

Tendências e distribuição espacial da hepatite D no Norte do Brasil, 2009-2018: um estudo ecológico

doi: 10.1590/S1679-49742021000400014

Trends and spatial distribution of Hepatitis D in the North of Brazil, 2009-2018: an ecological study

Tendencias y distribución espacial de Hepatitis D en el Norte de Brasil, 2009-2018: un estudio ecológico

Adriano Benício Fernandes Yamada¹ –  orcid.org/0000-0001-6223-6391

Polyanne Lopes de Freitas¹ –  orcid.org/0000-0002-7414-9970

Rafael Fernandes da Silva¹ –  orcid.org/0000-0002-4117-7035

Francisco José Dutra Souto¹ –  orcid.org/0000-0002-2529-4119

¹Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal, Curso de Medicina, Cacoal, RO, Brasil

Resumo

Objetivo: Analisar a incidência anual de hepatite D no Brasil e na região Norte, no período 2009-2018. **Métodos:** Estudo ecológico de casos de hepatite D notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), analisados por sexo, idade e estados do Norte. Realizou-se análise de tendência temporal pelo método de Prais-Winsten, para estimar a variação percentual anual (VPA) das taxas de incidência. **Resultados:** No período, foram reportados 2.710 casos no Brasil, 74,5% na região Norte e 71,5% somente no Amazonas, Acre e Rondônia. Houve tendência de queda da VPA no país (-21,6% – IC_{95%} -3,8;-36,2%), região Norte (-28,5% – IC_{95%} -5,2;-46,1%), Amazonas (-34,1% – IC_{95%} -0,8;-56,2%) e Acre (-37,6% – IC_{95%} -18,0;-52,6%). Verificou-se diminuição de casos nos estratos etários abaixo de 40 anos. **Conclusão:** Houve tendência de queda da incidência de hepatite D na Amazônia Ocidental, que impactou na incidência no país. Essa redução foi puxada pelos mais jovens, provavelmente resultado da vacinação para hepatite B.

Palavras-chave: Hepatite D; Doenças Negligenciadas; Estudos de Séries Temporais; Monitoramento Epidemiológico; Incidência; Ecossistema Amazônico.

Correspondência:

Francisco José Dutra Souto – Rua das Violetas, nº 109, Florais, Cuiabá, MT, Brasil. CEP: 78049-422

E-mail: fsouto@terra.com.br

Introdução

A hepatite D é causada por um vírus defeituoso que só infecta o homem na presença do vírus da hepatite B.¹ A doença pode levar indivíduos com hepatite B mais rapidamente à falência hepática. É uma doença negligenciada e afeta, principalmente, países em desenvolvimento.^{2,3} A Amazônia é uma das regiões de maior endemicidade das hepatites B e D no mundo.^{4,5} No Brasil, casos fora da região Norte são reportados esporadicamente, sendo mais comuns em estados fronteiriços à região.^{6,7}

Baixa escolaridade, falta de acesso à saúde e ausência de sintomas são alguns fatores que retardam o diagnóstico e o cuidado para populações vulneráveis.^{4,6,8,9} Apesar das dificuldades regionais, esforços têm sido feitos para controlar o agravo, assegurando-se a oferta de vacinas e medicamentos às comunidades mais remotas. Nos últimos anos, tem-se observado a queda da prevalência de hepatite B em todo o Brasil,^{9,10} e, como consequência, é possível que a redução dos níveis de prevalência da hepatite D também esteja ocorrendo. A análise das notificações pode indicar se a instituição de medidas de controle da hepatite B ajudaram no combate à hepatite D.

A Amazônia é uma das regiões de maior endemicidade das hepatites B e D no mundo.

O estudo teve por objetivo analisar a incidência anual de casos de hepatite D no Brasil e na região Norte, no período de 2009 a 2018.

Métodos

Estudo ecológico de análise de série temporal de casos notificados de hepatite D, por município de residência, realizado entre 2009 e 2018, considerando-se o Brasil e todos os estados da região Norte. Foram obtidas informações sobre números absolutos de casos por estado, sexo (masculino; feminino) e idade (dividida em três faixas etárias, em anos: <20; 20 a 39; ≥40), logo incluídas em planilhas eletrônicas. Dados oficiais do Ministério da Saúde, de livre acesso, foram acessados em 20 de setembro de 2020, nos endereços eletrônicos do Sistema de Informação de Agravos de

Notificação (Sinan) e da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério.^{11,12} Foram considerados e analisados casos notificados como agudos e crônicos. Os municípios com maior número de notificações foram representados em mapa.

Para cálculo de taxa de detecção (casos/população) por 100 mil habitantes, foram utilizadas estimativas populacionais, com base em dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).¹³ Os dados extraídos e as taxas calculadas foram incluídos em planilhas eletrônicas (Microsoft Office Excel, versão 2016). Para testar a tendência temporal, por estado e faixa etária, foram criados modelos lineares não paramétricos pelo método de Prais-Winsten,¹⁴ utilizando-se as transformações logarítmicas dos dados (Stata 6.0 – Statacorp, College Station, USA, 1999). As tendências foram classificadas como crescentes, decrescentes ou estacionárias, quando os coeficientes β fossem, respectivamente, significantes positivos, significantes negativos ou não significantes. A variação percentual anual (VPA) foi calculada utilizando-se o coeficiente β da regressão na seguinte fórmula:

$$VPA = (-1 + 10^\beta) * 100$$

Intervalos de confiança a 95% (IC_{95%}) da VPA foram calculados. A significância estatística foi definida em <0,05. A estatística de Durbin-Watson (DW) foi utilizada para descartar resultados com autocorrelação.

Resultados

Foram registrados 2.710 casos de hepatite D no país entre 2009 e 2018, sendo 1.529 (56,4%) do sexo masculino. Na região Norte, foram notificados 2.019 (74,5%) casos, sendo 1.283 (63,5%) do sexo masculino. No Brasil e na região Norte, os casos aumentaram até 2011, mantiveram platô até 2014 e declinaram passado esse período (Tabela 1).

Em relação à idade, as séries temporais mostram decréscimo na incidência de casos de hepatite D no país, nas faixas etárias abaixo de 20 (VPA=-43,4% – IC_{95%} -55,5;-28,0 – p-valor=0,001) e de 20 a 39 anos (VPA=-29,1% – IC_{95%} -43,5;-11,0 – p-valor=0,008). Acima de 40 anos, a queda observada não foi estatisticamente significativa (VPA=-4,9% – IC_{95%} -23,4;18,1 – p-valor=0,605).

A taxa de detecção anual de hepatite D na região Norte variou entre 0,23 e 1,27 por 100 mil hab., superior à taxa nacional, que variou de 0,06 a 0,20/100

mil hab. A maioria dos casos do Norte (1.189) foi notificada no Amazonas (58,9%) e no Acre (29,2%), estado que também foi o primeiro em concentração de casos, com taxa de detecção variando de 1,8 a 13,2/100 mil hab. (Tabela 1). Pará, Roraima, Amapá e Tocantins, somados, apresentaram 82 casos (4,1%), com baixas taxas de detecção (Figura 1).

A análise de série temporal (Tabela 1) mostrou tendência decrescente da incidência anual de hepatite D no período de 2009 a 2018, para o Brasil (p-valor=0,025), a região Norte (p-valor=0,025) e os estados do Acre (p-valor=0,004) e do Amazonas (p-valor<0,05). A estatística de Durbin-Watson mostrou que não houve autocorrelação. Para os demais estados do Norte, não houve significância estatística ou ocorreu autocorrelação. Na soma das outras quatro regiões do país, a taxa de detecção foi muito baixa e não mostrou tendência de alta ou queda no período (p-valor=0,339).

Entre os 60 casos notificados como hepatite D aguda, Amazonas (36) e Acre (12) registraram a maioria, sendo que apenas 16 (26,7%) foram detectados depois de 2013.

A análise por município de residência mostrou que, no Acre, 82,7% dos casos de hepatite D se concentraram em seis municípios, especialmente em Rio Branco -226 (43,8%) e Cruzeiro do Sul, 143 (27,5%). No Amazonas, 78% dos casos estavam concentrados em oito municípios. Já em Rondônia, 64 (40,2%) casos foram registrados em Porto Velho (Figura 2).

Discussão

O presente estudo mostrou declínio na detecção de casos de hepatite D no país, como consequência da queda na região Norte, onde a doença foi identificada como endêmica desde os anos 1970.¹⁵ Essa tendência foi significativa sobretudo entre os mais jovens. No período 2009-2018, houve maior proporção de notificações nos estados que correspondem ao sudoeste da Amazônia Ocidental (Acre, Amazonas e Rondônia), onde se encontram as maiores prevalências no país.^{1,4,8} Análise das séries temporais mostrou queda significativa na taxa de detecção no Acre e no Amazonas, influenciando os números da hepatite D na região Norte e no país como um todo.

Alguns autores,^{6,8} ao estudarem comunidades rurais na última década, identificaram elevada prevalência de hepatite D entre os portadores da hepatite B, que gera preocupação sobre o controle

endêmico da doença. No entanto, os números da hepatite B vêm caindo no país,⁹ provavelmente em função da melhoria nas medidas de biossegurança, triagem de doadores e, principalmente, da vacinação universal de crianças.^{9,10} Com o progressivo controle da hepatite B no país, seria esperado igual efeito sobre a hepatite D, dependente da primeira.

Dado que corrobora a impressão de controle gradual e a importância da vacinação é o “envelhecimento” dos casos, com tendência de queda significativa até os 39 anos e não acima dessa idade. Os segmentos mais jovens da população brasileira são os que mais se beneficiaram da vacinação, pois têm sido vacinados há mais tempo. A vacinação para todas as idades só foi liberada há poucos anos. A progressiva queda na detecção de casos de hepatite D aguda, igualmente, sugere controle paulatino da doença.

Os municípios do estado do Amazonas com mais notificações estão próximos à fronteira com o Acre, assim como os dois municípios mais afetados de Rondônia. A confluência desses municípios corresponde à área banhada pelos afluentes dos rios Juruá, Purus e Madeira, historicamente identificada como de maior endemicidade para as hepatites B e D no país.^{2,3,8}

As limitações deste estudo são inerentes aos sistemas de notificação de agravos, universalmente sujeitos a subnotificação e inconsistências. Isso se torna mais preocupante na Amazônia, por conta de dificuldades logísticas para as ações de vigilância e oferta de assistência à saúde, em áreas de difícil acesso e com condições precárias para conservação de insumos e equipamentos. Ainda há o agravante da falta crônica de reagentes para diagnóstico da hepatite D, uma vez que os *kits* são caros e difíceis de obter, por se tratar de doença negligenciada, objeto de poucos investimentos da indústria de insumos biomédicos.^{2,3} Provavelmente, o número real de casos é maior que o de notificações, especialmente porque a doença pode se manter assintomática por longos períodos. Porém, não há tendência de aumento de subnotificação, uma vez que o sistema brasileiro de vigilância epidemiológica vem se aperfeiçoando nas últimas décadas.¹⁶

A técnica de Prais-Winsten, para modelar séries temporais, pode induzir a erro pela autocorrelação de resíduos, especialmente em séries pequenas.¹⁴ Para evitar esse erro, utilizou-se a estatística de Durbin-Watson e foram desconsideradas as séries com autocorrelação.

Tabela 1 – Análise de tendência pelo método de Prais-Winsten da taxa de detecção de hepatite D (casos por 100 mil hab.) e variação percentual anual, por estado da região Norte, região Norte e Brasil, 2009-2018

Período	Acre		Amazonas		Rondônia		Pará		Roraima		Amapá		Tocantins		Norte		Brasil		Outras regiões do país ^a	
	n	Taxa	n	Taxa	n	Taxa	n	Taxa	n	Taxa	n	Taxa	n	Taxa	n	Taxa	n	Taxa	n	Taxa
2009	91	13,17	125	3,68	12	0,80	2	0,03	4	0,95	0	0,00	2	0,15	236	1,00	299	0,16	63	0,04
2010	64	8,72	155	4,45	13	0,83	3	0,04	3	0,66	0	0,00	0	0,00	238	0,98	294	0,15	56	0,03
2011	91	12,19	197	5,57	11	0,70	5	0,07	8	1,74	0	0,00	2	0,14	314	1,27	391	0,20	77	0,05
2012	63	8,30	128	3,56	18	1,13	3	0,04	6	1,28	4	0,57	0	0,00	222	0,89	308	0,16	86	0,05
2013	75	9,66	197	5,17	11	0,64	4	0,05	3	0,61	0	0,00	1	0,07	291	1,13	369	0,18	78	0,04
2014	99	12,53	174	4,49	7	0,40	6	0,07	2	0,40	2	0,27	2	0,13	292	1,12	360	0,18	68	0,04
2015	39	4,85	82	2,08	48	2,71	3	0,04	0	0,00	0	0,00	0	0,00	172	0,67	250	0,12	78	0,04
2016	33	4,04	16	0,40	10	0,56	1	0,01	0	0,00	1	0,13	0	0,00	61	0,23	132	0,06	71	0,04
2017	15	1,81	52	1,28	16	0,89	2	0,02	0	0,00	3	0,38	1	0,06	89	0,33	162	0,08	73	0,04
2018	19	2,19	63	1,54	13	0,74	4	0,05	3	0,52	1	0,12	1	0,06	104	0,38	145	0,07	41	0,04
VPA^b (%)	-37,6		-34,1		-0,3		-6,1		-19,3		-28,7		-20,1		-28,5		-21,6		-0,23	
IC_{95%}^c	-52,6;-18,0		-56,2;-0,8		-27,4;36,9		-34,5;34,7		-45,7;19,9		-57,4;19,3		-20,2;-20,0		-46,1;-5,2		-36,2;-3,8		-0,76;0,29	
p-valor	0,004		0,047		0,982		0,697		0,222		0,128		0,000		0,025		0,025		0,339	
DW^d	1,96		1,77		2,33		1,62		1,61		0,99 ^e		0,84 ^e		1,68		1,69		1,42	

a) Outras regiões do Brasil: dados das demais regiões do Brasil, sem considerar a região Norte. Variação de 63 (2009) a 41 (2018) casos, com máximo de 86 (2012); b) VPA: variação percentual anual; c) IC_{95%}: intervalo de confiança de 95%; d) DW: Estatística de Durbin-Watson, para avaliação de autocorrelação. Para esses modelos de séries temporais, com dez observações e dois termos (ano e intercepto), a autocorrelação é descartada se a estatística calculada estiver entre 1,3 e 2,7; e) Análises que apresentaram autocorrelação.

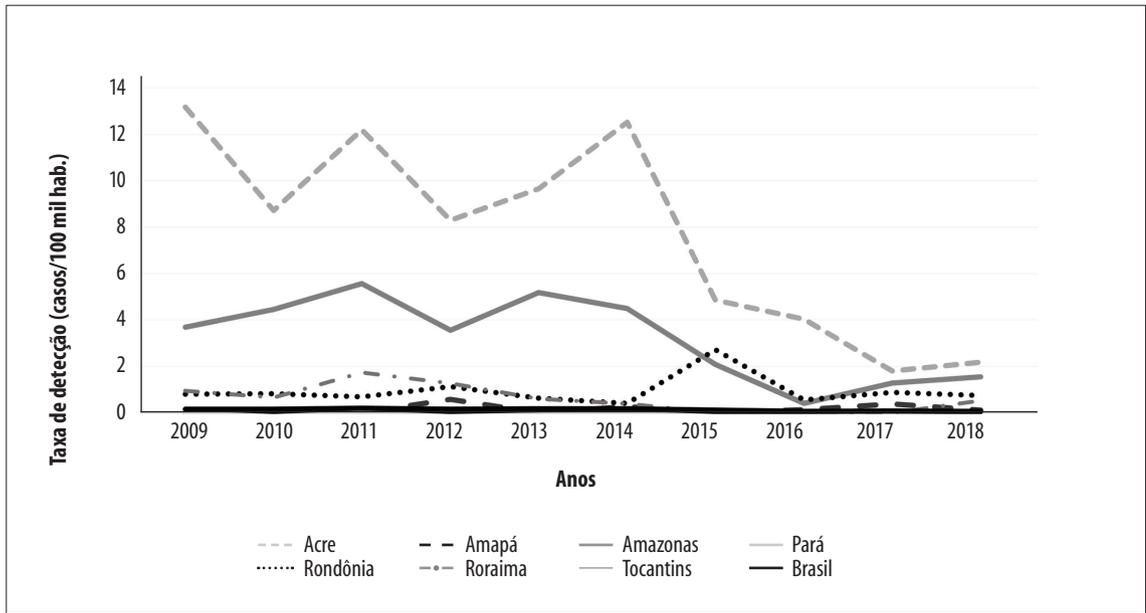
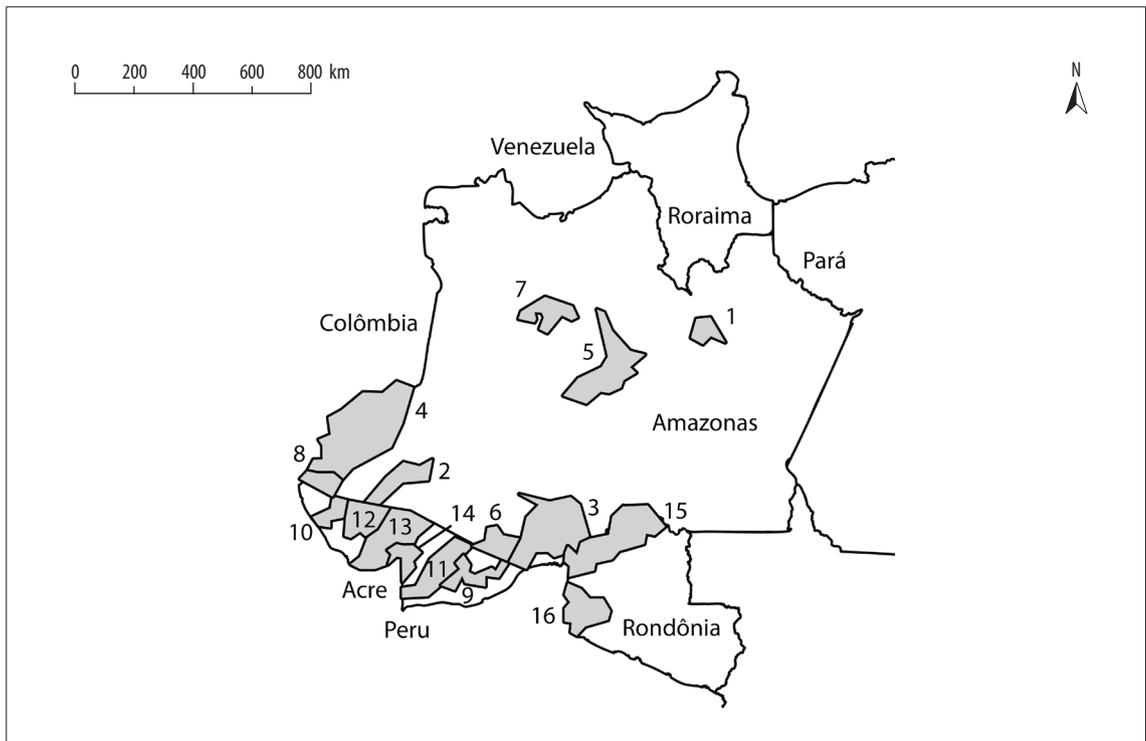


Figura 1 – Taxa de detecção de hepatite D (casos por 100 mil hab.) nos estados da região Norte e no Brasil, 2009-2018



Nota: Município de residência e respectivos casos notificados: 1. Manaus (404); 2. Eirunepé (149); 3. Lábrea (123); 4. Atalaia do Norte (100); 5. Coari (54); 6. Boca do Acre (45); 7. Fonte Boa (38); 8. Guajará (17); 9. Rio Branco (226); 10. Cruzeiro do Sul (143); 11. Sena Madureira (41); 12. Tarauacá (39); 13. Feijó (25); 14. Santa Rosa do Purus (15); 15. Porto Velho (64); e 16. Guajará-Mirim (7).

Figura 2 – Amazônia Ocidental brasileira, com os municípios de residência dos casos nos três estados brasileiros com mais notificações de hepatite D, 2009-2018

Outra limitação do estudo encontra-se no desconhecimento de onde e quando essas pessoas foram infectadas. No entanto, os casos notificados como agudos são um indicativo de infecção recente. Como foi demonstrado aqui, esses casos estão diminuindo.

Apesar da tendência de queda, a hepatite D continua a ser detectada, principalmente entre os mais velhos. Muitos desses casos são fruto de infecções antigas, muitas vezes identificadas apenas em estágios avançados. Além de reforçar a vacinação contra hepatite B, é importante incrementar a busca ativa de casos de hepatite D entre os portadores da hepatite B, com o intuito de se implementar o tratamento em fases iniciais da doença.

A análise da incidência de hepatite D na região Norte, entre 2009 e 2018, sugere que a doença está em declínio, especialmente nos estratos mais jovens

de sua população. O esforço de vacinação contra a hepatite B, iniciado décadas atrás, pode ser a razão dessa melhora. Manter altos níveis de cobertura vacinal, incluindo os estratos mais velhos da população, deve ser incentivado como estratégia fundamental para alcançar a eliminação do agravo na região.

Contribuição dos autores

Yamada ABE, Freitas PL, Silva RF e Souto FJD participaram da concepção e delineamento do estudo, revisão bibliográfica, compilação, análise e interpretação dos dados. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a veracidade das informações e as análises realizadas.

Referências

1. Scarponi CFO, Silva RDN, Souza-Filho JA, Guerra MRL, Pedrosa MAF, Mol MPG. Hepatitis D prevalence in South America: a systematic review and meta-analysis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;52:e20180289. doi: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0289-2018>.
2. Lempp FA, Urban F. Hepatitis delta virus: replication strategy and upcoming therapeutic options for a neglected human pathogen. *Viruses*. 2017 Jul 4;9(7):172. doi: <https://doi.org/10.3390/v9070172>.
3. Goyal A, Romero-Severson EO. Screening for hepatitis D and PEG-interferon over tenofovir enhance general hepatitis control efforts in Brazil. *PLoS One*. 2018 Sep 7;13(9):e0203831. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203831>.
4. Viana S, Paraná R, Moreira RC, Compri AP, Macedo V. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73(4):808-14. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2005.73.808>.
5. Cicero MF, Pena NM, Santana LC, Arnold R, Azevedo RG, Leal ES, et al. Is hepatitis D infections important in Brazil? *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):525. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1856-9>.
6. Nunes JDC, Silva DLF, Fonseca LMB, Felipe IMA, Ferreira BR, Santana RC, et al. Unexpected findings of hepatitis B and delta infection in northeastern Brazil: a public health alert. *Ann Hepatol*. 2021;22:100272. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.09.016>.
7. Ferreira-Junior PA, de-Oliveira EC, Martin TOG, Alves-Junior ER, Silva LJ, Mello FCA, et al. Prevalence of hepatitis B and D virus infection in a district of Mato Grosso, bordering Amazonas and Rondônia states. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020 Oct 21;53:e20190559. doi: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0559-2019>.
8. Braga WSM, Castilho MC, Borges FG, Leão JRT, Martinho ACS, Rodrigues IS, et al. Hepatitis D virus infection in the Western Brazilian Amazon: far from a vanishing disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(6):691-5. doi: <https://doi.org/10.1590/s0037-86822012000600007>.
9. Souto FJD. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21st century. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(1):11-23. doi: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0176-2015>.
10. Pereira LMM, Martelli CMT, Mércan-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, Lima MLC, et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(2):240-7. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0488>.
11. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Sistema de Informação de Agravos de Notificação [Internet]. [Brasília, DF]: MS; c2008 [acesso 28 nov. 2020]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/hepabr.def>

12. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Indicadores e dados básicos das hepatites nos municípios brasileiros [Internet]. [Brasília, DF: c2008; acesso 28 nov. 2020]. Disponível em: <http://indicadoreshepatites.aids.gov.br>
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População residente: estimativas para o TCU 2017 [Internet]. [Brasília, DF]: IBGE; 2017 [acesso 22 nov. 2020]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=resultados>
14. Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol Serv Saude*. 2015;24(3):565-76. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000300024>.
15. Fonseca JC, Simonetti SR, Schatzmayr HG, Castejón MJ, Cesário AL, Simonetti JP. Prevalence of infection with hepatitis D virus (HDV) among carriers of hepatitis B surface antigen in Amazonas State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1988;82(3):469-71. doi: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(88\)90166-6](https://doi.org/10.1016/0035-9203(88)90166-6)
16. Oliveira CM, Cruz MM. Sistema de vigilância em saúde no Brasil: avanços e desafios. *Saude Debate*. 2015;39(104):255-67. doi: <https://doi.org/10.1590/0103-110420151040385>.

Abstract

Objective: To analyze the annual incidence of hepatitis D cases in both Brazil and the Brazilian Northern region between 2009 and 2018. **Methods:** This was an ecological study of hepatitis cases notified on the Notifiable Health Conditions Information System (SINAN), analyzed by sex, age groups, and Northern region states. Temporal trend analysis was performed using the Prais-Winsten method to estimate incident rate annual percent change (APC). **Results:** In the period studied, 2,710 cases were reported in Brazil, 74.5% of them in the Northern region and 71.5% in Amazonas, Acre and Rondonia alone. APC showed a downward trend in Brazil as a whole (-21.6% - 95%CI -3.8; -36.2%), in the Northern region (-28.5% - 95%CI -5.2; -46.1%), in Amazonas (-34.1% - 95%CI -0.8; -56.2%) and in Acre (-37.6% - 95%CI -18.0; -52.6%). Cases decreased in age groups below 40 years old. **Conclusion:** There was a downward trend in incidence in the Western Amazon, impacting incidence in Brazil as a whole. This fall was led by younger people, probably due to hepatitis B vaccination.

Keywords: Hepatitis D; Neglected Diseases; Time Series Studies; Epidemiological Monitoring; Incidence; Amazonian Ecosystem.

Resumen

Objetivo: Evaluar la incidencia anual de casos de hepatitis D en Brasil y en la Región Norte, entre 2009-2018. **Métodos:** En este estudio ecológico, se utilizaron casos notificados al Sistema Nacional de Agravamiento de Enfermedades (Sinan), analizados por sexo, edad y estados del Norte. Se utilizó la regresión de Prais-Winsten para análisis de la tendencia temporal y el cálculo de la variación porcentual anual (VPA) de tasas de incidencia. **Resultados:** En el periodo, se notificaron 2.710 casos, siendo 74,5% en el Norte e 71,5% en Amazonas, Acre y Rondônia. Hubo tendencia a disminución de la VPA en Brasil (-21,6% - IC_{95%} -3,8; -36,2%), región Norte (-28,5% - IC_{95%} -5,2; -46,1%), Amazonas (-34,1% - IC_{95%} -0,8; -56,2%) y Acre (-37,6% - IC_{95%} -18,0; -52,6%). Hubo disminución de casos entre los menores de 40 años. **Conclusión:** Hubo tendencia a la disminución de la incidencia en la Amazonía Occidental, impactando en la incidencia en Brasil. Esta baja está relacionada con los más jóvenes, probablemente debido a la vacunación contra la hepatitis B.

Palabras clave: Hepatitis D; Enfermedades Desatendidas; Estudios de Series Temporales; Monitoreo Epidemiológico; Incidencia; Ecosistema Amazónico.

Recebido em 12/10/2020
Aprovado em 15/06/2021

Editora associada: Lúcia Rolim Santana de Freitas – orcid.org/0000-0003-0080-2858