



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DOUTORADO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE

TEREZA VIRGÍNIA SILVA BEZERRA DO NASCIMENTO

CENÁRIO DAS HEPATITES VIRAIS NO ESTADO DE SERGIPE E O IMPACTO DA
CIRURGIA BARIÁTRICA NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO
ALCOÓLICA

ARACAJU

2022

TEREZA VIRGÍNIA SILVA BEZERRA DO NASCIMENTO

**CENÁRIO DAS HEPATITES VIRAIS NO ESTADO DE SERGIPE E O IMPACTO DA
CIRURGIA BARIÁTRICA NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO
ALCOÓLICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Prado Nunes

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Anselmo Lima

ARACAJU

2022

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

N244c Nascimento, Tereza Virgínia Silva Bezerra do
Cenário das hepatites virais no Estado de Sergipe e o impacto da cirurgia bariátrica na doença hepática gordurosa não alcoólica / Tereza Virgínia Silva Bezerra do Nascimento ; orientador Marco Antônio Prado Nunes ; coorientador Carlos Anselmo Lima. – Aracaju, 2022.
132 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2022.

1. Ciências da saúde. 2. Hepatite. 3. Doença hepática gordurosa não alcoólica. 4. Cirurgia bariátrica. 5. Hepatites virais em Sergipe. I. Nunes, Marco Antônio Prado, orient. II. Lima, Carlos Anselmo, coorient. III. Título.

CDU 616.36-002(813.7)

TEREZA VIRGÍNIA SILVA BEZERRA DO NASCIMENTO

**CENÁRIO DAS HEPATITES VIRAIS NO ESTADO DE SERGIPE E O IMPACTO DA
CIRURGIA BARIÁTRICA NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO
ALCOÓLICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

Orientador: Prof. Dr. Marco Antônio Prado Nunes

1º Examinador:

2º Examinador:

3º Examinador:

4º Examinador:

Aos meus filhos, Rosane e Tarcísio; à minha neta, Maria Tereza; às minhas irmãs, Josete e Maria Lina; aos meus pais, Tecla e Clóvis (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e pela realização dos sonhos. Pelos momentos em que deu forças e amparo para que eu pudesse aprender, crescer e evoluir durante toda minha trajetória. Minha gratidão é eterna.

Aos Doutores Marco Antônio Prado Nunes e Carlos Anselmo Lima, amigos que me honraram com suas riquíssimas orientação e coorientação, respectivamente, na construção desta tese. Tenho orgulho em citá-los como parte de minha formação profissional. Agradeço a confiança, amizade e paciência. Ambos são exemplos de compreensão e competência. A vocês, minha sincera gratidão.

Às minhas banca de qualificação e defesa, compostas pelos nomes dos competentes colegas Doutores Amélia Ribeiro de Jesus, Maurício Soares Pacheco, Sônia Oliveira Lima, Márcio Bezerra Santos e Rosana Cipolotti. Agradeço o incentivo e disposição para comporem e colaborar com esta tese.

Aos colegas professores Doutores que entendem e vivenciam a dor e a delícia do ofício que é também nossa missão de vida, Caíque Jordan Nunes Ribeiro, Antônio Alves Junior, Alex Vianey Callado. Fico imensamente agradecida pela parceria.

Às colegas de doutorado Marcela Sampaio Lima, Lis Campos Ferreira, Mayara Alves Menezes, Thaís Serafim e Kellyane Santana Dias (programa UFBA) que dividiram as angústias e conquistas ao longo destes quatro turbulentos anos. Obrigada pelas ligações e suporte contínuo.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe e todos os servidores que o compõem. Obrigada pelo pronto atendimento sempre que necessário.

Ao Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe pela oportunidade de aprendizado e de fazer a diferença na vida de tantos pacientes através do Ambulatório de Doença Hepática Gordurosa Não Alcolica, fundado em 2016. De coração, meu muito obrigada.

À minha seleta equipe para assuntos acadêmicos, Lohan Montes e Danilo Gomes Oliveira dos Santos, que se tornaram amigos/parceiros ao longo do caminho.

Por fim, um agradecimento especial à pesquisa, que é luz em tempos tão escuros.

“As grandes obras são sonhadas pelos loucos, são realizadas pelos lutadores natos,
são aproveitadas pelos felizardos e inteligentes, são criticadas pelos inúteis
crônicos”.

(Autor desconhecido)

RESUMO

Cenário das Hepatites Virais no Estado de Sergipe e o Impacto da Cirurgia Bariátrica na Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. NASCIMENTO, T. V. S. B. Aracaju, 2021.

Introdução: As doenças hepáticas, que comprometem o fígado tanto estrutural quanto funcionalmente, compreendem um grupo de doenças de etiologia multifatorial; como principais, as hepatites e a doença hepática gordurosa alcoólica e não alcoólica. Por comprometer funções vitais como produção de albumina e de fatores de coagulação, metabolização de substâncias, entre outras, este grupo de doenças apresenta alta morbidade e mortalidade no mundo. **Objetivos:** 1) Avaliar o cenário das hepatites virais no estado de Sergipe, com enfoque numa análise espacial e tendência temporal da mortalidade no estado, no período de 1980 a 2019; 2) Verificar o impacto da cirurgia bariátrica na doença hepática gordurosa não alcoólica. **Métodos:** No presente estudo foram aplicadas duas metodologias distintas. Esta tese gerou dois artigos com metodologias distintas. No objetivo 1, foi realizado um estudo ecológico-exploratório e analítico de séries temporais com técnicas de análise espacial, que incluiu todos os óbitos por hepatites virais registrados em Sergipe, entre 1980 e 2019. No objetivo 2, foi realizada uma revisão integrativa sobre o impacto da cirurgia bariátrica na doença hepática gordurosa não alcoólica. **Resultados:** Em relação ao estudo das hepatites virais, foram registrados 368 óbitos com maior prevalência entre homens (65.21%) e mais de um terço relacionados ao vírus C (37.72%). A tendência da mortalidade por HBV foi crescente entre os homens (APC: 1.56; IC95%: 0.41; 2.72) com taxa ajustada de 0.347/100.000 habitantes em 2019; foi estável para o HCV em ambos os sexos (taxa ajustada de 0.388 no sexo masculino e de 0.205 no sexo feminino em 2019); e decrescente para os demais vírus. Embora não tenha sido observada autocorrelação espacial da mortalidade por hepatites virais, as maiores taxas estão distribuídas entre os municípios da região metropolitana e os próximos ao rio São Francisco. Entre homens, a HAV, HBV e HCV apresentaram clusters de alto risco. Entre mulheres, apenas os óbitos por "outras hepatites virais". Na revisão integrativa referente ao objetivo 2, foram identificados 31 estudos nos últimos 5 anos, dos quais 10 foram excluídos por não realizarem avaliação no pós-operatório e 8 foram excluídos por não contemplarem os critérios metodológicos. Ao final foram incluídos 13 estudos da literatura atual que, apesar da heterogeneidade dos estudos em relação a amostra e metodologia de avaliação da DHGNA e tempo pós-operatório, todos observaram um efeito positivo da cirurgia bariátrica na regressão da lesão hepática, num período de avaliação entre 6 meses a 1 ano após a cirurgia. **Conclusões:** As hepatites virais ainda são importantes causas de óbitos no estado de Sergipe, com tendência estável da taxa de mortalidade por HCV entre homens e mulheres. Na revisão integrativa sobre o impacto da cirurgia bariátrica na regressão da DHGNA, concluímos que, apesar dos estudos encontrados serem nível de evidência 2b, foi observado um efeito benéfico da cirurgia na regressão da lesão hepática, porém, são necessários mais estudos clínicos randomizados e um acompanhamento mais prolongado, para que seja possível documentar com maior evidência um efeito benéfico dessa cirurgia na DHGNA.

Descritores: Análise espacial. Cirurgia Bariátrica. Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica. Estudos de séries temporais. Hepatite Viral Humana. Hepatopatias. Mortalidade.

ABSTRACT

Viral Hepatitis Scenario in the State of Sergipe and the Impact of Bariatric Surgery on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. NASCIMENTO, T. V. S. B. Aracaju, 2021.

Introduction: Liver diseases, which compromise the liver both structurally and functionally, are a group of diseases of multifactorial etiology; some of the main ones are hepatitis and alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. By compromising vital functions, such as albumin production and coagulation factors, metabolization of substances, among others, this group of diseases presents high morbidity and mortality worldwide. **Objectives:** 1) To evaluate the scenario of viral hepatitis in the state of Sergipe, focusing on a spatial analysis and temporal trends of mortality in the state, in the period from 1980 to 2019; 2) To understand the impact of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. **Methods:** In the present study, two different methodologies were applied. Through this thesis, two papers with different methodologies were written. In objective 1, an ecological-exploratory and analytical study of time series with spatial analysis techniques was conducted, which included all deaths from viral hepatitis recorded in Sergipe between 1980 and 2019. In objective 2, an integrative review on the impact of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease was performed. **Results:** Regarding the study of viral hepatitis, 368 deaths with a higher prevalence among men (65.21%) and more than one third related to virus C (37.72%) were recorded. The mortality trends due to HBV were increasing among men (APC: 1.56; IC95%: 0.41; 2.72) with an adjusted rate of 0.347/100,000 inhabitants in 2019; stable to HCV in both sexes (adjusted rate of 0.388 in males and 0.205 in females in 2019); and decreasing to the other viruses. Although there was no spatial autocorrelation of mortality from viral hepatitis, the highest rates are distributed among the municipalities of the metropolitan region and those near the São Francisco river. Among men, HAV, HBV and HCV presented high-risk clusters. Among women, only deaths from "other viral hepatitis" presented high-risk clusters. In the integrative review, related to objective 2 of this thesis, 31 studies were identified in the last 5 years; 10 were excluded because there was no postoperative evaluation and 8 were excluded because they did not meet the methodological criteria. At the end, 13 studies from the current literature were included, which, despite the heterogeneity of the studies in relation to the sample and methodology for the evaluation of NAFLD and postoperative time, all of them reported a positive effect of bariatric surgery on the regression of the liver lesion, in an evaluation period between 6 months and 1 year after surgery. **Conclusions:** Viral hepatitis is still an important cause of death in the state of Sergipe, with a stable trend in the HCV mortality rate among men and women. In the integrative review on the impact of bariatric surgery on NAFLD regression, we concluded that, although evidence level 2b, there is a beneficial effect of the surgery on liver injury regression, however, more randomized clinical studies and longer follow-up are needed, so that it is possible to document with greater evidence a beneficial effect of this surgery on NAFLD.

Descriptors: Spatial Analysis. Bariatric Surgery. Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Time Series Studies. Human Viral Hepatitis. Liver Diseases. Mortality.

LISTA DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

Quadro 1 - Principais características dos vírus que causam a hepatite	18
Quadro 2 - Classificação de Child-Turcotte-Pugh da gravidade da Cirrose	29
Figura 1 - Mapa da área do estudo: estado de Sergipe	56
Figura 2 - Análise especial da mortalidade por hepatites virais entre homens. Sergipe, 1980 – 2019. (A) Distribuição da TxA; (B) Mapas Moran com análise de aglomerados LISA.....	65
Figura 3 - Análise especial da mortalidade por hepatites virais entre mulheres. Sergipe, 1980 – 2019. (A) Distribuição da TxA; (B) Mapas Moran com análise de aglomerados LISA.....	66
Figura 4 - Tendências temporais da mortalidade por hepatites virais por taxa ajustada por idade (TxA) em homens (A) e mulheres (B). Sergipe, 1980-2019.	67
Figura 5 - Tendências temporais da mortalidade por hepatites virais por taxa ajustada por idade (TxA) de acordo com grupo etário de homens A) 0 a 19 anos; B) 20 a 44 anos; C) 45 a 64 anos; D) Acima de 65 anos; e de mulheres E) 0 a 19 anos; F) 20 a 44 ano; G) 45 a 64 anos; H) Acima de 65 anos.	68
Figura 6 - Fluxograma da revisão integrativa de literatura.	73
Tabela 1 - Taxa de mortalidade ajustada por idade, por hepatite viral, por 100.000 homens e mulheres. Sergipe, 1980-2019.....	60
Tabela 2 - Análise do Joinpoint das taxas ajustadas (TxA) de mortalidade por hepatite viral para todas as idades em homens e mulheres. Sergipe, 1980- 2019.....	62
Tabela 3 - Análise da mortalidade por hepatites virais por idade e grupos etários de homens e mulheres. Sergipe, 1980-2019.....	64
Tabela 4 - Principais estudos de avaliação da DHGNA pós cirurgia bariátricas (2017 – 2021)	74
Tabela 5 - Média NAFLD FS pré e pós-cirurgia bariátrica (2017 – 2021).....	75

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAPC	Variação Anual Percentual Média
AASLD	Associação Americana para o Estudo da Doença Hepática
ADH	Enzima Álcool Desidrogenase
ALDH	Aldeído Desidrogenase
APC	Variação Anual Percentual
AUD	Transtorno por Uso de Álcool
BH	Biópsia Hepática
BIC	Critério de Informação Bayesiana
BPE	Beber Pesado Episódico
BPE	Beber Pesado Episódico
CEP/UFS	Comitê de Ética da Universidade Federal de Sergipe
CG	Código Garbage
CGIAE	Coordenadoria Geral de Informações e Análises Epidemiológicas
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CID-10	Décima revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CISA	Centro de Informações sobre Saúde e Álcool
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
DHA	Doença Hepática Alcoólica
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM2	Diabetes Mellitus
DO	Declaração de Óbito
EASL	Associação Europeia para o estudo do Fígado
EH	Esteatose Estabilizada
EHNA	Esteatose Hepática Não Alcoólica
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FB	Fibrose
GBD	Carga Global de Doença
GGT	Gama-glutamyl-transferase
HA	Hepatite Alcoólica
HAV	Vírus da Hepatite A

HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HDV	Vírus da Hepatite D
HEV	Vírus da Hepatite E
HSCs	Células Estelares Hepáticas
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBRAFIG	Instituto Brasileiro do Fígado
IMC	Índice de Massa Corpórea
IST	Infecção Sexualmente Transmissível
MCV	Média de Volume Corpuscular
MELD	Model for end-stage liver disease
NAS	NAFLD activity score
NCEP	National Centers for Environmental Prediction
NIAAA	Instituto Nacional sobre Abuso de Álcool e Alcoolismo
NIAAA	Instituto Nacional sobre Abuso de Álcool e Alcoolismo
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONG	Organização Não-governamental
PT	Teste de Permutação
SBIIm	Sociedade Brasileira de Imunizações
SIG	Sistemas de Informações Geográficas
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SIRS	Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO	Transaminase Glutâmica Oxaloacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TIPS	Anastomose Portossistêmica Intra-hepática Transjugular
TMPI	Taxas de Mortalidade Padronizadas por Idade
US	Ultrassonografia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1 Hepatites Virais.....	17
2.1.1 Hepatite A.....	18
2.1.2 Hepatite B.....	19
2.1.3 Hepatite C	21
2.1.4 Hepatite D	23
2.1.5 Hepatite E.....	23
2.1.6 Eliminação das hepatites virais	24
2.2 Cirrose.....	26
2.2.1 Epidemiologia.....	26
2.2.2 Diagnóstico.....	27
2.3 Doença Hepática Alcoólica.....	30
2.3.1 Fatores agravantes da doença.....	31
2.3.1.1 <i>Padrão de ingestão de álcool</i>	31
2.3.1.2 <i>Sexo</i>	32
2.3.1.3 <i>Obesidade</i>	32
2.3.1.4 <i>Infecções Virais</i>	32
2.3.1.5 <i>Fator genético</i>	33
2.3.1.6 <i>Outros fatores</i>	34
2.3.2 Patogênese da doença.....	34
2.3.3 Diagnóstico.....	35
2.4 Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)	39
2.4.1 Patogênese da doença.....	40
2.4.2 Diagnóstico.....	41

2.5 Mortalidade por doenças hepáticas.....	44
2.5.1 Hepatites Virais	45
2.5.2 DHGNA	46
2.5.3 DHA.....	46
2.5.4 Cirrose.....	47
2.6 Estudos Ecológicos	47
2.7 O programa de regressão Joinpoint.....	49
2.8 Geoprocessamento e Sistemas de Informações Geográficas (SIG)	50
2.9 Sistema de Informação sobre Mortalidade	51
2.10 Revisão Integrativa.....	53
3 OBJETIVOS	54
3.1 Geral	54
3.2 Específicos	54
4 METODOLOGIA DO OBJETIVO 1	55
4.1 Desenho do estudo	55
4.2 População e área do estudo.....	55
4.3 Fonte dos dados.....	56
4.4 Variáveis e medidas	57
4.5 Análise de tendência temporal.....	57
4.6 Análise de aglomerados espaciais	58
4.7 Considerações éticas.....	58
4.8 Análise dos benefícios.....	59
4.9 Análise dos riscos.....	59
4.10 Limitações.....	59
5 RESULTADOS DO OBJETIVO 1	60
6 DISCUSSÃO DO OBJETIVO 1.....	69
7 METODOLOGIA DO OBJETIVO 2	72

8 RESULTADOS DO OBJETIVO 2	73
8.1 Biópsia hepática na avaliação da DHGNA	75
8.2 Avaliação não-invasiva da DHGNA.....	77
9 DISCUSSÃO DO OBJETIVO 2.....	79
10 CONCLUSÕES	81
REFERENCIAS.....	82
APÊNDICE A – Artigo I	97
APÊNDICE B – Artigo II	109

1 INTRODUÇÃO

As doenças hepáticas, que comprometem o fígado tanto estrutural quanto funcionalmente, afetam funções vitais como produção de albumina e de fatores de coagulação, metabolização de substâncias, entre outras, e apresentam alta morbidade e mortalidade no mundo. Dentre as principais representantes, destacam-se as hepatites virais, doença hepática alcoólica, cirrose hepática e a doença hepática gordurosa não alcóolica, que é reconhecida como umas das causas mais comuns das doenças hepáticas crônicas no mundo (DWIGHT et al., 2000; PINTO et al., 2012; WGO, 2012). Além destas, existem também causas consideradas mais raras, que incluem doenças hereditárias, como hemocromatose e doença de Wilson. A cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, hepatites autoimunes e cirrose criptogênica também evoluem para doença crônica (ZHOU; ZHANG; QIAO, 2014).

As doenças hepáticas apresentam um grande impacto nas taxas de mortalidade de diversos países, sendo então consideradas um grande problema de saúde pública. Na Inglaterra, por exemplo, elas correspondem a quinta principal causa de morte no país (LEON; MCCAMBRIDGE, 2006). Nos Estados Unidos, são cerca de 1,1% de todas as mortes no país; as principais etiologias são as hepatites virais, a cirrose alcoólica e a doença alcoólica do fígado (KIM et al., 2013). Na Itália, a cirrose hepática apresenta-se como a principal doença hepática que leva a mortalidade, correspondendo a cerca de um terço das mortes desse grupo (FEDELI et al., 2014).

As doenças hepáticas apresentam um impacto social muito forte na realidade dos pacientes e de seus familiares. Estudos mostram que os pacientes com hepatite C crônica apresentam menor qualidade de vida e menor produtividade (YOUNOSSI et al., 2011), assim como possuem sintomas depressivos e de fadiga (DWIGHT et al., 2000). Além disso, em virtude da natureza crônica da maioria dessas doenças, bem como a gravidade das complicações e os meios necessários para controlá-las, o custo de tratamento também é bastante elevado. No Reino Unido, por exemplo, o custo de cuidados em UTI para pacientes cirróticos é de cerca de €14.139 por pessoa (SHAWCROSS et al., 2012).

Da mesma forma que acomete diversos países do mundo, o Brasil também apresenta uma taxa bastante importante de mortalidade por doenças hepáticas, já que

estas representam a oitava principal causa de morte no país. A cirrose hepática apresenta-se como a doença mais expressiva (NADER; DE MATTOS; BASTOS, 2014) e traz, por isso, um grande impacto tanto na vida do doente quanto socioeconômico na realidade do país (GBD, 2015).

No que tange ao estado de Sergipe, porém, observa-se uma carência de informações no que diz respeito ao cenário das doenças hepáticas não neoplásicas, bem como suas principais etiologias. Desta forma, faz-se necessário a realização de estudos que demonstrem o real quantitativo dessas doenças a fim de se traçar um perfil mais preciso de seu impacto na realidade do estado. Diante da grande quantidade e diversidade de doenças hepáticas não neoplásicas recorrentes no estado de Sergipe, foram escolhidas para este estudo as hepatites virais e a Doença Hepática Gordurosa Não Alcóolica (DHGNA) em virtude do trabalho direto realizado através do ambulatório de Hepatites e doenças hepáticas não neoplásicas do Hospital Universitário.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Dentre as doenças hepáticas não neoplásicas que cursam para cronificação e eventual óbito, é possível destacar como mais incidentes as hepatites por vírus B (HBV) e C (HCV), doença hepática alcoólica (DHA) e a DHGNA. Essas doenças têm grande potencial de evolução para cirrose hepática, que é o curso final da cronificação (BRUHA; DVORAK; PETRTYL, 2012). Nos tópicos a seguir, foi feita uma revisão dessas doenças.

2.1 Hepatites Virais

As hepatites são definidas como a inflamação e necrose do tecido hepático que pode evoluir para regeneração ou pode levar a uma fibrose, que se caracteriza pela cicatrização dos tecidos; cirrose, que é a cicatrização irreversível, e até a um carcinoma hepatocelular (CHC) (RAZAVI, 2020). Como explicitado anteriormente, a inflamação do fígado pode ser causada por diversos fatores, no entanto, mundialmente, são as hepatites virais — que podem ser aguda ou evoluir para cronicidade — sua principal causa (RAZAVI, 2020).

Para diagnóstico, é possível utilizar testes de sorologia (anticorpos) ou moleculares (presença de RNA viral ou DNA), sendo este último o fornecedor de um diagnóstico mais preciso. É importante ressaltar, entretanto, que a maioria dos estudos epidemiológicos utiliza exames de sorologia (RAZAVI, 2020). As hepatites virais são causadas por vírus que possuem distribuição universal e caracterizam-se por um tropismo primário pelo tecido hepático; os mais importantes são designados por letras do alfabeto: vírus A, vírus B, vírus C, vírus D e vírus E (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021a).

Para hepatite A, a imunidade adquirida naturalmente é estabelecida pela presença do anti-HAV IgG (ou anti-HAV total positivo com anti-HAV IgM negativo). Este padrão sorológico é indistinguível da imunidade vacinal, já que a vacina induz à formação do antiHAV IgG. Já para a hepatite B, a imunidade adquirida naturalmente é estabelecida pela presença do anti-HBs e anti-HBc IgG ou total. É possível, no entanto, que apenas o anti-HBc seja o indicador da imunidade natural detectável

sorologicamente, uma vez que o nível de anti-HBs pode tornar-se indetectável eventualmente. A ocorrência do anti-HBs como marcador isolado de imunidade contra o vírus B adquirida naturalmente é possível, embora seja muito pouco frequente, por isso, é aconselhável considerar a possibilidade de resultado falso-positivo e repetir os marcadores para esclarecimento. A vacina contra a hepatite B tem como imunizante o HBsAg (produzido por técnica do DNA recombinante) induzindo, portanto, à formação do anti-HBs, isoladamente. Para a hepatite C, a sorologia anti-HCV reagente é observada por um período indefinido, entretanto, este padrão não distingue se houve resolução da infecção e consequente cura ou se o indivíduo continua portador do vírus (BRASIL, 2017).

Quadro 1 - Principais características dos vírus que causam a hepatite

Agente etiológico	Genoma	Modo de transmissão	Período de incubação	Período de transmissibilidade
HAV	RNA	Fecal-oral	15-45 dias (média de 30 dias)	Desde duas semanas antes do início dos sintomas até o final da segunda semana da doença
HBV	DNA	Sexual, parenteral, percutânea, vertical	30-180 dias (média de 60 a 90 dias)	Duas a três semanas antes dos primeiros sintomas, se mantendo durante a evolução clínica da doença. O portador crônico pode transmitir o HBV durante anos
HCV	RNA	Parenteral, vertical, percutânea, sexual	15-150 dias	Uma semana antes do início dos sintomas e mantém-se enquanto o paciente apresentar HCV-RNA detectável
HDV	RNA	Sexual, parenteral, percutânea, vertical	30-180 dias. Este período é menor na superinfecção.	Uma semana antes do início dos sintomas da infecção conjunta (HBV e HDV). Na superinfecção não se conhece este período
HEV	RNA	Fecal-oral	15-60 dias (média de 42 dias)	Duas semanas antes do início dos sintomas até o final da segunda semana da doença

Fonte: (BRASIL, 2017)

2.1.1 Hepatite A

A infecção pelo vírus A é aguda e ocorre em indivíduos não vacinados, predominantemente em países cujo saneamento básico é deficiente, e tem

transmissão fecal-oral ou através de água contaminada. Em países desenvolvidos, apesar da grande quantidade de adultos suscetíveis à infecção, quase não há circulação do vírus, então o número de novos casos é muito baixo. Nos países subdesenvolvidos, os portadores da doença normalmente foram infectados quando crianças (JACOBSEN; WIERSMA, 2010).

É importante ressaltar, todavia, que uma nova onda de infecções tem sido vista em ambos os hemisférios graças a diferentes contextos socioeconômicos: migração em larga escala, distribuição desigual da riqueza, globalização dos alimentos e urbanização/densidade populacional, além do aumento da população sem-teto e o uso de drogas (FOSTER et al., 2018). A hepatite A pode fulminar como resultado de comprometimento grave de funções hepáticas ou necrose maciça de hepatócitos na ausência de doença hepática pré-existente (FUJIWARA et al., 2003). As recomendações atuais da OMS sugerem que em países de alta endemia a vacinação não seja realizada, em países de endemia intermediária a vacinação infantil completa seja realizada e em países de baixa endemia a vacinação deve ser direcionada a grupos de alto risco (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021a).

De acordo com o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais (2020), no Brasil, a taxa de incidência de hepatite A tem mostrado tendência de queda, passando de 5,7 casos em 2009 para 0,4 por 100 mil habitantes em 2019 — uma redução de 93,0%. Na distribuição entre as regiões, observou-se que a maioria dos casos da doença se concentram nas regiões Nordeste e Norte; juntas, elas somam 55,6%. As regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste abrangem 17,9%, 15,4% e 11,1% dos casos do país, respectivamente. Entre as Unidades da Federação, os estados do Amazonas e do Paraná são os que mais concentram casos de hepatite A, com 8,5% e 7,3%, respectivamente. Sergipe, no entanto, é o estado que apresenta o menor volume de casos notificados, totalizando 0,9% (BRASIL, 2020).

2.1.2 Hepatite B

As primeiras publicações relacionadas ao vírus da hepatite B (HVB) datam do ano de 1965, quando o microbiologista norte-americano Baruch Blumberg revelou a presença do antígeno Austrália, posteriormente denominado de Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite B (HBsAg), em soros de pacientes leucêmicos

(FONSECA, 2010). Dentre os principais fatores de risco associados à infecção pelo vírus B estão o contato com materiais perfurocortantes contaminados por sangue infectado, transfusão de sangue e/ou hemoderivados, assim como transplantes de órgãos sólidos nos quais não foram aplicados testes de triagem para identificação da infecção. Além destes, sexo com parceiro infectado ou com múltiplos parceiros, exposição ocupacional a sangue contaminado e o uso de drogas injetáveis também podem transmitir o vírus (BRASIL, 2017).

Nos adultos imunocompetentes a infecção aguda se resolve espontaneamente em 90% dos casos — cerca de 5% a 10% evoluem para formas crônicas e, destes, entre 15% e 40% podem progredir para cirrose e carcinoma hepatocelular (HOLFORD, 1991). Em bebês de mães portadoras do vírus B, 80% a 90% dos casos cronificam; na infância precoce (até 5 anos de idade), esse percentual chega a 30% (SOKAL et al., 2013). É importante salientar, também, que a infecção por hepatite B oculta, definida como a persistência dos genomas do HBV em indivíduos de antígeno da superfície HBV negativos, pode ser detectada na hepatite criptogênica, no carcinoma hepatocelular, em infecções por HBV já recuperadas e infecções pelo vírus da hepatite C, além de populações soronegativas sem doenças hepáticas sintomáticas (RAIMONDO et al., 2007). O mecanismo, os resultados clínicos e o risco de transmissão da hepatite B oculta ainda não estão claramente definidos, no entanto, ela pode ser diagnosticada através de testes sensíveis de ácido nucleico (ERGÜNEY, 2005).

A prevenção da infecção pelo vírus B se dá, principalmente, através da vacina, que está disponível no Sistema Único de Saúde para todas as pessoas não vacinadas, independentemente da idade. Para crianças, a recomendação é que se façam quatro doses da vacina: ao nascer, aos 2, 4 e 6 meses de idade (SBIM, 2021). Para a população adulta, que inclui, entre outros, profissionais da saúde, pacientes que recebem frequentemente hemoderivados, pessoas em maior risco devido a seu comportamento sexual e usuários de drogas injetáveis, o esquema completo se dá com aplicação de três doses (BRASIL, 2014; SBIM, 2021).

Estima-se que em 2016 o número de indivíduos infectados pelo vírus B foi de 292 milhões, correspondendo a uma prevalência de 3,9% (POLARIS OBSERVATORY COLLABORATORS, 2018). Apenas 3,5% de todas as infecções por hepatite B estão em países desenvolvidos; a maior concentração de casos está na África subsaariana

e na Ásia — a população de imigrantes dessas regiões é responsável pela maioria das infecções na América do Norte e na Europa Ocidental. Quatro países (China, Índia, Nigéria e Indonésia) são responsáveis por 50% de todas as infecções pelo vírus B (POLARIS OBSERVATORY COLLABORATORS, 2018).

De acordo com o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais (2020), no Brasil, entre 1999 a 2019, foram notificados 247.890 casos confirmados de hepatite B; destes, a maioria está concentrada na região Sudeste (34,5%), seguida das regiões Sul (31,6%), Norte (14,6%), Nordeste (10,2%) e Centro-Oeste (9,0%). As taxas de detecção da doença vêm apresentando pouca variação nos últimos dez anos, porém, existe uma leve tendência de queda a partir de 2015, com 6,6 casos para cada 100 mil habitantes no país em 2019.

2.1.3 Hepatite C

A então chamada hepatite viral “não-A não B” foi identificada pela primeira vez em 1975 pelo cientista americano Harvey Alter e sua equipe através dos adventos de testes sorológicos específicos para os vírus das hepatites A e B e a constatação de que a maioria dos casos de hepatite associada à transfusão não tinha marcadores sorológicos de nenhum desses vírus (HOUGHTON, 2009). Apesar dos esforços e diversos estudos por quase mais de uma década, somente em 1988 o cientista britânico Michael Houghton e sua equipe conseguiram isolar o DNA complementar do sangue de uma pessoa infectada com um vírus “não-A não-B”, permitindo o isolamento do RNA viral e o rápido desenvolvimento de testes de diagnóstico sorológico (POL; LAGAYE, 2019). Em 1996, o cientista americano Charles Rice e sua equipe cultivaram o primeiro clone infeccioso de Hepatite C para uso em estudos sobre chimpanzés. Através da comprovação de que uma cepa de uma forma aguda do vírus identificada em um paciente humano poderia ser forçada a se replicar em um ambiente de laboratório, eles descreveram todo o genoma do vírus da hepatite C e forneceram evidências de sua natureza infecciosa no ano posterior (HAGYMÁSI, 2021).

O vírus da hepatite C é transmitido principalmente através de exposição parenteral, incluindo compartilhamento de agulhas entre usuários de drogas

injetáveis, transfusão de sangue e/ou hemoderivados antes de 1993, transfusão de produtos sanguíneos contaminados, pessoas com tatuagem, piercings ou que apresentem outras formas de exposição percutânea em práticas que não obedecem às normas de biossegurança. A transmissão sexual é pouco frequente e ocorre principalmente em pessoas com múltiplos parceiros e com prática sexual de risco (sem uso de preservativo); a coexistência de alguma IST — inclusive o HIV — é um importante facilitador dessa transmissão (BRASIL, 2008; MAGIORKINIS et al., 2009).

Em 2015, foram estimadas 71,1 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C, o que corresponde a 1% da população mundial (POLARIS OBSERVATORY COLLABORATORS, 2018). Essa estimativa é de declínio em relação ao ano anterior, quando foram estimados 80,2 milhões de indivíduos infectados pelo vírus C e isso é consequência das terapias antivirais de ação direta (GOWER et al., 2014). Por ser uma infecção frequentemente assintomática, 10% a 20% dos portadores da doença cronicada desenvolvem cirrose e entre 1% e 5% desenvolvem carcinoma hepatocelular em um período de 20 a 30 anos de evolução (LESSA, 1996), mas o aumento do tratamento levou a um declínio mais rápido da prevalência da hepatite C globalmente. Ainda assim, apesar do número decrescente, uma alarmante epidemia de uso de drogas injetáveis nos países ocidentais resultou em um aumento de novas infecções pelo vírus C (DILLON; LAZARUS; RAZAVI, 2016).

No Brasil, de 1999 a 2019, foram notificados 384.284 casos da doença com pelo menos um dos marcadores — anti-HCV ou HCV-RNA — reagente, segundo o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais (2020). Considerando-se os que possuíam ambos os marcadores anti-HCV e HCV-RNA reagentes, foram notificados 186.019 casos. É importante salientar que ambos os critérios precisam ser considerados, já que houve uma mudança na regra de notificação de casos de hepatite C em 2015. Atualmente, os casos que previamente eram notificados com dois marcadores reagentes, passaram, então, a ser notificados com pelo menos um deles reagente, o que resulta uma tendência de elevação na taxa de detecção em todas as regiões do país a partir de 2015 (BRASIL, 2020). Levando em consideração ambos os critérios, a maioria dos casos com anti-HCV e HCV-RNA reagentes notificados em 2019 foi na região Sudeste (57,7%). Em seguida, Sul (26,7%), Nordeste (8,6%), Centro-Oeste (3,7%) e Norte (3,3%). Em relação os casos com anti-HCV ou HCV-RNA reagentes

no mesmo ano, a maior proporção também foi na região Sudeste (51,3%). Logo após, Sul (31,5%), Nordeste (8,3%), Norte (4,7%) e Centro-Oeste (4,2%) (BRASIL, 2020).

2.1.4 Hepatite D

Assim como as hepatites B e C, a doença causada pelo vírus D está incluída no grupo das parenterais e possui potencial evolutivo para formas crônicas, cirrose e carcinoma hepatocelular (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b). O vírus D, no entanto, só infecta indivíduos que já possuem o vírus B, uma vez que ele é necessário para que haja a replicação. Por isso, acredita-se que o vírus D é transmitido da mãe para criança durante o parto, além do contato com sangue e fluidos corporais (RAZAVI, 2020). Segundo o Observatório Polaris, que é uma iniciativa do CDA Foundation — ONG americana criada para acelerar metas globais para a eliminação das hepatites — estima-se que existam 8,0% (ou 23,9 milhões) de indivíduos positivados para a hepatite D, embora não haja boas estimativas globais por revisão de pares (RAZAVI, 2020).

Atualmente, a única maneira de prevenir a infecção pelo vírus D é a imunização contra hepatite B e a vacinação tem resultado numa diminuição da prevalência correspondente às infecções pelo vírus D. É fundamental salientar que os indivíduos acometidos com a hepatite D têm a progressão mais rápida para doença hepática avançada e o carcinoma hepatocelular em comparação com todos as outras infecções por hepatites virais (RAZAVI, 2020). No Brasil, entre os anos de 1999 e 2019, foram notificados 4.156 casos confirmados de hepatite D. A maior ocorrência se deu na região Norte, com 74,4% dos casos notificados, segundo o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais (2020).

2.1.5 Hepatite E

Assim com a hepatite causada pelo vírus A, a doença causada pelo vírus E também não se torna crônica; geralmente, são doenças autolimitadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). A carga da doença associada à infecção pelo vírus e ocorre na fase aguda e ele é transmitido principalmente através da rota fecal-oral ou

água contaminada — embora animais possam agir como um reservatório para o vírus — além de transfusão com sangue infectado, que também leva à infecção (FARAMAWI et al., 2011).

A hepatite E é mais comum em países asiáticos e africanos, onde o acesso à água limpa e ao saneamento básico adequado pode ser limitado, mas apenas uma parte dos infectados desenvolvem sintomas (RAZAVI, 2020). Em 2015, no entanto, a OMS registrou 44.000 mortes associadas à infecção por hepatite E. Atualmente, ainda não há tratamento para a doença — e a única vacina disponível está na China (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

No Brasil, a frequência de casos de hepatite E é menor quando comparada às hepatites A, B e C. O Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais (2011) traz a informação de 874 casos confirmados da doença no período de 1999 a 2010, com 50,6% (442) registrados na Região Sudeste (BRASIL, 2011). Em 2009 e em 2010 foram registrados, no país, 75 e 62 casos da doença, respectivamente, no entanto, o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais de 2020 não traz registros de casos na última década (BRASIL, 2020).

2.1.6 Eliminação das hepatites virais

A epidemia viral de hepatite tem um grande impacto na população e sistemas de saúde, já que, de acordo com a OMS, ela é responsável por cerca de 1,4 milhão de mortes por ano, seja por infecção aguda, câncer de fígado relacionado à hepatite e cirrose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Desses óbitos, cerca de 47% são atribuíveis ao vírus da hepatite B, 48% ao vírus da hepatite C e o restante ao vírus da hepatite A e ao vírus da hepatite E (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Por isso, de acordo com dados do Observatório Polaris, nove países estão qualificados para eliminar as hepatites B e C até 2030. Além do Brasil, Holanda, Austrália, Islândia, Japão, Catar, Egito, Geórgia, Alemanha estão dentre as nações que caminham com intuito de eliminar a doença nos próximos anos (CDA FOUNDATION, 2021).

Alcançar este objetivo é possível com ferramentas e abordagens atualmente disponíveis, no entanto, existem oportunidades para melhorar e ampliar a resposta investindo em cinco áreas de intervenção central: imunização; prevenção da

transmissão do vírus B de mãe para filho; segurança hospitalar no tocante a cirurgias, manejo de injeções e sangue; redução de danos com usuários de drogas injetáveis e tratamento adequado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Os países que se comprometeram com a eliminação das hepatites B e C podem alcançar uma taxa de cura que pode chegar a 98% (CDA FOUNDATION, 2021).

Em 2016, medicamentos de ação direta foram expandidos para mais de 30 mil pacientes com hepatite C, que foram tratados e curados (CDA FOUNDATION, 2021). No Brasil, esses medicamentos, que atuam diretamente na replicação do vírus, começaram a ser utilizados em 2015 em pacientes com maiores danos no fígado, porém, com a mudança da diretriz, todas as pessoas portadoras da doença são elegíveis (BRASIL, 2017).

No ano de 2021, o Instituto Brasileiro do Fígado (IBRAFIG) lançou a campanha “Não vamos deixar ninguém para trás” com intuito de sensibilizar a população quanto a testagem e diagnóstico das hepatites virais, principalmente B e C, e cumprir a meta de eliminar a doença até 2030. O teste para hepatite C é indicado para pessoas com idade igual ou superior a 40 anos, pessoas que receberam transfusões de sangue ou transplantes de órgãos antes de 1993, pessoas com múltiplos parceiros sexuais ou com múltiplas doenças sexualmente transmissíveis, pessoas que admitem elevado consumo de álcool, além de usuários de drogas injetáveis (ou que compartilham agulhas injetáveis) e submetidas a procedimentos de tatuagens, piercings ou de escarificação, com material não descartável ou sem o devido cuidado sanitário (IBRAFIG, 2021).

Apesar de não existir vacina disponível para hepatite C, o tratamento disponibilizado pelo SUS desde 2015 pode eliminar o vírus em quase 100% dos casos. A detecção e tratamento precoce da doença é, por isso, de importância absoluta para evitar danos ao fígado e a outros órgãos (IBRAFIG, 2021). Em apoio fundamental a campanha do Instituto está, inclusive, o Dr. Harvey J. Alter (um dos descobridores do vírus da Hepatite C e Prêmio Nobel de Medicina 2020), além de ONGs, sociedades médicas e personalidades do mundo das artes (IBRAFIG, 2021).

2.2 Cirrose

A cirrose consiste no estágio final de várias doenças hepáticas crônicas e acontece em virtude de dano hepático intenso, alteração estrutural do fígado e formação de nódulos regenerativos envoltos por tecido inativo ou fibrose, levando a hipertensão portal e insuficiência hepática (GEONG; KANG; LEE, 2019). Diversos tipos de células, citocinas e miRNAs estão envolvidos na iniciação e progressão da fibrose e cirrose hepáticas. A ativação de células estelares hepáticas (HSCs) também é um crucial na fibrose, assim como a defenestração e capilarização de células endoteliais sinusoidais hepáticas, que são os principais fatores contribuintes para a disfunção hepática na cirrose (ZHOU; ZHANG; QIAO, 2014). As células Kupffer, localizados nas paredes forro dos sinusoides do fígado que fazem parte do sistema reticuloendotelial, destroem hepatócitos e estimulam a ativação de HSCs (KMIEĆ, 2001).

Para a patogênese da cirrose hepática, contribuem diretamente os repetidos ciclos de apoptose e regeneração de hepatócitos. Além disso, no nível molecular, diversas citocinas estão envolvidas na mediação de vias de sinalização que regulam a ativação de HSCs e fibrogênese (ZHOU; ZHANG; QIAO, 2014). É essencial destacar que a hipertensão portal e disfunção hepática da cirrose resultam em inúmeras muitas complicações, incluindo ascites, varizes, encefalopatia hepática, carcinoma hepatocelular, síndrome hepatopulmonar e distúrbio de coagulação, comprometendo a qualidade de vida e sobrevivência dos pacientes acometidos pela doença (NUSRAT et al., 2014).

2.2.1 Epidemiologia

A etiologia da cirrose varia geograficamente e tem como causas mais comuns nos países ocidentais o alcoolismo, o vírus da hepatite C e DHGNA (NAVEAU; PERLEMUTER; BALIAN, 2005); na região Ásia-Pacífico, por outro lado, a hepatite B crônica é a principal causa da cirrose hepática (LV et al., 2013). A doença, no entanto, tem muitas outras causas que incluem doenças hereditárias, como hemocromatose e doença de Wilson, e também cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, hepatites autoimunes e cirrose criptogênica (ZHOU; ZHANG; QIAO, 2014). Como

explicitado anteriormente, nas últimas décadas, a DHGNA se tornou uma das principais causa da doença hepática crônica em países ocidentais, como no Estados Unidos, com uma prevalência de até 30% na população em geral (LAZO et al., 2011).

Dentre as complicações consequentes da cirrose hepática, a ascite é uma das mais comuns, associada a uma taxa de mortalidade por ano de 20%. Em um mês, as infecções causam 30% de mortalidade; outros 30% em um ano (RAHIMI; ROCKEY, 2012). Os diagnósticos mais frequentes da doença consistem na presença de peritonite bacteriana espontânea, infecções do trato urinário, pneumonia e infecções de pele (TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014). Varizes esofágicas acometem de 30 a 70% dos pacientes com cirrose; o risco de sangramento é de cerca de 12% ao ano e pode ser fatal (taxa de mortalidade de pelo menos 20% em 6 semanas) (MOHAMMED; ABDU; MUDAWI, 2016; ROMCEA et al., 2013). Outra complicação importante é o desenvolvimento da encefalopatia hepática, que é um sinal gravíssimo da cirrose, já que a taxa de mortalidade associada a doença é de até 64% em um ano (BAJAJ et al., 2017; GEONG; KANG; LEE, 2019).

2.2.2 Diagnóstico

Além de ser uma doença silenciosa, a maioria dos pacientes permanece assintomática até que ocorra o desenvolvimento da fase descompensada da cirrose. Na maioria dos casos, a suspeita clínica se deve ao achado incidental de estigmas de doença hepática crônica no exame físico, alterações no hepatograma, e, por vezes, quando há descompensação da cirrose durante procedimento cirúrgico de laparotomia ou laparoscopia indicada por outra razão (FUKUI et al., 2016). Ao atingir a fase descompensada da doença, os sintomas variam de distensão abdominal por ascite e hepatomegalia, esplenomegalia, hematêmese e melena por hemorragia gastrointestinal, alteração do estado mental na encefalopatia hepática, hipoxemia (em caso de hidrotórax) ou síndrome hepatopulmonar e/ou icterícia, que são sintomas e sinais de doença hepática (TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014).

É válido afastar a etiologia da doença através de investigação do histórico do paciente em busca de doenças que predisponem a cirrose, como a presença de síndrome metabólica e doenças autoimunes. É possível examinar os fatores de risco por meio de histórico detalhado com foco no perfil de consumo de álcool do paciente,

além de fatores associados à infecção por hepatite B e C, uso de hepatotóxicos e/ou medicamentos fitoterápicos, histórico familiar de doenças com predisposição genética, como a hemocromatose e a doença de Wilson, mencionadas anteriormente (TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014). O exame físico pode mostrar flapping, ascite, circulação colateral abdominal, spiders (aranhas vasculares), eritema palmar, contratura de Dupuytren, ginecomastia, hepatomegalia, splenomegalia, atrofia testicular e icterícia (SCHUPPAN; AFDHAL, 2008).

O diagnóstico laboratorial consiste em um perfil hepático completo com contagem de plaquetas, tempo de protrombina, transaminases, bilirrubina, fosfatase alcalina, gama-glutamil-transferase (GGT) e albumina (AHMED, 2015). A alteração da transaminase glutâmica oxaloacética sérica (TGO) e da transaminase glutâmico pirúvica (TGP) indicam danos hepatocelulares e costumam ser elevados quando no quadro da cirrose, embora também possam ser encontrados dentro dos valores normais (GIANNINI; TESTA; SAVARINO, 2005). A elevação da fosfatase alcalina e GGT sugere colangite biliar primária ou colangite esclerosante primária quando outras doenças obstrutivas do trato biliar foram previamente descartadas; a elevação isolada do GGT, no entanto, sugere indução enzimática ativa por certas drogas (MCLERNON et al., 2014).

Um indicador essencial para avaliar a função hepática são os valores da bilirrubina que, com a progressão da doença, aumentam progressivamente; no estado compensado da cirrose, geralmente os valores estão normais (MCLERNON et al., 2014). A albumina, que é produzida exclusivamente pelo fígado, é um marcador que indica disfunção da síntese hepática, já que o órgão sintetiza diversos fatores de coagulação que intervêm no caminho extrínseco da coagulação; o tempo de protrombina prolongado reflete uma alteração da síntese hepática (WALAYAT et al., 2017). Outro achado comum em pacientes cirróticos é a anemia, que é causada por deficiência de ácido fólico, intoxicação por álcool, perda crônica de sangue e/ou hiperesplenismo e outros fatores (MARKS, 2013).

A trombocitopenia com uma contagem de menos de 150.000 plaquetas por 3mm é resultado da destruição das plaquetas consequente da hipertensão portal com hiperesplenismo (QAMAR; GRACE, 2009) e também está presente no carcinoma hepatocelular, um câncer primário do fígado que geralmente se desenvolve no cenário de cirrose. Este câncer tem fundamental papel no desenvolvimento de células

estreladas hepáticas, macrófagos hepáticos (Células de Kupffer), células endoteliais, matriz extracelular e uma variedade de células do sistema imunológico interagem e estão interligadas. Um fator-chave desta interligação são as plaquetas, cujo papel no câncer ganhou evidências crescentes nos últimos anos (PAVLOVIC et al., 2019).

Com intuito de identificar pacientes de alto risco para a doença, são utilizados modelos de prognósticos. Dentre esses escores, o Child-Pugh e o Modelo para Doença Hepática Terminal, do inglês Model for end-stage liver disease (MELD) têm sido amplamente utilizados para prever os resultados de pacientes cirróticos (PENG; QI; GUO, 2016). O escore Child-Pugh prevê o risco operacional em pacientes submetidos à cirurgia de shunt portossistêmico para hemorragia variceal. Sua versão primária incluía ascites, encefalopatia hepática, estado nutricional, bilirrubina total e albumina (PUGH et al., 1973). Atualmente, o tempo de protrombina está incluído e o estado nutricional foi removido (PENG; QI; GUO, 2016).

Quadro 2 - Classificação de Child-Turcotte-Pugh da gravidade da Cirrose

Dados Clínicos e Laboratoriais	Pontos*		
	1	2	3
Encefalopatia (grau)	Ausente	Discreta a moderada (1-2 pontos)	Grave (3-4 pontos)
Ascite	Ausente	Discreta a moderada (controlada com diuréticos)	Grave (controlada com diuréticos)
Bilirubinas (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumina (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
Tempo de Protrombina	< 4	4-6	> 6
Segundos prolongados	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3
INR			

Grau obtido com a soma dos pontos para cada parâmetro (total de pontos)

Grau A = 5 a 6 pontos (cirrose compensada)

Grau B = 7 a 9 pontos (dano funcional significativo) Grau

C = 10 a 15 pontos (cirrose descompensada)

Fonte: adaptado de CHILD C.G., TURCOTTE J.G., 1964

A escala MELD foi criada inicialmente para prever a sobrevivência de pacientes submetidos a Anastomose Portossistêmica Intra-hepática Transjugular (TIPS) (MALINCHOC et al., 2000). A versão atual do escore incorporou apenas 3 variáveis objetivas, incluindo bilirrubina total, creatinina e INR (PENG; QI; GUO, 2016). A escala MELD avalia a gravidade da doença hepática crônica e também é utilizada para

priorizar a alocação dos pacientes para transplantes hepáticos. É calculado através da fórmula $MELD = 3,78[\ln \text{bilirrubina sérica (mg/dL)}] + 11,2[\ln \text{INR}] + 9,57[\ln \text{creatinina sérica (mg/dL)}] + 6,43$.

Ainda para o diagnóstico da cirrose hepática, exames de imagens são essenciais. A ultrassonografia abdominal com Doppler é o método diagnóstico mais utilizado por não ser invasivo, devido ao seu baixo custo e fácil acesso. Possui sensibilidade de 91,1% e especificidade de 93,5% para o diagnóstico de cirrose hepática avalia a macroscópica do fígado, o fluxo sanguíneo da veia porta e das veias hepáticas, detecta ascite e, com o Doppler, pode ajudar a descobrir sinais de hipertensão portal (KELLY et al., 2018; PROCOPET; BERZIGOTTI, 2017). Outro método que permite medir a dureza e rigidez do tecido de acordo com a velocidade de propagação das ondas sonoras é a elastografia hepática. Por meio do exame, é possível estimar o grau de fibrose em seus diferentes estágios com correlação de 83% com a biópsia. Nos estágios 2 (F2) e 3 (F3) da fibrose, a sensibilidade é de 84,7% e 78,3%, com especificidade de 92% e 81% respectivamente. Já no estágio F4 (fibrose avançada) atinge sensibilidade de 91,2%, com especificidade de 80% (SONG; LEE; KIM, 2018; SRINIVASA BABU et al., 2016).

A biópsia hepática é o padrão-ouro para diagnosticar cirrose. A sensibilidade e especificidade do procedimento variam de 80 a 100%. No entanto, é uma técnica invasiva com alto custo e com risco de complicações que incluem dor, hemorragia leve, peritonite, sepse e/ou perfuração de órgãos que atingem mortalidade aproximada de 1 a cada 10.000 procedimentos (THAMPANITCHAWONG; PIRATVISUTH, 1999). A biópsia hepática, que pode ser feita através de abordagem percutânea, laparoscópica, cirúrgica ou transjugular (para pessoas com distúrbios de coagulação), então, deve ser reservada apenas para casos em que os achados clínicos, laboratoriais e radiológicos não levem a um diagnóstico (SONG; LEE; KIM, 2018).

2.3 Doença Hepática Alcolólica

O consumo excessivo de álcool é um problema de saúde global com enormes impactos sociais, econômicos e clínicos. Anualmente, mais de três milhões de mortes

estão relacionadas ao abuso da substância que, ao longo de décadas, prejudica quase todos os órgãos do corpo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). O fígado, em especial, sustenta o primeiro e o maior grau de lesão do tecido porque é o principal órgão metabolizador do etanol (LIEBER, 2000). A doença hepática alcoólica (DHA), uma das consequências do consumo exagerado do álcool, compreende um espectro clínico-histológico que inclui fígado gorduroso, hepatite alcoólica (HA) e cirrose com suas complicações. A maioria dos pacientes é diagnosticada em estágios avançados e os dados sobre a prevalência e o perfil os pacientes com doença precoce são limitados.

O diagnóstico da DHA requer uma demonstração do uso crônico e elevado de álcool, além da exclusão de outras causas de doença hepática (SINGAL et al., 2018). A doença hepática alcoólica se desenvolve em apenas cerca de 10-20% dos indivíduos que têm uso elevado crônico de álcool — estabelecido por uma dose diária $\geq 30\text{g}$ para homens e 20g para mulheres —, no entanto, fatores ambientais e genéticos também podem ter um importante papel no desenvolver doença (ANGULO, 2002; RATZIU et al., 2010).

A DHA é uma das indicações mais comuns para transplante hepático, apesar de ainda ser um tema controverso por motivos médicos e éticos, já que a doença é vista com “auto-infiligida”. Um dos principais argumentos éticos contra o transplante em casos de DHA é a probabilidade de recaída do paciente, ainda assim, a doença continua a ser uma indicação comum para a o transplante hepático desde que alcançado o período de 6 anos de abstinência (MARRONI et al., 2018).

2.3.1 Fatores agravantes da doença

2.3.1.1 Padrão de ingestão de álcool

Os principais fatores que determinam a progressão da doença hepática são o tipo de bebida consumida, a quantidade de substância consumida e o padrão de ingestão (por exemplo, fora da hora da refeição ou compulsões) (OSNA; DONOHUE; KHARBANDA, 2017). A ingestão do álcool é considerada elevada quando o indivíduo excede a dose diária de 30g (homem) e 20g (mulher) (ANGULO, 2002; RATZIU et al., 2010).

2.3.1.2 Sexo

A quantidade diária de ingestão de álcool estabelecida é menor para mulheres porque elas são mais suscetíveis a danos hepáticos relacionados a substância do que os homens. Estudos mostram que a concentração de álcool no sangue em mulheres é maior do que em homens que ingerem a mesma quantidade de álcool, em virtude de uma menor proporção de água corporal em mulheres em comparação com homens de igual peso (MUMENTHALER et al., 1999), além do componente de gordura corporal e menor atividade gástrica de álcool desidrogenase (FREZZA et al., 1990). Existem, também, relatos de que as mulheres possuem uma capacidade menor para oxidar etanol no intestino, um processo chamado “metabolismo de primeira passagem” (FREZZA et al., 1990).

2.3.1.3 Obesidade

A obesidade é um dos fatores de risco ambiental mais importantes na determinação de ocorrência de cirrose em indivíduos com consumo elevado de álcool (HART et al., 2010). Estudos de base populacional indicam uma correlação significativa entre o risco de danos hepáticos graves e o consumo de álcool em pessoas com alto índice de massa corporal (RUHL; EVERHART, 2005). Ambos o alcoolismo e a obesidade estão associados à indução do citocromo P4502E1 (CYP2E1), que pode levar ao aumento da formação de espécies reativas de oxigênio, peroxidação lipídica e lesão celular (CLOUSTON; POWELL, 2002; DE LA MAZA et al., 2000). Outro estudo direcionado a alcoolistas mostrou que a produção da citocina proinflamatória interleucina-1beta por monócitos estimulados está correlacionada com circunferência abdominal excessiva (BUNOUT et al., 1996). Entende-se, então, que a produção de citocinas proinflamatórias pode levar a uma resposta inflamatória e danos peroxidais a membrana celular (CLOUSTON; POWELL, 2002; RUHL; EVERHART, 2005).

2.3.1.4 Infecções Virais

As infecções pelos vírus das hepatites B e C são importantes agravantes em pacientes com consumo elevado de álcool e levam a uma rápida progressão das

lesões hepáticas, com desenvolvimento mais frequente de cirrose e suas complicações (POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997). Apesar desses mecanismos que levam a rápida progressão da doença ainda não serem completamente compreendidos (OSNA; DONOHUE; KHARBANDA, 2017), estudos relatam que indivíduos portadores do HCV com consumo elevado de álcool têm prevalência maior para o desenvolvimento de cirrose (27,2%) quando comparados com os 16,9% dos casos de infecção pelo HCV sem consumo elevado de álcool ou portadores apenas da ALD (KHAN; YATSUHASHI, 2000; OSNA; DONOHUE; KHARBANDA, 2017).

De acordo com Otani et al. (2005), os mecanismos que levam a potencialização da patogênese da infecção por HCV são múltiplos. As proteínas HCV, por exemplo, induzem o estresse oxidativo ligando-se às membranas externas das mitocôndrias, estimulando o transporte de elétrons e aumentando a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) celular, como o superóxido. Aliado ao esgotamento induzido pelo etanol da glutathione antioxidante e a supressão induzida pelo EROs da atividade proteasome, a viabilidade celular é comprometida (OSNA et al., 2008), causando apoptose de hepatócitos (GANESAN et al., 2016). Induzido pelo etanol, o estresse oxidativo nas células hepáticas aceleram o aparecimento da morte celular (OSNA; DONOHUE; KHARBANDA, 2017, p. 201).

No tocante ao HIV, Ganesan et al. (2019) entendem que o metabolismo do álcool, retardando a degradação dos componentes do HIV por lisossomos e proteassomas, causa acúmulo de padrões do vírus em hepatócitos que induzem estresse oxidativo e morte celular apoptótica. A liberação desses corpos apoptóticos infectados pelo HIV por células hepáticas não parenchímicas promove a ativação de inflamassoma em macrófagos, além da ativação genética pró-fibrosa em células estelares hepáticas, contribuindo assim para a progressão da doença hepática (GANESAN et al., 2019).

2.3.1.5 Fator genético

Tanto influências genéticas quanto epigenéticas regem a iniciação e progressão da DHA. Ambos os genes da enzima álcool desidrogenase (ADH) e aldeído desidrogenase ALDH podem influenciar o metabolismo do álcool e,

consequentemente, o risco de alcoolismo (OSNA; DONOHUE; KHARBANDA, 2017). Estudos de associação pangemônica identificaram marcadores genéticos específicos (polimorfismos de nucleotídeos) em genes que codificam enzimas metabolizantes de álcool, citocinas e enzimas antioxidantes que estão relacionadas à progressão da DHA (STICKEL; HAMPE, 2012). Recentemente, um alelo da patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3), uma enzima degradadora de triglicerídeo, foi identificado como um fator de risco independente para cirrose alcoólica (ANSTEE; SETH; DAY, 2016; OSNA; DONOHUE; KHARBANDA, 2017; PIRAZZI et al., 2014).

2.3.1.6 Outros fatores

O acúmulo de ferro, um achado comum na doença hepática alcoólica avançada, também tem sido associado à fibrose hepática na DHA e ao aumento da mortalidade na cirrose alcoólica (NAHON et al., 2008); o tabagismo é comum entre pacientes alcoolistas e pode afetar negativamente certas funções hepáticas, exacerbando os efeitos do álcool na indução de DHA grave (KLATSKY; ARMSTRONG, 1992; YUAN et al., 1996); gordura dietética é um modificador macronutriente e dietético para a DHA. Em roedores, a gordura saturada dietética parece proteger contra danos hepáticos induzidos pelo álcool, enquanto a gordura insaturada, que é enriquecida com ácido linoleico, supostamente promove tal dano (KIRPICH et al., 2016). Existem ainda alguns outros fatores, como raça e idade, porém, ainda não há convergência quanto aos motivos que levam a modificação da doença (OSNA; DONOHUE; KHARBANDA, 2017).

2.3.2 Patogênese da doença

O etanol é oxidado principalmente em hepatócitos. A enzima álcool desidrogenase, uma enzima importante no citosol, e o aldeído desidrogenase 2, que está localizado nas mitocôndrias, catalisam oxidações sequenciais que convertem etanol em acetato, produzindo duas moléculas equivalentes de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina reduzida (NADH). O citocromo P450 2E1 (CYP2E1) é um grande oxiredutase indutivo no retículo endoplasmático que oxida o etanol na

presença de oxigênio molecular (O_2) ao acetaldeído, e converte o fosfato NAD reduzido (NADPH) à sua forma oxidada, gerando água. A catalase peroxissômica é uma pequena via hepática de oxidação de etanol que usa peróxido de hidrogênio (H_2O_2) para oxidar etanol ao acetaldeído e à água (OSNA; DONOHUE; KHARBANDA, 2017; ZAKHARI; LI, 2007).

Ambas as enzimas ocorrem de várias formas que são codificadas por diferentes genes. É importante observar que existem variantes (alelos) de alguns desses genes que codificam enzimas com características diferentes e que possuem diferentes distribuições étnicas. Até o presente momento, pesquisadores estudaram principalmente variantes de codificação nos genes ADH1B, ADH1C e ALDH2, que estão associados a propriedades cinéticas alteradas das enzimas resultantes. Certos alelos de ADH1B e ADH1C, por exemplo, codificam enzimas ADH particularmente ativas, resultando em uma conversão mais rápida de álcool para acetaldeído; esses alelos têm um efeito protetor sobre o risco de alcoolismo. Uma variante do gene ALDH2 codifica uma enzima ALDH essencialmente inativa, resultando em acúmulo de acetaldeído e um efeito protetor. Tem ficado cada vez mais evidente que variantes não codificadoras tanto nos genes ADH quanto em ALDH também podem influenciar o metabolismo do álcool e, conseqüentemente, o risco de alcoolismo; a natureza específica e os efeitos dessas variantes ainda precisam de estudos mais aprofundados (EDENBERG, 2007).

Outro fator importante a se considerar é que a doença hepática alcóolica está associada ao supercrescimento bacteriano e a uma baixa proporção de bacteroidaceae e bactérias probióticas, como os *Lactobacillus*. As etiologias incluem uma pequena dismotilidade intestinal e alterações no pool do ácido biliar (DUNN; SHAH, 2016; KAKIYAMA et al., 2013). Pacientes com consumo abusivo crônico de álcool portadores ou não da DHA têm o que se pode chamar de "intestino permeável" — evidenciado por um nível mais alto de endotoxinas plasmáticas quando comparado aos sujeitos-controle (ELAMIN et al., 2013).

2.3.3 Diagnóstico

Os transtornos decorrentes do uso excessivo de álcool são bastante conhecidos e descritos com detalhes na literatura. As conseqüências do abuso da

substância trazem problemas de ordem psíquica, como ansiedade, depressão e outros transtornos; orgânica, como as cardiopatias, neuropatias, doença hepática e outras doenças, além de sérios problemas socioeconômicos (COHEN; KAPLAN, 1979). O diagnóstico é seguido de várias etapas, não necessariamente na ordem exposta abaixo.

Diversos sinais no exame físico para a doença hepática alcoólica refletem o estágio de cirrose, como a hipertensão portal e suas complicações e a má nutrição — com vários graus até a sarcopenia —, por isso é necessário se ater a outros indicadores. Dentre estes sinais, é possível encontrar a Contratura Dupuytren, eritema palmar, icterícia; esplenomegalia, ascites e encefalopatia hepática, que são sinais da hipertensão portal, além de tremores, taquicardia, agitação e convulsões, ligados a abstinência alcoólica (BASRA; BASRA; PARUPUDI, 2011). É importante destacar que características da Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) também podem estar presentes nesses pacientes mesmo na ausência de infecção (MICHELENA et al., 2015; SINGAL et al., 2018).

Parte deste diagnóstico também inclui questionários desenvolvidos de forma padronizada a fim de detectar transtornos consequentes do uso excessivo de álcool. O questionário CAGE (MAYFIELD; MCLEOD; HALL, 1974), validado no Brasil desde 1983, é formado por quatro perguntas entendidas como decisivas na entrevista ao paciente: a) você já pensou em largar a bebida?; b) você já ficou aborrecido quando outras pessoas criticaram o seu hábito de beber?; c) você já se sentiu mal ou culpado pelo fato de beber? e d) você já bebeu pela manhã para ficar mais calmo ou se livrar de uma ressaca? Duas respostas afirmativas já sugerem uma indicação positiva de dependência de álcool (PAZ FILHO et al., 2001). O teste CAGE é bastante eficaz na identificação de pacientes ambulatoriais dependentes de álcool, uma vez que é um instrumento, econômico e de fácil aplicabilidade (AMARAL; MALBERGIER, 2004).

Em virtude da baixa confiabilidade do histórico de consumo de álcool de um paciente, entre uma base alcoólica e uma base não alcoólica para esteatohepatite clínica e histológica é de grande dificuldade (DUNN; SHAH, 2016). Por isso, para identificar um paciente com componente para doença hepática alcoólica é indispensável analisar o índice ALD/NAFLD (ANI), que utiliza a média de volume corpuscular (MCV), a relação aspartato aminotransferase (AST)/alanina aminotransferase (ALT), o índice de massa corporal (IMC) e o sexo do indivíduo

(DUNN; SHAH, 2016). Este modelo foi utilizado e validado em pacientes hospitalizados, ambulatoriais, além de pré-transplantes, e é um modelo que se compara favoravelmente aos biomarcadores tradicionais e propostos. A hepatite alcoólica aguda deve ser distinguida da cirrose alcoólica descompensada ou da fase aguda da doença hepática crônica; existe um teste respiratório de biosensor baseado em trimetilamina e pentana desenvolvido para o diagnóstico da hepatite alcoólica (DUNN; SHAH, 2016; HANOUNEH et al., 2014).

As características clínicas da HA em indivíduos sintomáticos incluem a icterícia progressiva, que é a principal característica de apresentação, além de febre, anorexia, perda de peso, fadiga, fraqueza generalizada e náuseas e vômitos. Os pacientes também podem desenvolver complicações relacionadas à hipertensão portal, como ascites e hemorragia varicosa ainda que não haja cirrose subjacente (DUGUM; MCCULLOUGH, 2016). Indivíduos diagnosticados com hepatite alcoólica e/ou cirrose alcoólica subjacente também podem apresentar sinais de encefalopatia hepática e são propensos a desenvolver síndrome hepato-renal e infecções bacterianas (LUCEY; MATHURIN; MORGAN, 2009).

Como o consumo de álcool autorrelatado é impreciso na grande maioria das vezes, o uso de biomarcadores da substância pode ser útil para diagnosticar este consumo. Dos testes bioquímicos, o volume corpuscular médio, aminotransferases e gamaglutamiltransferase são testes sensíveis, no entanto não têm especificidade em pacientes com cirrose (SINGAL et al., 2013). Outro fator importante é a identificação do aumento das aminotranferases séricas (tipicamente < 300 IU/L e raramente > 500 IU/L), com aspartato aminotransferase (AST) $>$ alanina aminotransferase (ALT) e muitas vezes $> 2:1$, o que é raramente visto em outras formas de doença hepática (COHEN; KAPLAN, 1979; MARRONI et al., 2018; WILLIAMS; HOOFNAGLE, 1988).

Diversos sistemas de escores foram desenvolvidos para prever os graus de severidade da hepatite alcoólica. O Maddrey DF, também conhecido como Maddrey Score, foi o primeiro deles e é, ainda hoje, o mais utilizado em escala global (SINGAL et al., 2018). O cálculo do escore, que é utilizado para identificar pacientes com sobrevida curta, compreende em DF: $[4,6 \times \text{tempo de protrombina (TP) paciente} - \text{TP controle (em segundos)}] + \text{bilirrubina total (BT)}$ (MADDREY et al., 1978). Sem tratamento, pacientes com DF ≥ 32 compõem taxa de mortalidade de 50 a 65% dentro de um mês. Pacientes com DF menor do que 32 apresentam sobrevida em um curto

prazo entre 90 e 100% (CARITHERS et al., 1989; MARRONI et al., 2018; PHILLIPS et al., 2006).

Exames de imagens abdominais (ultrassom, tomografia e ressonância magnética) em pacientes com HA podem sugerir mudanças gordurosas no fígado, o que evidencia a cirrose alcoólica subjacente ou ascites. É possível que a hepatite alcóolica seja erroneamente diagnosticada quando se seguem apenas parâmetros clínicos e laboratoriais, por isso a biópsia hepática deve ser realizada (ALTAMIRANO et al., 2014). Os achados histológicos de biópsias realizadas em pacientes com hepatite alcóolica trazem esteatose (normalmente micro ou macrovascular, apesar da possibilidade de degeneração hialina), balonismo hepatocelular, corpos Mallory-Denk; infiltrado de neutrófilos ou linfócitos, colestase e proliferação de ductos biliares e fibrose com distribuição perivenular, perisinusoidal e/ou pericelular (ISHAK; ZIMMERMAN; RAY, 1991; LEFKOWITCH, 2005; MARRONI et al., 2018).

O uso de álcool constitui um enorme fardo econômico e populacional ao redor do mundo. Apesar do conhecido efeito hepatotóxico do uso de álcool, o campo carece de disponibilidade de farmacoterapias seguras eficazes para o gerenciamento de pacientes com ALD (SINGAL et al., 2018). Em consenso, estudos mostram que a abstinência prolongada é a estratégia mais eficaz para prevenir a doença (CRABB et al., 2020). Para pacientes internados com ALD, as medidas gerais incluem o manejo hospitalar de complicações da doença hepática e o manejo da síndrome de abstinência de álcool; a vigilância para infecções, terapia antibiótica eficaz precoce e suplementação nutricional também são medidas essenciais nestes casos (SINGAL et al., 2018). Em casos mais graves, o transplante hepático é uma opção de tratamento definitivo em pacientes com cirrose alcoólica avançada e também pode ser considerado em pacientes selecionados com casos de hepatite alcóolica que não respondem à terapia médica.

O Instituto Nacional sobre Abuso de Álcool e Alcoolismo (NIAAA) disponibiliza em seu website um guia para ajudar médicos a avaliar o uso de álcool, fornecer intervenção breve, informações importantes sobre farmacoterapia e encaminhamento casos mais graves para tratamento (CRABB et al., 2020; NIAAA, 2021). Ainda assim, a necessidade clínica de desenvolver terapias mais eficazes e seguras para pacientes com ALD e outras doenças causadas pelo Transtorno por Uso de Álcool (AUD) é urgente (SINGAL et al., 2018).

No ano de 2013, a Organização Mundial da Saúde incluiu o consumo de álcool no Plano de Ação Global para Prevenção e Controle de Doenças Crônicas Não Transmissíveis de 2013 a 2020 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013) como um dos nove principais fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis. O documento estabeleceu, assim, a redução do consumo abusivo de álcool em 10% até 2025 como uma das metas (CISA, 2021). As estratégias para alcançar a meta proposta incluem cinco passos: a) fortalecer restrições à disponibilidade de álcool em comércios, através da promulgação de leis, políticas e programas, com intuito de prevenir o fácil acesso de jovens e outros grupos de risco à substância; b) avançar e implementar medidas mais rigorosas que combatam a direção de veículos automotores sob efeitos do álcool; c) facilitar o acesso ao diagnóstico, intervenções breves e tratamento, através de ações de profissionais e serviços da saúde para indivíduos que precisam de suporte e suas famílias; d) aplicar proibições ou restrições à publicidade, patrocínio e promoção de bebidas alcoólicas em meios digitais, a fim de impactar no consumo nocivo e na maior proteção de crianças, adolescentes e abstêmios em relação à pressão para beberem) aumentar os preços do álcool por meio de impostos e políticas de preços (CISA, 2021).

No Brasil, a evolução dessa meta foi relatada a partir de três indicadores importantes para análise de seu cumprimento: o consumo total de álcool per capita, a prevalência do Beber Pesado Episódico (BPE) e os prejuízos causados por este consumo (morbidades e mortalidades). Apesar de estar um pouco acima da média global de consumo, que é de 6,2 L, é menor que a média de 7,6 L das Américas. O percentual de brasileiros que engajam em consumo abusivo de álcool permaneceu estável entre 2010 e 2019: 17,8% para a população geral adulta.

2.4 Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é definida como o acúmulo de gordura no fígado, principalmente na forma de triglicérides, excedendo 5% do peso do órgão, havendo um predomínio da esteatose macrovesicular (RATZIU et al., 2010). Para sua caracterização devem ser excluídos o consumo excessivo de álcool — estabelecido por uma dose diária $\geq 30\text{g}$ para homens e 20g para mulheres —, hepatite (viral B, C e autoimune), hemocromatose, doença celíaca, doença de

Wilson, doença de Wolman (deficiência de lipase de ácido lisossomal), hipotireoidismo, hipopituitarismo, inanição, nutrição parenteral, uso de drogas (esteroides, hidrocarbonetos clorados, agentes quimioterápicos, nitrofurantoína, metotrexato, antiinflamatórios não-esteróides, anti-depressivos), além de exposição a produtos químicos e causas raras de esteatose (MARCHESINI; PETTA; DALLE GRAVE, 2016; RAMACHANDRAN; KAKAR, 2009; RATZIU et al., 2010). Essa doença engloba um espectro variável de doenças hepáticas que pode ir desde pacientes que permanecem com uma esteatose estabilizada (EH) aos que evoluem para uma esteatose hepática não alcóolica (EHNA), fibrose (FB), cirrose e até hepatocarcinoma (WHITE; KANWAL; EL-SERAG, 2012).

A causa mais comum de doença hepática crônica nos países ocidentais é a DHGNA, que atinge aproximadamente 20% a 30% dos adultos nesta população — destes, 10-20% apresentaram esteato-hepatite que poderá evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. A prevalência da DHGNA aumenta para 70% a 90% entre pessoas obesas ou com diabetes melitus (DM2), nos quais há risco para o desenvolvimento de fibrose avançada e cirrose (ANGULO, 2002; DE ALWIS; DAY, 2008; MARCHESINI et al., 2008). Ressalta-se que a doença tem sido a terceira causa de transplante de fígado nos Estados Unidos (VERNON; BARANOVA; YOUNOSSI, 2011; VIZUETE et al., 2017).

2.4.1 Patogênese da doença

A DHGNA é considerada uma manifestação hepática da síndrome metabólica; foi definida, em 2002, no terceiro relatório do Third Report of the National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III, como a presença de 3 a 5 fatores de risco para doença cardiovascular, como obesidade central (entendida como circunferência abdominal maior que 102 cm para homens, e 88 cm para mulheres), triglicérides maior ou igual a 150 mg/dL, colesterol HDL menor que 40 mg/dL para homens e menor que 50 mg/dL para mulheres, pressão arterial sistólica maior ou igual a 135mmHg ou pressão arterial diastólica maior que 85 mmHg, glicemia de jejum maior ou igual a 110 mg/dL (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III), 2002).

Dentre os principais fatores envolvidos na sua patogênese, destacam-se a resistência insulínica, o estresse oxidativo, o aumento da citocina e a queda da adiponectina — fortemente associada a comorbidades metabólicas (AHMED, 2015). Watt MJ et al (2019) descrevem as mudanças induzidas por DHGNA a secreção de proteínas do fígado, lipídios, outros metabólitos e miRNAs, e como essas moléculas alteram o metabolismo no fígado, músculo, tecido adiposo e pâncreas para induzir resistência à insulina. A informação limitada que indica que as vesículas extracelulares, e em particular os exossomos, podem ser um mecanismo importante para comunicação entre tecidos na fisiologia normal e na promoção da desregulação metabólica na DHGNA.

2.4.2 Diagnóstico

Não há um quadro clínico definido para o diagnóstico da DHGNA. Em geral, são encontradas transaminases elevadas ou US abdominais que demonstram que o paciente possui esteatose. O diagnóstico da DHGNA deve ser baseado conforme os requisitos de demonstração de esteatose hepática por imagem ou biópsia, exclusão de consumo significativo de álcool e as outras causas supracitadas (TARGHER et al., 2016; VIZUETE et al., 2017). Na maioria dos casos, o diagnóstico da esteatose hepática é suscitado quando pacientes são submetidos à avaliação ultrassonográfica e as alterações laboratoriais são suficientes enquanto diagnóstico. O diagnóstico da EHNA, no entanto, requer mais recursos e precisa ser realizado através de escore ou fibroscam, ressaltando que a biópsia do fígado é o padrão-ouro para este diagnóstico (SHETH; GORDON; CHOPRA, 1997). Os pacientes obesos e com DM2 têm maior chance de desenvolver esteatohepatite e fibrose hepática (GRECO et al., 2008) e a EHNA deve ser suspeitada em todo caso de cirrose de causa indeterminada (criptogênica), uma vez que representa, atualmente, a principal causa de cirrose criptogênica (CALDWELL et al., 2009).

Ressalta-se que a exposição aos produtos químicos também parece ser um fator de risco independente para a EHNA. Cotrim e colaboradores (2004) mostraram que a EHNA é mais frequente em trabalhadores expostos aos produtos químicos em comparação aos não expostos, inclusive, foi mais frequente nos mais jovens, e tinham achados histopatológicos de FB e colestatas (COTRIM et al., 2004).

No que se refere às determinações laboratoriais, deve-se realizar o hemograma completo, incluindo plaquetas, o perfil hepático (AST, ALT, GGT, proteínas totais e frações, tempo de protrombina, bilirrubinas total, direta e indireta), colesterol total e frações, perfil lipídico, glicemia, hemoglobina glicosilada e insulina sérica, marcadores virais, ferritina e saturação de transferrina, PCR e Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA IR) (GRECO et al., 2008).

Na DHGNA, níveis aumentados de aminotransferases, especialmente alaninotransferase e gamaglutamil transpeptidase são frequentes. A elevação mantida de AST sugere o diagnóstico de EHNA e a razão AST/ALT está menor na maioria dos casos, exceto nas formas mais avançadas. As bilirrubinas séricas estão geralmente dentro dos limites da normalidade. A queda da albumina e plaquetopenia sugere presença de doença avançada e cirrose. É comum o encontro de intolerância à glicose ou resistência à insulina medida entre os pacientes com DHGNA, todavia, a resistência insulínica nem sempre é detectável no simples exame de jejum (CALDWELL et al., 2009). Além disso, ressalta-se que o ferro tem sido amplamente implicado na patogênese da DHGNA, sendo as relações entre a concentração sérica de ferritina e a DHGNA observadas na maioria dos estudos, embora a ferritina sérica seja uma medida imprecisa da carga de ferro (BRITTON; SUBRAMANIAM; CRAWFORD, 2016).

A diferenciação entre DHGNA e EHNA apenas seria possível pela biópsia hepática (BH), no entanto, dada a elevada prevalência da doença, o alto custo e os riscos do procedimento de BH, métodos não invasivos têm sido buscados para a avaliação desses pacientes. Entre os métodos bioquímicos diretos estão a citoqueratina (CK-18) e entre os indiretos estão os marcadores bioquímicos de FB: AST, ALT, plaquetas, INR e albumina (OLIVEIRA; PARISE; EL BACHA, 2013).

Angulo e colaboradores (2007), que usaram quatro testes (BARD, FIB4, APRI e NAFLD fibrosis) na avaliação dos pacientes para diagnóstico de FB avançada, demonstraram que o NAFLD score foi o mais efetivo no estudo de FB quando comparado aos outros testes utilizados (ANGULO et al., 2013). Demir (2011) comparou três testes (BARD, FIB4 e NAFLD) na avaliação de diagnóstico de FB de pacientes com DHGNA e demonstrou que a efetividade do score NAFLD e FIB4 foi superior ao do BARD. Recentemente foi demonstrado que esses testes não invasivos

podem ser utilizados na avaliação prognóstica de EHNA, predizendo óbito ou descompensação hepática (MCPHERSON et al., 2013).

Como explicitado anteriormente, a biopsia hepática é o padrão ouro para se graduar o DHGNA e, inclusive, para dar o diagnóstico de EHNA. A presença de esteatose hepatocelular macrovacuolar é o fator definidor da DHGNA. Nos adultos localiza-se, principalmente, na zona 3. Existe escore chamado de NAFLD activity score (NAS), que é baseado em 14 aspectos histológicos encontrados nas biopsias de pacientes com esteatose; quatro destes são avaliados de forma semi-quantitativa: esteatose (0-3), inflamação lobular (0-2), balonização hepatocelular (0-2) e FB (0-4); outros nove aspectos foram registrados como presentes (1) ou ausentes (0), estes são: esteatose microvesicular, microgranulomas, macrolipogranulomas, inflamação portal, corpos acidofílicos, macrófagos pigmentados, megamitocondria, corpúsculo de Mallory e núcleos glicogênicos (KLEINER et al., 2005) e excluem a DHGNA (sensibilidade = 92,5%). Valores acima de 36 predizem DHGNA (especificidade = 92,4%) (LEE et al., 2007; SAADEH et al., 2002).

A US é a modalidade de imagem mais frequentemente indicada no diagnóstico e avaliação da esteatose hepática por tratar-se de um método não invasivo, amplamente disponível e de baixo custo. Os principais achados ultrassonográficos que caracterizam o fígado esteatótico são a atenuação do feixe sonoro, o contraste da densidade rim/fígado, o apagamento vascular e a dificuldade de visualização do diafragma (MEHTA et al., 2008). É utilizada a classificação em graus de acordo com a visualização da intensidade da ecogenicidade hepática, sendo descrita em graus de 0 a 3. O zero representa ecogenicidade normal; o grau 1 representa esteatose leve, o grau 2 representa esteatose moderada e o grau 3 a esteatose grave com visualização prejudicada ou ausente dos vasos intra-hepáticos, entretanto não definido se o paciente tem DHGNA ou EHNA (SAADEH et al., 2002). A ressonância magnética, quando utiliza método que exclui água corporal, é considerada o melhor método de quantificação de gordura, mesmo em pacientes com pouca quantidade, especialmente a ressonância magnética com espectroscopia de próton (^1H -MRS) (PERMUTT et al., 2012).

Escore para rastreio de esteatose foram criados com o objetivo de identificar pacientes com alta probabilidade de possuírem gordura hepática sem a necessidade de exames de imagem, FLI, que utiliza como parâmetros os valores de triglicérides,

índice de massa corpórea (IMC), GGT e CA. O FLI dá resultados entre 0 e 100 e resultados abaixo de 30 podem ser usados para excluir esteatose (sensibilidade = 87%), já resultados acima de 60 predizem a doença (especificidade = 86%) (BEDOGNI et al., 2006).

A DHGNA está associada a um risco aumentado de lesões e eventos cardiovasculares fatais e não fatais; esse risco é provavelmente maior na presença de doença hepática mais grave. Algumas incertezas, no entanto, permanecem: a EH está ou não ligada a eventos cardiovasculares? Estudos prospectivos controlados são necessários não somente para elucidar melhor esse questionamento, mas também estabelecer se a adição de DHGNA aos sistemas de pontuação de risco cardiovascular irá melhorar a predição de risco (TARGHER et al., 2016).

2.5 Mortalidade por doenças hepáticas

A literatura nacional traz alguns estudos sobre a mortalidade por doenças hepáticas no país. Melo e colaboradores (2017), por exemplo, mostraram que, em 1990, foram estimados 16.226 óbitos para a Cirrose, Doença Hepática Alcoólica e Carcinoma Hepatocelular (17,0/100 mil habitantes), enquanto em 2015 foram 28.337 (15,7/100 mil habitantes). Houve redução da mortalidade (por 100 mil habitantes) por cirrose (de 11,4 para 9,5) e estabilidade por câncer hepático (1,5 e 1,9) e transtornos devidos ao uso de álcool (4,1 e 4,3). As taxas de mortalidade padronizadas por idade (TMPI) foram 5,1 vezes maiores entre os homens, e os cinco Estados com maiores TMPI e anos de vida perdidos por morte prematura (YLL) foram da Região Nordeste: Sergipe, Ceará, Pernambuco, Paraíba e Alagoas (MELO et al., 2017).

Callado e colaboradores (2021) relatam que nos casos de mortalidade e internações, as CID's mais comuns foram a CID-K74 Fibrose e cirrose hepáticas e a CID- K70 Doença alcoólica do fígado; são as doenças hepáticas tóxicas representam o menor número de casos. Os autores (2021) mostram, também, que o número de casos de mortalidade por doenças do fígado entre 2008 e 2017, na Amazônia Ocidental, é maior no sexo masculino. Os resultados do estudo dos autores (2021) mostram que grande parte dos pacientes afetados tem idade superior a 50 anos e os menores de 20 anos, são os que menos vão ao óbito. No tocante a taxa de internação

relacionadas a essas doenças, os pacientes do sexo masculino com idade superior a 50 anos também estão em maior número (CALLADO et al., 2021).

No Brasil, o coeficiente de mortalidade geral é maior entre os homens em relação às mulheres, em todos os anos considerados. Contudo, ocorreu redução desse coeficiente entre 1980 e 2007 (último ano com informações disponibilizadas pelo SIM do Ministério da Saúde) para ambos os sexos. Essa redução para o sexo feminino foi de 13,2%, um pouco superior a redução no masculino (11,2%). Da mesma forma, a proporção de óbitos masculinos foi superior em todos os anos considerados, tendo apresentado ligeiro aumento, passando de 57,4% dos óbitos (SALA; MENDES, 2010).

2.5.1 Hepatites Virais

A epidemia viral de hepatite tem um grande impacto na população e sistemas de saúde, já que, de acordo com a OMS, ela é responsável por cerca de 1,4 milhão de mortes por ano, seja por infecção aguda, câncer de fígado relacionado à hepatite e cirrose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Desses óbitos, cerca de 47% são atribuíveis ao vírus da hepatite B, 48% ao vírus da hepatite C e o restante ao vírus da hepatite A e vírus da hepatite E (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Entre os anos de 2000 e 2018, foram identificados 1.189 óbitos associados a hepatite A, sendo 70,9% (843) como causa básica e 29,1% (346) como causa associada. A maior proporção dos óbitos por hepatite A como causa básica ocorreu na região Nordeste (35,1%). De acordo com o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais (2020), a hepatite B é a segunda maior causa de óbitos entre as hepatites virais. De 2000 a 2018, foram registrados 15.912 óbitos relacionados a infecção pelo vírus B; destes, 54,5% a tiveram como causa básica (BRASIL, 2020). Os óbitos por hepatite C são a maior causa de morte entre as hepatites virais e vem aumentando ao longo dos anos em todas as regiões do Brasil; do ano 2000 até o ano de 2018 foram identificados 57.023 óbitos associados à hepatite C — destes, 53,3% (30.397) tiveram essa etiologia como causa básica (BRASIL, 2020). Ainda de acordo com o documento, de 2000 a 2018 foram identificados 740 óbitos associados à hepatite D, dos quais 504 (68,1%) tiveram essa etiologia como causa básica (BRASIL, 2020).

2.5.2 DHGNA

A prevalência global da DHGNA é de 25,24% (IC 95%: 22,10-28,65) com maior prevalência no Oriente Médio e América do Sul e menor na África. As comorbidades metabólicas associadas a DHGNA incluem obesidade (51,34%; IC 95% 41,38-61,20), diabetes tipo II (22,51%; IC 95%: 17,92-27,89), hiperlipidemia (69,16%; IC 95%: 49,91-83,46%), hipertensão (39,34%; IC 95%: 33,15-45,88) e síndrome metabólica (42,54%; IC 95%: 30,06-56,05). A proporção de progressão da fibrose e a taxa média anual de progressão em EHNA foram de 40,76% (IC 95%: 34,69-47,13) e 0,09 (IC 95%: 0,06-0,12). A incidência de carcinoma hepatocelular entre pacientes com DHGNA é de 0,44 a cada 1.000 pessoas-ano (intervalo de 0,29-0,66). A mortalidade específica do fígado e a mortalidade geral entre DHGNA e EHNA foi de 0,77 a cada 1.000 (intervalo de 0,33-1,77) e 11,77 a cada 1.000 pessoas-anos (intervalo de 7,10-19,53) e 15,44 a cada 1.000 (intervalo de 11,72-20,34) e 25,56 a cada 1.000 pessoas-anos (intervalo de 6,29-103,80), respectivamente (YOUNOSSI et al., 2016).

É importante frisar que, à medida que a epidemia global de obesidade alimenta as condições metabólicas, a carga clínica e econômica da DHGNA continuará crescendo cada vez mais (YOUNOSSI et al., 2016). Levando em consideração que a obesidade aumenta a morbidade e mortalidade quando associada à DHGNA (POLYZOS; KOUNTOURAS; MANTZOROS, 2017), por isso, do ponto de vista terapêutico, a perda de peso é considerada o principal fator na prevenção e tratamento da obesidade e da DHGNA (POLYZOS; KOUNTOURAS; MANTZOROS, 2017). Neste sentido, uma estratégia eficaz na indução e manutenção da perda de peso em pacientes elegíveis ao procedimento é a cirurgia bariátrica (ABESO, 2016).

2.5.3 DHA

A Organização Mundial da Saúde atribui em maior proporção doenças relacionadas ao álcool aos homens, sendo grande parte causas de mortes entre eles. No Brasil, a maior prevalência do consumo excessivo de álcool é na população adulta masculina, quase três vezes maior que na população feminina (GARCIA; FREITAS, 2015). Com relação às morbidades e mortalidades no período de 2010 a 2019, as interações relacionadas ao consumo de álcool mantiveram-se estáveis: cerca de 3%

do total de internações por todas as causas no período. Em termos de mortalidades atribuíveis ao álcool, mensuradas de 2010 a 2018, observou-se tendência de redução para homens e mulheres (CISA, 2021).

As doenças hepáticas alcoólicas são responsáveis por 40% da mortalidade por cirrose hepática, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade passíveis de prevenção (NADER; DE MATTOS; BASTOS, 2014). As mortes relacionadas ao álcool abrangem muito mais condições para as quais o álcool é uma causa necessária ou componente já que, globalmente, a mortalidade atribuível ao uso de álcool é por doenças cardiovasculares, lesões (especialmente lesões não intencionais), doenças gastrointestinais (principalmente a CA) e cânceres (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). O uso nocivo de álcool está associado a mais de 200 tipos de agravos, tanto doenças como lesões. Entre 2010 e 2017, os principais foram acidente de trânsito, cirrose hepática, violência interpessoal, transtornos mentais e comportamentais devido ao uso de álcool, além de doença cardíaca hipertensiva (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

2.5.4 Cirrose

Para os casos de cirrose e câncer hepáticos e transtornos devidos ao uso do álcool, a taxa de mortalidade nos homens foi de 27,5/100 mil habitantes, já para as mulheres foi de 5,4/100 mil habitantes, o que demonstra uma taxa 5,1 vezes maior na população masculina. Em relação a doenças hepáticas, Sala e Mendes (2010) mostraram uma grande diferença no coeficiente em relação a mortalidade por doenças do aparelho digestivo. As principais doenças que causaram os óbitos na população masculina, principalmente com idade superior a 30 anos, foram as doenças alcoólicas do fígado, fibrose e a cirrose hepática (SALA; MENDES, 2010).

2.6 Estudos Ecológicos

Compreendem estudos cuja unidade de análise é uma população ou um grupo de pessoas geralmente pertencente a uma área geográfica definida. Os estudos ecológicos proporcionam uma avaliação de como os contextos sociais e ambientais podem afetar a saúde de grupos populacionais e têm como objetivos gerar e testar

hipóteses etiológicas, além de avaliar a efetividade de intervenções na população. Normalmente são estudos de custo baixo e rápida execução, haja vista utilizar bases de dados referentes a grandes populações já disponíveis. Segundo Medronho (2005), em uma análise ecológica, todas as variáveis são medidas agrupadas.

A utilidade dos estudos ecológicos está ligada a sua utilização quando não é possível medir de forma precisa exposições para grandes números de indivíduos, em virtude dos recursos e tempo disponíveis; para conduzir investigações iniciais sobre a ocorrência de um agravo ou doença numa população; detectar áreas com maior ocorrência da doença ou agravo; gerar hipóteses sobre fatores de risco coletivos que expliquem essa ocorrência; para mensurar um efeito ecológico; detectar padrões de incidência, mortalidade e morbidade de doenças e avaliar a efetividade de intervenções na população para prevenir doenças ou promover saúde. O método também é utilizado quando estudos de nível individual não conseguem estimar os efeitos de uma exposição e quando há pouca variação na área de estudo (MEDRONHO, 2005).

Ainda assim, compreendendo que nenhum modelo de estudo é absoluto quando para explicar a realidade e os fenômenos que nela ocorrem, todas as abordagens metodológicas possuem limitações. Neste método, as limitações incluem a impossibilidade de associar exposição e doença a nível individual, já que existe uma grande dificuldade de controlar os efeitos de potenciais fatores de equívoco. Os dados desses estudos reproduzem níveis de exposição média ao invés de valores individuais reais. Além disso, esses dados são originários de fontes diversas, o que pode expressar qualidade variável da informação (MEDRONHO, 2005).

No estudo de série temporal (histórica), a análise é focada numa sequência de dados obtidos em intervalos de tempo regulares durante determinado período. Através de programas e métodos estatísticos, uma curva no gráfico da série histórica, ou seja, a trajetória de um processo, é gerada. A partir disso, a análise da série temporal modela o fenômeno estudado para descrever o comportamento da série, fazer estimativas futuras e gerar hipóteses. As tendências resultantes podem ser crescentes, decrescentes ou estacionárias, com tendências diferentes em trechos sequenciais. Dessa forma, modelos estatísticos determinam o nível de significância da tendência gerada (MEDRONHO, 2005).

Os tipos de desenho do estudo são classificados em método de mensuração da exposição, que são divididos em exploratórios e analíticos; e método de agrupamento, que são desenhos de múltiplos grupos, de séries temporais ou desenhos mistos (MEDRONHO, 2005).

Os desenhos de múltiplos grupos incluem o a) estudo exploratório, quando as taxas de doença ou de outros agravos à saúde entre diversas regiões durante o mesmo período são comparadas entre si, e o b) estudo analítico, que avalia a associação entre o nível de exposição médio e a taxa de doença entre diferentes grupos. Este é o estudo ecológico mais comum (MEDRONHO, 2005).

Nos desenhos de séries temporais, o a) o estudo exploratório avalia a evolução das taxas de doença ao longo do tempo em uma população geograficamente definida e pode ser utilizado para prever tendências futuras da doença ou avaliar o impacto de uma intervenção populacional. Normalmente, é utilizado para avaliar tendência de mortalidade em determinado período. O b) estudo analítico, por outro lado, avalia a associação entre as mudanças no tempo do nível médio de uma exposição e das taxas de doença em uma população geograficamente definida (MEDRONHO, 2005).

Nos desenhos mistos, como explicitado pelo nome, o a) estudo exploratório combina características básicas dos estudos exploratórios de múltiplos grupos e de séries temporais, por isso é possível avaliar a evolução temporal das taxas de uma doença em diferentes grupos populacionais. Já o b) estudo analítico avalia a associação entre as mudanças de tempo do nível de exposição média e das taxas de doença entre diferentes grupos populacionais (MEDRONHO, 2005).

2.7 O programa de regressão Joinpoint

Desenvolvido pelo National Cancer Institute, EUA, para fins não comerciais, o Joinpoint Regression Program versão é um software empregado para estimar tendências futuras de séries temporais em estudos epidemiológicos tendo como base o cálculo da variação anual percentual (APC). O software assume o modelo de um número mínimo de pontos de intercessão (joinpoints) onde ocorrem mudanças significativas, assim, é possível testar se uma aparente mudança na tendência é estatisticamente relevante. O programa inicia-se com o número mínimo de joinpoints

(por exemplo, 0 joinpoints, que é uma linha reta) e testa se mais joinpoints devem ser adicionados ao modelo (até o número máximo) usando o Teste de Permutação (PT) de Monte Carlo (KIM et al., 2000). O software também permite a exibição de um gráfico para cada modelo joinpoint, a partir do modelo com o número mínimo de joinpoints para o modelo com um número máximo de joinpoints. Além disso, outra abordagem para a escolha do número de joinpoints é o Critério de informação Bayesiana (BIC), que encontra o modelo com melhor ajuste, diferentemente do PT, por não dar preferência a um número mínimo de joinpoints (MARTINEZ-BENEITO; GARCÍA-DONATO; SALMERÓN, 2011; TIWARI et al., 2005).

2.8 Geoprocessamento e Sistemas de Informações Geográficas (SIG)

O uso do geoprocessamento na área de saúde é recente, principalmente no Brasil. A digitação sistemática de dados, somada à oferta de programas de fácil manuseio e equipamentos de baixo custo e alta capacidade de memória, possibilitaram a difusão do geoprocessamento no final da década de 1980 e início da década seguinte. Essa disseminação abarcou a área de saúde e aumentou o número de usuários desses sistemas para o mapeamento digital, organização de dados espaciais e produção de mapas temáticos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Os Sistemas de Informações Geográficas (SIG) têm sido apontados como instrumentos de integração de dados ambientais e sociais com dados de saúde, possibilitando uma melhor caracterização e quantificação da exposição, seus possíveis determinantes e os agravos à saúde. Esses sistemas computacionais com módulos internos permitem a inserção de dados geográficos ou gráficos com bancos de dados tabulares (ou não-gráficos, também chamados de atributos). Os SIGs podem agrupar uma grande quantidade de dados gráficos e não-gráficos oriundos de fontes diferentes para manipulação das informações geradas espacialmente representadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Grande parte dos métodos espaço-temporais para vigilância de doenças presumem uma área de estudo formada por sub-regiões menores e não sobrepostas; nestas áreas, os casos da doença investigada estão sendo contados e monitorados. Na análise retrospectiva, por exemplo, os dados são fixos e os métodos são utilizados para determinar se um surto ocorreu durante o período do estudo ou para caracterizar

as tendências espaço-temporais da doença ao longo do período estudado (ROBERTSON et al., 2010).

Segundo o Ministério da Saúde (2007), os programas que rodam os Sistemas de Informações Geográficas passam por constante aperfeiçoamento, para que sua usabilidade seja cada vez mais acessível aos seus usuários, através de facilidade da interface, geração de bancos de dados geográficos, além da possibilidade de instalação de aplicativos ou plug-ins externos que possam auxiliar.

2.9 Sistema de Informação sobre Mortalidade

Criado pelo DATASUS/Ministério da Saúde em 1975 e implementado em 1979, o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) é um sistema de vigilância epidemiológica de cobertura nacional objetivado em colher dados acerca dos óbitos do país de forma constante para oferecer informações sobre mortalidade para todas as instâncias do sistema de saúde. A partir do SIM, padronizou-se um modelo único de Declaração de Óbito (DO) para todo o país, o que fez possível uniformizar a forma de registrar as informações sobre ocorrências dos óbitos, além de comparar dados entre as regiões do país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001). A importância do Sistema de Informação sobre Mortalidade está intrinsecamente ligada a elaboração de indicadores demográficos e de saúde a fim de se obter o perfil de mortalidade da população para que sejam possíveis políticas de saúde pública que contemplem toda a população de forma eficiente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Através do Ministério da Saúde, as DOs são disponibilizados, mas são as secretarias municipais da saúde que distribuem as DOs para as unidades notificadoras, buscam as DOs nessas unidades e são responsáveis pela revisão, completude e correção de campos inconsistentes da DO (por meio de contato com as unidades notificadoras). Além disso, as secretarias também são responsáveis pela codificação dos diagnósticos baseado no CID-10 e pela alimentação do banco de dados do SIM. Uma vez recolhidos e conferidos, os dados são enviados às secretarias estaduais da saúde. Estas, por sua vez, são responsáveis pela distribuição das DOs para os municípios, assim como o processamento das DOs enviadas pelas secretarias municipais para uma nova revisão. Uma vez consolidados, os dados são enviados

Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), gestor federal do Sistema de Informação sobre Mortalidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Através da Coordenadoria Geral de Informações e Análises Epidemiológicas (CGIAE), a Secretaria de Vigilância em Saúde disponibilizada a declarações de óbito para as secretarias estaduais de saúde. É a SVS que, quando necessário, modifica o modelo da DO, produz manuais de procedimentos do Sistema de Informação sobre Mortalidade e elabora o banco nacional sobre mortalidade através dos dados encaminhados pelas secretarias estaduais de saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001).

Apesar do registro do óbito ser obrigatório em cartórios de registro civil, ainda existe sub-registro, principalmente nos grupos etários de menores de um ano e de idosos; as Regiões Norte e Nordeste, geralmente em áreas de difícil acesso à assistência à saúde, têm maior incidência de sub-registros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006, 2011). No entanto, desde a implantação do SIM, as instâncias federal, estadual e municipal têm trabalhado para que a cobertura seja completa e a qualidade dos dados seja cada vez melhor através de investigação em diferentes fontes de informação (FRIAS et al., 2008; FRIAS; SZWARCOWALD; LIRA, 2014).

Segundo Mikkelsen e colaboradores (2015), o Brasil apresentou um índice alto no tocante a performance e continuidade da qualidade dos dados desde a década de 80. Almeida e colaboradores (2017) realizaram uma investigação em diversas fontes oficiais e não oficiais de informações sobre óbitos de residentes de diversos municípios do país e concluíram que a associação entre o nível de adequação das informações e a cobertura do registro de óbitos indicam que a aplicação de pesquisas de busca ativa é um método efetivo para capturar óbitos não informados ao Ministério da Saúde.

É importante observar, no entanto, que a qualidade das estatísticas sobre causas de morte é questionada, já que cerca de mil mortes com causas classificadas como códigos garbage (CG) são registradas anualmente no Sistema de Informação sobre Mortalidade. O CG é um conceito apresentando no primeiro estudo de Carga Global de Doença (GBD) para causas que não são as básicas do óbito ou são pouco específicas, o que dificulta na tomada de decisões quanto a prevenção. França (2019) exemplifica com a septicemia e insuficiência cardíaca, que podem ser consequência

de diferentes doenças e são classificadas no mais alto nível de gravidade para CG, levando em consideração o potencial impacto na orientação de políticas públicas para prevenir mortes prematuras.

O Estado de Sergipe, segundo Frias et al (2014), tem progredido quanto à adequação das informações de mortalidade entre os anos de 2008 e 2010 em relação aos anos de 1991 a 2001. Os autores destacam que cerca de 95% da população residente e de 83% dos municípios foram classificados como categoria I, que diz respeito as informações adequadas, e nenhum município foi classificado como categoria III, das informações deficientes (FRIAS; SZWARCOWALD; LIRA, 2014).

2.10 Revisão Integrativa

A revisão integrativa é um método importante para a prática baseada em evidências. São realizadas as seguintes etapas: elaboração da questão guia, pesquisa na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e revisão integrativa (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010; WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar o cenário das hepatites virais no estado de Sergipe e o impacto da cirurgia bariátrica na doença hepática gordurosa não alcoólica.

3.2 Específicos

Avaliar a mortalidade por hepatites virais no estado de Sergipe, no período de 1980 a 2019;

Descrever, mediante a literatura, sobre o impacto da cirurgia bariátrica na doença hepática gordurosa não alcoólica.

4 METODOLOGIA DO OBJETIVO 1

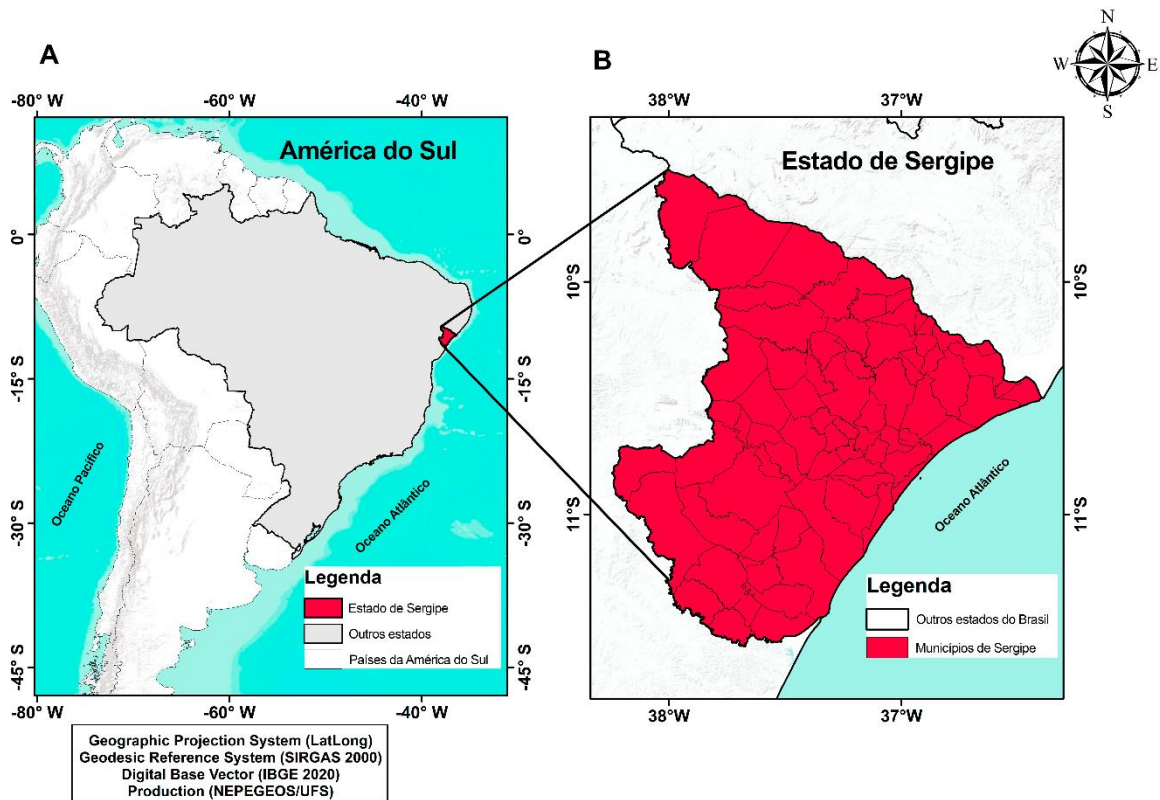
4.1 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo ecológico-exploratório e analítico, de séries temporais com técnicas de análise espacial, que incluiu todos os óbitos por hepatites virais registrados em Sergipe, entre 1980 e 2019.

4.2 População e área do estudo

As unidades de análise do estudo foram os 75 municípios do estado de Sergipe, distribuídos entre as regiões do Alto Sertão, Agreste Central, Médio Sertão, Baixo São Francisco, Leste Sergipano, Centro Sul, Grande Aracaju e Sul sergipano, localizado na região Nordeste do Brasil (Figura 1). Com população estimada de 2.338.474 pessoas em 2021, Sergipe está localizado na região Nordeste do país, com 21.938,184 km², Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,665 e, em 2019, PIB de R\$ 44,69 bilhões.

Figura 1 - Mapa da área do estudo: estado de Sergipe



Fonte: própria autora

A população do estudo consistiu em todos os óbitos cuja causa básica foi registrada na declaração de óbito como: hepatite A (B150, B159); hepatite B (B16.0–B16.2, B16.9, B17.0, B18.0, B18.1); hepatite C (B171, B18.2) e outras hepatites virais (B172, B178, B188, B189, B190, B199, B942), classificados de acordo com a 10ª edição da Classificação Internacional de Doenças, implantada no Brasil em 1996. No período anterior, o registro na declaração de óbito foi de hepatite por vírus (070), como consta na 9ª edição da Classificação Internacional de Doenças (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1979, 1993).

4.3 Fonte dos dados

Os dados de mortalidade foram levantados através do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), disponibilizados pelo Ministério da Saúde do Brasil. As

estimativas populacionais e a base cartográfica digital (extensão em *shapefile*), apresentada no sistema de latitude/longitude (SIRGAS 2000), foram obtidas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2021).

4.4 Variáveis e medidas

As taxas brutas (TxB) e ajustadas (TxA) de mortalidade foram calculadas com base nos referenciais populacionais dos censos (1980, 1991, 2000 e 2010) e estimativas intercensitárias do estado e dos municípios. Como referência de ajuste populacional para fins de comparações, foi utilizada a população mundial padrão, proposta por Segi (1960) e modificada por Doll et al (1966). Os dados também foram agrupados por sexo e grupos etários, de acordo com as fases da vida: crianças e adolescentes (0-19), adultos jovens (20- 44), adultos de meia-idade (45-64) e idosos (65+).

4.5 Análise de tendência temporal

As tendências temporais de mortalidade foram calculadas por meio da regressão linear segmentada. Admitiu-se o ano do óbito como variável independente e as taxas ajustadas de mortalidade por cada hepatite como variáveis dependentes.

A análise de tendência temporal assume um número mínimo de pontos de intercessão (joinpoints), nos quais ocorrem mudanças em uma curva de tendência. Assim, são calculadas as variações percentuais anuais (APC) de cada segmento da curva e a variação anual percentual média (AAPC) de toda a série temporal, considerando uma significância estatística de 5% ($p\text{-valor} < 0,05$) e 999 permutações de Monte Carlo.

As tendências foram classificadas em decrescentes, quando os valores de APC/AAPC foram negativos e os IC95% não incluíram o valor zero; crescentes quando os valores de APC/AAPC foram positivos e os IC95% não incluíram o valor zero; e estáveis quando não houve significância estatística independente dos valores

de APC/AAPC. Foi utilizado o software Joinpoint Regression Program, versão 4.9.0.0 (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2021).

4.6 Análise de aglomerados espaciais

Inicialmente, foi realizada a distribuição espacial das taxas de mortalidade por cada tipo de hepatite viral, e de acordo com o sexo, nos municípios do estado de Sergipe (QGIS DEVELOPMENT TEAM, 2021). Em seguida, para verificar se a distribuição espacial da mortalidade por hepatites virais ocorre de forma aleatória no espaço, foi utilizada a análise de autocorrelação espacial por meio do cálculo do Índice de Moran Global Univariado (INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS ESPACIAIS, 2021). Para tanto, foi elaborada uma matriz de proximidade espacial, obtida pelo critério de contiguidade, com nível de significância de 5%. Este índice varia de -1 a +1. Valores entre 0 e +1 indicam autocorrelação espacial positiva, valores entre -1 e 0 indicam autocorrelação espacial negativa e valores que cruzam zero indicam aleatoriedade espacial. Este índice fornece uma medida geral de agrupamento e é possível saber se existem diferenças significativas entre as áreas analisadas. No entanto, não indica a localização dos clusters (ASSUNÇÃO et al., 1998).

Finalmente, o Índice de Moran Local (Local Spatial Association Index - LISA) foi calculado para identificar áreas com dependência espacial e sua relação com os municípios circunvizinhos. A partir disso, foi estabelecido um diagrama de dispersão com os seguintes quadrantes espaciais: Q1 (alto/alto) e Q2 (baixo/baixo), que indicam municípios com valores semelhantes entre seus vizinhos e com associação espacial positiva; Q3 (alto/baixo) e Q4 (baixo/alto) indicam municípios com valores diferentes entre seus vizinhos, e que representam áreas de transição, sem associação espacial. Resultados significativos foram representados nos mapas de Moran (ANSELIN, 2010).

4.7 Considerações éticas

Este estudo envolveu pesquisa com seres humanos não identificados, a partir de dados secundários, e seguiu as instruções da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe, sob o número CAAE: 51298621.0.0000.5546. Os autores

possuem autorização para acesso ao banco de dados consolidados do Sistema de Informação sobre Mortalidade de Sergipe e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística pelos órgãos competentes. É importante ressaltar que, por se tratar de uma pesquisa com dados secundários de agregados, não foi necessário o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para esta pesquisa, os nomes e outras características individuais que possibilitarem a identificação permanecerão anônimos e somente os dados consolidados foram apresentados nos resultados e nas publicações.

4.8 Análise dos benefícios

Através das análises espaciais e temporais, este estudo mostra a realidade da mortalidade por Hepatites Virais em Sergipe. Dessa forma, acredita-se que os resultados possam trazer benefícios significativos para subsidiar o fortalecimento das ações de saúde pública no tocante ao planejamento de ações de vigilância e controle e prevenção das doenças.

4.9 Análise dos riscos

A pesquisa é considerada de riscos mínimos para os envolvidos no estudo, uma vez que são utilizados dados secundários, além da garantia do sigilo e anonimato dos sujeitos durante e após a pesquisa. Assim, os bancos de dados e resultados não permitem a identificação dos indivíduos.

4.10 Limitações

Estudos sobre mortalidade têm limitações próprias quando os dados secundários são analisados, principalmente no tocante à validade de identificação da causa básica de morte. Ainda assim, é importante frisar que os dados secundários são oficiais e oriundos do Ministério da Saúde – MS, por isso, mesmo com possíveis

subnotificações, são os dados à disposição para a criação de políticas públicas e assim devem ser levados em consideração.

5 RESULTADOS DO OBJETIVO 1

Nesta série temporal (1980 a 2019), foram registrados 368 óbitos decorrentes das hepatites virais no estado de Sergipe. Desse total, 65,21% (n = 240) eram do sexo masculino, e mais de dois terços foi relacionada ao vírus C (37,72%) e “outras hepatites virais” (32,06%) (Tabela 1). As maiores taxas de mortalidade entre homens foram por HCV (0,387 por 100.000 habitantes) e por outras hepatites (0,209). Entre mulheres, as maiores taxas de mortalidade foram por outras hepatites.

Tabela 1 - Taxa de mortalidade ajustada por idade, por hepatite viral, por 100.000 homens e mulheres. Sergipe, 1980-2019.

Variáveis	Taxa de mortalidade ajustada por idade por 100.000 habitantes				
	1980	2000	2019	TxA (1980-2019)	n (%)
Homens					
Hepatite A	0,278	0,313	0,000	0,079	28 (11,67)
Hepatite B	0,338	0,113	0,347	0,175	48 (20,00)
Hepatite C	0,000	0,225	0,527	0,387	98 (40,83)
Outros vírus	0,873	0,134	0,388	0,209	66 (27,50)
Mulheres					
Hepatite A	0,000	0,000	0,000	0,038	12 (9,38)
Hepatite B	0,000	0,000	0,086	0,077	25 (19,53)
Hepatite C	0,000	0,000	0,205	0,129	39 (30,47)
Outros vírus	0,235	0,183	0,119	0,146	52 (40,63)

ASR: Taxa ajustada por idade

Fonte: Dados da pesquisa

Entre os anos de 1980-1985, houve tendência crescente da mortalidade por hepatite A entre homens (APC: 27,87; p-valor = 0,003), seguido por uma tendência decrescente entre os anos 1985-2019 (APC-8,54; p-valor <0,001). Entre as mulheres, foi observada tendência decrescente em todo o período, com redução anual de – 2,92% (p-valor <0,001) (Tabela 2 e Figura 4). Ainda em relação ao sexo masculino, houve tendência crescente de mortalidade pelo HBV (APC: 1,56). Entre as mulheres, embora tenha sido observada tendência crescente nos óbitos por HBV entre 2000 e

2016 (APC: 6,47; p-valor = 0,006), a análise no período completo mostra tendência decrescente (AAPC: 19,56; p-valor <0,001).

Em relação à tendência de mortalidade por HCV em homens, foi observada tendência crescente entre 1980 e 2008 (APC: 17,41%; p-valor = 0,047), seguida por estabilidade nos anos seguintes (2008 a 2019; APC: -3,93; p-valor = 0,155). Entre as mulheres, foi observada estabilidade nos óbitos em toda a série (AAPC: -1,09; p-valor = 0,898). Além disso, identificamos tendência decrescente nos óbitos por outras hepatites em homens (AAPC: -3,14; p-valor = 0,006) e mulheres (AAPC: -2,15; p-valor = 0,012) durante o período do estudo.

Tabela 2 - Análise do Joinpoint das taxas ajustadas (TxA) de mortalidade por hepatite viral para todas as idades em homens e mulheres. Sergipe, 1980- 2019.

Variáveis	Periodo	APC (IC 95%)	Tendência	Valor-p	AAPC (IC 95%)	Tendência	Valor-p
Homens							
Hepatite A	1980-1985	27,87* (9,13; 49,84)	Crescente	0,003	-4,52* (-7,39; -1,57)	Decrescente	0,003
	1985-2019	-8,54* (-11,04; -5,97)	Decrescente	<0,001	-	-	-
Hepatite B	1980-2019	1,56* (0,41; 2,73)	Crescente	0,009	-	-	-
Hepatite C	1980-2008	17,41* (0,17; 37,57)	Crescente	0,047	10,95 (-0,61; 23,96)	Estável	0,066
	2008-2019	-3,93 (-9,16; 1,58)	Estável	0,155	-	-	-
Outras hepatitis virais	1980-1985	7,31 (-5,36; 21,67)	Estável	0,262	-3,14* (-5,27; -0,93)	Decrescente	0,006
	1985-2019	-4,59* (-6,43; -2,71)	Decrescente	<0,001	-	-	-
Mulheres							
Hepatite A	1980-2019	-2,92* (-4,14; -1,68)	Decrescente	<0,001	-	-	-
Hepatite B	1980-2000	-33,79* (-46,06; -18,71)	Decrescente	<0,001	-19,56* (-27,62; -10,61)	Decrescente	<0,001
	2000-2016	6,47* (1,92; 11,23)	Crescente	0,006	-	-	-
	2016-2019	-34,05* (-52,65; -8,14)	Decrescente	0,015	-	-	-
Hepatite C	1980-1995	-20,35 (-44,11; 13,53)	Estável	0,116	-1,09 (-16,44; 17,08)	Estável	0,898
	1995-2004	49,72 (-6,45; 139,62)	Estável	0,087	-	-	-
	2004-2019	-4,23 (-8,85; 0,62)	Estável	0,084	-	-	-
Outras hepatitis virais	1980-2019	-2,15* (-3,75; -0,51)	Decrescente	0,012	-	-	-

APC: Variação Percentual Anual; AAPC: Variação percentual anual média; IC: Intervalo de Confiança. *APC/AAPC: estatisticamente significativa. Fonte: Dados da pesquisa

A tendência temporal da taxa de mortalidade por hepatite A e por faixa etária evidenciou tendência decrescente entre homens de todas as faixas etárias. O declínio foi observado também na tendência temporal das taxas referentes às mulheres com idades entre 20 anos e > 65 anos (Tabela 3 e Figura 5). Por outro lado, a tendência temporal da taxa de mortalidade pelo vírus B e por faixa etária mostrou tendência crescente entre homens de 20 a 44 anos de idade. Enquanto para mulheres da mesma faixa etária, a tendência foi decrescente. Entre os indivíduos do sexo masculino com idade de 45 a 65 anos, a taxa de mortalidade foi estável. Já para mulheres neste mesmo grupo etário, a tendência foi decrescente. Entre idosos (>65 anos), os homens apresentaram tendência decrescente, enquanto para mulheres a curva foi estável.

Alternativamente, a taxa de mortalidade por HCV e faixa etária em homens mostrou tendência decrescente no grupo etário de 20 a 64 anos, enquanto nos outros grupos as tendências foram estáveis. Entre as mulheres, as tendências foram decrescentes em todas os grupos etários. Por fim, a tendência de mortalidade no grupo das outras hepatites mostrou-se decrescente em quase todas as faixas etárias e sexos no período analisado. Contudo, entre mulheres >65 anos, a tendência foi estável.

Tabela 3 - Análise da mortalidade por hepatites virais por idade e grupos etários de homens e mulheres. Sergipe, 1980-2019.

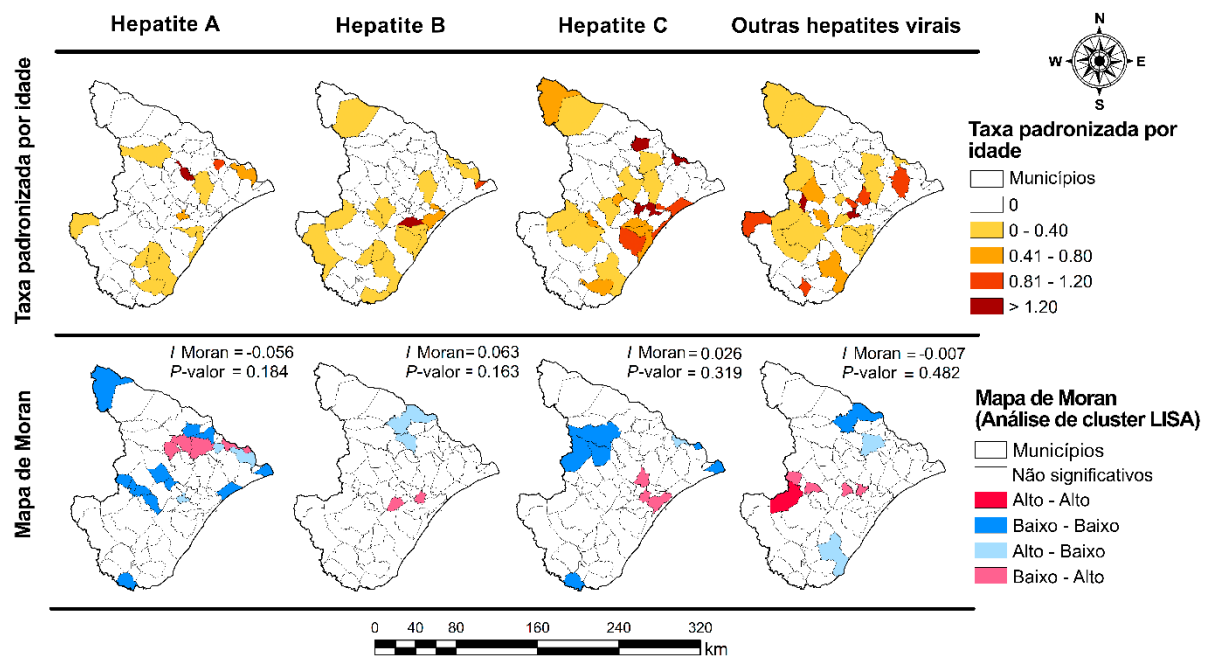
Variáveis	Período	APC/AAPC	IC 95%	Tendência	Valor-p
Homens					
0 - 19 anos					
Hepatite A	1980-2019	-5,40*	-6,68; -4,11	Decrescente	<0,001
Hepatite B	1980-2019	-	-	-	-
Hepatite C	1980-2019	-	-	-	-
Outros vírus	1980-2019	-4,18*	-5,94; -2,38	Decrescente	<0,001
20 - 44 anos					
Hepatite A	1980-2019	-8,77*	-11,05; -6,43	Decrescente	<0,001
Hepatite B	1980-2019	1,43*	0,36; 2,53	Crescente	0,001
Hepatite C	1980-2019	-1,52*	-1,57; -1,47	Decrescente	<0,001
Outros vírus	1980-2019	-3,42*	-4,32; -2,51	Decrescente	<0,001
45 - 64 anos					
Hepatite A	1980-2019	-5,05*	-6,95; -3,12	Decrescente	<0,001
Hepatite B	1980-2019	-0,89	-1,87; 0,08	Estável	0,077
Hepatite C	1980-2019	1,38	-1,79; 4,67	Estável	0,383
Outros vírus	1980-2019	-3,23*	-4,41; -2,04	Decrescente	<0,001
≥ 65 anos					
Hepatite A	1980-2019	-	-	-	-
Hepatite B	1980-2019	-1,13*	-1,63; -0,63	Decrescente	<0,001
Hepatite C	1980-2019	-0,26	-3,01; 2,55	Estável	0,849
Outros vírus	1980-2019	-2,62*	-2,67; -2,58	Decrescente	<0,001
Mulheres					
0 - 19 anos					
Hepatite A	1980-2019	-	-	-	-
Hepatite B	1980-2019	-	-	-	-
Hepatite C	1980-2019	-	-	-	-
Outros vírus	1980-2019	-0,28*	-0,41; -0,14	Decrescente	<0,001
20 - 44 anos					
Hepatite A	1980-2019	-2,69*	-2,77; -2,58	Decrescente	<0,001
Hepatite B	1980-2019	-2,44*	-2,6; -2,28	Decrescente	<0,001
Hepatite C	1980-2019	-2,66*	-2,64; -2,61	Decrescente	<0,001
Outros vírus	1980-2019	-4,00*	-4,45; -3,55	Decrescente	<0,001
45 - 64 anos					
Hepatite A	1980-2019	-2,79*	-2,83; -2,75	Decrescente	<0,001
Hepatite B	1980-2019	-4,15*	-4,22; -4,08	Decrescente	<0,001
Hepatite C	1980-2019	-1,11*	-2,09; -0,12	Decrescente	0,029
Outros vírus	1980-2019	-2,58*	-2,99; -2,17	Decrescente	<0,001
≥ 65 anos					
Hepatite A	1980-2019	-3,10*	-3,24; -2,97	Decrescente	<0,001
Hepatite B	1980-2019	0,49	-1,72; 2,74	Estável	0,665
Hepatite C	1980-2019	1,62*	0,32; 2,95	Decrescente	0,016
Outros vírus	1980-2019	0,92	-0,08; 1,94	Estável	0,07

Fonte: Dados da pesquisa

Os mapas de distribuição espacial dos óbitos por hepatites virais, mostram dispersão de municípios com registros de óbitos em todas as regiões do estado (Figure 2 e 3). Contudo, os municípios com as maiores taxas de mortalidade ($>1,2/100.000$ habitantes) por vírus B e C foram observados na região metropolitana do estado e alguns próximos à bacia do rio São Francisco.

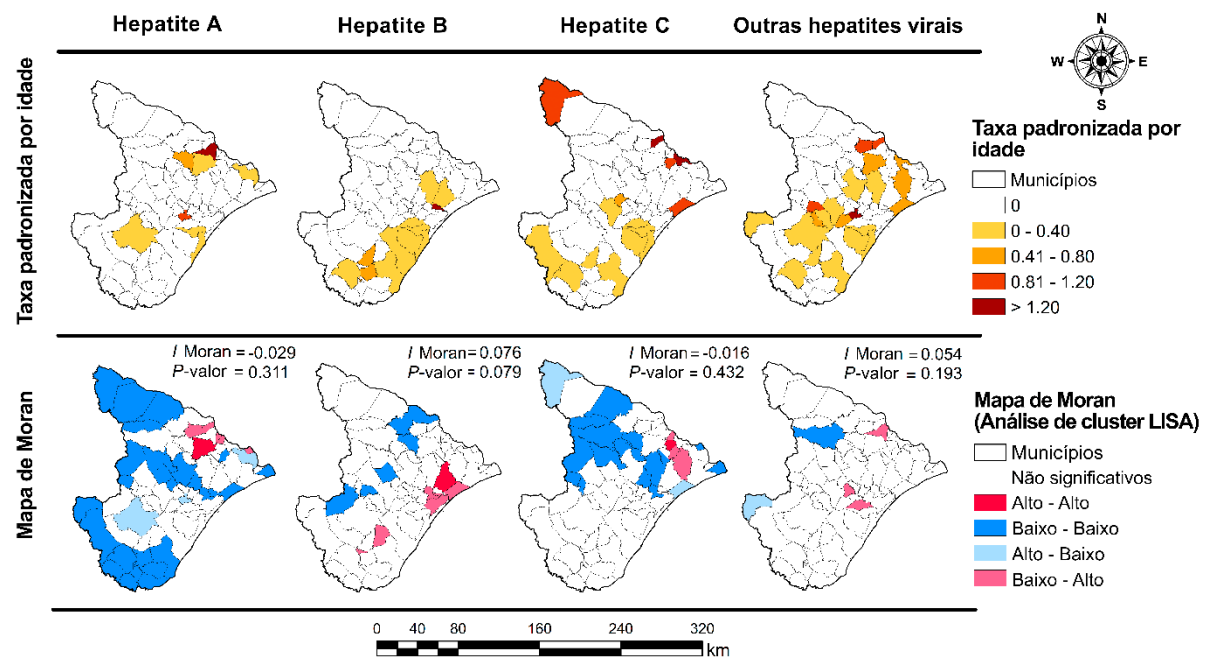
Além disso, para os homens (Figura 2), a análise mostrou cluster de alto risco para o grupo de “outras hepatites” no centro-sul sergipano (município de Simão Dias). Já para as mulheres (Figura 3), observou-se cluster de alto risco para Hepatite A no médio sertão sergipano (Aquidabã), para hepatite B no leste sergipano (Japaratuba) e para hepatite C no baixo São Francisco sergipano (Cedro de São João).

Figura 2 - Análise especial da mortalidade por hepatites virais entre homens. Sergipe, 1980 – 2019. (A) Distribuição da TxA; (B) Mapas Moran com análise de aglomerados LISA.



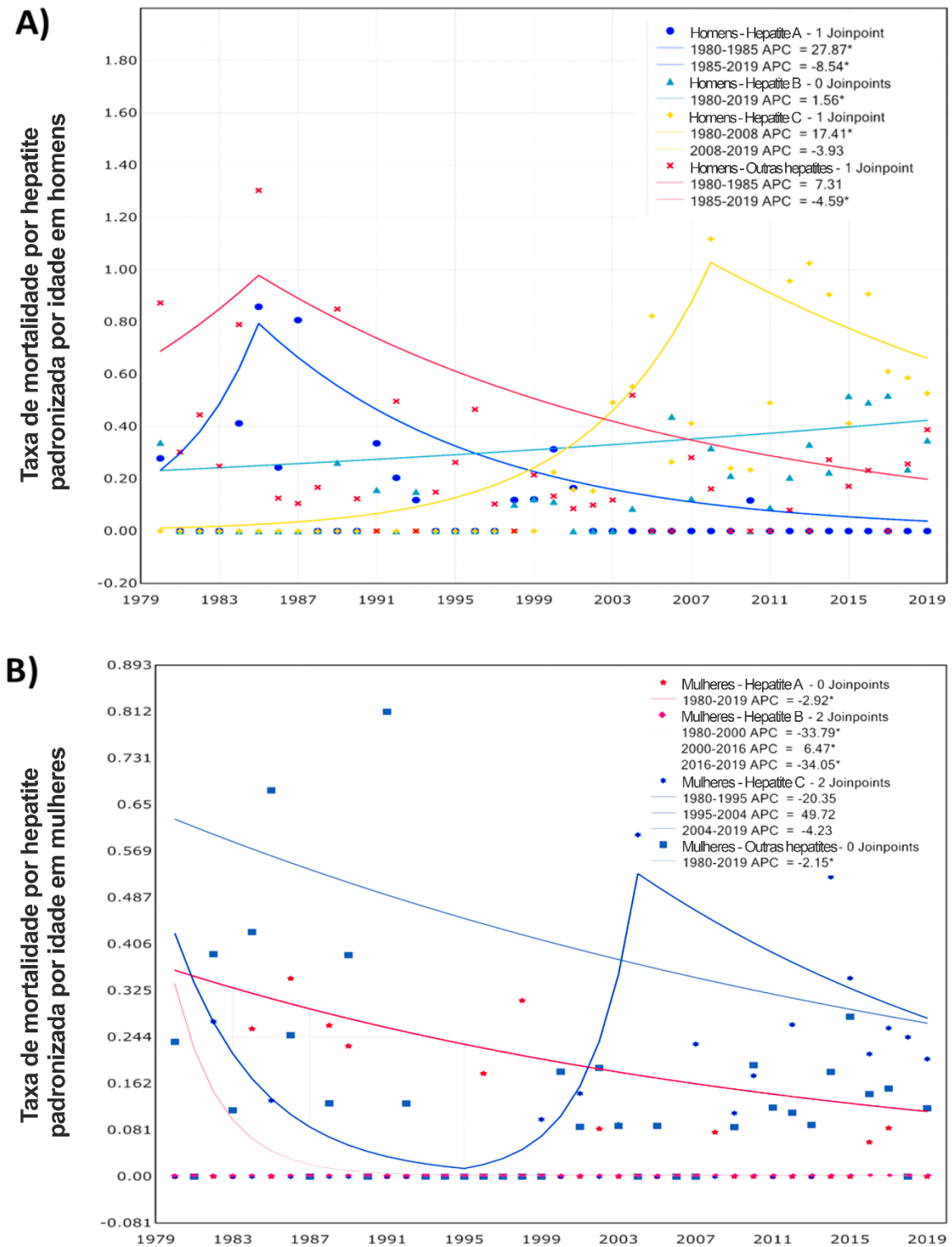
Fonte: Dados da pesquisa

Figura 3 - Análise especial da mortalidade por hepatites virais entre mulheres. Sergipe, 1980 – 2019. (A) Distribuição da TxM; (B) Mapas Moran com análise de aglomerados LISA.



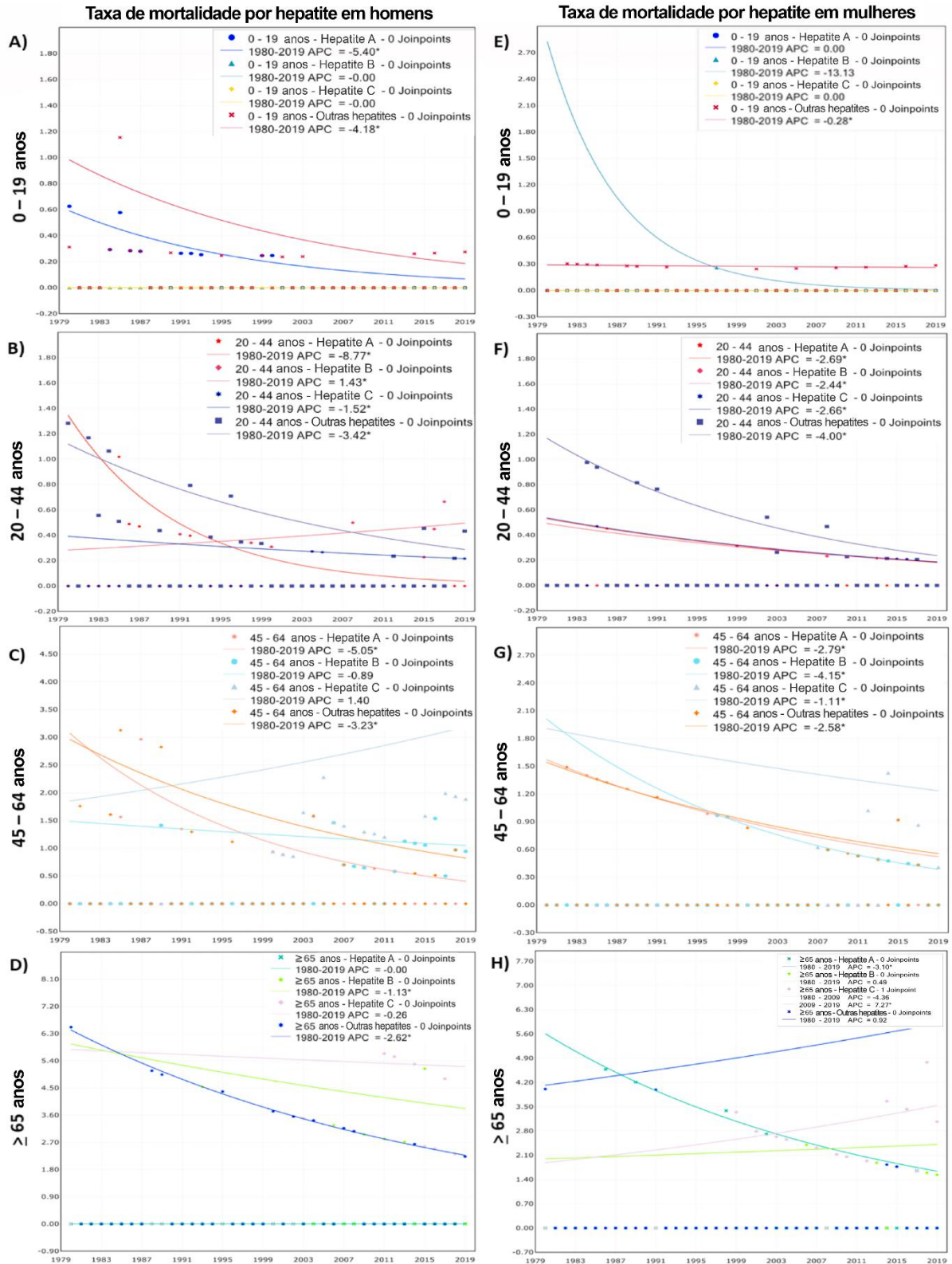
Fonte: Dados da pesquisa

Figura 4 - Tendências temporais da mortalidade por hepatites virais por taxa ajustada por idade (TxA) em homens (A) e mulheres (B). Sergipe, 1980-2019.



Fonte: Dados da pesquisa

Figura 5 - Tendências temporais da mortalidade por hepatites virais por taxa ajustada por idade (TxA) de acordo com grupo etário de homens A) 0 a 19 anos; B) 20 a 44 anos; C) 45 a 64 anos; D) Acima de 65 anos; e de mulheres E) 0 a 19 anos; F) 20 a 44 ano; G) 45 a 64 anos; H) Acima de 65 anos.



Fonte: Dados da pesquisa

6 DISCUSSÃO DO OBJETIVO 1

As hepatites virais, mesmo com os esforços internacionais, nacionais e locais, continuam sendo um grave problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento. Até o presente momento, este é o primeiro estudo que descreve as tendências de mortalidade por hepatites virais no estado de Sergipe por meio de análises de aglomerados espaciais e numa série temporal de 40 anos.

Apesar da tendência decrescente nas taxas de mortalidade pela maioria das hepatites, houve estabilidade nos óbitos causados pelo HCV e tendência crescente por HBV. Além do mais, os mapas de distribuição espacial demonstraram maior concentração dos óbitos na região metropolitana do estado, certamente em virtude do caráter urbano e maior população, e em alguns municípios próximos à bacia do rio São Francisco, onde existem populações indígenas. É importante e necessário estudo posterior para melhor esclarecimento desses achados. Em conjunto, nossas análises demonstram que as hepatites virais ainda são importantes causas de óbitos no estado de Sergipe e que investimentos e melhorias nos programas de controle, com ampliação do diagnóstico inicial e tratamento oportuno devem ser priorizados, a fim de reduzir o risco de morte.

Como esperado, constatamos declínio das taxas de mortalidade por HAV em Sergipe durante o período do estudo. O HVA é um vírus de transmissão fecal e a redução dos casos está estritamente relacionada a cuidados higiênicos e sanitários. A hepatite A tem apresentado mudança da endemicidade de alta para média em vários países da América do Sul, região onde se tem observado esforços em prol da melhoria das condições sanitárias (FRANCO et al., 2012; SHAPIRO; MARGOLIS, 1993; TANAKA, 2000; TAPIA-CONYER et al., 1999).

No Brasil, nas últimas décadas, além dos níveis endêmicos de HAV terem diminuído em virtude das melhorias nas condições socioeconômicas, higiênicas e sanitárias (VITRAL et al., 2012), houve a implantação do programa de vacinação no sistema público de saúde brasileiro voltado para crianças no segundo ano de vida (SOUTO; DE BRITO; FONTES, 2019). Ainda assim, apesar da redução da taxa de mortalidade em todas as regiões do país, o Nordeste apresentou a maior prevalência (34.8%) dos 1,228 óbitos nacionais por hepatite A referidos como “causa básica” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Sergipe, no entanto, apresentou o menor volume

de casos notificados, mantendo sua tendência decrescente para ambos os sexos desde 1985.

Outro achado importante do estudo, refere-se às tendências de mortalidade por hepatites B e C em homens. Além de comporem 65.21% do coeficiente total de mortes, indivíduos do sexo masculino apresentaram tendência crescente de mortalidade por HBV e estável para HCV durante todo o período estudado.

O presente estudo detectou tendência crescente da mortalidade por HBV em indivíduos do sexo masculino durante todo o período estudado, especialmente aqueles com idade de 20 a 44 anos. No período de 2000 a 2019, tanto em Sergipe quanto no Brasil, o coeficiente de óbitos associados à hepatite B demonstrou-se superior em homens (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Estudos anteriores, realizados nacional e internacionalmente, apontam que existe maior prevalência de hepatite B em adultos, fase da vida onde apresenta-se maior atividade sexual, sendo esta uma das principais formas de transmissão do HBV (KOLOU et al., 2017; LAMPE et al., 2017; PINTO et al., 2021; YANG et al., 2016).

Desde 1998, o Brasil, através do Programa Nacional de Imunização (PNI), recomenda a vacinação universal das crianças contra hepatite B a partir do nascimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998). É importante ressaltar que além de outros países anteriormente endêmicos, Taiwan, que é uma região hiper endêmica em infecções de hepatite B, apresentou decréscimo significativo na taxa de infecções de HBV após a implantação de vacinação universal (CHEN, 2009; LIAO; LIANG, 2015; NELSON; EASTERBROOK; MCMAHON, 2016; NI et al., 2001).

Detectamos que 71.53% dos óbitos por HCV são do sexo masculino, havendo tendência crescente de mortes entre os anos de 1980 e 2008. Além de ser a maior causa de morte entre as hepatites virais no Brasil e estar crescendo em todas as regiões nacionais, nos anos de 2008 a 2014, as taxas de mortalidade por hepatite C no país foram quatro vezes maiores do que aquelas associadas à hepatite B (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021; PERAZZO et al., 2017). Em nível nacional, em 2018, os óbitos por hepatite C em homens foi 50% maior do que entre mulheres (razão de sexos de 1,5) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Além disso, os óbitos em decorrência da hepatite C em indivíduos do sexo masculino chamam atenção não somente no estado de Sergipe (71,53%), mas também em outros locais do país, como na

metrópole São Paulo (PEREIRA et al., 2013; SATO et al., 2020; XIMENES et al., 2015).

Mesmo mostrando-se decrescente em quase todas as faixas etárias, as “outras hepatites virais” representaram 32,06% do coeficiente total de óbitos. Tal resultado demonstra grande quantitativo, sendo ultrapassado apenas pelo coeficiente total de mortes por hepatite C (37,72%). Além de denotar falhas no preenchimento da ficha do sistema de notificação, o diagnóstico realizado de maneira inadequada constitui-se outro fator que pode ter contribuído para o grande número de óbitos dessa categoria, já que outras hepatites virais agudas especificadas (CID: B178), outras hepatites crônicas virais (CID: B188), hepatite viral crônica não especificada (CID: B189), hepatite viral não especificada com coma (CID: B190), hepatite viral não especificada sem coma (CID: B199) e sequelas de hepatite viral (CID: B942) podem ter sido causadas por HAV, HBV ou HCV.

Apesar dos resultados importantes, este estudo apresenta algumas limitações que devem ser mencionadas. O uso de dados secundários de domínio público pode ser passível de subnotificação de mortes ou registros indefinidos podem não ter sido incluídos, talvez isso ocorra pelas dificuldades operacionais dos serviços de vigilância, em especial dos municípios menores. Óbitos por CHC registrados como causa básica podem estar associados a alguma hepatite viral e não foram computados. Além disso, os dados sobre o grupo das “outras hepatites virais” podem indicar diagnóstico inespecífico da real causa de óbito, incluindo pacientes que podem ter ido a óbito por HAV, HBV e HCV. Ainda assim, nossos resultados representam o cenário de óbitos por hepatites virais em um período de 40 anos e mostram a importância das análises espaço-temporais para a vigilância e controle de doenças de interesse da saúde pública.

7 METODOLOGIA DO OBJETIVO 2

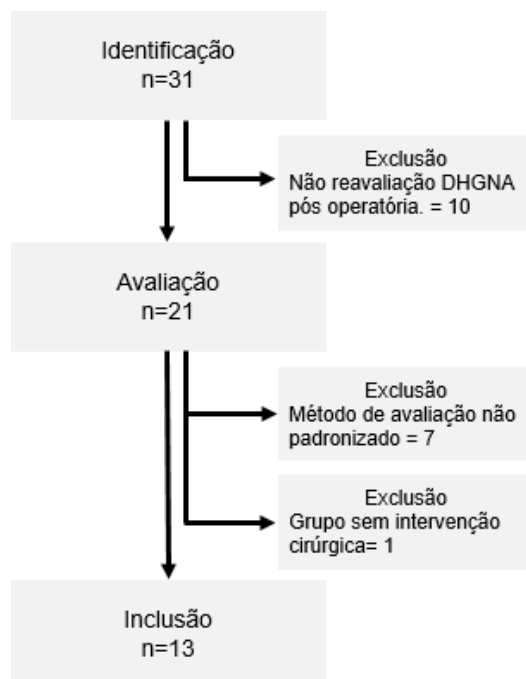
Foi realizada revisão da literatura considerando os seguintes descritores: "fatty liver"[All Fields] OR "nafld"[All Fields] AND "bariatric surgery"[All Fields]; "Doença hepática gordurosa não alcoólica" OU "dhgna" E "bariatric surgery". As buscas foram realizadas nas bases de dados de Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), através da biblioteca virtual BVS, e Medical Literature Analysis and Retrieval System online (Medline), via PubMed. Foram incluídos na revisão estudos do tipo coorte que abordam os efeitos da cirurgia bariátrica na DHGNA publicados nos últimos 5 anos (2017-2021). Além disso, foram excluídos estudos que não executaram técnicas padronizadas de avaliação de DHGNA, estudos com grupos de pacientes não submetidos à cirurgia bariátrica, e ainda, estudos que não realizaram a reavaliação dos pacientes pelo mesmo método nos períodos de pré e pós-operatório.

Os estudos foram classificados quanto a técnica de cirurgia bariátrica empregada, forma de avaliação da DHGNA e tiveram o nível de evidência estratificado pela classificação de Oxford. A análise da regressão dos parâmetros observados por cada estudo foi feita a partir do valor médio dos indicadores entre os pacientes em dois tempos T1 e T2: i) T1 correspondente ao pré-operatório, em estudos de avaliação não invasiva, e intraoperatório, em estudos que analisaram a DHGNA por biópsia hepática; ii) T2 corresponde ao período pós-operatório de avaliação dos pacientes. Finalmente, o acesso ao texto completo dos estudos selecionados a comporem a revisão se deu através da Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), do Ministério da Educação. Outros trabalhos foram utilizados para a contextualização do presente estudo.

8 RESULTADOS DO OBJETIVO 2

A revisão de literatura identificou 31 estudos. Todos foram analisados e 18 excluídos por contemplarem pelo menos um dos critérios de exclusão, resultando em 13 estudos que compuseram a revisão integrativa (Figura 6). Desse total, dez foram estudos de coorte prospectivos e três estudos de coorte retrospectivos.

Figura 6 - Fluxograma da revisão integrativa de literatura.



Fonte: Dados da pesquisa

As principais características e resultados dos estudos de coorte analisados aqui foram sumarizados na Tabela 4. Em conjunto, contabilizaram uma amostra de 507 pacientes, com média de 50,7, mediana de 41,5 e desvio padrão de $\pm 28,19$. O estudo com maior n, foi composto por uma amostra de 100 pacientes, e o menor com 25. A avaliação da DHGNA ocorreu por métodos invasivos, através de biópsia intraoperatória (5 estudos) e por métodos não invasivos, por avaliação enzimática através de escores padronizados, (5 estudos). A técnica de Gastrectomia vertical (Sleeve) foi realizada em 7 estudos, dos quais em 3, seus resultados foram comparados com os obtidos em pacientes que realizaram a técnica de Bypass gástrico

em y de Roux, que foi empregada de forma isolada em outros 2 estudos. Há ainda um estudo que avaliou as técnicas de balão intragástrico e da gastrectomia endoscópica. Todos os estudos foram classificados com nível de evidência 2B, seguindo os parâmetros estabelecidos pela classificação de Oxford. A média da taxa de regressão da DHGNA entre os estudos foi de 66,49%, com desvio padrão de $\pm 22,48$, mediana de 68,30. O valor máximo na taxa de regressão foi observado foi de 94,2%, e o mínimo de 12%.

Tabela 4 - Principais estudos de avaliação da DHGNA pós cirurgia bariátricas (2017 – 2021)

Referência	N	Acompanha mento médio (meses)	Nível de evidência	Via de avaliação	Método de avaliação	Técnica cirúrgica	Percentual de regressão (%)
Praveen et al.26	30	6	2b	Biópsia	NAS	SG/RYGB	80,9
von Schonfels et al.30	46	6	2b	Biópsia	NAS	SG/RYGB	50,2
Cazzo et al.6	63	12	2b	Enzimas	NAFLD FS	RYGB	94,2
Froylich et al.16	25	18	2b	Biópsia	NAS	SG/RYGB	66,7
Chaim et al.8	30	22	2b	Biópsia	AASLG/EASL	SG	68,0
Ruiz-Tovar et al.28	100	12	2b	Enzimas	NAFLD FS	SG	76,7
Esquivel et al.14	43	12	2b	Biópsia	Brunt	SG	81,6
Nickel et al.24	100	12,5	2b	Enzimas	NAFLD FS	SG	66,0
Coll et al.11	30	12	2b	Enzimas	NAFLD FS	BI/ ESG	12,0
Nascimento et al.23	40	12	2b	Enzimas	NAFLD FS	RYGB	68,6

N=Número de pacientes; NAS= Non Alcoholic fatty liver disease activity score; NAFLD FS= Non Alcoholic fatty liver disease fibrosis score; AASLD= American Association for the study of Liver Disease; EASL= European Association for the Study of the Liver; SG= Sleeve Gastrectomy; RYGB= Roux in Y gastric bypass; BI= balão intragástrico; ESG= gastrectomia endoscópica; Estratificação do nível de evidência 2b dos estudos analisados. Taxa de regressão calculada com base nos resultados apresentados pelos estudos nas avaliações realizadas nos períodos pré e pós-operatório, nos respectivos métodos de avaliação.

Fonte: Dados da pesquisa

Adicionalmente, as amostras coletadas através de biópsia hepática foram avaliadas, na maioria dos estudos (3), através do Escore de atividade da DHGNA. Outros métodos também foram empregados, como a classificação de Brunt (1) e os parâmetros de avaliação estabelecidos pela Associação Americana para o Estudo da Doença Hepática (AASLD) e pela Associação Europeia para o estudo do Fígado (EASL).

Dentre os métodos de avaliação não invasiva identificados, o Escore de Fibrose da DHGNA foi utilizado por todos os estudos, sendo combinado com outros parâmetros, entre eles o ALT/AST ratio, APRI, BARD score, FLI, HSI e FIB-4. A tabela 5 apresenta as médias dos valores do NAFLD FS obtidas antes e após a cirurgia bariátrica nos diversos trabalhos.

Tabela 5 - Média NAFLD FS pré e pós-cirurgia bariátrica (2017 – 2021)

Referência	N	Escore de fibrose NAFLD			
		Pré-operatório	DP	Pós-operatório	DP
Cazzo et al.6	63	1,142	1,26	0,066	1,03
Ruiz-Tovar et al.28	100	3,000	1,30	0,700	1,10
Nickel et al. 24	100	-1,030	1,51	-1,710	1,30
Coll et al.11	30	-2,900	1,02	-3,250	0,71
Nascimento et al. 23 Rede pública	14	-0,684	2,17	-1,689	1,91
Rede privada	26	-2,121	1,65	- 3,040	0,93

N=Número de pacientes; DP= Desvio Padrão; NAFLD= Non Alcoholic fatty liver disease; NAFLD Score < -1.455 = F0-F2 (sem fibrose avançada), NAFLD Score -1.455 – 0.675S = score indeterminado, NAFLD Score > 0.675 = F3-F4 (com fibrose avançada).

Fonte: Dados da pesquisa

8.1 Biópsia hepática na avaliação da DHGNA

Praveen et al. conduziram um estudo (n = 30) no qual foi realizada biópsia intraoperatória e após 6 a 8 meses da cirurgia bariátrica. A DGHNA foi estadiada pelo NAS Score. Na biópsia intraoperatória, todos os 30 pacientes apresentavam esteatose. Na segunda biópsia, 19 tiveram resolução da esteatose (PRAVEEN RAJ et al., 2015). Em 11 deles, houve redução do grau da esteatose com diferenças estatísticas significativas. Adicionalmente, o NAS escore da biópsia realizada 6-8 meses após a cirurgia bariátrica apresentou uma redução estatisticamente significativa com relação à biópsia intraoperatória. Em relação às técnicas cirúrgicas empregadas, ambas (RYGB e SG) mostraram reduções de NAS score, não havendo relação estatisticamente significativa entre a redução do NAS score e o técnica cirúrgica empregada.

Em outro estudo, Von Schonfer et al. realizaram uma coorte retrospectiva, analisando a evolução da DHGNA em 53 pacientes após cirurgia bariátrica e comparando os dois principais métodos cirúrgicos (RYGB e SG) (VON SCHÖNFELS

et al., 2018). Na biópsia intraoperatória, foi observada relação positiva e estatisticamente significativa entre o NAS score e a presença de síndrome metabólica. Após a cirurgia, os pacientes apresentaram redução estatisticamente significativa no peso e no IMC, e não foram constatadas diferenças significativas entre as técnicas realizadas e a porcentagem de emagrecimento. Houve resolução da síndrome metabólica em 83% dos pacientes, com redução estatisticamente significativa e sem diferença entre os métodos. Na análise histológica, houve uma melhora significativa no NAS score, que apresentou uma melhora média de -2. Na primeira biópsia, 21% dos pacientes apresentavam-se nos estágios mais graves da DHGNA, com NAS entre 5 e 8; após a cirurgia, apenas 2% continuaram nesses estágios. Essa melhora na DHGNA não apresentou relação com o método da cirurgia, com o sexo do paciente ou com as enzimas hepáticas quando essas variáveis foram analisadas individualmente.

Froylich et al analisaram retrospectivamente biópsias intra e pós-operatórias de 23 pacientes. A perda de peso foi significativa em ambos os grupos. Contudo, quando comparadas as técnicas cirúrgicas empregadas (RYGB e SG), a RYGB se mostrou superior (FROYLICH et al., 2016). Em relação à DHGNA, todos os pacientes submetidos à RYGB apresentaram melhora significativas nos componentes do NAS score; entre os pacientes da SG, houve melhora em todos os componentes do NAS, mas apenas a evolução da fibrose foi estatisticamente significativa. Ao levar em consideração ambos os métodos, o valor médio de NAS passou de 3.6 ± 1.8 para 1.2 ± 1.5 . Em valores absolutos, a cirurgia por RYGB apresentou resultados melhores que a SG, porém sem diferenças estatísticas.

Chaim et al conduziram um estudo prospectivo com 30 pacientes. Em relação à DHGNA, na biópsia intraoperatória foi encontrada uma prevalência de 50%, sendo 33.33% de esteato-hepatite e 16.67% de esteatose. Ao analisar a biópsia pós-operatória, apenas 16.67% dos pacientes apresentaram DHGNA, sendo 10% esteato-hepatite e 6.67% esteatose (CHAIM et al., 2020). Ao comparar ambas as biópsias, foi observada redução significativa nos valores de ALT, proteínas totais, triglicerídeos, albumina plasmática, colesterol total e gamaglutamil transferase (GGT). Além do mais, o IMC reduziu significativamente de uma média de 37.9 ± 2.21 para 25.69 ± 3.79 kg/m².

Em um estudo retrospectivo, Esquivel et al. analisaram a biópsia de 43 pacientes no momento da cirurgia pelo método SG e no período de um ano após a realização deste procedimento (ESQUIVEL et al., 2018). Importaneamente, todos apresentaram redução estatisticamente significativas no grau de DHGNA. Houve também diminuição significativa nas enzimas hepáticas, no IMC, na glicemia, no LDL-c e no colesterol total. No entanto, não foi encontrado aumento significativo do HDL-c.

8.2 Avaliação não-invasiva da DHGNA

Em outro estudo, Cazzo et al avaliaram a DHGNA no momento e um ano após a realização da cirurgia bariátrica, numa amostra composta por 63 pacientes. Para determinar a eficiência de métodos não invasivos para diagnóstico da DHGNA, os pesquisadores realizaram uma biópsia no intraoperatório e compararam com o NAFLD fibrosis score (CAZZO et al., 2015). Eles observaram uma acurácia global de 87,3% para o método não invasivo como diagnóstico, com sensibilidade de 97% e especificidade de 75,9%. Em comparação com a avaliação após 1 ano do procedimento, houve diminuição significativa ($p < 0.05$) do NAFLD fibrosis score, que reduziu de uma média de $1,142 \pm 1.261$ para $0,006 \pm 1.027$. Além disso, a cirurgia levou a uma resolução da DHGNA em 55% dos pacientes. A resolução teve uma associação significativa com gênero feminino, porcentagem de peso perdida, IMC pós cirúrgico, plaquetas pós cirurgia, e resolução da DM2.

Ruiz-tovar et al. conduziram um estudo com 100 pacientes e analisaram amostras de sangue antes e um ano após a realização da cirurgia bariátrica. Os autores analisaram os índices: HSI, LFS, APRI, FIB-4 e NAFLDFS (RUIZ-TOVAR; ZUBIAGA, 2019). Eles também realizaram avaliação imagiológica nos dois momentos, por ultrassom e por ressonância magnética. Os autores observaram que a média do IMC passou de $49.1 \pm 7.3 \text{ kg/m}^2$ para $28.3 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$; a diminuição de peso foi de $82.5\% \pm 17.8\%$. Dentre os pacientes que apresentavam DM2 no pré-operatório, 73,4% tiveram remissão; a hipertensão desapareceu em 60,5% dos pacientes. Os scores HSI, LFS e NAFLDFS apresentaram redução estatisticamente significativa ao comparar os valores no pré-operatório com os valores após 1 ano da cirurgia. Na US pré-operatória, 75% dos pacientes apresentavam algum grau de esteatose: 20% grau

I, 30% grau II, e 25% grau III. Enquanto no pós-operatório, todos que estavam no grau I tiveram remissão, e os demais tiveram redução no grau da esteatose hepática. Na avaliação por RM, 33% dos pacientes não apresentavam esteatose na primeira avaliação; um ano após, esse valor subiu para 77%. Ademais, a média da porcentagem de gordura no fígado reduziu de $16,9 \pm 6,4$, para $4,4 \pm 2,5$. Ao comparar os métodos imagiológicos, houve correlação positiva entre os resultados demonstrados pela US e os demonstrados pela RM. Contudo, a US demonstrou supervalorizar os graus de DHGNA. Ao comparar os métodos bioquímicos com a RM, o LFS foi o único índice a apresentar correlação estatisticamente significativa.

Em um estudo prospectivo com 100 pacientes, Nickel et al. analisaram a melhora na DHGNA após cirurgia bariátrica através de métodos não invasivos, elastografia transiente e escores de fibrose (relação AST/ALT; BRAD; APRI; NAFLD score) (NICKEL et al., 2018). Na avaliação em um ano após a cirurgia e por elastografia, 94% dos pacientes tiveram uma melhora no grau de DHGNA. Os valores observados no exame reduziram significativamente ($p < 0.05$) de uma média de 12.9 ± 10.4 kPa para 7.1 ± 3.7 kPa. Em relação aos parâmetros laboratoriais, tanto AST quanto ALT diminuíram significativamente após um ano ($p < 0.05$). Todos os scores analisados apresentaram diminuições estatisticamente significativas na segunda avaliação. No entanto, não foi encontrada relação entre a melhora da DHGNA e o sexo.

Em outro estudo, Coll et al. avaliaram 30 pacientes relacionando técnicas endoscópicas (balão intragástrico e gastroplastia) com a diminuição da DHGNA (ESPINET COLL et al., 2019). A perda de peso total e a redução na circunferência abdominal após um ano foi estatisticamente significativa ($p < 0.05$) para ambas as técnicas analisadas. Entre os quatro marcadores de fibrose analisados, três (FLI, HSI e NAFLD-Fibrosis Score) apresentaram redução significativa ($p < 0.05$), enquanto o FIB-4 não apresentou alterações relevantes. Houve também redução significativa ($p < 0.05$) nos valores de glicose e insulina, mas não na Hb1Ac. Importante destacara também que 50% dos pacientes que tinham DM2 puderam parar com a medicação após 1 ano do procedimento.

Por fim, Nascimento et al. conduziram um estudo no qual compararam o score NAFLD para fibrose no pré-operatório e no pós-operatório, em seis meses e um ano da realização da cirurgia bariátrica, em pacientes operados pela rede particular e pela

rede pública de saúde. Eles também compararam os resultados entre as redes de saúde (NASCIMENTO et al., 2015). Os autores observaram que 95% dos pacientes apresentaram diminuição no valor absoluto do score avaliado. Dentre os da rede pública, o valor médio evoluiu de $-0,6845 \pm 2,17$ para $-1,6898 \pm 1,91$, com diferença estatística ($p < 0.05$), em um ano após a cirurgia. Na rede particular, a evolução foi de $-2,1212 \pm 1,65$ para $-3,04 \pm 0,93$, mas sem significância estatística. A variação de IMC e peso antes e após 1 ano da cirurgia foi significativa para ambos os grupos, enquanto não houve diferenças nas alterações dos valores de AST, ALT e albumina.

9 DISCUSSÃO DO OBJETIVO 2

A biópsia hepática é atualmente o padrão ouro para o diagnóstico de DHGNA (CHALASANI et al., 2018). Quando no mínimo 5% dos hepatócitos apresentam esteatose, os pacientes podem ser definidos como portadores de DHGNA, em um contexto clínico apropriado. Quando, além disso, há inflamação lobular e balonamento das células hepáticas, a lesão geralmente é definida como esteato-hepatite (MILIĆ; LULIĆ; ŠTIMAC, 2014). A análise das amostras coletadas através de biópsia é comumente avaliada através do Escore de atividade da DHGNA (Non alcoholic fatty liver disease activity score – NAS), que leva em consideração a investigação histológica da esteatose, inflamação lobular e balonismo hepatocelular (KLEINER et al., 2005). A identificação do estágio histológico é crucial para o prognóstico de longo prazo, isso porque a população com DHGNA está associada a uma mortalidade significativamente maior, em comparação com a população em geral, principalmente devido a complicações cardiovasculares e hepáticas (CAZZO; PAREJA; CHAIM, 2017).

A dosagem de enzimas do parênquima hepático também pode refletir a gravidade da doença. A esteatose se correlaciona diretamente com os testes de função hepática, principalmente os valores de aspartato transaminase (AST) e alanina transaminase (ALT) (RUIZ-TOVAR et al., 2017). Ainda dentro dos métodos não invasivos de avaliação da DHGNA, o desenvolvimento de escores para avaliar doenças hepáticas, se mostram uma importante ferramenta da análise de variáveis laboratoriais e clínicas dos pacientes (CAZZO; PAREJA; CHAIM, 2017). O Escore de Fibrose da DHGNA (Non alcoholic fatty liver disease fibrosis score - NAFLD FS) é o

mais utilizado atualmente e pode ser facilmente calculado com base em seis variáveis disponíveis: idade, índice de massa corporal (IMC), hiperglicemia, contagem de plaquetas, albumina e relação AST/ALT (ANGULO et al., 2007). Entretanto, apesar de não produzirem morbidade e serem facilmente avaliados por meio de variáveis clínicas e laboratoriais de rotina, os resultados desse escore não substituem o valor diagnóstico da biópsia hepática. Desta forma, o Escore de Fibrose da DHGNA tem sido adequado para estudos de base populacional e para triagem clínica e acompanhamento (SIMO et al., 2014), especialmente em populações sabidamente mais expostas à essa doença, como os portadores de SM, diabetes, dislipidemias e obesidade (RUIZ-TOVAR et al., 2017).

Kalinowski et al. realizou um ensaio clínico randomizado com 66 pacientes, analisando a evolução da situação hepática através do NAS e de testes de função hepática (KALINOWSKI et al., 2017). Neste estudo, 53% dos pacientes apresentavam esteato-hepatite no momento da cirurgia, e 100% apresentavam algum grau de DHGNA. Foi encontrada relação significativa entre o valor de NAS e idade, sexo feminino, e concentrações séricas de AST e ferritina. Por outro lado, na avaliação após 1 ano, houve diminuição significativa no peso. ALT, AST e GGT diminuíram significativamente apenas nos pacientes que foram submetidos a SG. Já a albumina reduziu de forma relevante apenas em pacientes RYGB.

Em uma pesquisa retrospectiva, Ledoux et al. avaliaram a DHGNA em 554 pacientes, antes e depois de um ano da cirurgia bariátrica, através de parâmetros metabólicos e ultrassonográficos. Interessantemente, a perda de peso foi significativamente maior nos pacientes que foram operados pelo método RYBG em relação à SG (LEDOUX et al., 2019). A cirurgia por RYBG apresentou melhores evoluções em relação à glicemia de jejum, LDL-c e marcador de inflamação proteína C reativa (PCR). Por outro lado, nos testes de função hepática, como fosfatase alcalina e transaminases, houve redução maior nos pacientes operados por SG. Os valores de gama-GT apresentaram redução tanto na SG quanto na RYBG, sem diferenças significativas entre os métodos. A US abdominal demonstrou redução no número de pacientes com esteatose hepática, mas sem diferenças significativas entre os métodos SG e RYBG.

10 CONCLUSÕES

Em conjunto, as análises do estudo demonstram que as hepatites virais ainda são importantes causas de óbitos no estado de Sergipe. Em contribuição para a obtenção de dados sobre a mortalidade por hepatites virais, constatamos declínio das taxas de mortalidade por HAV, tendência crescente da mortalidade por HBV em indivíduos do sexo masculino durante todo o período estudado e tendência estável na mortalidade por HCV nos últimos dez anos. Essas são informações importantes para o planejamento de ações de vigilância em saúde no manejo das hepatites virais no estado. Em âmbito federal, é fundamental que o Ministério da Saúde invista e amplie os serviços para imunização contra o HBV, diagnóstico precoce e melhorias no acesso ao tratamento oportuno, a fim de alcançar as metas estabelecidas para o controle da doença no país.

Além disso, a literatura atual apresenta dados sugestivos de efeito benéfico da cirurgia bariátrica e a regressão da DHGNA, corroborando o potencial deste procedimento cirúrgico como indicação formal para o controle desse processo patológico. Apesar da heterogeneidade dos estudos em relação a amostra e metodologia de avaliação da DHGNA e tempo pós-operatório, todos observaram um efeito positivo da cirurgia bariátrica na regressão da lesão hepática, seja utilizando biópsia, exames de imagem ou testes bioquímicos, num período de avaliação entre 6 meses a 1 ano após a cirurgia. Não foi possível detectar diferenças entre os métodos cirúrgicos, mas este não foi um objetivo deste estudo.

Importante ressaltar que estudos que quantifiquem a redução na DHGNA ou sua resolução após a cirurgia bariátrica, utilizando critérios de avaliação invasivos e não invasivos, são escassos na literatura científica e todos os estudos foram classificados como nível de evidência 2b. Portanto, isso aponta para a necessidade de mais estudos clínicos randomizados e cegos, com maior nível de evidência e reprodutibilidade para que seja possível documentar o efeito da cirurgia bariátrica na taxa de regressão da DHGNA.

REFERÊNCIAS

- ABESO. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade**. Disponível em: <<https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>>.
- AHMED, M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. **World Journal of Hepatology**, v. 7, n. 11, p. 1450–1459, 18 jun. 2015.
- ALTAMIRANO, J. et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. **Gastroenterology**, v. 146, n. 5, p. 1231- 1239.e1–6, maio 2014.
- AMARAL, R. A. DO; MALBERGIER, A. Avaliação de instrumento de detecção de problemas relacionados ao uso do álcool (CAGE) entre trabalhadores da prefeitura do campus da Universidade de São Paulo (USP) - campus capital. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 26, p. 156–163, set. 2004.
- ANGULO, P. Nonalcoholic fatty liver disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 16, p. 1221–1231, 18 abr. 2002.
- ANGULO, P. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 45, n. 4, p. 846–854, abr. 2007.
- ANGULO, P. et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 145, n. 4, p. 782-789.e4, out. 2013.
- ANSELIN, L. Local Indicators of Spatial Association—ISA. **Geographical Analysis**, v. 27, p. 93–115, 3 set. 2010.
- ANSTEE, Q. M.; SETH, D.; DAY, C. P. Genetic Factors That Affect Risk of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Gastroenterology**, v. 150, n. 8, p. 1728-1744.e7, jun. 2016.
- ASSUNÇÃO, R. M. et al. [Maps of epidemiological rates: a Bayesian approach]. **Cadernos De Saude Publica**, v. 14, n. 4, p. 713–723, dez. 1998.
- BAJAJ, J. S. et al. Hepatic Encephalopathy Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis Independent of Other Extrahepatic Organ Failures. **Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association**, v. 15, n. 4, p. 565- 574.e4, abr. 2017.
- BASRA, G.; BASRA, S.; PARUPUDI, S. Symptoms and signs of acute alcoholic hepatitis. **World Journal of Hepatology**, v. 3, n. 5, p. 118–120, 27 maio 2011.
- BEDOGNI, G. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. **BMC gastroenterology**, v. 6, p. 33, 2 nov. 2006.

BRASIL. **Hepatites Virais: O Brasil está atento**. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatites_virais_brasil_atento_3ed.pdf>.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico Hepatites Virais**.

BRASIL. **Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação**.

BRASIL. **Guia de Vigilância em Saúde : volume 2**.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico Hepatites Virais**.

BRITTON, L. J.; SUBRAMANIAM, V. N.; CRAWFORD, D. H. Iron and non-alcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 36, p. 8112–8122, 28 set. 2016.

BRUHA, R.; DVORAK, K.; PETRTYL, J. Alcoholic liver disease. **World Journal of Hepatology**, v. 4, n. 3, p. 81–90, 27 mar. 2012.

BUNOUT, D. et al. Interleukin 1 and tumor necrosis factor in obese alcoholics compared with normal-weight patients. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 63, n. 3, p. 373–376, mar. 1996.

CALDWELL, S. H. et al. NASH and cryptogenic cirrhosis: a histological analysis. **Annals of Hepatology**, v. 8, n. 4, p. 346–352, dez. 2009.

CALLADO, A. N. et al. Mortality and hospitalization for liver disease in the Western Amazon from 2008 to 2017. **Journal of Human Growth and Development**, v. 31, n. 1, p. 116–124, 28 abr. 2021.

CARITHERS, R. L. et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 110, n. 9, p. 685–690, 1 maio 1989.

CAZZO, E. et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on nonalcoholic fatty liver disease evaluated through NAFLD fibrosis score: a prospective study. **Obesity Surgery**, v. 25, n. 6, p. 982–985, jun. 2015.

CAZZO, E.; PAREJA, J. C.; CHAIM, E. A. Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery: a comprehensive review. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 135, p. 277–295, 29 maio 2017.

CDA FOUNDATION. **Study, model, eliminate**, 2021. Disponível em: <<https://cdafound.org/>>. Acesso em: 15 fev. 2022

CHAIM, F. D. M. et al. Histological grading evaluation of non-alcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a retrospective and longitudinal observational cohort study. **Scientific Reports**, v. 10, p. 8496, 22 maio 2020.

CHALASANI, N. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 67, n. 1, p. 328–357, jan. 2018.

CHEN, D.-S. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. **Journal of Hepatology**, v. 50, n. 4, p. 805–816, 1 abr. 2009.

CISA. **Álcool e a Saúde dos Brasileiros**. Disponível em: <<https://cisa.org.br/index.php/biblioteca/downloads/artigo/item/304-panorama2021>>.

CLOUSTON, A. D.; POWELL, E. E. Interaction of non-alcoholic fatty liver disease with other liver diseases. **Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology**, v. 16, n. 5, p. 767–781, out. 2002.

COHEN, J. A.; KAPLAN, M. M. The SGOT/SGPT ratio--an indicator of alcoholic liver disease. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 24, n. 11, p. 835–838, nov. 1979.

COTRIM, H. P. et al. Clinical and histopathological features of NASH in workers exposed to chemicals with or without associated metabolic conditions. **Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver**, v. 24, n. 2, p. 131–135, abr. 2004.

CRABB, D. W. et al. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 71, n. 1, p. 306–333, jan. 2020.

DE ALWIS, N. M. W.; DAY, C. P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. **Journal of Hepatology**, v. 48 Suppl 1, p. S104-112, 2008.

DE LA MAZA, M. P. et al. Changes in microsomal activity in alcoholism and obesity. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, v. 24, n. 5, p. 605–610, maio 2000.

DILLON, J. F.; LAZARUS, J. V.; RAZAVI, H. A. Urgent action to fight hepatitis C in people who inject drugs in Europe. **Hepatology, Medicine and Policy**, v. 1, p. 2, 2016.

DUGUM, M. F.; MCCULLOUGH, A. J. Acute Alcoholic Hepatitis, the Clinical Aspects. **Clinics in Liver Disease**, v. 20, n. 3, p. 499–508, ago. 2016.

DUNN, W.; SHAH, V. H. Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. **Clinics in Liver Disease**, v. 20, n. 3, p. 445–456, ago. 2016.

DWIGHT, M. M. et al. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 49, n. 5, p. 311–317, nov. 2000.

EDENBERG, H. J. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. **Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism**, v. 30, n. 1, p. 5–13, 2007.

ELAMIN, E. E. et al. Ethanol metabolism and its effects on the intestinal epithelial barrier. **Nutrition Reviews**, v. 71, n. 7, p. 483–499, jul. 2013.

ERGÜNAY, K. [Occult hepatitis B infection]. **Mikrobiyoloji Bulteni**, v. 39, n. 2, p. 241–249, abr. 2005.

ESPINET COLL, E. et al. Bariatric and metabolic endoscopy in the handling of fatty liver disease. A new emerging approach? **Revista Espanola De Enfermedades Digestivas: Organo Oficial De La Sociedad Espanola De Patologia Digestiva**, v. 111, n. 4, p. 283–293, abr. 2019.

ESQUIVEL, C. M. et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Resolves NAFLD: Another Formal Indication for Bariatric Surgery? **Obesity Surgery**, v. 28, n. 12, p. 4022–4033, dez. 2018.

FARAMAWI, M. F. et al. The incidence of hepatitis E virus infection in the general population of the USA. **Epidemiology and Infection**, v. 139, n. 8, p. 1145–1150, ago. 2011.

FEDELI, U. et al. Trends in mortality from chronic liver disease. **Annals of Epidemiology**, v. 24, n. 7, p. 522–526, jul. 2014.

FONSECA, J. C. F. DA. [History of viral hepatitis]. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, v. 43, n. 3, p. 322–330, jun. 2010.

FOSTER, M. et al. Hepatitis A Virus Outbreaks Associated with Drug Use and Homelessness - California, Kentucky, Michigan, and Utah, 2017. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 67, n. 43, p. 1208–1210, 2 nov. 2018.

FRANCO, E. et al. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. **World Journal of Hepatology**, v. 4, n. 3, p. 68–73, 27 mar. 2012.

FREZZA, M. et al. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. **The New England Journal of Medicine**, v. 322, n. 2, p. 95–99, 11 jan. 1990.

FRIAS, P. G. DE et al. Sistema de Informações sobre Mortalidade: estudo de caso em municípios com precariedade dos dados. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, p. 2257–2266, out. 2008.

FRIAS, P. G. DE; SZWARCOWALD, C. L.; LIRA, P. I. C. DE. Avaliação dos sistemas de informações sobre nascidos vivos e óbitos no Brasil na década de 2000. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, p. 2068–2280, out. 2014.

FROYLICH, D. et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on nonalcoholic fatty liver disease: a comparative study. **Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery**, v. 12, n. 1, p. 127–131, jan. 2016.

FUJIWARA, K. et al. Analysis of the genotype-determining region of hepatitis A viral RNA in relation to disease severities. **Hepatology Research: The Official Journal of the Japan Society of Hepatology**, v. 25, n. 2, p. 124–134, fev. 2003.

FUKUI, H. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. **Journal of Gastroenterology**, v. 51, n. 7, p. 629–650, jul. 2016.

GANESAN, M. et al. Role of apoptotic hepatocytes in HCV dissemination: regulation by acetaldehyde. **American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 310, n. 11, p. G930-940, 1 jun. 2016.

GANESAN, M. et al. Alcohol Metabolism Potentiates HIV-Induced Hepatotoxicity: Contribution to End-Stage Liver Disease. **Biomolecules**, v. 9, n. 12, p. E851, 10 dez. 2019.

GARCIA, L. P.; FREITAS, L. R. S. DE. Consumo abusivo de álcool no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 227–237, jun. 2015.

GBD. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet (London, England)**, v. 388, n. 10053, p. 1459–1544, 2015.

GEONG, G. Y.; KANG, S. H.; LEE, C. M. An Updated Review on the Epidemiology, Pathophysiology, Etiology and Diagnosis of Liver Cirrhosis. 11 mar. 2019.

GIANNINI, E. G.; TESTA, R.; SAVARINO, V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. **CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, v. 172, n. 3, p. 367–379, 1 fev. 2005.

GOWER, E. et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. **Journal of Hepatology**, v. 61, n. 1 Suppl, p. S45-57, nov. 2014.

GRECO, D. et al. Gene expression in human NAFLD. **American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 294, n. 5, p. G1281-1287, maio 2008.

HAGYMÁSI, K. The Nobel Prize in Physiology or Medicine-2020. **Structural Chemistry**, p. 1–5, 9 fev. 2021.

HANOUNEH, I. A. et al. The breathprints in patients with liver disease identify novel breath biomarkers in alcoholic hepatitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association**, v. 12, n. 3, p. 516–523, mar. 2014.

HART, C. L. et al. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 340, p. c1240, 11 mar. 2010.

HOLFORD, T. R. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. **Annual Review of Public Health**, v. 12, p. 425–457, 1991.

HOUGHTON, M. Discovery of the hepatitis C virus. **Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver**, v. 29 Suppl 1, p. 82–88, jan. 2009.

IBRAFIG. **IBRAFIG E SBH se unem à OPAS em Campanha para Eliminar as Hepatites Virais até 2030**. Disponível em: <<https://ibrafig.org.br/campanhas/julho->

amarelo/ibrafig-e-sbh-se-unem-a-opas-em-campanha-para-eliminar-as-hepatites-virais-ate-2030/>. Acesso em: 20 ago. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS ESPACIAIS. **TerraView 4.2.2**. Disponível em: <<http://www.dpi.inpe.br/terralib5/wiki/doku.php>>. Acesso em: 20 jan. 2022.

ISHAK, K. G.; ZIMMERMAN, H. J.; RAY, M. B. Alcoholic liver disease: pathologic, pathogenetic and clinical aspects. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, v. 15, n. 1, p. 45–66, fev. 1991.

JACOBSEN, K. H.; WIERSMA, S. T. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. **Vaccine**, v. 28, n. 41, p. 6653–6657, 24 set. 2010.

KAKIYAMA, G. et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 58, n. 5, p. 949–955, maio 2013.

KALINOWSKI, P. et al. Liver Function in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Randomized to Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. **Annals of Surgery**, v. 266, n. 5, p. 738–745, nov. 2017.

KELLY, E. M. M. et al. An Assessment of the Clinical Accuracy of Ultrasound in Diagnosing Cirrhosis in the Absence of Portal Hypertension. **Gastroenterology & Hepatology**, v. 14, n. 6, p. 367–373, jun. 2018.

KHAN, K. N.; YATSUHASHI, H. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. **Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)**, v. 35, n. 3, p. 286–295, jun. 2000.

KIM, D. et al. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 57, n. 4, p. 1357–1365, abr. 2013.

KIM, H. J. et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. **Statistics in Medicine**, v. 19, n. 3, p. 335–351, 15 fev. 2000.

KIRPICH, I. A. et al. Alcoholic Liver Disease: Update on the Role of Dietary Fat. **Biomolecules**, v. 6, n. 1, p. 1, 6 jan. 2016.

KLATSKY, A. L.; ARMSTRONG, M. A. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. **American Journal of Epidemiology**, v. 136, n. 10, p. 1248–1257, 15 nov. 1992.

KLEINER, D. E. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 41, n. 6, p. 1313–1321, jun. 2005.

KMIEĆ, Z. Cooperation of liver cells in health and disease. **Advances in Anatomy, Embryology, and Cell Biology**, v. 161, p. III–XIII, 1–151, 2001.

KOLOUR, M. et al. High Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in the Age Range of 20-39 Years Old Individuals in Lome. **The Open Virology Journal**, v. 11, p. 1–7, 2017.

LAMPE, E. et al. Nationwide overview of the distribution of hepatitis B virus genotypes in Brazil: a 1000-sample multicentre study. **The Journal of General Virology**, v. 98, n. 6, p. 1389–1398, jun. 2017.

LAZO, M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 343, p. d6891, 18 nov. 2011.

LEDOUX, S. et al. Gastric bypass specifically impairs liver parameters as compared with sleeve gastrectomy, independently of evolution of metabolic disorders. **Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery**, v. 15, n. 2, p. 220–226, fev. 2019.

LEE, J. Y. et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. **Journal of Hepatology**, v. 47, n. 2, p. 239–244, ago. 2007.

LEFKOWITCH, J. H. Morphology of alcoholic liver disease. **Clinics in Liver Disease**, v. 9, n. 1, p. 37–53, fev. 2005.

LEON, D. A.; MCCAMBRIDGE, J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. **Lancet (London, England)**, v. 367, n. 9504, p. 52–56, 7 jan. 2006.

LESSA, I. [Liver cirrhosis in Brazil: mortality and productive years of life lost prematurely]. **Boletim De La Oficina Sanitaria Panamericana. Pan American Sanitary Bureau**, v. 121, n. 2, p. 111–122, ago. 1996.

LIAO, X.; LIANG, Z. Strategy vaccination against Hepatitis B in China. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 11, n. 6, p. 1534–1539, 3 jun. 2015.

LIEBER, C. S. Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments. **Journal of Hepatology**, v. 32, n. 1 Suppl, p. 113–128, 2000.

LUCEY, M. R.; MATHURIN, P.; MORGAN, T. R. Alcoholic hepatitis. **The New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 26, p. 2758–2769, 25 jun. 2009.

LV, G.-C. et al. Efficacy of combined therapy in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology : WJG**, v. 19, n. 22, p. 3481–3486, 14 jun. 2013.

MADDREY, W. C. et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. **Gastroenterology**, 29th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. v. 75, n. 2, p. 193–199, 1 ago. 1978.

MAGIORKINIS, G. et al. The global spread of hepatitis C virus 1a and 1b: a phylodynamic and phylogeographic analysis. **PLoS medicine**, v. 6, n. 12, p. e1000198, dez. 2009.

MALINCHOC, M. et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 31, n. 4, p. 864–871, abr. 2000.

MARCHESINI, G. et al. Obesity-associated liver disease. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 93, n. 11 Suppl 1, p. S74-80, nov. 2008.

MARCHESINI, G.; PETTA, S.; DALLE GRAVE, R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 63, n. 6, p. 2032–2043, jun. 2016.

MARKS, P. W. Hematologic manifestations of liver disease. **Seminars in Hematology**, v. 50, n. 3, p. 216–221, jul. 2013.

MARRONI, C. A. et al. Liver transplantation and alcoholic liver disease: History, controversies, and considerations. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 26, p. 2785–2805, 14 jul. 2018.

MARTINEZ-BENEITO, M. A.; GARCÍA-DONATO, G.; SALMERÓN, D. A Bayesian Joinpoint regression model with an unknown number of break-points. **The Annals of Applied Statistics**, v. 5, n. 3, 1 set. 2011.

MAYFIELD, D.; MCLEOD, G.; HALL, P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. **The American Journal of Psychiatry**, v. 131, n. 10, p. 1121–1123, out. 1974.

MCLERNON, D. J. et al. Prediction of liver disease in patients whose liver function tests have been checked in primary care: model development and validation using population-based observational cohorts. **BMJ open**, v. 4, n. 6, p. e004837, 2 jun. 2014.

MCPHERSON, S. et al. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 25, n. 6, p. 652–658, jun. 2013.

MEDRONHO, R. A. **Estudos Ecológicos**. São Paulo: Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Werneck GL, 2005.

MELO, A. P. S. et al. Mortality due to cirrhosis, liver cancer, and disorders attributed to alcohol use: Global Burden of Disease in Brazil, 1990 and 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, p. 61–74, maio 2017.

MICHELENA, J. et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 62, n. 3, p. 762–772, set. 2015.

MILIĆ, S.; LULIĆ, D.; ŠTIMAC, D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 28, p. 9330–9337, 28 jul. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Programa Nacional de Imunizações**. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd03_10.pdf>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Procedimento do Sistema de Informações sobre Mortalidade**. Brasília, Distrito Federal: [s.n.]. v. 1

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Capacitação e atualização em geoprocessamento em saúde. Abordagens espaciais na Saúde Pública.** Brasília, Distrito Federal: [s.n.]. v. 1

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Série: Capacitação e atualização em geoprocessamento em saúde.**

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Instruções para o Preenchimento da Declaração de Óbito.** Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/bvs>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais.** Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2021/boletim-epidemiologico-de-hepatite-2021.pdf>>.

MOHAMMED, S. E. A.; ABDO, A. E.; MUDAWI, H. M. Y. Mortality and rebleeding following variceal haemorrhage in liver cirrhosis and periportal fibrosis. **World Journal of Hepatology**, v. 8, n. 31, p. 1336–1342, 8 nov. 2016.

MUMENTHALER, M. S. et al. Gender differences in moderate drinking effects. **Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism**, v. 23, n. 1, p. 55–64, 1999.

NADER, L. A.; DE MATTOS, A. A.; BASTOS, G. A. N. Burden of liver disease in Brazil. **Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver**, v. 34, n. 6, p. 844–849, jul. 2014.

NAHON, P. et al. Liver iron, HFE gene mutations, and hepatocellular carcinoma occurrence in patients with cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 134, n. 1, p. 102–110, jan. 2008.

NASCIMENTO, T. M. et al. COMPARISON OF HEPATIC PROFILE IN PRE AND POSTOPERATIVE OF BARIATRIC SURGERY: PRIVATE VS PUBLIC NETWORK. **Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva: ABCD = Brazilian archives of digestive surgery**, v. 28, n. 4, p. 274–277, dez. 2015.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Joinpoint Regression Program.** Disponível em: <<https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>>. Acesso em: 21 jan. 2022.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v. 106, n. 25, p. 3143–3421, 17 dez. 2002.

NAVEAU, S.; PERLEMUTER, G.; BALIAN, A. [Epidemiology and natural history of cirrhosis]. **La Revue Du Praticien**, v. 55, n. 14, p. 1527–1532, 30 set. 2005.

NELSON, N. P.; EASTERBROOK, P. J.; MCMAHON, B. J. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. **Clinics in Liver Disease, Hepatitis B Virus**. v. 20, n. 4, p. 607–628, 1 nov. 2016.

NI, Y.-H. et al. Hepatitis B Virus Infection in Children and Adolescents in a Hyperendemic Area: 15 Years after Mass Hepatitis B Vaccination. **Annals of Internal Medicine**, v. 135, n. 9, p. 796–800, 6 nov. 2001.

NIAAA. **Health Professionals & Communities**. Disponível em: <<https://www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities>>. Acesso em: 11 fev. 2022.

NICKEL, F. et al. Bariatric Surgery as an Efficient Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Prospective Study with 1-Year Follow-up : BariScan Study. **Obesity Surgery**, v. 28, n. 5, p. 1342–1350, maio 2018.

NUSRAT, S. et al. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 18, p. 5442–5460, 14 maio 2014.

OLIVEIRA, A. C.; PARISE, E. R.; EL BACHA, I. A. H. Esteatose na doença hepática alcoólica e na hepatite pelo vírus C. **Esteatose Hepática. Visão hepatológica e cardiometabólica**, p. 61–71, 2013.

OSNA, N. A. et al. Proteasome activation by hepatitis C core protein is reversed by ethanol-induced oxidative stress. **Gastroenterology**, v. 134, n. 7, p. 2144–2152, jun. 2008.

OSNA, N. A.; DONOHUE, T. M.; KHARBANDA, K. K. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. **Alcohol Research: Current Reviews**, v. 38, n. 2, p. 147–161, 2017.

PAVLOVIC, N. et al. Platelets as Key Factors in Hepatocellular Carcinoma. **Cancers**, v. 11, n. 7, p. E1022, 20 jul. 2019.

PAZ FILHO, G. J. DA et al. Emprego do questionário CAGE para detecção de transtornos de uso de álcool em pronto-socorro. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 47, p. 65–69, mar. 2001.

PENG, Y.; QI, X.; GUO, X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Medicine**, v. 95, n. 8, p. e2877, fev. 2016.

PERAZZO, H. et al. Age-standardized mortality rates related to viral hepatitis in Brazil. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 527, 31 jul. 2017.

PEREIRA, L. M. et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 60, 1 fev. 2013.

PERMUTT, Z. et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease - MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 36, n. 1, p. 22–29, jul. 2012.

- PHILLIPS, M. et al. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis--a randomised clinical trial. **Journal of Hepatology**, v. 44, n. 4, p. 784–790, abr. 2006.
- PINTO, C. G. DE S. et al. ESTEATOSE HEPÁTICA E ESTILO DE VIDA ATIVO: REVISÃO DE LITERATURA. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, v. 20, n. 3, p. 125–134, 16 out. 2012.
- PINTO, C. S. et al. Clinical, epidemiological aspects, and trends of Hepatitis B in Brazil from 2007 to 2018. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 13986, 7 jul. 2021.
- PIRAZZI, C. et al. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. **Human Molecular Genetics**, v. 23, n. 15, p. 4077–4085, 1 ago. 2014.
- POL, S.; LAGAYE, S. The remarkable history of the hepatitis C virus. **Genes and Immunity**, v. 20, n. 5, p. 436–446, maio 2019.
- POLARIS OBSERVATORY COLLABORATORS. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. **The Lancet. Gastroenterology & Hepatology**, v. 3, n. 6, p. 383–403, jun. 2018.
- POLYZOS, S. A.; KOUNTOURAS, J.; MANTZOROS, C. S. Adipose tissue, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. **Minerva Endocrinologica**, v. 42, n. 2, p. 92–108, jun. 2017.
- 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 (London, England)**, v. 349, n. 9055, p. 825–832, 22 mar. 1997.
- PRAVEEN RAJ, P. et al. The effect of surgically induced weight loss on nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese Indians: “NASHOST” prospective observational trial. **Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery**, v. 11, n. 6, p. 1315–1322, dez. 2015.
- PROCOPET, B.; BERZIGOTTI, A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. **Gastroenterology Report**, v. 5, n. 2, p. 79–89, maio 2017.
- PUGH, R. N. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **The British Journal of Surgery**, v. 60, n. 8, p. 646–649, ago. 1973.
- QAMAR, A. A.; GRACE, N. D. Abnormal hematological indices in cirrhosis. **Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie**, v. 23, n. 6, p. 441–445, jun. 2009.
- QGIS DEVELOPMENT TEAM. **QGIS Geographic Information System 3.10**. Disponível em: <http://www.qgis.org/pt_BR/site/>.
- RAHIMI, R. S.; ROCKEY, D. C. Complications of cirrhosis. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 28, n. 3, p. 223–229, maio 2012.

RAIMONDO, G. et al. Occult hepatitis B virus infection. **Journal of Hepatology**, v. 46, n. 1, p. 160–170, jan. 2007.

RAMACHANDRAN, R.; KAKAR, S. Histological patterns in drug-induced liver disease. **Journal of Clinical Pathology**, v. 62, n. 6, p. 481–492, jun. 2009.

RATZIU, V. et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. **Journal of Hepatology**, v. 53, n. 2, p. 372–384, ago. 2010.

RAZAVI, H. Global Epidemiology of Viral Hepatitis. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 49, n. 2, p. 179–189, jun. 2020.

ROBERTSON, C. et al. Review of methods for space–time disease surveillance. **Spatial and Spatio-temporal Epidemiology**, GEOMED Conference. v. 1, n. 2, p. 105–116, 1 jul. 2010.

ROMCEA, A. et al. Variceal bleeding in cirrhotic patients: risk factors, evolution, treatment. **Clujul Medical (1957)**, v. 86, n. 2, p. 107–110, 2013.

RUHL, C. E.; EVERHART, J. E. Joint effects of body weight and alcohol on elevated serum alanine aminotransferase in the United States population. **Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association**, v. 3, n. 12, p. 1260–1268, dez. 2005.

RUIZ-TOVAR, J. et al. Improvement of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients after sleeve gastrectomy: association of ultrasonographic findings with lipid profile and liver enzymes. **Acta Chirurgica Belgica**, v. 117, n. 6, p. 363–369, dez. 2017.

RUIZ-TOVAR, J.; ZUBIAGA, L. Validation of biochemical scores for liver steatosis before and 1 year after sleeve gastrectomy. **Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery**, v. 15, n. 9, p. 1447–1453, set. 2019.

SAADEH, S. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 123, n. 3, p. 745–750, set. 2002.

SALA, A.; MENDES, J. D. V. **Perfil da mortalidade masculina no Estado de São Paulo**. Disponível em: <http://portal.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/profissional-da-saude/destaques//boletim_bepa_82_gais_6.pdf>.

SATO, A. P. S. et al. Tendência de mortalidade por hepatites B e C no município de São Paulo, 2002–2016. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, p. 124–124, 29 dez. 2020.

SBIM. **Calendário de Vacinação da Criança**. Disponível em: <<https://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-crianca.pdf>>.

SCHUPPAN, D.; AFDHAL, N. H. Liver cirrhosis. **Lancet (London, England)**, v. 371, n. 9615, p. 838–851, 8 mar. 2008.

SHAPIRO, C. N.; MARGOLIS, H. S. Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. **Journal of Hepatology**, v. 18 Suppl 2, p. S11–14, 1993.

SHAWCROSS, D. L. et al. The impact of organ dysfunction in cirrhosis: survival at a cost? **Journal of Hepatology**, v. 56, n. 5, p. 1054–1062, maio 2012.

SHETH, S. G.; GORDON, F. D.; CHOPRA, S. Nonalcoholic steatohepatitis. **Annals of Internal Medicine**, v. 126, n. 2, p. 137–145, 15 jan. 1997.

SIMO, K. A. et al. Does a calculated “NAFLD fibrosis score” reliably negate the need for liver biopsy in patients undergoing bariatric surgery? **Obesity Surgery**, v. 24, n. 1, p. 15–21, jan. 2014.

SINGAL, A. K. et al. Liver transplantation in alcoholic liver disease current status and controversies. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 36, p. 5953–5963, 28 set. 2013.

SINGAL, A. K. et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 113, n. 2, p. 175–194, fev. 2018.

SOKAL, E. M. et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. **Journal of Hepatology**, v. 59, n. 4, p. 814–829, out. 2013.

SONG, J. E.; LEE, D. W.; KIM, E. Y. Endoscopic Ultrasound Real-Time Elastography in Liver Disease. **Clinical Endoscopy**, v. 51, n. 2, p. 118–119, mar. 2018.

SOUTO, F. J. D.; DE BRITO, W. I.; FONTES, C. J. F. Impact of the single-dose universal mass vaccination strategy against hepatitis A in Brazil. **Vaccine**, v. 37, n. 6, p. 771–775, 4 fev. 2019.

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010.

SRINIVASA BABU, A. et al. Elastography in Chronic Liver Disease: Modalities, Techniques, Limitations, and Future Directions. **Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc**, v. 36, n. 7, p. 1987–2006, dez. 2016.

STICKEL, F.; HAMPE, J. Genetic determinants of alcoholic liver disease. **Gut**, v. 61, n. 1, p. 150–159, jan. 2012.

TANAKA, J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. **Vaccine**, v. 18 Suppl 1, p. S57-60, 18 fev. 2000.

TAPIA-CONYER, R. et al. Hepatitis A in Latin America: a changing epidemiologic pattern. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 61, n. 5, p. 825–829, 1 nov. 1999.

TARGHER, G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. **Journal of Hepatology**, v. 65, n. 3, p. 589–600, set. 2016.

THAMPANITCHAWONG, P.; PIRATVISUTH, T. Liver biopsy: complications and risk factors. **World Journal of Gastroenterology**, v. 5, n. 4, p. 301–304, ago. 1999.

TIWARI, R. C. et al. Bayesian Model Selection for Join Point Regression with Application to Age-Adjusted Cancer Rates. **Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)**, v. 54, n. 5, p. 919–939, 2005.

TSOCHATZIS, E. A.; BOSCH, J.; BURROUGHS, A. K. Liver cirrhosis. **Lancet (London, England)**, v. 383, n. 9930, p. 1749–1761, 17 maio 2014.

VERNON, G.; BARANOVA, A.; YOUNOSSI, Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 34, n. 3, p. 274–285, ago. 2011.

VITRAL, C. L. et al. Declining prevalence of hepatitis A virus antibodies among children from low socioeconomic groups reinforces the need for the implementation of hepatitis A vaccination in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, p. 652–658, ago. 2012.

VIZUETE, J. et al. Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview of Present and Future Therapies. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, v. 5, n. 1, p. 67–75, 28 mar. 2017.

VON SCHÖNFELS, W. et al. Histologic improvement of NAFLD in patients with obesity after bariatric surgery based on standardized NAS (NAFLD activity score). **Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery**, v. 14, n. 10, p. 1607–1616, out. 2018.

WALAYAT, S. et al. Role of albumin in cirrhosis: from a hospitalist's perspective. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, v. 7, n. 1, p. 8–14, jan. 2017.

WGO. **Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteatohepatite não alcoólica**. Disponível em:

<<https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/nafl-d-nash-portuguese-2012.pdf>>.

WHITE, D. L.; KANWAL, F.; EL-SERAG, H. B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. **Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association**, v. 10, n. 12, p. 1342–1359.e2, dez. 2012.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546–553, dez. 2005.

WILLIAMS, A. L.; HOOFNAGLE, J. H. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 95, n. 3, p. 734–739, set. 1988.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Viral Hepatitis**. Disponível em:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/2383/A63_15-en.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Plano de Ação para a Prevenção e Controle de Doenças Não Transmissíveis**. Disponível em:
<<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/CD52-7-p.pdf>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global hepatitis report**. Disponível em:
<<https://www.who.int/publications-detail-redirect/global-hepatitis-report-2017>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on alcohol and health 2018**.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Prevention & control of viral hepatitis Infection: framework for global action**. Disponível em:
<<https://www.who.int/publications-detail-redirect/global-hepatitis-report-2017>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hepatitis**. Disponível em:
<https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab_1>.

XIMENES, R. A. A. et al. Population-Based Multicentric Survey of Hepatitis B Infection and Risk Factors in the North, South, and Southeast Regions of Brazil, 10–20 Years After the Beginning of Vaccination. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 93, n. 6, p. 1341–1348, 9 dez. 2015.

YANG, S. et al. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. **Scientific Reports**, v. 6, p. 27251, 21 jun. 2016.

YOUNOSSI, Z. M. et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 53, n. 6, p. 1874–1882, jun. 2011.

YOUNOSSI, Z. M. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 64, n. 1, p. 73–84, jul. 2016.

YUAN, J. M. et al. Morbidity and mortality in relation to cigarette smoking in Shanghai, China. A prospective male cohort study. **JAMA**, v. 275, n. 21, p. 1646–1650, 5 jun. 1996.

ZAKHARI, S.; LI, T.-K. Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 46, n. 6, p. 2032–2039, dez. 2007.

ZHOU, W.-C.; ZHANG, Q.-B.; QIAO, L. Pathogenesis of liver cirrhosis. **World Journal of Gastroenterology : WJG**, v. 20, n. 23, p. 7312–7324, 21 jun. 2014.

APÊNDICE A – Artigo I

Impact of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease: an integrative review**Impacto da cirurgia bariátrica na doença hepática gordurosa não alcoólica: uma revisão integrativa****Impacto de la cirugía bariátrica en la enfermedad del hígado graso no alcohólico: una revisión integrativa**

Received: 05/10/2021 | Reviewed: 10/10/2021 | Accept: 02/00/2021 | Published: 04/10/2021

Antônio Alves JúniorORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5034-6187>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: aalves@infonet.com.br**João Augusto Cegarra Quintiliano**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8618-8056>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: quintiliano.ja@gmail.com**Julia Maria Salgado Carvalho**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7064-6558>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: juliasltd@gmail.com**Roberta Kayane Silva Leal**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0858-5942>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: robertakayane@hotmail.com**Maria Rosa Melo Alves**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7532-3512>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: rosa.alves.biomed@gmail.com**Carlos Anselmo Lima**ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4269-7320>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: ca.lima01@gmail.com**Marcos Antônio Nunes Prado**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5244-5843>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: nunes.ma@outlook.com**Márcio Bezerra Santos**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9962-6537>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: marciobezerra.ufs@outlook.com**Tereza Virgínia Silva Bezerra do Nascimento**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6706-6907>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: terezahepato@gmail.com

Abstract

The present study aims to demonstrate the results of the impact of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease through secondary sources available in the literature. A literature review was carried out with the descriptors "Non-alcoholic Fatty Liver Disease" OR "NAFLD" AND "Bariatric Surgery"; "Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica" OR "DHGNA" AND "Cirurgia Bariátrica" in the databases: Latin American and Caribbean Health Sciences Literature, through the Virtual Health Library, and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), through PubMed. Cohort-type studies addressing the effects of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease published in the last 5 years were included in the review. Thirty-one studies were identified, of which 10 were excluded for not performing postoperative evaluation and 8 were excluded for not containing the methodological criteria, totaling 13 studies. The current literature presents data suggestive of the association between bariatric surgery and the regression of non-alcoholic fatty liver disease, however, the studies observed present wide variations in methodological applications and samples with heterogeneous profiles, which makes it difficult to generalize the results. More studies are needed so that it is possible to document with greater evidence and reproducibility the action of different types of bariatric surgery on the rate of this liver disease regression.

Keywords: Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Bariatric Surgery; Diagnostic Techniques and Procedures; Digestive System Diseases.

Resumo

O presente estudo tem como objetivo demonstrar os resultados do impacto da cirurgia bariátrica na DHGNA através de fontes secundárias disponíveis na literatura científica. Foi realizada uma revisão da literatura com os descritores "Fatty Liver" OR "NAFLD" AND "Bariatric Surgery"; "Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica" OR "DHGNA" AND "Bariatric Surgery" nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, por meio da Biblioteca Virtual em Saúde, e Análise de Literatura Médica e Sistema de Recuperação Online (Medline), por meio do PubMed. Estudos do tipo coorte que abordam os efeitos da cirurgia bariátrica na NAFLD publicados nos últimos 05 anos foram incluídos nesta revisão. Foram identificados 31 estudos, dos quais 10 foram excluídos por não realizarem avaliação pós-operatória e 08 por não conterem os critérios metodológicos; ao total, 13 estudos incluídos nesta revisão. A literatura atual apresenta dados sugestivos da associação entre cirurgia bariátrica e regressão da DHGNA, entretanto, os estudos observados apresentam grandes variações nas aplicações metodológicas e amostras com perfis heterogêneos, o que dificulta a generalização dos resultados. Desse modo, mais estudos são necessários para que seja possível documentar com maior evidência e reprodutibilidade a ação dos diferentes tipos de cirurgia bariátrica sobre a taxa de regressão da DHGNA.

Palavras-chave: Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica; Cirurgia Bariátrica; Técnicas de Diagnóstico e Procedimentos; Doenças do Sistema Digestório.

Resumen

En este documento, el objetivo fue demostrar los resultados del impacto de la cirugía bariátrica en EHGNA a través de fuentes secundarias disponibles en la literatura. Se realizó una revisión de la literatura con los descriptores "Fatty Liver" OR "NAFLD" AND "Bariatric Surgery"; "Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica" OR "DHGNA" AND "Bariatric Surgery" en las bases de datos: Literatura de Ciencias de la Salud de América Latina y el Caribe, a través de la Biblioteca Virtual en Salud, y Sistema de Análisis y Recuperación de Literatura Médica en Línea (Medline), a través de PubMed. En esta revisión se incluyeron los estudios de tipo cohorte que abordaron los efectos de la cirugía bariátrica en la EHGNA publicados en los últimos 5 años. Se identificaron 31 estudios, de los cuales 10 fueron excluidos por no realizar evaluación postoperatoria y 8 fueron excluidos por no contener los criterios metodológicos, totalizando 13 estudios. La literatura actual presenta datos sugestivos de la asociación entre cirugía bariátrica y regresión de EHGNA, sin embargo, los estudios observados presentan amplias variaciones en las aplicaciones metodológicas y muestras con perfiles heterogéneos, lo que dificulta la generalización de los resultados. Por tanto, se necesitan más estudios para que sea posible documentar con mayor evidencia y reproducibilidad la acción de diferentes tipos de cirugía bariátrica sobre la tasa de regresión de la EHGNA.

Palabras clave: Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólico; Cirugía Bariátrica; Técnicas y Procedimientos Diagnósticos; Enfermedades del Sistema Digestivo.

1. Introduction

Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is defined as an excessive accumulation of fat in the liver, regardless of excessive alcohol consumption or any other secondary cause (Milić, Lulić & Štimac, 2014). It is characterized by an increase in intrahepatic lipid content (steatosis) with or without inflammation and fibrosis (steatohepatitis) (Fabbrini, Sullivan & Klein, 2010). Thus, it comprises a wide spectrum of histological characteristics ranging from simple steatosis to steatohepatitis, fibrosis, and cirrhosis (Milić, Lulić & Štimac, 2014). Once cirrhosis is established, patients are at high risk of developing hepatocellular carcinoma (HCC), which is related to an increase in mortality due to liver causes (Bhala, Younes & Bugianesi, 2013).

NAFLD is considered the most common liver disease worldwide (Milić, Lulić & Štimac, 2014), with percentages ranging from 25 to 30% in the general population (Bhala, Younes & Bugianesi, 2013). It is commonly considered the hepatic manifestation of metabolic syndrome (MS), grouping with obesity and diabetes, for it reflects shared pathogenic factors (Bugianesi, McCullough & Marchesini, 2005). Given the close association with MS, the entire spectrum of NAFLD occurs mainly in patients with obesity (60-95%), type 2 diabetes mellitus (DM2) (28-55%) and hyperlipidemia (27-92%) (Bugianesi, McCullough & Marchesini, 2005). Among populations with obesity, MS and DM2, the prevalence of NAFLD is much higher, ranging from about 50% to 90%. Considering that the prevalence of obesity and overweight has increased to epidemic levels over the last decades, NAFLD has become one of the greatest challenges for public health (Cazzo, Pareja & Chaim, 2017).

The classical pathogenic pathway leading to NAFLD has been described as the "two-hit hypothesis". This theory states that damage to liver tissue begins with lipid accumulation, a consequence of a sedentary lifestyle, high-fat diet and obesity – first hit. This lipid accumulation works as a sensitization factor for the activation of inflammatory mediators and fibrogenesis – second hit. Secondary aggressions would lead to steatohepatitis and fibrosis (Day & James, 1998). However, the several molecular and metabolic changes that occur in NAFLD cannot be fully explained by the "two-hit hypothesis".

Therefore, the "multiple-hit hypothesis" was then considered to explain the pathogenesis of NAFLD. This hypothesis considers multiple factors that, together, act in genetically predisposed individuals to induce the development of the disease. The hypothesis includes nutritional factors, hormones secreted by adipose tissue, existence of insulin resistance, changes in the intestinal microbiota, and influence of genetic and epigenetic factors.

Changes in the intestinal microbiota, as observed in obesity and insulin resistance, have consequences for both energy homeostasis and systemic inflammation secondary to endotoxemia. At the hepatic level, high levels of free fatty acids can result in stress in the endoplasmic reticulum and mitochondrial dysfunction with consequent activation of inflammatory responses. In addition, genetic factors may explain more progressive courses of the disease in some individuals, comparatively. Herewith, it is understood that several parallel processes contribute to the development of steatosis and hepatic inflammation (Buzzetti, Pinzani & Tsochatzis, 2016).

Liver biopsy is currently the gold standard for the diagnosis of NAFLD (Chalasani et al, 2018). When at least 5% of hepatocytes have steatosis, patients can be defined as having NAFLD – in an appropriate clinical context. When, in addition, there is lobular inflammation and ballooning of liver cells, the lesion is usually defined as steatohepatitis (Milić, Lulić & Štimac, 2014). The analysis of samples collected by biopsy are commonly evaluated using the Non-Alcoholic Liver Disease Activity Score (NAS), which takes into account histological investigation of steatosis, lobular inflammation, and hepatocellular ballooning (Kleiner et al, 2005). The identification of the histological stage is crucial for the long-term prognosis because the population with NAFLD is associated with a significantly higher mortality, compared to the general population, mainly due to cardiovascular and hepatic complication (Cazzo, Pareja & Chaim, 2017).

The enzymes dosage of liver parenchyma may also reflect the severity of the disease. Steatosis correlates directly with liver function tests, especially aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT) values (Ruiz-Tovar, Alsina & Alpera, 2017). Still regarding the non-invasive methods of NAFLD evaluation, the development of scores to evaluate liver diseases are an important tool for the analysis of laboratory and clinical variables of patients (Cazzo, Pareja & Chaim, 2017). Currently, the Non-Alcoholic Liver Disease Fibrosis Score (NAFLD-FS) is the most widely used score and can be easily calculated based on six available variables: age, body mass index (BMI),

hyperglycaemia, platelet count, albumin, and AST/ALT1 ratio (Angulo et al, 2007). Nevertheless, although they do not cause morbidity and are easily evaluated by means of clinical and laboratory variables routine, the results of this score do not replace the diagnostic value of liver biopsy. The NAFLD-FS, then, has been adequate for population-based studies and for clinical screening and follow-up (Simo et al, 2014), especially in populations known to be more exposed to this disease, such as patients with MS, diabetes, dyslipidaemias, and obesity (Ruiz-Tovar, Alsina & Alpera, 2017).

Clinically, obesity reflects a generalized pro-inflammatory state with a high risk of metabolic comorbidities, such as NAFLD, which are highly influenced by the distribution of adipose tissue. Evidence suggests that visceral adipose tissue is directly associated with the development and progression of NAFLD. The most important pathological mechanisms involve increased secretion by visceral adipose tissue of pro-inflammatory cytokines, adipokines, and release of free fatty acids in the portal system and systemic circulation, causing dyslipidaemia and insulin resistance (Milić, Lulić & Štimac, 2014). Along with insulin resistance, obesity contributes significantly to the initial accumulation of fat in the hepatocyte and to the progression of simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis, cirrhosis related to steatohepatitis, and hepatocellular carcinoma. From the clinical point of view, obesity increases morbidity and mortality when associated with NAFLD, due to cardiovascular and hepatic mortality (Polyzos, Kountouras & Mantzoros, 2017). Furthermore, the disease is an additional risk factor for this group of patients, especially for the possibility of progression to severe forms of hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma (Ruiz-Tovar, Alsina & Alpera, 2017). There is an established association between obesity and the incidence of NAFLD, as well as increased severity (Polyzos, Kountouras & Mantzoros, 2017).

In therapeutic aspects, weight loss is considered the main factor in the prevention and treatment of obesity and NAFLD (Polyzos, Kountouras & Mantzoros, 2017). In this context, bariatric surgery is recognized as an effective strategy in the induction and maintenance of weight loss in patients eligible for the procedure. Individuals with DM2, BMI between 30 Kg/m² and 35 Kg/m², and no response to clinical treatment may have indication for bariatric surgery. Similarly, patients with BMI higher than 35 Kg/m², with diseases associated with obesity or those with BMI higher than 40 Kg/m² – considered morbid obesity – are also eligible for surgery (Abeso, 2016). This intervention plays a significant role in the natural history of NAFLD and usually leads to rapid changes in its clinical progression (Ruiz-Tovar, Alsina & Alpera, 2017). The procedure has the potential to induce great weight loss and improve MS and DM2 characteristics. Additionally, the mechanisms involved in improving obesity and DM2 after bariatric surgery probably play important roles in the resolution of metabolic and inflammatory lipid abnormalities present in the pathophysiology of NAFLD.

Bariatric surgery promotes changes in three crucial metabolic areas that influence the spectrum of NAFLD: i) improvement of glucose homeostasis; ii) improvement of lipid metabolism; and iii) reduction of inflammatory activity. Therefore, bariatric surgery can reverse pathological changes in those patients' liver (Laursen et al, 2019). In addition, the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) states that bariatric surgery induces significant reversal or improvement of NAFLD. Considering the overall impact of bariatric surgery on obesity and related comorbidities, this option of treatment should be offered to the group of individuals who meet the current indication criteria, as a potentially effective therapy to minimize the risks of the disease. However, IFSO also concluded that, despite the solid evidence available, complementary studies to reach final conclusions about the real effect of bariatric surgery as a therapeutic option for patients with obesity and NAFLD are still required (De Luca et al, 2016).

Although the overall impact of bariatric surgery on NAFLD is positive, the ideal surgical technique still needs to be determined, as well as the long-term effects and ways to maintain the benefits achieved (Ruiz-Tovar, Alsina & Alpera, 2017). Recently, Vertical Sleeve Gastrectomy (VSG) and Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) have been the most commonly performed bariatric procedures worldwide, leading to a significant, sustainable weight loss and improvement of metabolic comorbidities (Khorgami et al, 2017). Some authors state that, although both RYGB and VGS are effective in restoring liver function and structure in obese patients with NAFLD, the RYGB approach demonstrated an advantage over VGS in the disease regression (Froylich et al, 2016). On the other hand, some authors advocate equality among the several methods and state that, in patients with NAFLD and biopsy-proven non-alcoholic steatohepatitis, preoperative abnormal liver function tests are normalized in the vast majority of VGS and RYGB patients at the end of the first year after surgery, providing evidence that both procedures are equally effective in improving liver function (Cherla et al, 2020).

Considering the growing worldwide epidemic of obesity and the fact that this population represents a risk group for NAFLD and to develop advanced stages of liver disease and cardio metabolic disease, the therapeutic approach of these patients is an important priority for health care and clinical research. Notably, bariatric surgery is recognized as an effective strategy in the induction and maintenance of weight loss. Although there is no formal indication of this procedure for the treatment of this liver disease, weight reduction is considered the main factor in the prevention and treatment of NAFLD. Therefore, this review aims to evaluate studies on the impact of bariatric surgery on NAFLD, through secondary sources available in the scientific literature.

2. Methodology

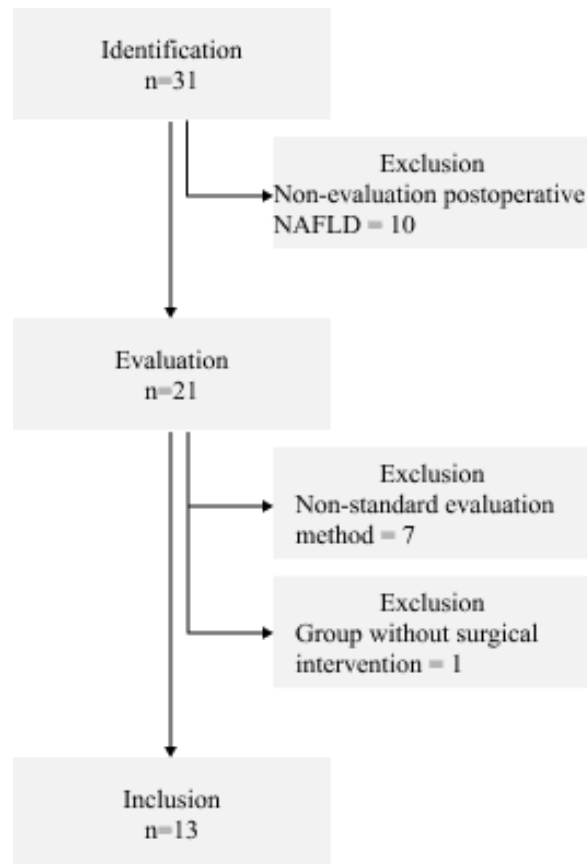
The integrative review is an important methodology for Evidence-Based Practice. The following steps were performed: elaboration of the guide question, search in the literature, data collection, critical analysis of the included studies, discussion of the results and presentation of the integrative review (Whittemore & Knafl, 2005; Souza & Silva, 2010). A literature review was performed considering the following descriptors: "fatty liver"[All Fields] OR "NAFLD"[All Fields] AND "bariatric surgery"[All Fields]; "Non-alcoholic fatty liver disease" OR "NAFLD" and "bariatric surgery". The research was conducted in the database of Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), through the Virtual Health Library (VHL) and Medical Literature Analysis and Retrieval System (Medline), via PubMed. Cohort studies addressing the effects of bariatric surgery on NAFLD published in the last 5 years (2017-2021) were included in this review. Additionally, studies that did not perform standardized techniques for NAFLD evaluation, studies with groups of patients not submitted to bariatric surgery, and also studies that did not perform the reassessment of patients by the same method in the pre and postoperative periods were excluded.

The studies were classified as for the chosen bariatric surgery technique, the evaluation of NAFLD and had the level of evidence stratified by the Oxford classification. The regression analysis of the parameters observed by each study was based on the mean value of the indicators between patients in two moments M1 and M2: i) M1 corresponding to the preoperative, in non-invasive evaluation and intraoperatively studies and in studies that analysed NAFLD by liver biopsy; ii) M2 corresponds to the postoperative period of patient evaluation. Finally, the access to the full text of the selected studies to be reviewed was possible through the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) of the Ministry of Education. Other papers were used for the contextualization of the present study.

3. Results and Discussion

We identified 31 studies through this literature review. All of them were carefully analysed and 18 were excluded because they met at least one of the exclusion criteria, resulting in 13 studies that comprised the integrative review (**Figure 1**). Of this total, ten were prospective and three retrospective cohort studies.

Figure 1 - Flowchart of the integrative literature review.



Source: Authors.

The main characteristics and results of the cohort studies analysed were summarized in **Table 1**. Altogether, they counted a sample of 507 patients, with a mean of 50.7, median of 41.5 and standard deviation of ± 28.19 . The study with higher number of patients was composed of a sample of 100 patients, and the lowest with 25. NAFLD evaluation was performed by invasive methods, by intraoperative biopsy (5 studies) and non-invasive methods, by enzymatic evaluation through standardized scores (5 studies). The Vertical Sleeve Gastrectomy technique was performed in 7 studies; in 3, its results were compared with those obtained in patients who underwent surgery performed with Roux-en-Y Gastric Bypass technique, which was used in isolation in 2 other studies. There is also one study that evaluated intragastric balloon and endoscopic sleeve gastropasty techniques. All studies were classified with evidence level 2B, following the parameters established by the Oxford classification. The mean regression rate of NAFLD among the studies was 66.49%, with a standard deviation of ± 22.48 and median of 68.30. The maximum value in the regression rate was 94.2% and the minimum was 12%.

Table 1 - Data from studies evaluating the effect of bariatric surgery on Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the last 5 years.

Reference	N	Follow-up (months)	Evidence level	Evaluation	Evaluation method	Surgical technique	Regression percentage (%)
Praveen et al. ²⁶	30	6	2b	Biopsy	NAS	VSG/RYGB	80,9
von Schonfels et al. ³⁰	46	6	2b	Biopsy	NAS	VSG/RYGB	50,2
Cazzo et al. ⁶	63	12	2b	Enzymes	NAFLD FS	RYGB	94,2
Froylich et al. ¹⁶	25	18	2b	Biopsy	NAS	VSG/RYGB	66,7
Chaim et al. ⁸	30	22	2b	Biopsy	AASLG/EASL	VSG	68,0
Ruiz-Tovar et al. ²⁸	100	12	2b	Enzymes	NAFLD FS	VSG	76,7
Esquivel et al. ¹⁴	43	12	2b	Biopsy	Brunt	VSG	81,6
Nickel et al. ²⁴	100	12,5	2b	Enzymes	NAFLD FS	VSG	66,0
Coll et al. ¹¹	30	12	2b	Enzymes	NAFLD FS	IB/ ESG	12,0
Nascimento et al. ²³	40	12	2b	Enzymes	NAFLD FS	RYGB	68,6

N=Number of patients; NAS= Non Alcoholic fatty liver disease activity score; NAFLD FS= Non Alcoholic fatty liver disease fibrosis score; AASLD= American Association for the study of Liver Disease; EASL= European Association for the Study of the Liver; VSG= Vertical Sleeve Gastrectomy; RYGB= Roux-en-Y Gastric Bypass; IB= intragastric balloon; ESG= Endoscopic Sleeve Gastroplasty; Stratification of the level of evidence of the studies analysed based on the Oxford classification (1a. Systematic reviews with homogeneity of randomized controlled trials; 1b. Randomized controlled trials and narrow confidence interval; 1c. Non-randomized controlled clinical trials; 2a. Systematic reviews of cohort studies; 2b. Low-quality randomized cohort studies or trials (e.g. <80% follow-up); 2c. Ecological studies; 3a. Systematic reviews of case-control studies; 3b: Case-control studies; 4. Case series (cohort or low-quality case-control; 5. Expert opinion). Regression rate calculated based on the results presented by the studies in the evaluations performed in the pre and postoperative periods, in the respective evaluation methods.

Source: Authors.

Additionally, samples collected through liver biopsy were evaluated in most studies (3) using the Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Activity Score (NAS). Other methods were also used, such as the Brunt classification (1) and the evaluation parameters established by the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) and the European Association for the Study of the Liver (EASL).

Among the non-invasive evaluation methods identified, the Non-Alcoholic Liver Disease Fibrosis Score (NAFLD-FS) was used in all studies, being combined with other parameters, including ALT/AST ratio, APRI, BARD score, FLI, HSI and FIB-4. **Table 2** shows the mean scans of the NAFLD FS values obtained before and after bariatric surgery in the various studies.

Table 2 - NAFLD FS pre and post bariatric surgery mean.

Reference	N	NAFLD Fibrosis Score				
		Preoperative	SD	Postoperative	SD	
Cazzo et al. ⁶	63	1,142	1,26	0,066	1,03	
Ruiz-Tovar et al. ²⁸	100	3,000	1,30	0,700	1,10	
Nickel et al. ²⁴	100	-1,030	1,51	-1,710	1,30	
Coll et al. ¹¹	30	-2,900	1,02	-3,250	0,71	
Nascimento et al. ²³	Public Health System	14	-0,684	2,17	-1,689	1,91
	Private Health System	26	-2,121	1,65	- 3,040	0,93

N=Number of patients; SD= Standard Deviation; NAFLD= Non Alcoholic fatty liver disease; NAFLD Score < -1.455 = F0-F2 (with no advanced fibrosis), NAFLD Score -1.455 – 0.675 = undetermined score, NAFLD Score > 0.675 = F3-F4 (with advanced fibrosis).

Source: Authors.

3.1 Liver biopsy in the evaluation of NAFLD

Praveen **et al.** (2015) conducted a study (n = 30) in which intraoperative biopsy was performed after 6 to 8 months of bariatric surgery. NAFLD was timed by the NAS score. In the intraoperative biopsy, all patients had steatosis. In the second biopsy, 19 had resolution of steatosis. In 11 of them, there was a reduction in the degree of steatosis with significant statistical differences. Additionally, the NAS biopsy score performed 6-8 months after bariatric surgery showed a statistically significant reduction in relation to intraoperative biopsy. Regarding the surgical techniques employed, both (RYGB and VSG) showed reductions in NAS score, with no statistically significant relationship between the reduction of NAS score and the surgical technique employed.

In another study, Von Schonfer **et al.** (2018) conducted a retrospective cohort and assessed the evolution of NAFLD in 53 patients after bariatric surgery, comparing the two main surgical methods used (RYGB and VSG). In intraoperative biopsy, a positive and statistically significant relationship was observed between the NAS score and the presence of MS. After surgery, the patients presented a significant reduction in weight and BMI, but no significant differences were found between the techniques performed and the percentage of weight loss. There was a resolution for metabolic syndrome in 83% of patients, with a statistically significant reduction and no difference between the methods. In the histological analysis, there was a significant improvement in the NAS score, which showed an average improvement of -2. In the first biopsy, 21% of the patients presented in the most severe stages of NAFLD, with NAS between 5 and 8; after surgery, only 2% continued in these stages. This improvement was not related to the method of surgery, the sex of the patient or liver enzymes when these variables were analysed individually.

Froylich **et al.** (2016) retrospectively analysed intra and postoperative biopsies of 23 patients. Weight loss was expressive in both groups. However, when comparing the surgical techniques employed (RYGB and VSG), RYGB was superior. Regarding NAFLD, all patients submitted to RYGB showed significant improvement in NAS score components; among VSG patients, there was improvement in all NAS components, but only the evolution of fibrosis was statistically significant. When taking both methods into account, the mean NAS value went from 3.6 ± 1.8 to 1.2 ± 1.5 . In absolute values, surgery by RYGB presented better results than VSG, but without statistical differences.

Chaim **et al.** (2020) conducted a prospective study with 30 patients. With regard to NAFLD, in the intraoperative biopsy, a prevalence of 50% was found: 33.33% of steatohepatitis and 16.67% of steatosis. When analysing postoperative biopsy, only 16.67% of the patients had NAFLD, 10% had steatohepatitis and 6.67% had steatosis. When comparing both biopsies, a significant reduction was observed in the values of ALT, total protein, triglycerides, plasmatic albumin, total cholesterol, and

gammaglutamyl transferase (GGT). In addition, BMI decreased significantly from an average of 37.9 ± 2.21 to 25.69 ± 3.79 kg/m².

In a retrospective cohort study, Esquivel **et al.** (2018) analysed the biopsy of 43 patients at the time of surgery using the VSG method and a year after the procedure. Importantly, all subjects presented statistically significant reduction in the degree of NAFLD. There was also a significant decrease in liver enzymes, BMI, glycemia, LDL-c, and total cholesterol. However, no significant increase in HDL-c was found.

Kalinowski **et al.** (2017) conducted a randomized clinical trial with 66 patients, analysing the evolution of liver status through NAS and liver function tests. In this study, 53% of the patients had steatohepatitis at the time of surgery, and 100% had some degree of NAFLD. A significant relationship was found between NAS value and age, female gender, and serum concentrations of AST and ferritin. Conversely, in the evaluation after one year, there was a significant decrease in weight. ALT, AST, and GGT decreased significantly only in patients who underwent VGS. Albumin, though, reduced significantly only in RYGB patients.

3.2 Non-invasive evaluation of NAFLD

In a retrospective cohort study, Ledoux **et al.** (2019) evaluated NAFLD in 554 patients before and after one year of bariatric surgery, through metabolic and ultrasound parameters. Interestingly, weight loss was significantly higher in patients who were operated using the RYBG method in relation to the VGS method. RYBG surgery showed better evolution in relation to fasting glycemia, LDL-c, and C-reactive protein inflammation marker (CRP). On the other hand, in liver function tests, such as alkaline phosphatase and transaminases, there was a greater reduction in patients operated by VGS. The gamma-glutamyl transferase values showed a reduction in both VSG and RYBG, with no significant differences between the methods. Abdominal US showed a reduction in the number of patients with hepatic steatosis, but without significant differences between the VSG and RYBG methods.

In another study, Cazzo, Jimenez, Pareja & Chaim (2015) evaluated NAFLD at the time and one year after bariatric surgery, in a sample of 63 patients. To determine the efficiency of non-invasive methods for diagnosing NAFLD, the researchers performed an intraoperative biopsy and compared it to the NAFLD fibrosis score. They observed an overall accuracy of 87.3% for the non-invasive method as a diagnosis, with sensitivity of 97% and specificity of 75.9%. Compared to the evaluation after one year of the procedure, there was a significant decrease (p -value <0.05) of the NAFLD fibrosis score, which decreased from an average of $1,142 \pm 1,261$ to $0.006 \pm 1,027$. In addition, surgery led to a resolution of NAFLD in 55% of patients. This result had a significant association with female gender, percentage of weight lost, post-surgical BMI, platelets after surgery, and resolution of DM2.

Ruiz-tovar & Zubiaga (2019) conducted a study with 100 patients and analysed blood samples before and one year after bariatric surgery. The authors analysed the following indexes: HSI, LFS, APRI, FIB-4, and NAFLD-FS. They also assessed imaging evaluation in both moments, by ultrasound and magnetic resonance imaging. The authors observed that the mean BMI went from 49.1 ± 7.3 kg/m² to 28.3 ± 3.7 kg/m²; weight reduction was of $82.5\% \pm 17.8\%$. Among the patients who had DM2 preoperatively, 73.4% had remission; hypertension disappeared in 60.5% of patients. The HSI, LFS, and NAFLD-FS scores showed a statistically significant reduction (p -value <0.05) when comparing the values in the preoperative period with the values after one year of surgery. In preoperative US, 75% of the patients had degrees of steatosis: 20% level I, 30% level II, and 25% level III. While in the postoperative period, all patients who were in grade I had remission and the others had a reduction in the degree of hepatic steatosis. In the MRI evaluation, 33% of the patients did not present steatosis in the first evaluation; a year later, that percentage rose to 77%. Moreover, the mean percentage of fat in the liver decreased from 16.9 ± 6.4 to 4.4 ± 2.5 . When comparing imaging methods, there was a positive correlation between the results demonstrated by US and those demonstrated by MRI. Nevertheless, US has been shown to overvalue the degrees of NAFLD. When comparing biochemical methods with MRI, LFS was the only index to present statistically significant correlation.

In a prospective study with 100 patients, Nickel **et al** (2018) assessed the improvement in NAFLD after bariatric surgery through non-invasive methods, transient elastography and fibrosis scores (AST/ALT ratio; BRAD; APRI; NAFLD score). In the evaluation one year after surgery, and by elastography, 94% of patients had an improvement in the degree of NAFLD. The values observed in the examination significantly reduced (p -value <0.05) from an average of 12.9 ± 10.4 kPa to 7.1 ± 3.7 kPa.

Regarding laboratory parameters, both AST and ALT decreased significantly after one year (p -value <0.05). All scores analysed showed statistically significant decreases in the second evaluation. However, no relationship was found between the improvement in NAFLD and sex.

In another study, Coll **et al.** (2019) evaluated 30 patients relating endoscopic techniques (intragastic balloon and gastroplasty) with decreasing NAFLD. Total weight loss and reduction in abdominal circumference after one year was statistically significant (p -value <0.05) for both techniques analysed. Among the four fibrosis markers assessed, three (FLI, HIS, and NAFLD-Fibrosis Score) showed a significant reduction (p -value <0.05), while FIB-4 did not present relevant alterations. There was also a significant reduction (p -value <0.05) in glucose and insulin values, but not in Hb1Ac. It was also important to highlight that 50% of patients who had DM2 were able to stop the medication after one year of the procedure.

Finally, Nascimento **et al.** (2015) conducted a study in which they compared the NAFLD score for fibrosis preoperatively and postoperatively, in six months and one year after bariatric surgery, in patients operated in the private and public health system. They also compared the results between the health systems. The authors observed that 95% of the patients presented a decrease in the absolute value of the evaluated score. Among those in the public system, the mean value increased from -0.6845 ± 2.17 to -1.6898 ± 1.91 , with statistical difference (p -value <0.05), one year after surgery. In the private system, the evolution went from -2.1212 ± 1.65 to -3.04 ± 0.93 , but with no statistical significance. The variation in BMI and weight before and after one year of surgery was significant for both groups, while there were no differences in changes in AST, ALT and albumin values.

4. Conclusion

The current literature presents data suggestive of the association between bariatric surgery and the regression of NAFLD and corroborating the potential of this surgical procedure as a formal indication for the control of this pathological process. Nonetheless, the studies present herein showed large variations in methodological applications and samples with heterogeneous profiles, which makes it difficult to generalize the results obtained.

Importantly, studies that quantify the reduction in NAFLD or its resolution after bariatric surgery, using invasive and non-invasive evaluation criteria, are scarce in the scientific literature. Therefore, this points to the need for further clinical studies, so that the evaluation and documentation of the action of different types of bariatric surgery on the regression rate of NAFLD, with greater evidence and reproducibility, might be possible.

References

- Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., Enders, F., Saksena, S., Burt, A. D., Bida, J. P., Lindor, K., Sanderson, S. O., Lenzi, M., Adams, L. A., Kench, J., Therneau, T. M., & Day, C. P. (2007). The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 45(4), 846–854. <https://doi.org/10.1002/hep.21496>
- Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade [Internet]. 4th ed. São Paulo; 2016 [cited 2021 Apr 10]. Available from: <https://abeso.org.br/diretrizes/>.
- Bhala, N., Younes, R., & Bugianesi, E. (2013). Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. *Current pharmaceutical design*, 19(29), 5169–5176. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990336>
- Bugianesi, E., McCullough, A. J., & Marchesini, G. (2005). Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 42(5), 987–1000. <https://doi.org/10.1002/hep.20920>
- Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism: clinical and experimental*, 65(8), 1038–1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
- Cazzo, E., Jimenez, L. S., Pareja, J. C., & Chaim, E. A. (2015). Effect of Roux-en-Y gastric bypass on nonalcoholic fatty liver disease evaluated through NAFLD fibrosis score: a prospective study. *Obesity surgery*, 25(6), 982–985. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1489-2>
- Cazzo, E., Pareja, J. C., & Chaim, E. A. (2017). Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery: a comprehensive review. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, 135(3), 277–295. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2016.0306311216>
- Chaim, F., Pascoal, L. B., Chaim, F., Palma, B. B., Damázio, T. A., da Costa, L., Carvalho, R., Cazzo, E., Gestic, M. A., Utrini, M. P., Milanski, M., Chaim, E. A., & Leal, R. F. (2020). Histological grading evaluation of non-alcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a retrospective and longitudinal observational cohort study. *Scientific reports*, 10(1), 8496. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65556-2>
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S. A., Brunt, E. M., & Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(1), 328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- Cherla, D. V., Rodriguez, N. A., Vangoitsenhoven, R., Singh, T., Mehta, N., McCullough, A. J., Brethauer, S. A., Schauer, P. R., & Aminian, A. (2020). Impact of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass on biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Surgical endoscopy*, 34(5), 2266–2272. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07017-0>
- Espinet Coll, E., Vila Lolo, C., Díaz Galán, P., Gómez Valero, J. A., Bacchiddu, S., Quintana Tomás, C., Irigoyen, D., Gunnard, K., & Juan-Creix Comamala, A. (2019). Bariatric and metabolic endoscopy in the handling of fatty liver disease. A new emerging approach?. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 111(4), 283–293. <https://doi.org/10.17235/reed.2019.5949/2018>
- Day, C. P., & James, O. F. (1998). Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*, 114(4), 842–845. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70599-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70599-2)
- De Luca, M., Angrisani, L., Himpens, J., Busetto, L., Scopinaro, N., Weiner, R., Sartori, A., Stier, C., Lakdawala, M., Bhasker, A. G., Buchwald, H., Dixon, J., Chiappetta, S., Kolberg, H. C., Frühbeck, G., Sarwer, D. B., Suter, M., Soricelli, E., Blüher, M., Vilallonga, R., ... Shikora, S. (2016). Indications for Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases: Position Statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obesity surgery*, 26(8), 1659–1696. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2271-4>
- Esquivel, C. M., Garcia, M., Armando, L., Ortiz, G., Lascano, F. M., & Foscarini, J. M. (2018). Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Resolves NAFLD: Another Formal Indication for Bariatric Surgery?. *Obesity surgery*, 28(12), 4022–4033. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3466-7>
- Fabbrini, E., Sullivan, S., & Klein, S. (2010). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 51(2), 679–689. <https://doi.org/10.1002/hep.23280>
- Froylich, D., Corcelles, R., Daigle, C., Boules, M., Brethauer, S., & Schauer, P. (2016). Effect of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on nonalcoholic fatty liver disease: a comparative study. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 12(1), 127–131. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.04.004>
- Kalinowski, P., Paluszkiwicz, R., Ziarkiewicz-Wróblewska, B., Wróblewski, T., Remiszewski, P., Grodzicki, M., & Krawczyk, M. (2017). Liver Function in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Randomized to Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Annals of surgery*, 266(5), 738–745. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002397>
- Khorgami, Z., Shoar, S., Andalib, A., Aminian, A., Brethauer, S. A., & Schauer, P. R. (2017). Trends in utilization of bariatric surgery, 2010-2014: sleeve gastrectomy dominates. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 13(5), 774–778. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.01.031>
- Kleiner, D. E., Brunt, E. M., Van Natta, M., Behling, C., Contos, M. J., Cummings, O. W., Ferrell, L. D., Liu, Y. C., Torbenson, M. S., Unalp-Arida, A., Yeh, M., McCullough, A. J., Sanyal, A. J., & Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (2005). Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 41(6), 1313–1321. <https://doi.org/10.1002/hep.20701>

- Laursen, T. L., Hagemann, C. A., Wei, C., Kazankov, K., Thomsen, K. L., Knop, F. K., & Grønbaek, H. (2019). Bariatric surgery in patients with non-alcoholic fatty liver disease - from pathophysiology to clinical effects. *World journal of hepatology*, 11(2), 138–149. <https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i2.138>
- Ledoux, S., Sami, O., Calabrese, D., Le Gall, M., Flamant, M., & Coupaye, M. (2019). Gastric bypass specifically impairs liver parameters as compared with sleeve gastrectomy, independently of evolution of metabolic disorders. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 15(2), 220–226. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.10.035>
- Milić, S., Lulić, D., & Štimac, D. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World journal of gastroenterology*, 20(28), 9330–9337. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9330>
- Nascimento, T. M., Alves-Júnior, A., Nunes, M. A., de Freitas, T. R., da Silva, M. A., & Alves, M. R. (2015). COMPARISON OF HEPATIC PROFILE IN PRE AND POSTOPERATIVE OF BARIATRIC SURGERY: PRIVATE VS PUBLIC NETWORK. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*, 28(4), 274–277. <https://doi.org/10.1590/S0102-6720201500040014>
- Nickel, F., Tapking, C., Benner, L., Sollors, J., Billeter, A. T., Kenngott, H. G., Bokhary, L., Schmid, M., von Frankenberg, M., Fischer, L., Mueller, S., & Müller-Stich, B. P. (2018). Bariatric Surgery as an Efficient Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Prospective Study with 1-Year Follow-up : BariScan Study. *Obesity surgery*, 28(5), 1342–1350. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-3012-z>
- Polyzos, S. A., Kountouras, J., & Mantzoros, C. S. (2017). Adipose tissue, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva endocrinologica*, 42(2), 92–108. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.16.02563-3>
- Praveen Raj, P., Gomes, R. M., Kumar, S., Senthilnathan, P., Karthikeyan, P., Shankar, A., & Palanivelu, C. (2015). The effect of surgically induced weight loss on nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese Indians: "NASHOST" prospective observational trial. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 11(6), 1315–1322. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.02.006>
- Ruiz-Tovar, J., Alsina, M. E., Alpera, M. R., & OBELCHE Group (2017). Improvement of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients after sleeve gastrectomy: association of ultrasonographic findings with lipid profile and liver enzymes. *Acta chirurgica Belgica*, 117(6), 363–369. <https://doi.org/10.1080/00015458.2017.1334858>
- Ruiz-Tovar, J., & Zubiaga, L. (2019). Validation of biochemical scores for liver steatosis before and 1 year after sleeve gastrectomy. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 15(9), 1447–1453. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.05.004>
- Souza, M. T. , Silva, M. D. , & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *einstein* (São Paulo), 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
- Simo, K. A., McKillop, I. H., McMillan, M. T., Ahrens, W. A., Walters, A. L., Thompson, K. J., Kuwada, T. S., Martinie, J. B., Iannitti, D. A., Gersin, K. S., & Sindram, D. (2014). Does a calculated "NAFLD fibrosis score" reliably negate the need for liver biopsy in patients undergoing bariatric surgery?. *Obesity surgery*, 24(1), 15–21. <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1044-6>
- Von Schönfels, W., Beckmann, J. H., Ahrens, M., Hendricks, A., Röcken, C., Szymczak, S., Hampe, J., & Schafmayer, C. (2018). Histologic improvement of NAFLD in patients with obesity after bariatric surgery based on standardized NAS (NAFLD activity score). *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 14(10), 1607–1616. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.07.012>
- Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: Updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, 52(5), 546–553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>

APÊNDICE B – Artigo II

Spatial analysis and temporal trends of viral hepatitis mortality in an area of North-eastern Brazil (1980 – 2019)**Authors:**

Tereza Virgínia Silva Bezerra Nascimento^{1,2}; Márcio Santos-Bezerra^{1,3,4}; Wandklebson Silva Paz⁵; Caíque Jordan Nunes Ribeiro^{6,7}; Marcela Sampaio Lima^{1,11}; Danilo Gomes Oliveira dos Santos⁸; Antônio Alves Junior²; Tatiana Rodrigues de Moura^{1,3,4}; Alex Vianey Callado França²; Maurício Soares Pacheco²; Kellyane Santana Dias¹¹; Sonia Oliveira Lima¹⁰; Amélia Ribeiro de Jesus^{1,2}; Carlos Anselmo Lima^{1,9,12}; Marco Antônio Prado Nunes^{1,2,12}.

1. Health Science Graduate Program, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil
2. Department of Medicine, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil
3. Parasite Biology Graduate Program, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil
4. Department of Morphology, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil
5. Tropical Medicine Graduate Program, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil
6. Department of Nursing, Federal University of Sergipe, Lagarto, Sergipe, Brazil
7. Nursing Graduate Program, Federal University of Sergipe, São Cristóvão, Sergipe, Brazil
8. Department of Nursing, Universidade Tiradentes, Aracaju, Sergipe, Brazil
9. University Hospital of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil
10. Health and Environment Graduate Program, Tiradentes University, Aracaju, Sergipe, Brazil
11. Brazilian Company of Hospital Services – EBSERH
12. Management and Technological Innovation Graduate Program, Federal University of Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brazil

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Funding: None.

Author contributions: Conception and design: TVSBN, MSB, MANP, CJNR; data acquisition: MSB, MANP, TVSBN, CAL; data analysis: TVSBN, MSB, MANP, MSP, CJNR; interpretation of results and drafting of manuscript: TVSBN, MSB, WSP, CJNR, MSP, DGOS, AVCF, MSP, AAJ, KSD, TRM, SOL, ARJ, CAL, MANP; critical revision of manuscript: TVSBN, MSB, MANP, MSP, CAL. All authors read and approved the final manuscript.

Abstract

Introduction: Viral hepatitis, especially those caused by HBV and HCV, are responsible for a great deal of the burden of liver diseases and related deaths

worldwide, also representing a serious public health problem in Brazil. **Objective:** This study aimed to analyse spatial patterns and time trends in viral hepatitis mortality in the state of Sergipe, North-eastern Brazil. **Materials and Methods:** This was an ecological and time series study with all deaths from viral hepatitis (A, B, C and others) that occurred in Sergipe between 1980 and 2019. Crude and age-standardized rates of viral hepatitis mortality by sex and age group were calculated. The trends were evaluated through segmented linear regression (Joinpoint). The spatial analysis was depicted through thematic maps. **Results:** There were 368 deaths with higher prevalence among men (65.21%) and more than one-third of them related to HCV (37.72%). In the entire series, the mortality trend was increasing only for HBV in males, with an adjusted rate of 0.347 in 2019; it was stable for HCV in both sexes (adjusted rate of 0.388 in males and 0.205 in females in 2019); and it was decreasing for the other viruses. The highest rates are distributed among the municipalities of the metropolitan region and some near the São Francisco River basin. Among men, HAV, HBV and HCV presented high-risk clusters. Among women, only deaths from other viral hepatitis presented high-risk clusters. **Conclusions:** The analyses of the study show that viral hepatitis is still an important cause of death in the state of Sergipe, especially in the metropolitan municipalities.

Keywords: Human viral hepatitis. Spatial analysis. Time series studies. Mortality.

INTRODUCTION

Hepatitis still represents a serious public health problem, both in the burden and consequences of the disease. It consists of inflammation and necrosis of the liver tissue, which can result in fibrosis, cirrhosis, or hepatocellular carcinoma (HCC). Although preventable and treatable, the disease is responsible for a great deal of the mortality due to liver diseases worldwide (ANJO et al., 2014; RAZAVI, 2020; ZENG et al., 2021).

The main etiological agents of viral hepatitis (A, B, C, D and E) have universal distribution and are characterized by a primary tropism of liver tissue

("Hepatitis", [s.d.]). According to the World Health Organization (WHO), there are more than 8.000 new infections only by hepatitis B (HBV) and C (HCV) every day ("Hepatitis can't wait" - WHO commemorates World Hepatitis Day 2021", [s.d.]). Between 2000 and 2019, 78.642 deaths from causes associated with viral hepatitis types A, B, C and D were reported in Brazil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Currently, viral hepatitis can be diagnosed through serology tests (antibodies) or molecular tests (presence of RNA or viral DNA), the latter being the one with a more accurate diagnosis. It is important to emphasize, however, that most epidemiological studies in Brazil use data from serological surveys, which may indicate underreporting of the real prevalence of the disease in the country (RAZAVI, 2020).

It is important to highlight that Brazil, along with other countries, has set the goal of eliminating hepatitis B and C by 2030. To achieve this goal, it is necessary to prioritize and invest massively in five areas of central intervention, recommended by the World Health Organization (WHO): immunization; transmission of HBV from mother to child prevention; hospital safety regarding surgeries, management of sharp materials and blood transfusions; harm reduction in injecting drug users and appropriate treatment [7].

As of 2015, drugs that act directly on hepatitis C virus replication began to be used in patients with major liver damage. However, because of a guideline change, currently, all people diagnosed with the disease are eligible for treatment (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). In 2021, the Brazilian Liver Institute (IBRAFIG) launched the campaign "We will not leave anyone behind", aimed to sensitize the

population about the testing and diagnosis of viral hepatitis, mainly B and C, and meeting the goal of eliminating the disease by 2030 (“Press Release”, [s.d.]).

Although there is no vaccine available for hepatitis C, the treatment provided by the Brazilian Unified Health System (SUS) since 2015 can eliminate the virus in almost 100% of cases. The early detection and treatment of the disease is, therefore, of absolute importance to avoid damage to the liver and other organs (BERALDO, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Considering the epidemiological scenario of viral hepatitis in Brazil, the objective of this study was to analyse the spatial patterns and temporal trends of its mortality in the state of Sergipe, North-eastern Brazil, in a 39-year time series (between 1980 and 2019).

MATERIALS AND METHODS

Study design

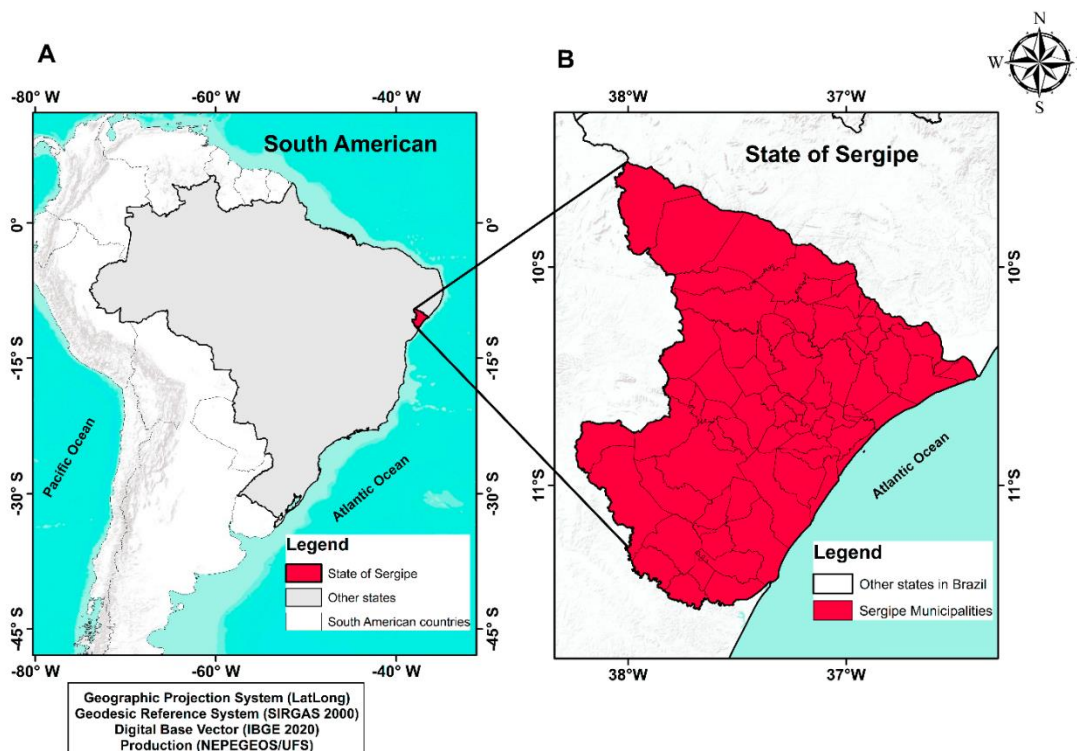
This was an ecological-exploratory and analytical study of time series with spatial analysis techniques, which included all deaths from viral hepatitis recorded in the state of Sergipe between 1980 and 2019.

Population and study area

The units analysed in this study were the 75 municipalities of the state of Sergipe, distributed among the regions of *Alto Sertão*, *Agreste Central*, *Médio Sertão*, *Baixo São Francisco*, *Leste Sergipano*, *Centro Sul*, *Grande Aracaju* and *Sul sergipano*, located in the Northeast region of Brazil (**Figure 1**). With an estimated population of 2,338,474 people in 2021, it is the smallest state of the

federation, with 21,938,184 km², Human Development Index (HDI) of 0.665 and, in 2019, GDP of R\$ 44.69 billion (IBGE, [s.d.]; “Produto Interno Bruto - PIB | IBGE”, [s.d.]).

Figure 7. Map of the state of Sergipe



The study population consisted of all deaths whose underlying cause was recorded in the death certificate as: hepatitis A (B150, B159); hepatitis B (B16.0–B16.2, B16.9, B17.0, B18.0, B18.1); hepatitis C (B171, B18.2) and other viral hepatitis (B172, B178, B188, B189, B190, B199, B942), classified according to the 10th edition of the International Classification of Diseases (ICD-10), implemented in Brazil in 1996. In the previous period, the record on the death certificate was viral hepatitis (070–070.9), as stated in the 9th edition of the International Classification of Diseases (ICD-9) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1979, 1993).

Source of data

Mortality data were collected from the Mortality Information System (SIM) of the Informatics Department of the Brazilian Unified Health System (DATASUS), made available by the Brazilian Ministry of Health. Population estimates and the digital cartographic base (shapefile extension), presented in the latitude/longitude system (SIRGAS 2000), were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE).

Variables and measures

The mortality crude rate (CR) and age-standardized rate (ASR) were calculated based on official population counts (1980, 1991, 2000 and 2010) and estimates. The rates were adjusted by the standard world population, proposed by Segi and modified by Doll *et al* (DOLL; PAYNE; WALTERHOUSE, 1966; “Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan.”, 1960). The data were also grouped by sex and age groups according to the stages of life: children and adolescents (0-19), young adults (20-44), middle-aged adults (45-64) and the elderly (≥ 65).

Time trends analysis

Mortality time trends were calculated through segmented linear regression. The year of death was understood as an independent variable and the adjusted mortality rates for each hepatitis as dependent variables.

The time trend analysis requires a minimum number of intercession points (joinpoints), in which changes occur in a trend curve. Thus, the annual

percentage change (APC) of each segment of the curve and the average annual percentage change (AAPC) of the entire time series are calculated, considering a statistical significance of 5% ($p\text{-value} < 0.05$) and 999 Monte Carlo permutations. In the absence of trend inflections, the values of APC and AAPC are equivalent.

Trends were classified as decreasing, when APC/AAPC values were negative and CI 95% did not include zero; increasing, when APC/AAPC values were positive and CI 95% did not include zero; and stable when there was no statistical significance regardless of the APC/AAPC values. The Joinpoint Regression Program software version 4.9.0.0 was used.

Spatial cluster analysis

Initially, it was performed the spatial distribution of the mortality rates for each type of viral hepatitis, and according to sex, in the municipalities of the state of Sergipe, using the QGIS 3.12 software (QGIS DEVELOPMENT TEAM, 2021). Then, to verify whether the spatial distribution of viral hepatitis mortality occurs randomly in the space, spatial autocorrelation analysis was used by calculating the Moran's univariate global index, through TerraView 4.2.2 (INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS ESPACIAIS, [s.d.]). For this, a spatial proximity matrix was elaborated, obtained by the contiguity criterion, with a significance level of 5%. This index ranges from -1 to +1. Values between 0 and +1 indicate positive spatial autocorrelation, values between -1 and 0 indicate negative spatial autocorrelation and values that cross zero indicate spatial randomness. This index provides a general measure of grouping, and it is possible to analyse

whether there are significant differences among the studied areas. However, it does not indicate the location of clusters (ASSUNÇÃO et al., 1998).

Finally, it was calculated the Moran's local index (Local Spatial Association Index - LISA) in order to identify areas with spatial dependence and their relationship with the surrounding municipalities. It was established, then, a dispersal diagram with the following spatial quadrants: Q1 (high/high) and Q2 (low/low), which indicate municipalities with similar values among the ones surrounding them and with positive spatial association; Q3 (high/low) and Q4 (low/high) indicate municipalities with different values among the ones surrounding them, which represents transition areas without spatial association. Significant results were represented in Moran's maps (ANSELIN, 2010).

Ethical considerations

This study involved research with unidentified humans, from secondary data, and followed the instructions of Resolution 466/12 of the Ministry of Health, Brazil. It was approved by the Ethics and Research Committee of the Federal University of Sergipe, under the number CAAE: 51298621.0.0000.5546. The authors were authorized to access the consolidated database of the Mortality Information System (SIM) of Sergipe and the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) by the competent agencies.

Results

In this time series (1980 – 2019), 368 deaths due to viral hepatitis were recorded in the state of Sergipe. Males represented the highest number, corresponding to 65.21% (n = 240) of the total records, and more than two-thirds

were related to virus C (37.72%) and other viral hepatitis (32.06%) (**Table 1**). The highest mortality rates among men were due to HCV (0,387 per 100,000 inhabitants) and other viral hepatitis (0.209). Among women, the highest mortality rates were due to other viral hepatitis (0.146) and HCV (0.129).

Table 1. Age-standardized mortality rate from viral hepatitis per 100,000 men and women. Sergipe, 1980-2019.

Variables	Age-standardized mortality rate per 100,000 inhabitants				n (%)
	1980	2000	2019	Average ASR (1980-2019)	
Male					
Hepatitis A	0.278	0.313	0.000	0.079	28 (11.67)
Hepatitis B	0.338	0.113	0.347	0.175	48 (20.00)
Hepatitis C	0.000	0.225	0.527	0.387	98 (40.83)
Other viruses	0.873	0.134	0.388	0.209	66 (27.50)
Female					
Hepatitis A	0.000	0.000	0.000	0.038	12 (9.38)
Hepatitis B	0.000	0.000	0.086	0.077	25 (19.53)
Hepatitis C	0.000	0.000	0.205	0.129	39 (30.47)
Other viruses	0.235	0.183	0.119	0.146	52 (40.63)

ASR: Age-standardized rate.

Between 1980-1985, there was an increasing mortality trend in hepatitis A among men (APC: 27.87; p-value = 0.003), followed by a decreasing trend between 1985-2019 (APC: 8.54; p-value <0,001). Among women, it was observed a decreasing trend throughout the entire period, with an annual reduction of -2.92% (p-value <0,001) (**Table 2 and Supplementary Material 1**). Also, in relation to males, there was an increasing mortality trend in HBV (APC: 1.56; CI95%: 0.41; 2.73). Among women, although it was observed an increasing mortality trend in deaths due to HBV between 2000 and 2016 (APC: 6.47; p-value

= 0.006), the analysis of the entire period shows a decreasing trend (AAPC: 19.56; p-value <0,001).

Regarding the trend of mortality due to HCV in men, an increasing trend was observed between 1980 and 2008 (APC: 17.41%; p-value = 0.047), followed by stability in the following years (2008 to 2019; APC: -3.93; p-value = 0.155). Among women, it was observed stability in deaths throughout the entire study period (AAPC: -1.09; p-value = 0.898). In addition, it was identified a decreasing trend in deaths from other viral hepatitis in men (AAPC: -3.14; p-value = 0.006) and women (AAPC: -2.15; p-value = 0.012) during the studied period.

Table 2. Joinpoint analysis of viral hepatitis mortality for age-standardized rates (ASR) for all ages in men and women. Sergipe, 1980-2019.

Variables	Segmented period	APC (CI 95%)	Trend	p-value	AAPC (CI 95%)	Trend	p-value
Male							
Hepatitis A	1980-1985	27.87* (9.13; 49.84)	Increasing	0.003	-4.52* (-7.39; -1.57)	Decreasing	0.003
	1985-2019	-8.54* (-11.04; -5.97)	Decreasing	<0.001	-	-	-
Hepatitis B	1980-2019	1.56* (0.41; 2.73)	Increasing	0.009	-	-	-
Hepatitis C	1980-2008	17.41* (0.17; 37.57)	Increasing	0.047	10.95 (-0.61; 23.96)	Stable	0.066
	2008-2019	-3.93 (-9.16; 1.58)	Stable	0.155	-	-	-
Other hepatitis	1980-1985	7.31 (-5.36; 21.67)	Stable	0.262	-3.14* (-5.27; -0.93)	Decreasing	0.006
	1985-2019	-4.59* (-6.43; -2.71)	Decreasing	<0.001	-	-	-
Female							
Hepatitis A	1980-2019	-2.92* (-4.14; -1.68)	Decreasing	<0.001	-	-	-
Hepatitis B	1980-2000	-33.79* (-46.06; -18.71)	Decreasing	<0.001	-19.56* (-27.62; -10.61)	Decreasing	<0.001
	2000-2016	6.47* (1.92; 11.23)	Increasing	0.006	-	-	-
	2016-2019	-34.05* (-52.65; -8.14)	Decreasing	0.015	-	-	-
Hepatitis C	1980-1995	-20.35 (-44.11; 13.53)	Stable	0.116	-1.09 (-16.44; 17.08)	Stable	0.898
	1995-2004	49.72 (-6.45; 139.62)	Stable	0.087	-	-	-
	2004-2019	-4.23 (-8.85; 0.62)	Stable	0.084	-	-	-
Other hepatitis	1980-2019	-2.15* (-3.75; -0.51)	Decreasing	0.012	-	-	-

APC: Annual Percent Change; AAPC: Average Annual Percent Change; CI: Confidence Interval. *APC/AAPC: statistically significant.

The time trends in mortality due for hepatitis A were decreasing among men of all age groups. The decrease was also observed in the time trend of the rates related to women aged between 20 and ≥ 65 (**Table 3 and Supplementary Material 2**). On the other hand, the time trend in mortality due to HBV was increasing among men aged 20 to 44. While for women of the same age group, the trend was decreasing. Among males aged 45 to 65, the mortality rate was stable. For females in this same age group, the trend was decreasing. Among the elderly (≥ 65), men showed a decreasing trend whereas among women it was stable.

Alternatively, the mortality rate due to HCV showed a decreasing trend in men aged from 20 to 64, while in the other groups the trends were stable. Among women, trends were decreasing in all age groups. Finally, the mortality trend in the group of other viral hepatitis was decreasing in almost all age groups and sexes in the period analysed. However, among women aged ≥ 65 the trend was stable.

Table 3. Joinpoint analysis of viral hepatitis mortality for specific age by age groups in male and female. Sergipe, 1980-2019.

Variables	Period	APC/AAPC	CI 95%	Trend	p-value
Male					
0 - 19 years					
Hepatitis A	1980-2019	-5.40*	-6.68; -4.11	Decreasing	<0.001
Hepatitis B	1980-2019	-	-	-	-
Hepatitis C	1980-2019	-	-	-	-
Other viruses	1980-2019	-4.18*	-5.94; -2.38	Decreasing	<0.001
20 - 44 years					
Hepatitis A	1980-2019	-8.77*	-11.05; -6.43	Decreasing	<0.001
Hepatitis B	1980-2019	1.43*	0.36; 2.53	Increasing	0.001
Hepatitis C	1980-2019	-1.52*	-1.57; -1.47	Decreasing	<0.001
Other viruses	1980-2019	-3.42*	-4.32; -2.51	Decreasing	<0.001
45 - 64 years					
Hepatitis A	1980-2019	-5.05*	-6.95; -3.12	Decreasing	<0.001
Hepatitis B	1980-2019	-0.89	-1.87; 0.08	Stable	0.077
Hepatitis C	1980-2019	1.38	-1.79; 4.67	Stable	0.383
≥ 65 years					
Other viruses	1980-2019	-3.23*	-4.41; -2.04	Decreasing	<0.001
Hepatitis A	1980-2019	-	-	-	-
Hepatitis B	1980-2019	-1.13*	-1.63; -0.63	Decreasing	<0.001
Hepatitis C	1980-2019	-0.26	-3.01; 2.55	Stable	0.849
Other viruses	1980-2019	-2.62*	-2.67; -2.58	Decreasing	<0.001
Female					
0 - 19 years					
Hepatitis A	1980-2019	-	-	-	-
Hepatitis B	1980-2019	-	-	-	-
Hepatitis C	1980-2019	-	-	-	-
Other viruses	1980-2019	-0.28*	-0.41; -0.14	Decreasing	<0.001
20 - 44 years					
Hepatitis A	1980-2019	-2.69*	-2.77; -2.58	Decreasing	<0.001
Hepatitis B	1980-2019	-2.44*	-2.6; -2.28	Decreasing	<0.001
Hepatitis C	1980-2019	-2.66*	-2.64; -2.61	Decreasing	<0.001
Other viruses	1980-2019	-4.00*	-4.45; -3.55	Decreasing	<0.001
45 - 64 years					
Hepatitis A	1980-2019	-2.79*	-2.83; -2.75	Decreasing	<0.001
Hepatitis B	1980-2019	-4.15*	-4.22; -4.08	Decreasing	<0.001
Hepatitis C	1980-2019	-1.11*	-2.09; -0.12	Decreasing	0.029
Other viruses	1980-2019	-2.58*	-2.99; -2.17	Decreasing	<0.001
≥ 65 years					
Hepatitis A	1980-2019	-3.10*	-3.24; -2.97	Decreasing	<0.001
Hepatitis B	1980-2019	0.49	-1.72; 2.74	Stable	0.665
Hepatitis C	1980-2019	1.62*	0.32; 2.95	Decreasing	0.016
Other viruses	1980-2019	0.92	-0.08; 1.94	Stable	0.07

Spatial distribution maps of deaths from viral hepatitis show dispersion of municipalities with records of deaths in all regions of the state (**Figure 2 and 3**). Still, the municipalities with the highest mortality rates ($>1.2/100,000$ inhabitants) due to HBV and HCV were observed in the metropolitan region of the state and some others near the São Francisco River basin.

In addition, for men (**Figure 2**), the analysis showed a high-risk cluster for the group of other viral hepatitis in the Centro Sul area (municipality of Simão Dias). For women (**Figure 3**), a cluster of high risk for hepatitis A was observed in the Médio Sertão area (Municipality of Aquidabã), for hepatitis B in the Leste Sergipano area (Municipality of Japaratuba) and for hepatitis C in the Baixo São Francisco area (Municipality of Cedro de São João).

Figure 2. Spatial analysis of mortality from viral hepatitis among men. Sergipe, 1980 – 2019. (A) Distribution of ASR; (B) Moran Maps with LISA cluster analysis.

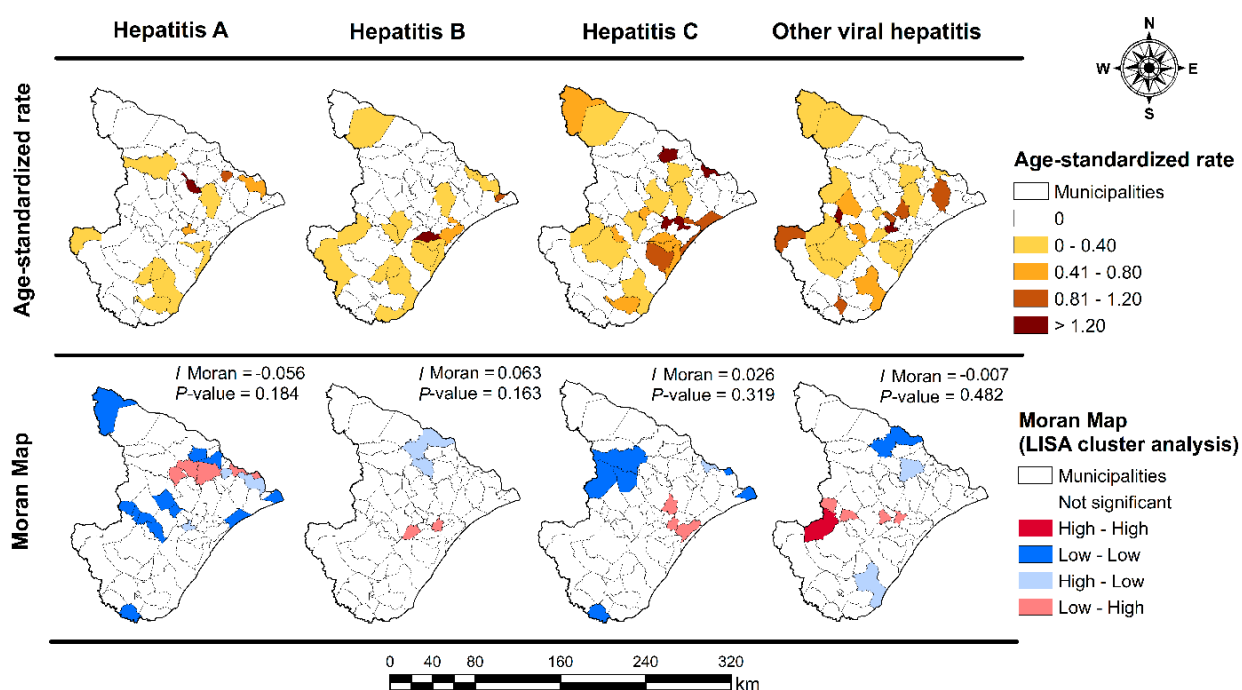
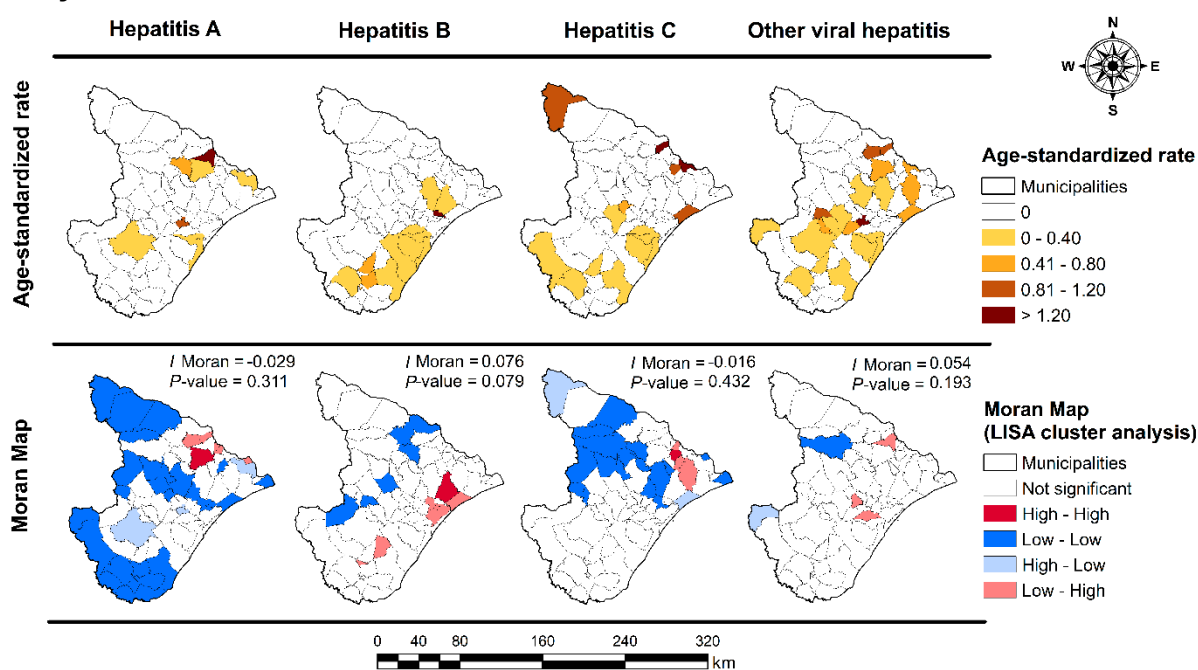
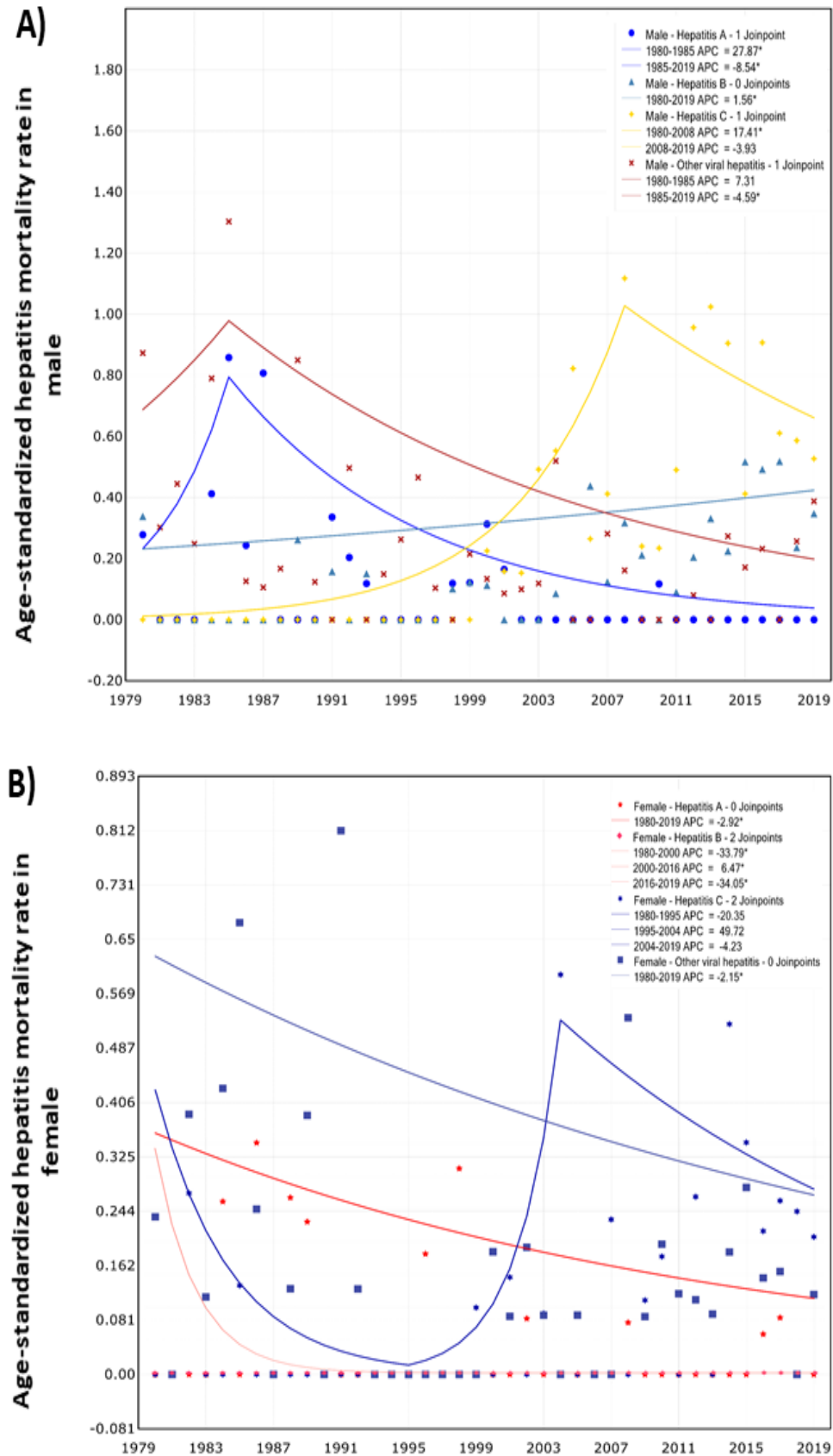


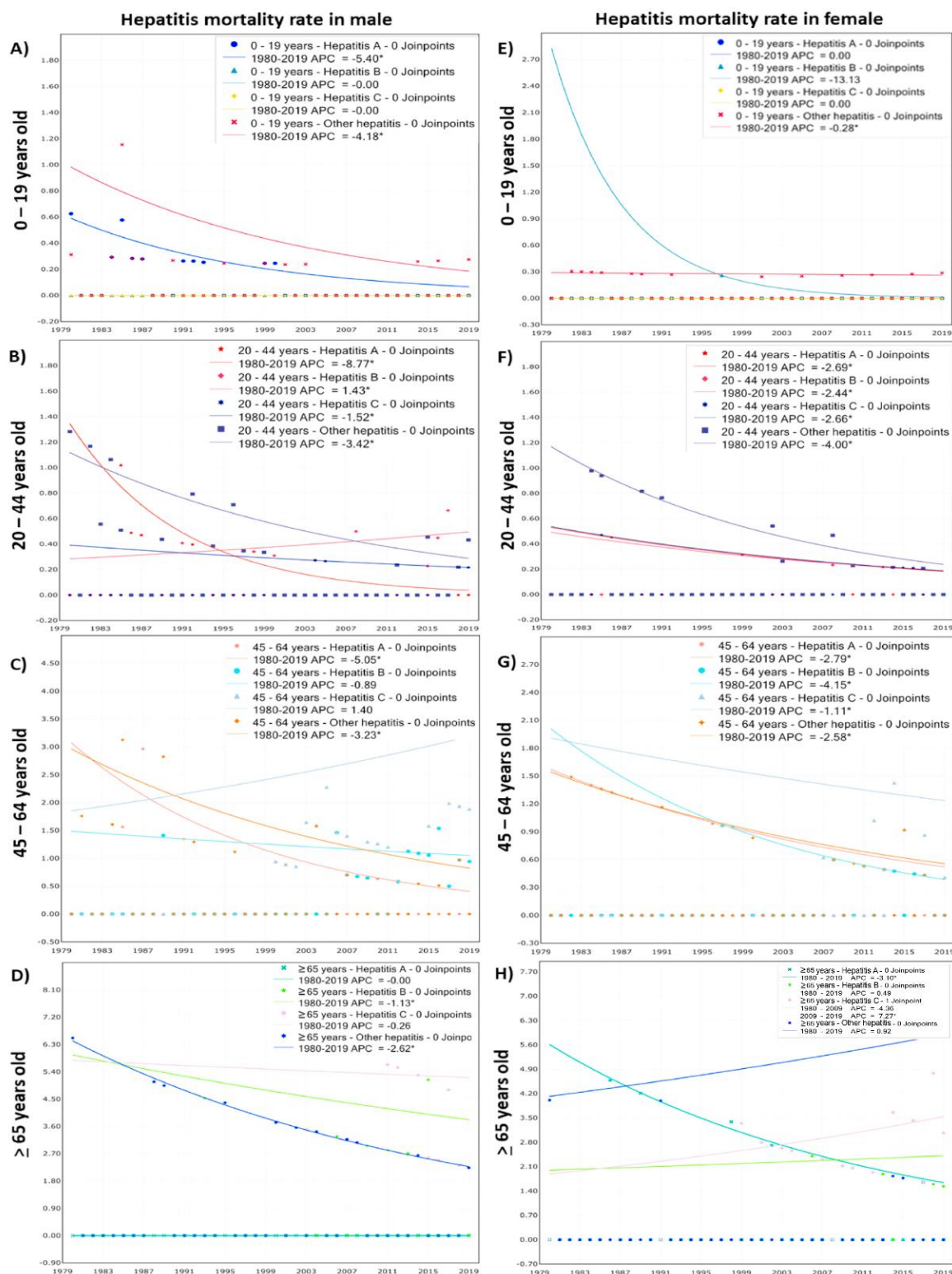
Figure 3. Spatial analysis of mortality from viral hepatitis among women. Sergipe, 1980 – 2019. (A) Distribution of ASR; (B) Moran Maps with LISA cluster analysis.



Supplementary Material 1. Time trends of viral hepatitis mortality for age-standardized rates (ASR) in males (A) and females (B). Sergipe, 1980-2019.



Supplementary Material 2. Time trends of viral hepatitis mortality for age-standardized rates (ASR) according to age group in males A) 0 to 19 years old; B) 20 to 44 years old; C) 45 to 64 years old; D) Above 65 years old; and in female E) 0 to 19 years old; F) 20 to 44 years old; G) 45 to 64 years old; H) Above 65 years old. Mortality rate was standardized by age, in the state of Sergipe between 1980 and 2019.



DISCUSSION

Viral hepatitis, even with international, national and local efforts, remains a serious public health problem, especially in developing countries. Despite the decreasing trend in mortality rates for most hepatitis viruses, there was stability in deaths caused by HCV and an increasing trend in HBV. Moreover, spatial distribution maps showed a higher concentration of deaths in the metropolitan region of the state. Altogether, the analyses demonstrate that viral hepatitis is still an important cause of death in the state of Sergipe and that investments and improvements in control programs, with expansion of initial diagnosis and timely treatment, should be prioritized in order to reduce the risk of death.

As expected, it was observed a decrease in HAV mortality rates in Sergipe during the studied period. HAV is a virus transmitted via the fecal-oral route and the reduction of cases is strictly related to hygienic and sanitary care ("Hepatitis", [s.d.]). Hepatitis A has shown a change from high to medium endemicity in several countries in South America, a region where efforts to improve sanitary conditions have been observed (FRANCO et al., 2012; SHAPIRO; MARGOLIS, 1993; TANAKA, 2000; TAPIA-CONYER et al., 1999).

In Brazil, in recent decades, in addition to the decrease of HAV endemic levels due to improvements in socioeconomic, hygienic and sanitary conditions (VITRAL et al., 2012), there was also the implementation of the vaccination program in the Brazilian public health system aimed at children in the second year of life (SOUTO; DE BRITO; FONTES, 2019). Still, despite the reduction in the mortality rate in all regions of the country, the Northeast had the highest prevalence (34.8%) of the 1,228 national deaths due to hepatitis A referred to as "underlying cause" (MINISTÉRIO DA SAÚDE,

2021). The state of Sergipe, however, presented the lowest volume of reported cases, maintaining its decreasing trend for both sexes since 1985.

Another important finding of the study is related to the mortality trends in hepatitis B and C in men. Not only do men correspond to 65.21% of the total of deaths, but they also presented an increasing mortality trend in HBV and a stable one in HCV throughout the studied period.

This study also detected an increasing mortality trend in HBV in males throughout the studied period, especially those aged between 20 to 44. From 2000 to 2019, both in Sergipe and Brazil, the number of deaths associated with hepatitis B was higher in men (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Previous studies, conducted nationally and internationally, indicate that there is a higher prevalence of hepatitis B in adults, a phase of life where there is more sexual activity, which is one of the main routes of HBV transmission (KOLOU et al., 2017; LAMPE et al., 2017; PINTO et al., 2021; YANG et al., 2016). Since 1998, Brazil, through the National Immunization Program (PNI), recommends the universal vaccination against hepatitis B for children as soon as they are born (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998). It is important to highlight that in addition to other previously endemic countries, Taiwan, which is a hyperendemic region in hepatitis B infections, showed a significant decrease in the rate of the disease after the implantation of universal vaccination (CHEN, 2009; LIAO; LIANG, 2015; NELSON; EASTERBROOK; MCMAHON, 2016; NI et al., 2001).

It was detected that 71.53% of HCV deaths were of males, with an increasing trend in deaths between 1980 and 2008. In addition to being the leading cause of death among viral hepatitis in Brazil and growing in all national regions, from 2008 to 2014, hepatitis C mortality rates in the country were four times higher than those associated

with hepatitis B (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021; PERAZZO et al., 2017). At a national level, in 2018, deaths due to hepatitis C in men were 50% higher than in women (sex ratio of 1.5) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Deaths due to hepatitis C in males draw attention not only in the state of Sergipe (71.53%), but also in other states in the country, such as in the metropolitan area of São Paulo (PEREIRA et al., 2013; SATO et al., 2020; XIMENES et al., 2015).

Even though there was a decreasing trend in almost all age groups, other viral hepatitis represented 32.06% of the total death rate. This result shows great quantity, only surpassed by the total number of deaths due to hepatitis C (37.72%). Besides the fact that it shows failures in filling out the notification system form, the inadequate diagnosis is another factor that may have contributed to the high number of deaths in this group of hepatitis, since other specified acute viral hepatitis (ICD: B178), other chronic viral hepatitis (ICD: B188), unspecified chronic viral hepatitis (ICD: B189), viral hepatitis not specified with coma (ICD: B190), unspecified viral hepatitis without coma (ICD: B199) and sequelae of viral hepatitis (ICD: B942) may have been caused by HAV, HBV or HCV.

Despite the important results, this study has some limitations that should be mentioned. The use of secondary data in the public domain may be subject to underreporting of deaths or undefined records may not have been included, which may be due to the operational difficulties of surveillance services, especially when it comes to smaller municipalities. Deaths due to HCC recorded as underlying cause may be associated with some viral hepatitis and have not been computed. Also, data on the “other viral hepatitis” group may indicate a nonspecific diagnosis of the actual cause of death, including patients who may have died from HAV, HBV, and HCV. Nevertheless, this study results represent the scenario of deaths from viral hepatitis in a period of 39

years and show the importance of space-time analyses for the surveillance and control of diseases of public health interest.

CONCLUSION

Altogether, the analyses of the study show that viral hepatitis is still an important cause of death in the state of Sergipe. In contributing to the obtainment of data on mortality from viral hepatitis, it was observed a decrease in HAV mortality rates, an increasing mortality trend in HBV in males in the entire studied period, and a stable mortality trend in HCV in the last ten years. This is important information for the planning of health surveillance actions in the management of viral hepatitis in the state, especially for the municipalities of the metropolitan region and some near the São Francisco River basin. At the federal level, it is essential that the Ministry of Health invests and expands services for immunization of the population against HBV, early diagnosis and improvements in access to timely treatment in order to achieve the goals established for the control of the disease in the country.

REFERENCES

- [1] Anjo J, Café A, Carvalho A, Doroana M, Fraga J, Gíria J, et al. O impacto da hepatite C em Portugal. *GE Jornal Português de Gastrenterologia* 2014;21:44–54. <https://doi.org/10.1016/j.jpg.2014.03.001>.
- [2] Razavi H. Global Epidemiology of Viral Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2020;49:179–89. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.001>.
- [3] Zeng D-Y, Li J-M, Lin S, Dong X, You J, Xing Q-Q, et al. Global burden of acute viral hepatitis and its association with socioeconomic development status, 1990–2019. *Journal of Hepatology* 2021;75:547–56. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.035>.
- [4] Hepatitis n.d. <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/hepatitis> (accessed January 20, 2022).
- [5] “Hepatitis can’t wait” - WHO commemorates World Hepatitis Day 2021 n.d. <https://www.who.int/news/item/28-07-2021-hepatitis-can-t-wait---who-commemorates-world-hepatitis-day-2021> (accessed January 20, 2022).
- [6] Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais 2021. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2021/boletim-epidemiologico-de-hepatite-2021.pdf>.
- [7] Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde 2019. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf.
- [8] Press Release: IBRAFIG E SBH se unem à OPAS em Campanha para Eliminar as Hepatites Virais até 2030 – IBRAFIG n.d. <https://ibrafig.org.br/campanhas/julho-amarelo/ibrafig-e-sbh-se-unem-a-opas-em-campanha-para-eliminar-as-hepatites-virais-ate-2030/> (accessed January 20, 2022).
- [9] Beraldo N. Brasil avança no combate à hepatite C 2020. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/outubro/brasil-avanca-no-combate-a-hepatite-c>.
- [10] Produto Interno Bruto - PIB | IBGE n.d. <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php> (accessed January 20, 2022).
- [11] Sergipe | Cidades e Estados | IBGE n.d. <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/se.html> (accessed January 20, 2022).
- [12] World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. 1993.
- [13] World Health Organization. International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification. 1979.
- [14] Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57). Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan. 1960.
- [15] Doll R, Payne P, Walterhouse J. Cancer Incidence in Five Continents: A Technical Report. Berlin: 1966.
- [16] National Cancer Institute. Joinpoint Regression Program 2021. <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/> (accessed January 21, 2022).

- [17] Qgis Development Team. QGIS Geographic Information System 3.10 2021. http://www.qgis.org/pt_BR/site/.
- [18] Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. TerraView 4.2.2 n.d. <http://www.dpi.inpe.br/terralib5/wiki/doku.php> (accessed January 20, 2022).
- [19] Assunção RM, Barreto SM, Guerra HL, Sakurai E. [Maps of epidemiological rates: a Bayesian approach]. *Cad Saude Publica* 1998;14:713–23. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x1998000400013>.
- [20] Anselin L. Local Indicators of Spatial Association—ISA. *Geographical Analysis* 2010;27:93–115. <https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x>.
- [21] Tapia-Conyer R, Santos JI, Cavalcanti AM, Urdaneta E, Rivera L, Manterola A, et al. Hepatitis A in Latin America: a changing epidemiologic pattern. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1999;61:825–9. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.61.825>.
- [22] Shapiro CN, Margolis HS. Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1993;18 Suppl 2:S11-14. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(05\)80371-x](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80371-x).
- [23] Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol* 2012;4:68–73. <https://doi.org/10.4254/wjh.v4.i3.68>.
- [24] Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000;18 Suppl 1:S57-60. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(99\)00466-1](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(99)00466-1).
- [25] Vitral CL, Ospina FLN, Artimos S, Melgaço JG, Cruz OG, Paula VS de, et al. Declining prevalence of hepatitis A virus antibodies among children from low socioeconomic groups reinforces the need for the implementation of hepatitis A vaccination in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012;107:652–8. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000500012>.
- [26] Souto FJD, de Brito WI, Fontes CJF. Impact of the single-dose universal mass vaccination strategy against hepatitis A in Brazil. *Vaccine* 2019;37:771–5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.12.054>.
- [27] Pinto CS, Costa GB, Allaman IB, Gadelha SR. Clinical, epidemiological aspects, and trends of Hepatitis B in Brazil from 2007 to 2018. *Sci Rep* 2021;11:13986. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93434-y>.
- [28] Kolou M, Katawa G, Salou M, Gozo-Akakpo KS, Dossim S, Kwarteng A, et al. High Prevalence of Hepatitis B Virus Infection in the Age Range of 20-39 Years Old Individuals in Lome. *Open Virol J* 2017;11:1–7. <https://doi.org/10.2174/1874357901710011001>.
- [29] Lampe E, Mello FCA, do Espírito-Santo MP, Oliveira CMC, Bertolini DA, Gonçalves NSL, et al. Nationwide overview of the distribution of hepatitis B virus genotypes in Brazil: a 1000-sample multicentre study. *J Gen Virol* 2017;98:1389–98. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000789>.
- [30] Yang S, Tian G, Cui Y, Ding C, Deng M, Yu C, et al. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *Sci Rep* 2016;6:27251. <https://doi.org/10.1038/srep27251>.
- [31] Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações 1998. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd03_10.pdf.

- [32] Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clinics in Liver Disease* 2016;20:607–28. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.06.006>.
- [33] Liao X, Liang Z. Strategy vaccination against Hepatitis B in China. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015;11:1534–9. <https://doi.org/10.4161/21645515.2014.980206>.
- [34] Ni Y-H, Chang M-H, Huang L-M, Chen H-L, Hsu H-Y, Chiu T-Y, et al. Hepatitis B Virus Infection in Children and Adolescents in a Hyperendemic Area: 15 Years after Mass Hepatitis B Vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135:796–800. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00009>.
- [35] Chen D-S. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009;50:805–16. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.01.002>.
- [36] Perazzo H, Pacheco AG, Luz PM, Castro R, Hyde C, Fittipaldi J, et al. Age-standardized mortality rates related to viral hepatitis in Brazil. *BMC Infectious Diseases* 2017;17:527. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2619-y>.
- [37] Sato APS, Koizumi IK, Farias NS de O, Silva CRC da, Cardoso MRA, Figueiredo GM. Tendência de mortalidade por hepatites B e C no município de São Paulo, 2002–2016. *Revista de Saúde Pública* 2020;54:124–124. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002231>.
- [38] Ximenes RAA, Figueiredo GM, Cardoso MRA, Stein AT, Moreira RC, Coral G, et al. Population-Based Multicentric Survey of Hepatitis B Infection and Risk Factors in the North, South, and Southeast Regions of Brazil, 10–20 Years After the Beginning of Vaccination. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2015;93:1341–8. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0216>.
- [39] Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso RMA, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:60. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-60>.