirrose, esta foi menor do que a observada nas declarações de óbito. Por outro lado, a frequência de cirrose associada ao VHB ou VHC foi maior do que a registrada nas declarações de óbito. Além disto, confirma a

superestimação do alcoolismo nas declarações de óbito o fato de as frequências de cirrose relacionada ao alcoolismo, VHB e VHC na amostra revisada terem sido semelhantes às frequências desses fatores etiológicos em uma grande amostra de pacientes com cirrose hepática atendidos no Hospital Universitário em Vitória (Gonçalves et al, 2012). Não há dúvidas que o alcoolismo crônico foi um fator etiológico importante da cirrose, considerando-se que, além dos casos em que o etanol foi o único fator etiológico, em 48 dos 118 casos (40,6%) de cirrose de etiologia viral, a infecção viral estava associada ao alcoolismo crônico.

Existem variações regionais na prevalência dos fatores etiológicos da cirrose em diferentes regiões do mundo. O VHC é a principal causa de cirrose hepática no Japão, enquanto o VHB é o principal fator etiológico na África e no Sudeste Asiático (Perz et al, 2006; Schuppan e Afdhal, 2008; Michitaka et al, 2010). Apesar das grandes variações existentes, nos países ocidentais a hepatite C e o alcoolismo são considerados os principais fatores etiológicos. O alcoolismo é mais frequente na Itália (Corrao et al, 1998; Bellentani e Tiribelli, 2001), Reino Unido (Leon e McCambridge, 2006; Zatoński et al, 2010), México (Méndez-Sánchez et al, 2004), Chile (Alonso et al, 2010) e no Leste Europeu (Zatoński et al, 2010) com frequências semelhantes às relatadas aqui. Nos Estados Unidos, Canadá e Europa Ocidental (exceto Reino Unido), o alcoolismo está diminuindo e este declínio é acompanhado por uma redução na mortalidade por cirrose hepática (Bosetti et al, 2007). Em todos os estudos sobre mortalidade ou prevalência de cirrose hepática, em que a etiologia tenha sido investigada, o alcoolismo crônico parece ser um importante fator etiológico.

O Brasil é um país continental, portanto, é de se esperar que ocorram diferenças regionais na etiologia da cirrose hepática. A prevalência de marcadores de infecção pelo

VHC e VHB varia nas diferentes regiões brasileiras (Nascimento et al, 2008), especialmente a infecção pelo VHB que é mais prevalente na Bacia Amazônica (regiões Norte e Centro-Oeste) com diminuição da prevalência do Nordeste para a região Sul (Paraná e Almeida, 2005). Por estas razões, os resultados sobre a etiologia da cirrose hepática apresentados aqui não podem ser extrapolados para todas as regiões brasileiras, embora as características demográficas do estado do Espírito Santo sejam semelhantes as da população brasileira.

A elevada frequência de cirrose alcoólica na amostra aqui apresentada é compatível com a observação do aumento no consumo de álcool na região metropolitana de Vitória, onde o abuso de álcool foi identificado em 20,7% da população (sendo 28% em homens e 14,5% em mulheres), no ano de 2010 (Brasil, Ministério da Saúde). O papel do alcoolismo crônico na etiologia da cirrose hepática é reforçado quando levamos em conta os casos em que o alcoolismo crônico esteve associado com a infecção viral. Nestes casos, a idade no momento da morte foi menor do que nos casos em que a infecção viral estava presente isoladamente. Esta observação confirma que a ingestão de álcool agrava o curso da hepatite viral, particularmente da hepatite crônica C (Gitto et al, 2009; Mueller et al, 2009).

Em relação aos outros fatores etiológicos, as frequências observadas de cirrose por esteato-hepatite não alcoólica, cirrose biliar primária e hepatite auto-imune, tanto nas declarações de óbito quanto na amostra revisada, foram menores que as observadas nos Estados Unidos e em alguns países europeus. A prevalência de cirrose hepática por EHNA associada com obesidade ou diabetes tipo II está crescendo em países desenvolvidos (Okanoue et al, 2011) e provavelmente tem sido subdiagnosticada em nosso estado. A baixa frequência de cirrose biliar primária e de hepatite auto-imune pode

ser devido ao subdiagnóstico ou devido à verdadeira baixa prevalência, considerando-se que a cirrose biliar primária e outras doenças auto-imunes do fígado apresentam marcadas variações na distribuição geográfica (Nguyen et al 2010; Poupon, 2010).

A frequência de cirrose hepática de causa criptogênica (10,7%) da amostra revisada foi superior a de outros países, e isto pode ter sido devido a uma falha em identificar a etiologia nos casos em que o alcoolismo crônico ou que a infecção pelos vírus das hepatites esteve ausente. É possível também que entre os casos criptogênicos existam vários casos de cirrose associada à EHNA não identificados.

O carcinoma hepatocelular é uma complicação frequente da cirrose hepática e foi causa de morte em 53 dos 262 casos da amostra revisada. Tal como foi demonstrado em outros países, o carcinoma hepatocelular ocorreu com uma frequência significativamente maior nos casos de cirrose associada com infecção pelos vírus das hepatites e foi mais frequente nos casos de cirrose nos quais a infecção viral estava associada ao alcoolismo crônico (Fattovich et al, 2004).

O cálculo do número de anos potenciais de vida perdidos tem sido cada vez mais utilizado para medida do impacto socio-econômico da mortalidade por determinada causa. A mortalidade por cirrose hepática foi responsável por uma média de 7.700 anos de vida perdidos por ano, no período de 2000 a 2010. Vale ressaltar que o número médio de anos potenciais de vida perdidos devido à morte por cirrose hepática se torna mais relevante se considerarmos que o alcoolismo participou em 58% dos casos, e que a morte ocorreu mais cedo na cirrose alcoólica do que na cirrose de outras etiologias. Estes dados refletem a magnitude do problema da cirrose hepática e do alcoolismo crônico em nossa

sociedade e traduzem a necessidade de se priorizar a adoção de medidas preventivas efetivas para estas condições.

Em conclusão, os dados aqui apresentados demonstraram que as taxas de mortalidade por cirrose hepática no Espírito Santo têm valores intermediários em relação às observadas em todo o mundo. A confirmação da etiologia em uma amostra dos óbitos mostrou que alcoolismo crônico, infecção pelo VHB ou VHC foram as principais causas da cirrose hepática e que houve superestimação do alcoolismo na identificação da causa da cirrose nas declarações de óbito.

Referências

Alonso FT, Garmendia ML, Aguirre M, Searle J. Analisis de la tendencia de la mortalidade por cirrosis hepática en Chile: Años 1990 a 2007. Rev Med Chil. 2010; 138(10):1253-8.

Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysio's study. J Hepatol 2001; 35: 531-537.

Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia, C. Worldwide mortality from cirrhosis: An up date to 2002. J Hepatol. 2007; 46(5): 827-39.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2010.

Disponível on line em:

<http://www.censo2010.ibge.gov.br/primeiros_dados_divulgados/index.php?uf=32>

Acesso em: 16 maio 2011.

BRASIL, Ministério da Saúde. Indicadores de fatores de risco e de proteção. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dh.exe?idb2011/g05.def>> Acesso em: 14 novembro 2012.

Corrao G, Zambon A, Torchio P, Aricò S, La Vecchia C, di Orio F. Attributable risk for symptomatic liver cirrhosis in Italy. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *J Hepatol*. 1998; 28:608-614.

Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004; 127: S35-50.

Gordis, Leon. Measuring the occurrence of Disease: II Mortality. In Gordis Leon. *Epidemiology* 3 ed. United States America: Elsevier Saunders, 2004.p48-70.

Guimarães C, Souza JMP, Jorge MHPM, Laurenti R, Gottlieb SLD, Santo AH, Silva EPC, Tancredi FB, Cortez Júnior LS. Mortalidade de adultos de 15 a 74 anos de idade em São Paulo, Botucatu e São Manoel (Brasil), 1974/1975. *Rev. Saúde Pública*. 1979; 13(S2): 1-74 .

Gitto S, Micco L, Conti F, Andreone P, Bernardi M. Alcohol and viral hepatitis: a mini-review. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 67-70.

Gonçalves PL, Zago-Gomes MP, Marques CC, Mendonça AT, Gonçalves CS, Pereira FEL. Etiology of Liver Cirrhosis in Brazil: Chronic Alcoholism and Hepatitis Viruses in Liver Cirrhosis Diagnosed in the Espírito Santo State. *CLINICS*. 2013 - in press

Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain, 1950 to 2002. *Lancet*. 2006; 367: 52-56.

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

Lin TM, Tsu WT, Chen CJ. Mortality of hepatoma and cirrhosis of liver in Taiwan. *Br J Cancer*. 1986; 54(6): 969–976.

Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, Dehesa M, Juárez A, Castañeda B, Sánchez-Avila F et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004; 3: 30-3.

Méndez-Sánchez N, García-Villegas E, Merino-Zeferino B, Ochoa-Cruz S, Villa AR, Madrigal H, Kobashi-Margáin RA, Gutiérrez-Grobe Y, Chávez-Tapia N, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M. *Ann Hepatol*. 2010; 9 (4):428-38.

Miniño AM, Heron MP, Smith BL. Deaths: Preliminary Data for 2004 National Vital Statistics Reports. *CDC*. 2006; 54 (19): 1-50.

Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, Onji M. The Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2010; 45: 86-94.

Mueller S, Millonig G, Seitz HK. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3462-71.

Nascimento MC, Mayaud P, Sabino EC, Torres KL, Franceschi S. Prevalence of hepatitis B and C serological markers among first-time blood donors in Brazil: a multi-center serosurvey. *J Med Virol* 2008; 80: 53-57.

National Cancer Institute, 2011. Disponível em :

<http://seer.cancer.gov/seerstat/WebHelp/seerstat.htm#Trend_Algorithms.htm>. Acesso em: 04maio 2011.

Nguyen DL, Juran BD, Lazaridis KN. Primary biliary cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24(5): 647-54.

Okanoue T, Umemura A, Yasui K, Itoh Y. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (S1): 153-162.

Organização Mundial de Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10ª edição (CID- 10). Organização Mundial de Saúde.

Organização Pan-Americana da Saúde. Indicadores básicos de saúde no Brasil: conceitos e aplicações/Rede Interagencial de Informações para a Saúde - Ripsa. – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002; 299 p: il.

Paraná R, Almeida D. HBV epidemiology in Latin America. *J Clin Virol*. 2005; 34 (Suppl 1): S130-3.

Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006; 45: 529-538.

Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol*. 2010; 52(5):745-58.

Puffer RR, Griffith GW. Características de la mortalidad urbana. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 1968 (Scientific Publication 151).

Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838-851.

World Health Organization. World Health Organization Statistical Information System (WOSIS).2011. Disponivel em:

<<http://www.who.int/whosis/indicators/compendium/2008/1mst/en/index.html>>. Acesso em: 4 maio 2011.

Zatoński WA, Sulkowska U, Mańczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, La Vecchia C. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res.* 2010; 16 (4): 193-201.

2. Etiologia da cirrose hepática no Espírito Santo

Introdução

Existem poucos relatos sobre a etiologia da cirrose hepática no Brasil nos últimos 20 anos, quando a identificação do vírus C passou a ser feita de modo rotineiro. Uma pesquisa no PubMed (janeiro 2012, limitada a pesquisa em humanos) usando as palavras *liver cirrhosis Brazil*, resultou em 409 publicações, e nenhuma sobre etiologia da cirrose com pesquisa sistemática do alcoolismo crônico e vírus das hepatites B e C. Existem relatos sobre estudos anatômicos de cirrose hepática em uma grande série de autopsias com descrição de características morfológicas, embora não incluindo informações sobre a etiologia da doença hepática crônica (Montenegro et al, 1957). Além disto, três estudos relataram a mortalidade por cirrose hepática baseado na análise das declarações de óbito, mas nenhum deles investigou a etiologia da cirrose (Puffer e Griffith, 1968; Guimarães et al 1979; Lessa, 1997).

Um estudo sobre mortalidade por cirrose hepática no Brasil (Lessa, 1997) realizado através de dados obtidos do Ministério da Saúde, no ano de 1989, mostrou mortalidade ajustada para população brasileira de 1980 de 25,6/100.000 em homens e 7,0/100.000 em mulheres. Apesar de não haver dados sobre a etiologia da cirrose, neste estudo foi sugerido que a cirrose hepática entre os homens de todas as regiões, exceto a Norte, era possivelmente determinada pelo alcoolismo, enquanto para os homens do Norte foi aventada a possibilidade de etiologia viral (vírus B e C das hepatites).

No Espírito Santo, a mortalidade média por cirrose hepática, avaliada através de dados das declarações de óbito, no período de 2000 a 2010, foi de 19,8/100.000 em homens e de 4,3/100.000 em mulheres. Nas declarações de óbito avaliadas foi possível

identificar a etiologia da cirrose em 49% dos casos e o consumo abusivo de etanol foi o principal agente da doença na grande maioria destes casos (81,5%). No entanto, em mais da metade dos casos (51%) não havia identificação da etiologia da cirrose hepática na DO (dados mostrados no estudo anterior).

Como não foram encontradas informações publicadas em jornais indexados sobre a etiologia da cirrose no Brasil e como podem existir variações geográficas na incidência de fatores etiológicos da cirrose no país, especialmente em relação à infecção pelos vírus das hepatites B e C, e o estudo da mortalidade por cirrose não permitiu a identificação precisa da etiologia da doença, a análise de uma grande série de casos atendidos em um hospital de referência pode preencher esta lacuna informando com mais precisão a etiologia da cirrose em nosso meio.

Objetivos

Revisar os casos de cirrose hepática diagnosticados no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), em Vitória, E.S., entre 1993 e 2011, com o objetivo de identificar a etiologia da cirrose.

Pacientes e métodos

O HUCAM é um hospital geral, pertencente à Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), localizado em Vitória, referência para atendimentos ambulatoriais e internações hospitalares em diversas especialidades, entre as quais Gastroenterologia e Hepatologia, atendendo pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), provenientes de todos os municípios do estado. O hospital conta, há mais de 30 anos, com um ambulatório de Hepatologia que atende atualmente uma média de 400 consultas/mês e

com um ambulatório de atendimento a alcoolistas (Programa de Atendimento ao Alcoolista- PAA) que realiza cerca de 150 atendimentos multidisciplinares/mês.

Foram analisados os prontuários de 1516 pacientes atendidos com cirrose hepática no Serviço de Gastroenterologia do HUCAM no período entre 1993 e 2011, sendo anotados idade, sexo, cor, etiologia da cirrose e fatores de risco para infecção viral como antecedentes de icterícia, cirurgia ou transfusão de sangue, uso de drogas e comportamento sexual de risco (definido como mais de um parceiro sexual por ano sem proteção) e presença de CHC associado. Em todos os pacientes havia pesquisa do HBsAg e anti-VHC e do uso abusivo de etanol.

Todos os testes laboratoriais foram realizados no laboratório de rotina do hospital, utilizando kits comerciais. Foi realizada a pesquisa da infecção pelo VHB e VHC através da determinação do HBsAg e anti-VHC. A infecção pelo VHC foi confirmada pela detecção do vírus no plasma pela reação em cadeia da polimerase (PCR). De acordo com os critérios utilizados pelo serviço de Gastroenterologia do HUCAM os pacientes foram considerados alcoolistas crônicos quando a ingestão de etanol era maior que 80 g por dia em homens e maior que 40g por dia em mulheres por um período de pelo menos dez anos.

O diagnóstico de cirrose foi feito baseado em critérios clínicos associados a alterações características em exames radiológicos (ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada de abdome, ressonância nuclear magnética de abdome), endoscopia digestiva alta evidenciando varizes de esôfago ou biópsia hepática.

Foram ainda anotados exames complementares utilizados para diagnóstico de outras etiologias de cirrose, realizados quando havia suspeição clínica.

O diagnóstico de CHC foi feito baseado nos seguintes critérios: (a) padrão típico em dois métodos de imagem; (b) um método de imagem sugestivo associado a níveis elevados de alfafetoproteína (>200ng/ml); ou (c) histopatológico (Bruix e Sherman, 2005).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Análise estatística

Os dados coletados foram analisados com utilização do programa estatístico SPSS (versão 15.0). Comparações de médias e de frequências foram feitas com utilização de testes paramétricos ou não paramétricos conforme o tipo e a distribuição dos valores das variáveis. Todas as estatísticas foram calculadas com intervalos de confiança a 95%. Valores de p menores do que 0,05 foram considerados significantes.

Resultados

Entre os 1516 pacientes incluídos no estudo, houve predominância de casos no sexo masculino e entre a quinta e sétima décadas (Figura 2.1). A relação masculino-feminino foi de 3,5: 1 e a média de idade foi $53,2 \pm 12,6$ anos ($52,4 \pm 12,0$ anos em homens e $56,1 \pm 13,9$ anos em mulheres; $p < 0,001$). A distribuição étnica, baseada na cor da pele, foi de 69,5% (IC 95% 67,35 - 71,65%) em caucasianos e 29,8% (IC 95% 27,64 - 31,95%) em afrodescendentes, sem diferença entre os gêneros.

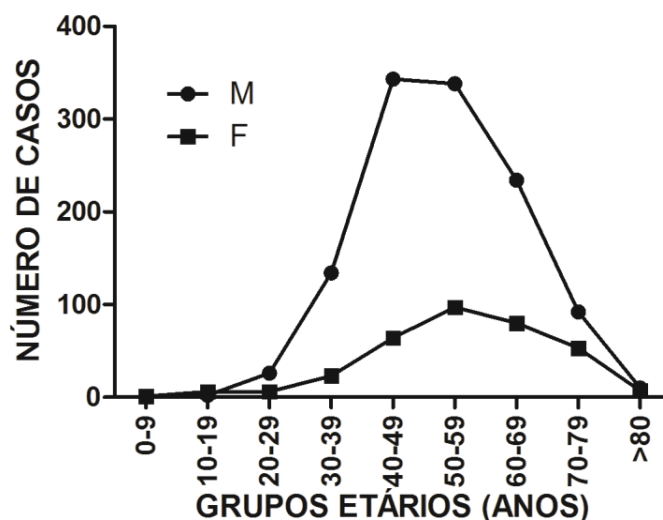


Figura 2.1. Distribuição por sexo e idade categorizada em 1516 casos de cirrose hepática diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.

As principais etiologias da cirrose hepática, as médias de idade e a distribuição por gênero de acordo com a etiologia estão resumidas na Tabela 2.1. O alcoolismo crônico foi a etiologia mais frequente (39,7%, IC 95%: 37,35 - 42,05), seguido da infecção pelo VHC isolada (14,5%, IC 95%: 12,74 - 16,26) e infecção pelo VHB isolada (13,1%, IC 95%: 11,41 - 14,78). Outras causas de cirrose incluíram esteato-hepatite não alcoólica (67 casos; 4,4%, IC 95%: 3,37 - 5,43), cirrose biliar primária (12 casos; 0,8%, IC 95%: 0,36 - 1,24) e hepatite auto-imune (10 casos; 0,7%, IC 95%: 0,28 - 1,1); colangite esclerosante, cirrose biliar secundária e doenças metabólicas foram menos frequentes, totalizando 0,1% dos casos. Em 9,8% dos casos (IC 95%: 8,31 - 11,29), a cirrose foi considerada criptogênica. Em 16,1% dos casos (IC 95%: 14,25 - 17,95), o alcoolismo crônico estava associado com a infecção pelo VHB (7,5%, IC 95%: 6,18 - 8,82) ou VHC (8,6%; IC 95%: 7,19 - 10,01) (Figura 2.2).

Tabela 2.1. Etiologia, relação masculino-feminino e idade em 1516 casos de cirrose hepática diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.

Etiologia *	N (%)	M/F	Idade (média ± DP)			p** (MxF)
			Todos casos	M	F	
Alcoolismo crônico	602 (39,7)	[13,3:1]	51,6 ± 10,8 [#]	51,8 ± 10,8	50,6 ± 10,7	0,508
VHC	221 (14,5)	[0,97:1]	56,9 ± 11,7	55,6 ± 12,1	58,1 ± 11,3	0,108
VHC + alcoolismo	131 (8,6)	[7,2:1]	50,3 ± 11,8 ^{##}	49,8 ± 9,8	52,9 ± 10,1	0,249
VHB	199 (13,1)	[4,4:1]	51,7 ± 13,8	51,0 ± 13,7	54,7 ± 14,3	0,143
VHB + alcoolismo	114 (7,5)	[66:1]	50,2 ± 11,4 ^{###}	50,3 ± 11,4	45,5 ± 6,3	0,554
Outras causas	92 (6,0)	[0,4:1]	55,0 ± 17,7	57,0 ± 17,4	54,2 ± 17,9	0,495
Criptogênica	149 (9,8)	[1,4:1]	60,1 ± 14,1	59,9 ± 13,8	60,4 ± 14,5	0,840

* Cinco casos de associação VHB e VHC e 3 casos de associação de alcoolismo, VHB e VHC.

M/F relação masculino/feminino; M: masculino F: feminino

VHC: vírus da hepatite C; VHB: vírus da hepatite B.

** Comparação de idade entre homens e mulheres.

Médias de idade do alcoolismo crônico e do VHB versus VHC, outras causas e criptogênica $p < 0,05$; alcoolismo crônico versus VHB, $p = 0,461$.

Média de idade do VHC versus VHC associado a alcoolismo $p < 0,001$ para M e F.

Média de idade do VHB versus VHB associado ao alcoolismo, $p = 0,338$.

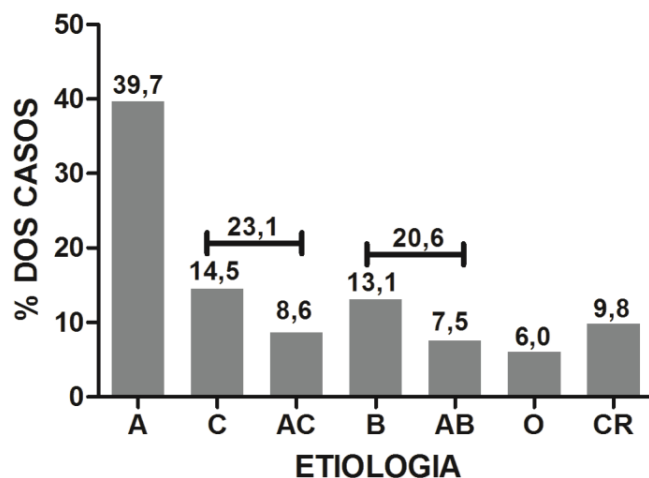


Figura 2.2. Etiologia da cirrose hepática em 1516 casos diagnosticados em Vitória, Espírito Santo, considerando cada fator etiológico isoladamente ou em associação.

A: etanol; C: VHC; AC: etanol + VHC; B: VHB; AB: etanol + VHB; O: outras;

CR: criptogênica. VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C.

Se consideramos como de etiologia viral os casos em que os vírus estavam presentes de forma isolada ou associada ao consumo de etanol a participação do VHC e VHB aumenta para 23,1% (IC 95%: 20,98 - 25,22) e 20,6% (IC 95%: 18,57 - 22,63) respectivamente, permanecendo o etanol como fator etiológico mais prevalente (Figura 2.2).

A participação do etanol na etiologia da cirrose torna-se mais evidente quando reunimos todos os casos em que há participação do consumo abusivo de álcool, somando os casos em que o alcoolismo participa isoladamente ou em associação com o VHC e VHB. Nesta situação, o etanol está associado a 55,8% (IC 95%: 53,31 - 58,29) dos casos; enquanto, os casos em que há participação dos vírus das hepatites correspondem a 27,6% (IC 95%: 25,35 - 29,85) dos casos.

A relação masculino-feminino é maior nos casos de cirrose alcoólica, cirrose por VHB e nos casos de associação entre alcoolismo e vírus das hepatites; enquanto esta relação é menor que um nas cirroses por VHC e de outras etiologias (Tabela 2.1 e Figura 2.3).

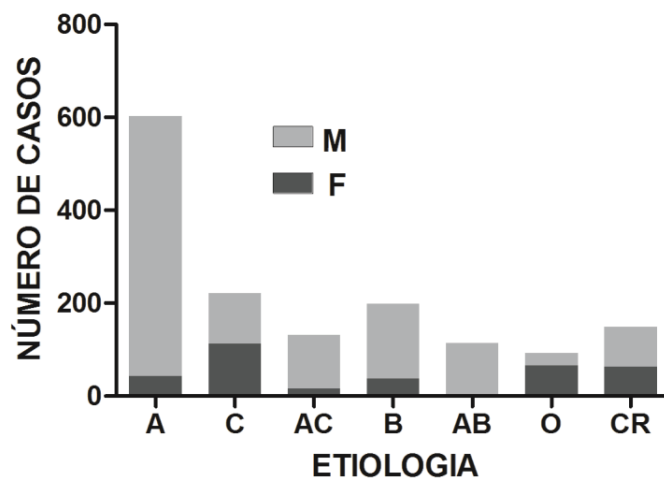


Figura 2.3. Relação masculino-feminino nas diferentes etiologias em 1516 casos de cirrose hepática diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.

A: etanol; C: VHC; AC: etanol + VHC; B: VHB; AB: etanol + VHB; O: outras;

CR: criptogênica. VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C.

As médias de idade e relação masculino-feminino diferem significativamente quando comparamos a cirrose alcoólica ou a cirrose por VHB com a cirrose criptogênica e as cirroses por outras etiologias ($p < 0,001$). Além disto, quando a infecção viral está associada ao alcoolismo crônico as características demográficas da cirrose associada ao VHB ou VHC se alteram: a idade ao diagnóstico diminui para a associação com os dois vírus, embora esta redução seja significativa para o VHC ($p < 0,001$), mas não para o VHB

($p=0,338$). Entretanto, a relação masculino-feminino aumenta tanto para o VHB quanto para o VHC ($p<0,001$).

A relação entre história de cirurgia ou transfusão de sangue e uso de drogas e a etiologia da cirrose está resumida na Tabela 2.2. Estes fatores foram significativamente mais associados à cirrose pelo VHC quando comparados à cirrose por alcoolismo ou VHB ($p<0,001$). Comportamento sexual de risco não mostrou relação com a etiologia da doença (dados não mostrados).

Tabela 2.2. Fatores de risco relacionados com infecção pelo VHB e VHC em casos de cirrose hepática associadas ao VHB, VHC ou alcoolismo crônico, diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.

Fatores de risco	VHC	VHB	Alcoolismo	p^*
Transfusão de sangue				
Sim	172	31	47	
Não	161	271	509	<0,001
Cirurgia				
Sim	191	75**	107	
Não	141	137	449	<0,001
Uso de drogas				
Sim	75	5	18	
Não	137	297	537	<0,001

*VHC versus VHB ou alcoolismo;

**VHB versus alcoolismo, $p<0,001$ para cirurgia e $p>0,05$ para transfusão de sangue ou uso de drogas.

VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C.

No momento do diagnóstico da cirrose, 15,4% (IC 95%: 13,59 - 17,21) dos casos foram diagnosticados com CHC (Tabela 2.3). A associação com CHC foi significativamente maior nos casos de cirrose associada ao VHB ou VHC, bem como na cirrose criptogênica, do que na cirrose alcoólica ($p < 0,001$). Entretanto, esta associação aumenta quando a infecção viral está associada com alcoolismo crônico (VHB ou VHC isolados: 81/420; VHB associado ao alcoolismo ou VHC associado ao alcoolismo: 63/245; $p = 0,052$).

Tabela 2.3. Presença do carcinoma hepatocelular no momento do diagnóstico e sua relação com a etiologia da cirrose em 1516 casos de cirrose hepática diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.

Etiologia	Carcinoma hepatocelular associado N de CHC / N de cirrose (%)
Alcoolismo crônico	49/602 (8,1)*
VHB (todos os casos)	88/313 (28,1)
VHB isolado	51/199 (25,6)
VHB mais etanol	37/114 (32,4)
VHC (todos os casos)	56/352 (15,9)
VHC isolado	30/221 (13,5)
VHC mais etanol	26/131 (19,8)
Criptogênica	30/149 (20,1)
Outras causas	9/92 (9,7)

*Alcoolismo crônico versus VHB (todos os casos) ou VHC (todos os casos) ou criptogênica, $p < 0,001$; Alcoolismo crônico versus outras causas, $p = 0,595$.

VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C.

Discussão

Acreditamos que este seja o primeiro trabalho brasileiro a estudar sistematicamente a etiologia da cirrose associada ao alcoolismo e aos vírus das hepatites B e C em uma amostra significativa de pacientes.

Quando comparado a dados da literatura (Méndez-Sánchez, 2004; Fleming et al 2008; Michitaka et al 2010), nosso estudo revela menores médias de idade e maior relação masculino-feminino. Estas diferenças podem estar relacionadas unicamente a particularidades desta população estudada onde existe um grande número de casos de cirrose associada ao alcoolismo crônico e ao VHB, condições mais frequentes em homens e com menores médias de idade (Méndez-Sánchez et al, 2004; Fattovich et al 2008).

De fato, como resumido na Tabela 2.1, as médias de idade foram menores e a relação masculino-feminino foi maior nos casos associados ao alcoolismo ou ao VHB do que em outras etiologias, incluindo VHC e os casos de cirrose criptogênica ($p < 0,05$).

Os resultados demonstram que o abuso do álcool é a principal causa da cirrose nesta série de casos, sendo o fator etiológico isolado em 39,7% e participando em 55,8% quando se consideram os casos associados aos vírus das hepatites. Esta elevada prevalência de cirrose hepática associada ao alcoolismo crônico pode ser explicada por: a) elevada prevalência de abuso de álcool no estado do Espírito Santo: 28% em homens e 14,5% em mulheres na região metropolitana de Vitória em 2010, de acordo com dados do Ministério da Saúde (Brasil, Ministério da Saúde); b) presença de um ambulatório especializado no atendimento de alcoolistas crônicos permitindo o diagnóstico precoce e acompanhamento da hepatopatia crônica alcoólica, o que não ocorre na maioria dos

hospitais de atenção terciária, que atendem preferencialmente casos de hepatites virais. Por outro lado, os critérios utilizados para definir alcoolistas crônicos neste estudo foram mais rigorosos que os normalmente utilizados, considerando como referência uma quantidade de álcool maior que a sabidamente capaz de provocar doença hepática crônica (O'Shea et al, 2010). Assim, não resta dúvida que todos os pacientes considerados alcoolistas crônicos nesta amostra realmente o são e ingeriram quantidade de etanol com elevado risco de desenvolver hepatopatia crônica alcoólica. É possível que, com os critérios utilizados, o alcoolismo crônico tenha sido até subestimado na amostra, e que se tivéssemos considerado dose menor de etanol como causa da cirrose a participação do alcoolismo seria ainda maior na etiologia da doença.

É difícil comparar os dados da etiologia da cirrose apresentados aqui com os dados observados no mundo porque existem poucos relatos sobre etiologia da cirrose nos quais os três principais fatores etiológicos - alcoolismo, VHB e VHC - foram investigados simultaneamente. Uma revisão sistemática sobre abuso de álcool e doença hepática crônica mostrou 32% de cirrose associada com alcoolismo crônico (Rehm et al, 2010). Na Europa, especialmente na Irlanda, Reino Unido (Fleming et al, 2008), Itália (Corrao et al, 1998) e Europa Oriental (Zatoński et al, 2010) o alcoolismo crônico é reconhecido como uma causa importante de cirrose hepática. A redução no consumo de álcool, acompanhada em paralelo com uma diminuição da incidência e mortalidade por cirrose hepática, tem sido relatada em vários países europeus (Zatoński et al, 2010), confirmando que o alcoolismo crônico é um importante fator etiológico da cirrose hepática. Na América Latina, estudos no México (Méndez-Sánchez et al, 2004) e Chile (Alonso et al, 2010) revelaram que o alcoolismo é a causa mais frequente de cirrose em 39,5% e 46,3% dos casos, respectivamente. Entretanto, é possível que ocorra uma superestimativa de cirrose

alcoólica em alguns países devido à subdiagnóstico da infecção pelo VHB e VHC, como foi recentemente enfatizado em relação à etiologia da cirrose hepática no México (Torres-Poveda et al, 2011).

Uma revisão dos trabalhos publicados sobre a participação do VHB e do VHC na etiologia da cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular em todo o mundo demonstra uma grande variação geográfica. A contribuição do VHB na etiologia da cirrose varia de 5% no Japão a 57% na China, Mongólia, Coreia do Sul e Taiwan. As frequências de cirrose associada ao VHC variam de 16% na África a 62% no Japão (Perz et al, 2006). Na literatura pesquisada através do MEDLINE, não encontramos relatos da prevalência do VHB e VHC nos casos de cirrose hepática no Brasil. Entretanto, dois inquéritos nacionais realizados pela Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) demonstraram uma associação frequente entre a infecção pelo VHC e VHB com o CHC, tumor frequentemente associado à cirrose. Nestes inquéritos a frequência do VHB, VHC e alcoolismo crônico foi variável nas diferentes regiões do país (Gonçalves et al, 1997; Carrilho et al, 2010). A contribuição do VHB e do VHC na etiologia da cirrose nas diferentes regiões brasileiras pode ser semelhante à observada nos dois inquéritos nacionais sobre CHC: participação elevada do VHC em todo o país e aumento da participação do VHB em áreas onde tem sido relatada prevalência intermediária ou alta da infecção crônica pelo VHB, particularmente na região Norte, Centro-Oeste e em áreas do Espírito Santo.

Nossos dados revelam que os vírus das hepatites isolados ou associados ao alcoolismo estavam presentes em 43,7% dos casos de cirrose (respectivamente 13,1% e 7,5% para VHB e 14,5% e 8,6% para VHC). A prevalência de 20,6% de cirrose associada ao VHB no Espírito Santo é maior que a relatada em outros estados brasileiros. Apesar de

existirem poucas publicações sobre a etiologia da cirrose no Brasil, algumas observações publicadas em capítulos de livros ou sob a forma de resumos mostraram prevalência da cirrose por VHB de 4,8% em São Paulo (Parise et al, 2010) e de 10,3 % em Minas Gerais (Oliveira et al, 2006). Esta maior participação do VHB na etiologia da cirrose no ES concorda com os dados de prevalência intermediária ou elevada da infecção persistente pelo VHB em algumas regiões do Estado. (Yoshida et al, 1996; Pereira e Andrade, 2001).

O VHC participou da etiologia da CH em 23,1% dos casos no Espírito Santo superando a participação do VHB (20,6%) que é mais elevada aqui do que em outros estados. Acreditamos que nos últimos 20 anos houve um aumento crescente do número de casos de cirrose associada ao VHC. Isso pode estar relacionado ao fato de que a introdução do VHC no Espírito Santo tenha ocorrido nas últimas décadas, e não em um passado distante, e que agora estamos observando aumento do número de diagnósticos de hepatopatia crônica pelo VHC. Essa observação é muito evidente em relação à etiologia do CHC, como será discutido mais adiante. Uma análise da etiologia da cirrose hepática feita antes da década de 1990 (Gonçalves et al, 1995) mostrou que o alcoolismo era responsável por 49,4% dos casos, o VHB por 36,7% dos casos e 14% dos casos eram considerados criptogênicos. Como a frequência atual de casos criptogênicos ainda está em torno de 10%, os casos considerados criptogênicos na década de 80 deveriam incluir não mais do que 5% de casos associados ao VHC, na época não identificado. Esse dado, indiretamente, mostra que o perfil da etiologia da cirrose realmente mudou nas últimas três décadas com aumento significativo de casos VHC positivos e uma redução pequena nos casos associados ao alcoolismo crônico.

A proporção de casos de CH associada ao VHC varia de acordo com o perfil da população estudada. Em estudo realizado em São Paulo (Strauss et al, 2001) foi

mostrado que a cirrose por VHC foi mais prevalente em clínica particular do que em hospital público (respectivamente 36,1% e 11,4%) enquanto que a cirrose alcoólica foi mais prevalente na população atendida em hospital público do que em instituições privadas (respectivamente 64,5% e 18,5%). A amostra aqui estudada inclui pacientes de diversas condições socioeconômicas (dados não mostrados), ainda que predominem pacientes de renda média ou baixa. Por essa razão fica difícil a interpretação do possível impacto do fator socioeconômico na etiologia de cirrose. Apesar disto, acreditamos que a etiologia da cirrose encontrada na população atendida no HUCAM reflita a real situação epidemiológica da cirrose hepática no Estado, já que o ambulatório de hepatologia atende indistintamente qualquer doença hepática, não existindo triagem de casos, além de o hospital contar com programa especializado para o tratamento de alcoolistas, extensivos a toda a população.

Nos casos de cirrose de etiologia viral, as médias de idade foram menores quando em associação com o alcoolismo crônico. As médias de idade foram significativamente menores nos casos de VHC associado ao alcoolismo quando comparado aos casos de VHC isolado, reforçando o alcoolismo crônico como fator acelerador da evolução da fibrose na hepatite crônica C (Poynard et al, 1997; Marcellin et al, 2008; Gitto et al, 2009; Mueller et al, 2009). Em relação ao VHB, os efeitos da associação entre alcoolismo crônico e progressão da fibrose hepática são menos claros. O alcoolismo crônico facilita a proliferação viral em modelos experimentais de infecção pelo VHB (Larkin et al, 2001). Entretanto, existem poucos estudos avaliando a progressão das lesões em pacientes com hepatite crônica B associada ao alcoolismo crônico (Coraio et al, 1998). O abuso do álcool em pacientes com hepatite crônica B está associado ao aumento da mortalidade (Marcellin et al, 2008) e ao aumento do risco de carcinoma

hepatocelular (Fattovich et al, 2004). Além do mais, estudos no Japão (Ohnishi et al, 1982) e no Brasil (Pereira et al, 1994) demonstraram médias de idade menores nos pacientes com CHC HBsAg positivos associados ao alcoolismo crônico quando comparados aos casos HBsAg positivos sem alcoolismo associado. Nos casos relatados aqui, as médias de idade ao diagnóstico foram menores nos casos de cirrose pelo VHB associada ao alcoolismo do que nos casos de infecção isolada pelo VHB. Entretanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa sugerindo menor impacto do alcoolismo na progressão da cirrose em pacientes com hepatite crônica B do que em pacientes com hepatite crônica C.

Na avaliação dos fatores de risco para infecção viral, história de cirurgia, transfusão de sangue e uso de drogas endovenosas, foram significativamente associados com a infecção pelo VHC, confirmando dados de literatura (Alter, 2009).

Entre os outros fatores etiológicos associados à cirrose hepática, os mais frequentes foram esteato-hepatite não alcoólica, cirrose biliar primária e hepatite auto-imune. Cirrose biliar secundária, colangite esclerosante e doenças metabólicas foram etiologias encontradas mais raramente. A frequência de cirrose associada à EHNA (4,4%) reflete o aumento da prevalência da esteato-hepatite associada à obesidade, diabetes e dislipidemia, que tem sido observada em todo o mundo (Okanoue, et al 2011). Investigações posteriores são necessárias para verificar se a baixa frequência de cirrose associada às doenças auto-imunes é devida a dificuldade nos recursos diagnósticos ou a real baixa prevalência destas condições nesta população. De fato, a prevalência de cirrose biliar primária e hepatite auto-imune varia muito nas diferentes regiões do mundo (Nguyen et al, 2010; Poupon, 2010; Strassburg, 2010).

A prevalência de cirrose criptogênica, semelhante à observada no México (Méndez-Sánchez et al, 2004), foi maior que a observada em países desenvolvidos como Estados Unidos e Japão (Schuppan e Afdhal, 2008; Michitaka et al, 2010). A prevalência de casos criptogênicos pode estar pelo menos em parte, relacionada ao subdiagnóstico de algumas etiologias nos primeiros 10 anos do estudo, especialmente de casos de esteato-hepatite, reconhecida como causa de cirrose na última década.

A presença do carcinoma hepatocelular no momento do diagnóstico da cirrose em 15,4% dos casos demonstra o risco elevado de desenvolvimento do tumor em pacientes com cirrose hepática (Fattovich et al, 2004). Como relatado em todo o mundo (Fattovich et al, 2004), este estudo confirma que o risco de desenvolver CHC é maior nos casos de cirrose por VHB e VHC e que este risco aumenta quando a infecção viral está associada ao alcoolismo crônico.

Em conclusão, a análise de um grande número de casos de cirrose hepática diagnosticados no Hospital Universitário, em Vitória, investigando simultaneamente os três principais fatores etiológicos mostrou que, o consumo de álcool isoladamente é o fator etiológico mais frequente e quando associado ao VHB e VHC diminui as médias de idade ao diagnóstico e aumenta a frequência de CHC associado. Isto confirma que o alcoolismo crônico é um importante fator piorando a evolução da hepatite crônica B e C. Como o Brasil é um país de dimensões continentais, os dados apresentados aqui podem não ser aplicados a outros estados devido a diferenças regionais na etiologia da cirrose, especialmente a fatores ambientais e comportamentais associados à infecção pelos vírus das hepatites e o alcoolismo crônico. Mais estudos sobre etiologia da cirrose hepática de outras regiões do Brasil são necessários para melhor compreensão da etiologia da doença hepática crônica em nosso país.

Referências

Alonso FT, Garmendia ML, Aguirre M, Searle J. Analisis de la tendencia de la mortalidade por cirrosis hepática en Chile: Años 1990 a 2007. Rev Med Chile. 2010; 138:1253-8.

Alter MJ. HCV routes of transmission: what goes around comes around. Semin Liver Dis. 2011; 31: 340-6.

Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia, C. Worldwide mortality from cirrhosis: An up date to 2002. J Hepatol. 2007; 46(5): 827-39.

BRASIL, Ministério da Saúde. Indicadores de fatores de risco e de proteção. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dh.exe?idb2011/g05.def>> Acesso em: 14 novembro 2012

Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005; 42: 1208-36

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

Corrao G, Zambon A, Torchio P, Aricò S, La Vecchia C, di Orio F. Attributable risk for symptomatic liver cirrhosis in Italy. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. J Hepatol. 1998; 28: 608-14.

Corrao G, Torchio P, Zambon A, Ferrari P, Aricò S, di Orio F. Exploring the combined action of lifetime alcohol intake and chronic hepatotropic virus infections on the risk of symptomatic liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *Eur J Epidemiol.* 1998; 14: 447-56.

Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008; 48: 335-52.

Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004; 127: S35-50.

Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992-2001: a general population-based study. *J Hepatol.* 2008; 49(5): 732-8.

Guimarães C, Pacheco-de-Souza JM, Jorge MH, Laurenti R, Gotlieb SL, Santo AH et al. [Mortality of adults 15 to 74 years of age in São Paulo, Botucatu and São Manoel (Brazil), 1974/1975]. *Rev Saude Publica.* 1979;13 (Suppl 2): 1-73.

Gitto S, Micco L, Conti F, Andreone P, Bernardi M. Alcohol and viral hepatitis: a mini-review. *Dig Liver Dis.* 2009; 41: 67-70.

Gonçalves CS, Zago MP, Pereira FEL, Mendonça ATP, Marques CC. Etilismo crônico e vírus das hepatites B e C na etiologia da cirrose hepática no E. Santo. *GED* 1995;14(4): 164.

Gonçalves CS, Pereira FE, Gayotto LC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997; 39 (3):165-70.

Larkin J, Clayton MM, Liu J, Feitelson MA. Chronic ethanol consumption stimulates hepatitis B virus gene expression and replication in transgenic mice. *Hepatology*. 2001; 34: 792-7.

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

Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, Antona D, Bovet M, Mechain M, Asselah T, Desenclos JC, Jouglu E. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol*. 2008; 48(2): 200-7.

Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, Onji M; Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2010; 45(1): 86-94.

Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, Dehesa M, Juárez A, Castañeda B, Sánchez-Avila F, Poo JL, Guevara González L, Lizardi J, Valdovinos MA, Uribe M, Contreras AM, Tirado P, Aguirre J, Rivera-Benítez C, Santiago-Santiago R, Bosques-Padilla F, Muñoz L, Guerrero A, Ramos M, Rodríguez-Hernández H, Jacobo-Karam J; Grupo de Estudio, Asociación Mexicana de Hepatología. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol*. 2004; 3(1): 30-3.

Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol*. 2008; 48: 200-7.

Montenegro MR, Da Silva LC, Pontes JF An evaluation of the problem of hepatic cirrhosis as seen in Sao Paulo, Brazil. I. Criteria for classification and incidence. *Gastroenterology*. 1957; 33: 178-91.

Mueller S, Millonig G, Seitz HK. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (28): 3462-71.

Nguyen DL, Juran BD, Lazaridis KN. Primary biliary cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010; 24(5): 647-54.

Oliveira LCM, Comácio SM, Souza GDM, Campos JCF, Borges AS, Ferreira MS. Causas de cirrose hepática em pacientes adultos em um hospital universitário. *GED*. 2006; 25: (S1)144 (resumo).

Ohnishi K, Iida S, Iwama S, Goto N, Nomura F, Takashi M, et al. The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: relation to hepatitis B surface antigen carriage. *Cancer*. 1982; 15(49): 672-7.

Okanoue T, Umemura A, Yasui K, Itoh Y. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26 Suppl 1: 153-62.

O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the

American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010; 51:307-28.

Parise SR, Oliveira AC, Carvalho L. Cirrose hepática. In: *Tratado de Hepatologia*. Mattos AA. Rio de Janeiro, Editora Rubio, 2010: 429-437.

Pereira AM, Andrade RLM. Inquérito epidemiológico de soroprevalência do vírus B da hepatite no estado do Espírito Santo, 1995-96. *Boletim Epidemiológico*. Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo. 2001; 1(3/4): 19-23.

Pereira FE, Gonçalves CS, Zago MP. The effect of ethanol intake on the development of hepatocellular carcinoma in HBsAg carriers. *Arq Gastroenterol*. 1994; 31: 42-6.

Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006; 45(4): 529-38.

Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol*. 2010; 52: 745-58.

Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997; 349 (9055): 825-32.

Puffer RR, Griffith GW. *Características de la mortalidad urbana*. Washington, DC: Organizacion Panamericana de La Salud; 1968 (Scientific Publication 151).

Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev.* 2010; 29:437-45

Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371:838-851.

Strassburg CP. Autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24: 667-82.

Strauss E, Ribeiro MFGS, Caly WR, Martins FQ, Barbosa MFM, Faraco M, Pozzani VR, Honain NZ. Etiologia da cirrose hepática: comparação entre diferentes casuísticas na mesma área geográfica. *GED.* 2001; 20: S76-77.

Torres-Poveda K, Burguete-García AI, Madrid-Marina V. Liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Mexico: impact of chronic infection by hepatitis viruses B and C. *Ann Hepatol.* 2011;10:556-8.

Yoshida CF, Camargo IF, Mercadante LA, Gaspar AM, Gomes DF, Schatzmayr HG. Hepatitis B serological patterns of asymptomatic carriers in an endemic region and evaluation of blood plasma as a source of hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 1986; 4:253-6.

Zatoński WA, Sulkowska U, Mańczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res.* 2010;16:193-201.

3. Etiologia do carcinoma hepatocelular no Espírito Santo

Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o quinto tumor mais frequente em homens e o sétimo tumor mais frequente em mulheres, sendo responsável por cerca de 750.000 casos novos e 700.000 mortes por ano. A incidência do CHC varia muito ao redor do mundo, dependendo da região geográfica e da exposição a fatores de risco, sendo alta na África Sub-Saariana e no Sudeste Asiático, áreas de alta endemicidade para o VHB, e no Japão, onde o VHC é o principal fator etiológico, e menor em países desenvolvidos como Estados Unidos e na maioria dos países da Europa. (Ferlay et al, 2010; Venook et al, 2010; El Serag, 2012).

Os dados sobre a etiologia do CHC no Brasil são escassos. Dois inquéritos nacionais conduzidos pela Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) com intervalo de 13 anos mostraram uma aparente mudança na etiologia do tumor, com aumento dos casos relacionados ao VHC e redução dos casos associados ao VHB (Gonçalves et al, 1997; Carrilho et al, 2010). No primeiro inquérito o VHB foi o fator etiológico mais comum (39,4%) e o VHC estava presente em 26,9% dos casos. No segundo inquérito o fator etiológico mais prevalente foi o VHC, presente em 54% dos casos, enquanto o VHB foi encontrado em apenas 16% dos casos. O alcoolismo crônico estava presente como fator etiológico isolado em 21,2% e 14% dos casos, respectivamente, no primeiro e segundo inquéritos. A redução do número de casos associados ao VHB pode estar relacionada à distribuição irregular da infecção viral no país: alta e média prevalência do HBsAg no Norte, Centro-Oeste e parte do estado de Santa Catarina e Espírito Santo e baixa prevalência no restante do país. De fato, no inquérito publicado em 2010, a prevalência

dos casos de CHC HBsAg positivos foi maior no Norte e Centro-Oeste que nas outras regiões (respectivamente 17/62 e 197/1246, $p = 0,025$).

No Espírito Santo, há mais de três décadas, tem sido observado maior número de casos de CHC associados ao VHB (Pereira et al, 1981) do que o relatado no último inquérito sobre CHC da SHB (Carrilho et al, 2010). Além do mais, o VHB é fator etiológico frequente da cirrose hepática, de forma isolada ou associada ao alcoolismo crônico, em nosso meio (Gonçalves et al, 2012).

No primeiro inquérito nacional sobre CHC, incluindo 291 casos no período entre 1992 e 1994, não havia pesquisa simultânea da presença de alcoolismo crônico, VHB e VHC em todos os casos (Gonçalves et al, 1997). No segundo inquérito, a participação do alcoolismo crônico pode ter sido investigada com critérios diferentes nos diversos centros (Carilho et al, 2010). Por outro lado, como a etiologia do CHC tem grandes variações geográficas, a presente investigação foi planejada para identificar a etiologia dos casos de CHC diagnosticados em Vitória, em pacientes atendidos em hospital de referência para doenças hepáticas no estado, desde 1993, com a investigação sistemática do HBsAg, anti-VHC e alcoolismo crônico em todos os casos. Como o alcoolismo crônico interfere na evolução do CHC associado aos vírus das hepatites (Morgan et al, 2004; Gitto et al, 2009) foi também investigado o seu impacto nas características sócio-demográficas do CHC.

Objetivos

Avaliar a etiologia dos casos de carcinoma hepatocelular diagnosticados no Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) da UFES, em Vitória, entre 1993 e 2011 e verificar o impacto do alcoolismo crônico nas características sócio-demográficas do tumor quando associado à infecção pelos vírus das hepatites B e C.

Pacientes e Métodos

Foram analisados os prontuários de 274 pacientes diagnosticados consecutivamente com carcinoma hepatocelular no HUCAM no período entre 1993 e 2011. Foram anotados dados relacionados à idade, sexo, cor, presença ou não de cirrose. Em todos os casos foi pesquisada a presença do VHB, do VHC e do alcoolismo crônico.

Todos os testes laboratoriais foram realizados no laboratório de rotina do hospital, utilizando kits comerciais. Foi realizada a pesquisa da infecção pelo VHB e VHC através da determinação do HBsAg e anti-VHC. A infecção pelo VHC foi confirmada pela detecção do vírus no plasma pela reação em cadeia da polimerase (PCR). De acordo com os critérios utilizados pelo Serviço de Gastroenterologia do HUCAM os pacientes foram considerados alcoolistas crônicos quando a ingestão de etanol era superior a 80 g /dia em homens e 40 g/dia em mulheres, por um período de 10 anos ou mais.

O diagnóstico do CHC foi baseado nos seguintes critérios: (a) padrão típico em dois métodos de imagem; (b) um método de imagem sugestivo associado a níveis elevados de alfafetoproteína (>200ng/ml); ou (c) histopatológico (biópsia ou necrópsia) (Bruix e Sherman, 2005).

O diagnóstico de cirrose hepática foi baseado em características clínicas associadas a aspectos típicos em exames de imagem (tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética, ultrassonografia abdominal), endoscopia digestiva alta evidenciando varizes de esôfago ou histologia hepática.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Análise estatística

Os dados coletados foram analisados com utilização do programa estatístico SPSS (versão 15.0). Comparações de médias e de frequências foram feitas com utilização de testes paramétricos ou não paramétricos conforme o tipo e a distribuição dos valores das variáveis. Todas as estatísticas foram calculadas com intervalos de confiança a 95%. Valores de p menores do que 0,05 foram considerados significantes.

Resultados

A distribuição por idade e sexo dos 274 pacientes com CHC avaliados está resumida na figura 3.1. Houve predominância no sexo masculino (85,4% dos casos; IC 95%: 81,22 - 89,58) com relação masculino-feminino de 5,8: 1. A média de idade foi de $56,6 \pm 14,4$ anos e mediana 57,5 anos (média: $53,4 \pm 13,4$ anos e mediana: 57 anos, em homens e média: $58,1 \pm 19,1$ e mediana: 62 anos, em mulheres; $p= 0,495$). A maioria dos casos ocorreu entre a sexta e oitava décadas (50 a 79 anos).

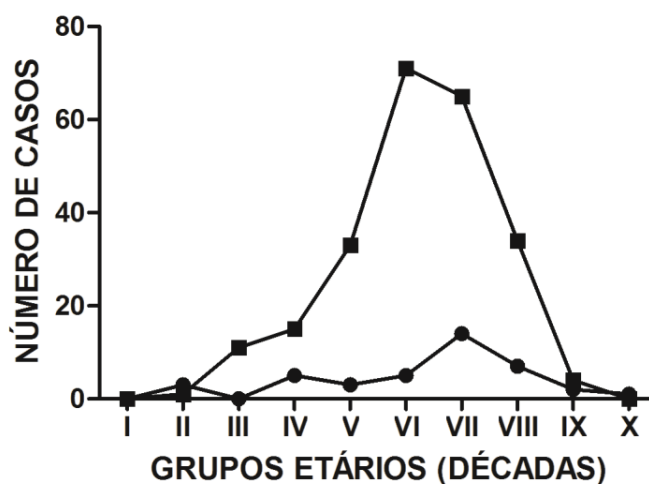


Figura 3.1. Distribuição por sexo e idade categorizada em 274 casos de carcinoma hepatocelular diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.

■ sexo masculino • sexo feminino.

A distribuição da raça mostrou 63,9% dos casos (IC 95%: 58,22 - 69,58) em brancos e 36% (IC 95%: 30,32 - 41,68) em afrodescendentes.

Os principais fatores etiológicos associados ao CHC estão resumidos na tabela 3.1 e figura 3.2. Os três fatores etiológicos mais comuns foram: infecção pelo VHB em 37,6% (IC 95%: 31,9 - 43,3) sendo em 23,4% (IC 95%: 18,39 - 28,41) isoladamente e em 14,2% (IC 95%: 10,08 - 18,33) associado ao alcoolismo; infecção pelo VHC em 22,6% (IC 95%: 17,65 - 27,55), sendo em 13,5% (IC 95%: 9,46 - 17,54) isoladamente e 9,1% (IC 95%: 5,7 - 12,5) associado ao alcoolismo; e o alcoolismo crônico como fator isolado em 17,1% (IC 95%: 12,65 - 21,55). Esteato-hepatite não alcoólica foi encontrada em 2,6% (IC 95%: 0,72 - 4,48) dos casos e 19,3% (IC 95%: 14,35 - 24,25) dos casos foram considerados criptogênicos. Quando agrupamos os casos em que o alcoolismo crônico

estava presente, isoladamente ou associado aos vírus das hepatites, à participação deste fator etiológico alcança 40,4% dos casos (IC 95%: 34,6 - 46,2).

Tabela 3.1. Etiologia, relação masculino-feminino e idade em 274 casos de carcinoma hepatocelular diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.

Etiologia*	N (%)	Relação		Idade	
		Masculino/feminino	Média ± DP	Mediana	
VHB	64 (23,4)	15:1	53,3 ±16,0	57,5	
VHB mais alcoolismo#	39 (14,2)	39:0	54,1±11,4	54,0	
VHC	37 (15,5)	3,7:1	59,1±9,8	60,0	
VHC mais alcoolismo#	25 (9,1)	25:0	54,6±8,5	52,0	
Alcoolismo crônico	47 (17,1)	46:1	61,0±10,3	61,0	
Criptogênica	53 (19,3)	1,7:1	65,0±11,6	62,0	
EHNA	7 (2,6)	0,4:1	56,5±20,2	60,0	

*Um caso tinha infecção pelo VHB e VHC e um caso tinha alcoolismo, infecção pelo VHB e VHC.

Comparação das idades: VHB versus VHB mais alcoolismo, $p= 0,779$; VHC versus VHC mais alcoolismo, $p=0,074$.

VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C; EHNA: esteato-hepatite não alcoólica.

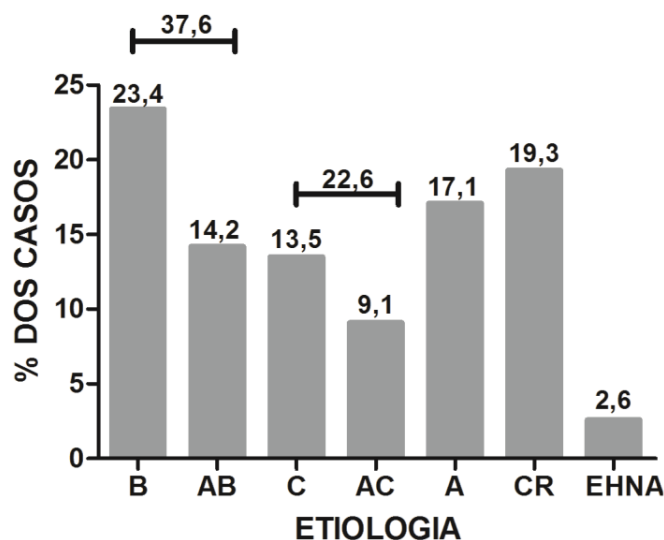


Figura 3.2. Etiologia do carcinoma hepatocelular em 274 casos diagnosticados em Vitória, Espírito Santo, considerando cada fator etiológico isoladamente ou em associação.

B: VHB; AB: etanol + VHB; C: VHC; AC: etanol + VHC; A: etanol; CR: criptogênica; EHNA: esteato-hepatite não alcoólica. VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C.

Como demonstrado na tabela 3.1 e figura 3.3, a idade e a relação masculino-feminino mostraram diferenças em relação aos fatores etiológicos do CHC. A relação masculino-feminino foi maior nos casos em que o alcoolismo crônico estava presente (isoladamente ou associado ao VHB ou VHC) e nos casos associados ao VHB, do que nas outras etiologias. A associação do alcoolismo crônico com o VHB ou VHC diminui as medianas de idade, sendo esta redução maior para o VHC, embora sem significância estatística.

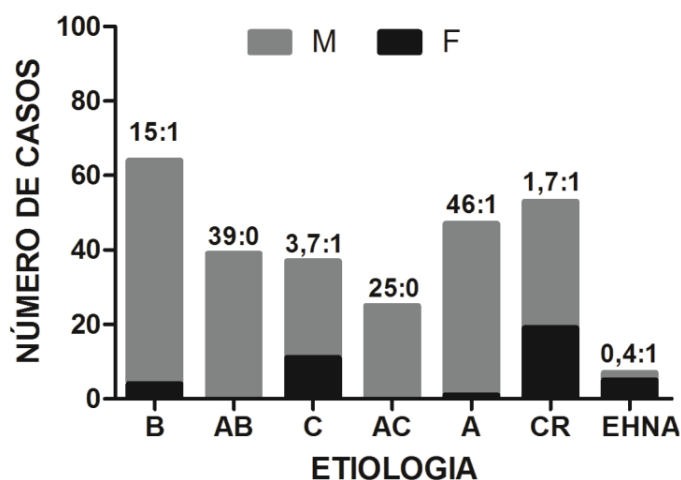


Figura 3.3. Relação masculino-feminino nas diferentes etiologias em 274 casos de carcinoma hepatocelular diagnosticados em Vitória, ES.

B: VHB; AB: etanol + VHB; C: VHC; AC: etanol + VHC; A: etanol; CR: criptogênica; EHNA: esteato-hepatite não alcoólica. VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C.

M: masculino; F: feminino

Em 85,4% (IC 95%: 81,22 - 89,58) dos casos o tumor estava associado à cirrose hepática e algumas diferenças podem ser observadas entre estes casos e os casos sem cirrose associada. Os fatores etiológicos nos casos com cirrose e sem cirrose estão demonstrados na tabela 3.2. Entre os casos de CHC sem cirrose hepática a prevalência de casos criptogênicos é maior que entre os casos de CHC com cirrose hepática (respectivamente 21/40 e 32/234; $p < 0,001$). A prevalência de casos associados ao VHC, VHB, alcoolismo crônico e EHNA foi menor entre os casos sem cirrose do que nos casos associados à cirrose hepática, embora sem significância estatística. A relação masculino-feminino foi menor nos casos sem cirrose do que nos casos com cirrose (respectivamente

2,1: 1 e 7,6: 1; $p < 0,001$). A distribuição etária foi bimodal nos casos sem cirrose (Figura 3.4).

Tabela 3.2. Fatores etiológicos nos casos de CHC com e sem cirrose hepática, diagnosticados em Vitória, Espírito Santo.

Etiologia	CHC com cirrose N(%)	CHC sem cirrose N (%)
VHB (N=64)	54 (84,0)	10 (16,0)
VHB mais alcoolismo (N=39)*	38 (97,4)	1 (2,6)
VHC (N=37)	34 (91,8)	3 (8,2)
VHC mais alcoolismo (N=25)	25 (100)	0
Alcoolismo crônico (N=47)	43 (91,5)	4 (8,5)
Criptogênicos (N=53)	32 (60,4)	21 (39,6)
EHNA (N=7)	6 (85,7)	1 (14,3)
Todas as etiologias (274)	232 (85,4)	40 (14,6)

* Um caso tinha infecção pelo VHB e VHC e um caso tinha alcoolismo crônico, VHB e VHC.

VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C; EHNA: esteato-hepatite não alcoólica.

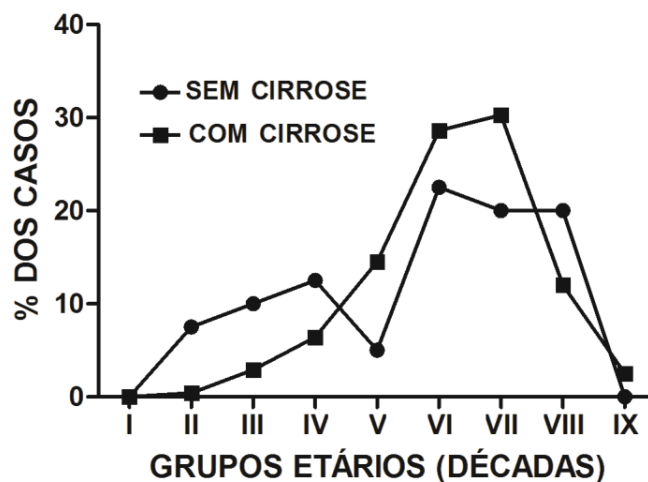


Figura 3.4. Distribuição etária categorizada dos casos de carcinoma hepatocelular com cirrose e sem cirrose.

Discussão

Embora o CHC seja mais frequente em homens em todas as partes do mundo, a relação masculino-feminino varia em diferentes regiões, sendo maior nas regiões de maior incidência do tumor, especialmente em regiões onde o principal fator etiológico do tumor é o VHB (El-Serag, 2012). A relação masculino-feminino observada nos casos relatados aqui (5,8: 1) é maior que a observada em várias regiões do mundo (El-Serag, 2012) e maior que a observada nos casos de CHC relatados no Brasil (Carrilho et al, 2010). Possivelmente, a elevada relação masculino-feminino observada nos casos relatados aqui se deva em grande parte a elevada prevalência de casos associados ao VHB e alcoolismo crônico (isolado ou associado ao VHB e VHC), condições mais prevalentes em homens.

As médias de idade ao diagnóstico são semelhantes às relatadas no Brasil (Carrilho et al, 2010) e comparáveis às observadas em regiões de elevada prevalência do tumor (médias de idade entre 55 e 59 anos) e menores que as observadas na Europa e América do Norte (médias de idade entre 63 e 65 anos) ou em populações de baixo risco do tumor (médias de idade maiores que 75 anos) (El-Serag, 2012).

As baixas médias de idade observadas nos casos relatados aqui podem estar relacionadas à elevada prevalência da hepatite B (23,4%) e alcoolismo crônico associado ao VHB (14,2%) ou VHC (9,1%) que juntos representam quase metade dos casos. De fato, o CHC associado ao VHB ocorre em idade menor, especialmente em áreas de elevada prevalência da infecção onde a transmissão vertical é frequente. No Espírito Santo, estado com prevalência intermediária da infecção pelo VHB, frequentemente observamos, no serviço de Gastroenterologia do HUCAM, vários membros da mesma família com doença hepática crônica HBsAg positivo, uma indicação indireta de transmissão vertical da infecção (dados não mostrados). Por outro lado, o alcoolismo crônico quando associado à infecção pelos vírus das hepatites acelera a progressão das lesões hepáticas associadas aos vírus, especialmente aquelas associadas ao VHC (Donato et al, 2002; Morgan et al, 2004; Fattovich et al, 2004). Nos casos relatados aqui, a idade ao diagnóstico do CHC foi menor quando o alcoolismo crônico estava associado ao VHB ou VHC, embora sem significância estatística.

A predominância de casos em brancos é consistente com a distribuição étnica da população do Espírito Santo, de acordo com o último censo demográfico (Brasil, IBGE).

Confirmando a grande variação geográfica dos fatores etiológicos do CHC observada em todo o mundo, os dados apresentados aqui são um pouco diferentes

daqueles relatados na maioria dos países e outras regiões do país. Em uma revisão recente publicada por El Serag (2012) o VHC é apresentado como o fator etiológico mais frequente no Japão, Itália e Estados Unidos, enquanto na África Sub-Saariana e no Sudeste Asiático o principal fator de risco é o VHB.

A infecção pelo VHC esteve presente neste estudo em 22,6% dos casos de CHC, frequência menor que relatada em inquéritos recentes no Brasil (Carrilho et al, 2010) e na América Latina (Fassio et al, 2010), respectivamente 54% e 38%. Esta diferença reflete a variação na exposição a fatores de risco para doença hepática crônica em nosso país em diferentes períodos de tempo. É possível que a introdução e disseminação do VHC no estado tenham ocorrido mais recentemente que em outras regiões do país o que explicaria a menor prevalência de casos de CHC associados ao VHC, conforme relatado também em outras regiões do mundo, como nos Estados Unidos (Alter, 2007; Agelmo e Colombo, 2012). Assim, poderíamos esperar ainda um aumento do número de casos de CHC associado ao VHC nas próximas décadas no Espírito Santo.

Chama atenção à elevada participação da infecção pelo VHB na etiologia dos casos de CHC relatados aqui, presente em 37,6% dos casos (em 23,4% como fator isolado e em 14,2% associado ao alcoolismo crônico). Esta prevalência é maior que os 16% relatados em inquérito recente da SBH no Brasil (Carrilho et al, 2010) e pode ser explicada pela presença de áreas com prevalência intermediária e elevada da infecção pelo VHB no estado (Yoshida et al, 1986; Pereira e Andrade, 2001).

Outro aspecto que desperta atenção nos dados apresentados aqui é a elevada prevalência de alcoolismo crônico, presente em 40,4% dos casos de CHC (em 17,1 % como fator isolado e 23,3% associado à infecção pelo VHB ou VHC). Estes dados

refletem a elevada prevalência do abuso de álcool na região metropolitana de Vitória (28% em homens e 14,5% em mulheres) (BRASIL, Ministério da Saúde) e a elevada participação do alcoolismo crônico na etiologia da cirrose hepática no Espírito Santo (Gonçalves et al, in press). Esta observação confirma a importância do uso abusivo do etanol no desenvolvimento do CHC (revisado em Donato et al 2002; Morgan et al, 2004; El Serag e Rudolph, 2007). Estudo recente demonstrou uma mudança na etiologia do CHC na Itália com aumento do número de casos associados à ingestão abusiva de álcool nos últimos dez anos (Santi et al, 2012). Além disto, a associação entre alcoolismo crônico e vírus diminui as medianas de idade ao diagnóstico do tumor quando comparado com os casos relacionados apenas aos vírus, demonstrando que a associação acelera a progressão do CHC (Donato et al, 2002; Morgan et al, 2004; Fattovich et al, 2004).

A esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) foi identificada em 2,6% dos casos, prevalência similar à relatada no último inquérito nacional (Carrilho et al, 2010). O aumento do número de casos de EHNA associados ao CHC tem sido observado em países desenvolvidos (Takuma e Nouse, 2010) e, portanto, é possível que entre os casos considerados criptogênicos possam estar alguns casos relacionados à EHNA não identificados, como admitido por vários autores. (Fattovich et al, 2004; Liou e Kowdley, 2006; Baffy et al, 2012).

Os casos criptogênicos representaram 19,3% na amostra representada aqui, maior que a relatada no último inquérito nacional (Carrilho et al, 2010). A elevada frequência de casos criptogênicos pode estar relacionada ao subdiagnóstico de condições como EHNA, como citado acima, ou a contaminação alimentar por aflatoxinas. Embora a contaminação alimentar por aflatoxinas seja relatada no Brasil (Andrade et al, 2013) não sabemos ao certo o impacto destas micotoxinas na etiologia do CHC em nosso país. A

mutação do codon 249 do PT53 ocorreu em 14,6% de 41 casos de CHC diagnosticados no HUCAM (Carvalho, 2009), uma evidência indireta de exposição à aflatoxina. Outra possibilidade seria a participação da infecção oculta pelo VHB em casos HBsAg negativos (Raimondo et al, 2008; Ikeda et al, 2009; Shi et al, 2010), que não foi investigada nos casos aqui relatados.

A proporção de casos associados à cirrose hepática foi de 85,4% o que está de acordo com os relatos clássicos da literatura: a cirrose associada ocorre em 80 a 90% dos casos de CHC (Fattovich et al, 2004; El Serag 2012).

Os casos de CHC em fígado não cirrótico mostram características peculiares em relação a grupo etário, gênero e etiologia, embora com algumas informações conflitantes entre os autores (Fattovich et al, 2004; Kumar et al, 2007; Trevisani et al, 2010). Nos 40 casos de CHC em fígado não cirrótico, nesta amostra, a relação masculino-feminino foi menor do que nos casos associados à cirrose, provavelmente pela menor proporção de casos associados ao VHB e alcoolismo crônico e maior proporção de casos criptogênicos. Além disto, a distribuição etária dos casos de CHC sem cirrose foi diferente revelando distribuição bimodal com um pico antes da quinta década e outro na sexta década, enquanto nos casos com cirrose observamos apenas um pico entre a sexta e sétima décadas, confirmando o que já foi relatado na literatura (Trevisani et al, 2010). Em relação à etiologia, entre os casos de CHC em fígado não cirrótico observamos uma maior frequência de casos criptogênicos. A ocorrência de três casos de CHC associados ao VHC em fígado não cirrótico confirma que, embora infrequente, o VHC pode induzir o aparecimento do tumor sem o desenvolvimento de cirrose, como já foi relatado por vários autores (Nash et al, 2010; Yeh et al, 2010; Albeldawi et al, 2012).

Em conclusão, os resultados apresentados aqui demonstram que a principal etiologia do CHC no Espírito Santo foi o VHB, mais frequente que o VHC. Além disto, os resultados demonstram claramente que o alcoolismo crônico é um fator etiológico importante, isolado ou em associação com a infecção pelo VHB e VHC.

Referências

Aghemo A, Colombo M. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: from bench to bedside. *Semin Immunopathol.* 2013; 35(1): 111-20.

Albeldawi M, Soliman M, Lopez R, Zein NN. Hepatitis C Virus-Associated Primary Hepatocellular Carcinoma in Non-cirrhotic Patients. *Dig Dis Sci.* 2012; 57(12): 3265-70.

Andrade PD, de Mello MH, França JA, Caldas ED. Aflatoxins in food products consumed in Brazil: a preliminary dietary risk assessment. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2013; 30(1): 127-36.

Baffy G, Brunt E, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol* 2012; 56: 1384-1391.

Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). <http://www.ibge.gov.br>

Brasil, Ministério da Saúde. Indicadores de fatores de risco e de proteção. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dh.exe?idb2011/g05.def>> Acesso em: 14 novembro 2012

Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Gonçalves CS, Mattos AA, Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *CLINICS.* 2010; 65 (12): 1285-1290.

Carvalho, F.M. Prevalência da mutação ser-249 no gene tp53 em pacientes com carcinoma hepatocelular e cirrose hepática sem carcinoma hepatocelular diagnosticados em Vitória, Espírito Santo. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2009.

Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, Decarli A, Trevisi P, Ribero ML, Martelli C, Porru S, Nardi G. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol.* 2002;155(4): 323-31.

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

El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007; 132 (7): 2557-76.

Fassio E, Díaz S, Santa C, Reig ME, Martínez Artola Y, Alves de Mattos A, Míguez C, Galizzi J, Zapata R, Ridruejo E, de Souza FC, Hernández N, Pinchuk L; Multicenter Group for Study of Hepatocarcinoma in Latin America; Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH). Etiology of hepatocellular carcinoma in Latin America: a prospective, multicenter, international study. *Ann Hepatol.* 2010; 9(1): 63-9.

Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 2004; 127: S35-50.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010; 127(12): 2893-917.

Gonçalves CS, Pereira FE, Gayotto LC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1997; 39 (3): 165-70.

Gonçalves PL, Zago-Gomes MP, Marques CC, Mendonça AT, Gonçalves CS, Pereira FEL. Etiology of Liver Cirrhosis in Brazil: Chronic Alcoholism and Hepatitis Viruses in Liver Cirrhosis Diagnosed in the Espírito Santo State. *CLINICS*. 2013 - in press.

Gitto S, Micco L, Conti F, Andreone P, Bernardi M. Alcohol and viral hepatitis: a mini-review. *Dig Liver Dis*. 2009; 41: 67-70.

Ikeda K, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H. Occult hepatitis B virus infection increases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis: a cohort study. *J Viral Hepat*. 2009; 16(6): 437-43.

Kumar M, Kumar R, Hissar SS, Saraswat MK, Sharma BC, Sakhuja P, Sarin SK. Risk factors analysis for hepatocellular carcinoma in patients with and without cirrhosis: a case-control study of 213 hepatocellular carcinoma patients from India. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 ; 22(7): 1104-11.

Liou I, Kowdley KV. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40 Suppl 1: S11-6.

Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004; 127(5 Suppl 1): S87-96.

Nash KL, Woodall T, Brown AS, Davies SE, Alexander GJ. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(32): 4061-5.

Pereira FEL, Gonçalves CS, Boni ES. The association of hepatitis B surface antigen (HBsAg) with hepatocellular carcinoma in Espírito Santo State, Brazil. *Brazilian J Med Biol Res.* 1981; 14: 277-280.

Pereira AM, Andrade RLM. Inquérito epidemiológico de soroprevalência do vírus B da hepatite no estado do Espírito Santo, 1995-96. *Boletim Epidemiológico. Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo.* 2001; 1(3/4): 19-23.

Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, Buendia MA, Chen DS, Colombo M, Craxì A, Donato F, Ferrari C, Gaeta GB, Gerlich WH, Levrero M, Locarnini S, Michalak T, Mondelli MU, Pawlotsky JM, Pollicino T, Prati D, Puoti M, Samuel D, Shouval D, Smedile A, Squadrito G, Trépo C, Villa E, Will H, Zanetti AR, Zoulim F. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2008; 49(4): 652-7.

Santi V, Buccione D, Di Micoli A, Fatti G, Frigerio M, Farinati F, Del Poggio P, Rapaccini G, Di Nolfo MA, Benvegnù L, Zoli M, Borzio F, Giannini EG, Caturelli E, Chiaramonte M, Bernardi M, Trevisani F. The changing scenario of hepatocellular carcinoma over the last two decades in Italy. *J Hepatol.* 2012; 56(2): 397-405.

Shi Y, Wu YH, Wu W, Zhang WJ, Yang J, Chen Z. Association between occult hepatitis B infection and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int.* 2012; 32(2): 231-40.

Takuma Y, Nouse K. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(12): 1436-41.

Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Dig Liver Dis.* 2010 ; 42(5): 341-7.

Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist.* 2010; 15 Suppl 4: 5-13.

Yeh MM, Daniel HD, Torbenson M. Hepatitis C-associated hepatocellular carcinomas in non-cirrhotic livers. *Mod Pathol.* 2010; 23(2): 276-83.

Yoshida CF, Camargo IF, Mercadante LA, Gaspar AM, Gomes DF, Schatzmayr HG. Hepatitis B serological patterns of asymptomatic carriers in an endemic region and evaluation of blood plasma as a source of hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 1986; 4: 253-6.

Conclusões Finais

As três investigações realizadas permitem concluir que:

A- As taxas de mortalidade por cirrose hepática no Espírito Santo têm valores intermediários em relação às observadas em todo o mundo (mortalidade anual média ajustada por idade e padronizada pela população mundial de 19,8/100.000 em homens e 4,3/100.000 em mulheres).

B- A mortalidade por cirrose hepática foi responsável por uma média de 7.700 anos de vida perdidos por ano, no período de 2000 a 2010 (260,1 anos/ano/100.000 em homens e 79,4 anos/ano/100.000 em mulheres).

C- A análise das declarações de óbito demonstrou que há uma supervalorização do alcoolismo como causa da cirrose, com subestimação da etiologia viral.

D- As principais causas de cirrose hepática no estado são alcoolismo crônico (39,7%), infecção pelo VHC (14,5%) e infecção pelo VHB (13,5%) isoladamente; VHC ou VHB associado ao alcoolismo (16,1%) e esteato-hepatite não alcoólica (4,4%). Foram considerados criptogênicos 9,8% dos casos.

E- As principais causas do carcinoma hepatocelular no Espírito Santo são infecção pelo VHB, com ou sem alcoolismo associado (37,6%), infecção pelo VHC, com ou sem alcoolismo crônico associado (22,6%) e alcoolismo crônico (17,1%). Foram considerados criptogênicos 19,3% dos casos.

F- O alcoolismo crônico influencia a evolução da cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular quando associado à infecção pelos vírus das hepatites B ou C: há

diminuição das médias de idade na época do diagnóstico da cirrose e do carcinoma hepatocelular, efeito mais evidente nos casos associados ao VHC e há aumento do aparecimento do carcinoma hepatocelular nas cirroses associadas ao VHC ou VHB.

APÊNDICES

Apêndice 1.1 Percentual de óbitos sem assistência médica (R98) e por causas mal definidas (R99), em homens e mulheres, no Espírito Santo, no período de 2000 a 2010.

CID-10	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Homens											
R98	13,9	12,5	7,8	3,2	3,0	3,0	2,2	1,5	0,8	0,5	0,3
R99	2,1	2,3	2,0	1,1	0,4	0,7	0,6	2,4	2,2	0,8	1,8
Mulheres											
R98	15,7	13,0	9,7	3,9	2,6	3,2	2,0	1,1	1,3	0,3	0,3
R99	2,7	2,8	3,0	1,3	0,6	0,5	0,5	1,4	1,8	0,6	1,2

Apêndice 1.2 Anos potenciais de vida perdidos devido a óbito por cirrose hepática, em homens (M) e mulheres (F), nas idades entre 1 e 69 anos, ocorridos no Espírito Santo, no período de 2000 a 2010, calculados com base na expectativa de vida à época do óbito.

Idade e gênero		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
1-9	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	F	72	0	0	74	220	0	0	0	0	0	0
10-19	M	0	0	125	109	0	0	0	0	0	0	0
	F	62	0	0	0	0	0	0	0	61	65	66
20-29	M	140	329	188	142	48	94	95	188	98	144	185
	F	55	0	0	109	55	55	57	0	111	60	0
30-39	M	988	756	1026	1026	1140	858	961	679	1297	715	915
	F	197	100	529	198	241	194	448	434	246	196	286
40-49	M	1489	1523	2338	2110	1993	2143	2230	2321	2487	2228	2520
	F	284	728	412	405	557	635	817	692	727	757	780
50-59	M	604	1049	1298	1628	2094	1861	1761	2236	2865	2365	2270
	F	165	210	290	389	364	632	467	616	563	487	286
60-69	M	547	547	586	537	715	829	850	928	1702	1053	1030
	F	245	281	190	346	157	326	450	205	274	587	477
Total	M	3865	4527	5561	5852	6000	5934	5975	6711	7810	6501	6929
	F	1079	1325	1530	1525	1589	1842	2240	1947	1980	2152	1895
Total	M+F	4944	5852	7091	7377	7589	7776	8215	8658	9790	8653	8824

Média de anos perdidos de vida no período 2000 a 2010:

M+F: 7700anos/ano; homens:5946; mulheres: 1739anos/ano