

Mortalidade por câncer de vesícula biliar no Estado de Sergipe e no Brasil, no período de 2009 a 2019

Mortality from gallbladder cancer in the State of Sergipe and in Brazil, from 2009 to 2019

DOI:10.34119/bjhrv5n3-300

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Debora Silva Pereira

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av Murilo Dantas, 300, Aracaju, Brazil

E-mail: debora.dspe@gmail.com

Rafael Silva Santos

Mestrando em Biotecnologia Industrial

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av Murilo Dantas, 300, Aracaju, Brazil

E-mail: md.rafaelsantos@gmail.com

Jefferson Felipe Calazans Batista

Mestre em Saúde e Ambiente, Doutorando em Saúde e Ambiente

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av Murilo Dantas, 300, Aracaju, Brazil

E-mail: jefferson.calazans.enf@gmail.com

Marcella Milena Chagas Santos

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av Murilo Dantas, 300, Aracaju, Brazil

E-mail: marcella_chagas@yahoo.com

Ana Catarine Cardoso de Melo

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av Murilo Dantas, 300, Aracaju, Brazil

E-mail: ana.catarine@unit.br

Maylla Fontes Sandes

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av Murilo Dantas, 300, Aracaju, Brazil

E-mail: sandesmaylla@gmail.com

Renata Lima Batalha de Andrade

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av Murilo Dantas, 300, Aracaju, Brazil

E-mail: renatinhalba0@gmail.com

Sonia Oliveira Lima

Doutorado em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av Murilo Dantas, 300, Aracaju, Brazil

E-mail: sonialima.cirurgia@gmail.com

RESUMO

Objetivos: Avaliar a tendência temporal da mortalidade por câncer de vesícula biliar no Brasil e no estado de Sergipe no período de 2009 a 2019. Metodologia: Estudo ecológico, descritivo, de série temporal e de abordagem quantitativa, sobre a mortalidade de câncer de vesícula biliar no Estado de Sergipe e no Brasil, entre 2009 e 2019. Os dados epidemiológicos estudados encontram-se para consulta pública no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), disponibilizado no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Resultados: Foram identificados 110 óbitos por neoplasia maligna de vesícula biliar no Estado de Sergipe, dos quais 80% foram de mulheres. Observa-se ainda predomínio da faixa etária entre 60-69 anos 30,9%, seguido por 70-79 anos com 26,3%. No Brasil, foram identificados 12.016 óbitos por neoplasia maligna de vesícula biliar, dos quais 73,5% foram de mulheres, e com predomínio na faixa etária com 80 anos ou mais. O Brasil apresentou uma variação percentual anual (VPA) em mulheres de -13,9% (95% IC: -36,3 e 16,5) e em homens de -5,2% (95% IC: -18,5 e 10,2), uma tendência de queda que para o período não foi estatisticamente significativa. No estado de Sergipe, a mortalidade manteve-se estável em todo o período do estudo, para a população feminina que apresentou VPA de -0,6% (95% IC: -6,8 e 6,1), já para os homens, observou-se uma maior VPA com 21,7% (95% IC: 0,5 e 48,8), porém, ambos sem significância estatística. Conclusão: Este estudo fornece dados de registros de câncer de vesícula com base populacional do Brasil e do estado de Sergipe, que confirmam que as taxas de mortalidade são mais altas entre as mulheres do que os homens, e aumentam significativamente com a idade. A variação na taxa padronizada anual, não refletiu em diferenças estatisticamente significativas, podendo considerar que a mortalidade se manteve estável no período estudado para ambas as populações.

Palavras-chave: câncer de vesícula biliar, epidemiologia, mortalidade.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the temporal trend of mortality from gallbladder cancer in Brazil and the state of Sergipe from 2009 to 2019. Methods: Ecological, descriptive, time series and quantitative approach to gallbladder cancer mortality in the State of Sergipe and Brazil, between 2009 and 2019. The epidemiological data studied are available for public consultation in the Mortality Information System (SIM) at the Informatics Department of the Unified Health System (DATASUS). Results: 110 deaths from malignant neoplasm of the gallbladder were identified in the State of Sergipe, of which 80% were women. There is still a predominance of the age group between 60-69 years old 30.9%, followed by 70-79 years old, with 26.3%. In Brazil, 12,016 deaths from malignant gallbladder neoplasia were identified, of which 73.5% were women, with a predominance in the age group of 80 years or older. Brazil presented an annual percentage change (APV) in women of -13.9% (95% CI: -36.3 and 16.5) and in men of

-5.2% (95% CI: -18.5 and 10.2), a downward trend that for the period was not statistically significant. In the state of Sergipe, mortality remained stable throughout the study period for the female population, which presented a VPA of -0.6% (95% CI: -6.8 and 6.1), while for men, a higher VPA was observed at 21.7% (95% CI: 0.5 and 48.8), however, both without statistical significance. Conclusion: This study provides data from population-based gallbladder cancer registries from Brazil and the state of Sergipe, which confirm that mortality rates are higher among women than men and increase significantly with age. The variation in the annual standardized rate did not reflect statistically significant differences, and it can be considered that mortality remained stable in the period studied for both populations.

Keywords: gallbladder câncer, epidemiology, mortality.

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença não-transmissível com grande impacto na saúde mundial, havendo variação da sua incidência com o tempo, que pode ser explicada pelo aumento da expectativa de vida da população, maior acesso à educação e à saúde, por exemplo. Evidências sugerem que 1 em cada 5 pessoas terá câncer antes dos 75 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Dentre os mais de 600 tipos de câncer no cadastro da Classificação Internacional das Doenças (CID-11), o câncer de vesícula aparece como um tipo raro de câncer de trato gastrointestinal (ALKHAYYAT et al., 2021). Sua mortalidade é de cerca de 2,2 óbitos por 100.000 habitantes, com predominância entre idosos, mulheres, indígenas americanos e hispânicos (FERLAY et al., 2015).

Inicialmente, por se tratar de uma doença de curso assintomático, há uma dificuldade para o diagnóstico precoce, justificando estatísticas de até 1/3 dos pacientes apresentando metástase no momento da descoberta diagnóstica (COIMBRA et al., 2020). Isto fundamenta a classificação desta doença como o tipo mais agressivo de câncer de via biliar. Portanto, protocolos de rastreamento precoce deste tipo de câncer não são viáveis devido à natureza clínica e curso de evolução da doença, sendo muitas vezes o câncer um achado incidental após o colecistectomia, que corrobora com o diagnóstico tardio e ruim prognóstico (ARROYO; GENTILE; PARADA, 2016; COIMBRA et al., 2020). No mundo, as maiores taxas de prevalência encontram-se no Chile, na Índia, em Israel, na Polônia e no Japão. Dentre estes, O Chile se destaca como país com maior índice de mortalidade, 10,8 óbitos por 100.000 habitantes por câncer de vesícula (RODRÍGUEZ; CASTILLO, 2016). Na América do Sul, a Bolívia e o Uruguai também exibem altas taxas de mortalidade, com 5,3 óbitos por 100.000 habitantes (RODRÍGUEZ; CASTILLO, 2016). No Brasil, Peru, Equador e Colômbia, o índice varia entre 3,7 a 9,1 mortes a cada 100.000 habitantes (LAZCANO-PONCE et al., 2001).

A patogênese da doença não é claramente estabelecida, porém nota-se que perpassa por fatores ambientais e genéticos, sendo eles, colelitíase, obesidade, multiparidade. O principal fator de risco identificado é a colelitíase, e a tamanho e o tempo de aparecimento dos cálculos biliares, influenciam na formação do carcinoma (ARROYO; GENTILE; PARADA, 2016). Cálculos grandes tem maior repercussão com a oncogênese do câncer de vesícula devido ao tempo de duração e da inflamação crônica do local (LAZCANO-PONCE et al., 2001). O estado inflamatório prolongado contribui para o dano ao DNA, ocorrendo, eventualmente, falhas no processo de reparação celular. Além disso, a inflamação crônica gera depósitos de cálcio na parede da vesícula, levando à característica de “vesícula de porcelana”, que é grande fator de risco precursor da doença (RAKIĆ et al., 2014). O exame histopatológico apresenta o adenocarcinoma de vesícula biliar como principal variante (HENLEY et al., 2015). Porém outros tipos histológicos incomuns podem ser diagnosticados, como escamoso, adenoescamoso, papilar e mucinoso (RAKIĆ et al., 2014).

No momento do diagnóstico, o principal sintoma encontrado é a dor abdominal situada no quadrante superior direito, cursando com colecistite aguda. Em casos mais avançados, o paciente pode apresentar colangite, sendo comum nesse estágio sintomas como perda de peso, náuseas e vômitos, febre, ascite e massa palpável em quadrante superior direito. Os exames laboratoriais podem apresentar tanto alterações compatíveis com icterícia obstrutiva, como leucocitose, anemia, e alterações de função hepática (RODRÍGUEZ; CASTILLO, 2016).

Diante da agressividade do câncer de vesícula biliar e sua apresentação predominantemente assintomática, faz-se importante a avaliação do cenário epidemiológico desta doença. Objetivou-se avaliar a tendência temporal da mortalidade por câncer de vesícula biliar no Brasil e no estado de Sergipe no período de 2009 a 2019.

2 MÉTODOS

Foi realizado um estudo ecológico, descritivo, de série temporal e de abordagem quantitativa, sobre a mortalidade de câncer de vesícula biliar no Estado de Sergipe e no Brasil, entre 2009 e 2019. Os dados epidemiológicos estudados encontram-se para consulta pública no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), disponibilizado no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), bem como, Instituto do Câncer (INCA), e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os dados foram estratificados com base na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados a Saúde Décima divisão (CID-10), com o código C23, que diz respeito às neoplasias malignas da vesícula biliar.

Foram avaliados os dados referentes a mortalidade por faixa etária e sexo. Foi realizada análise descritiva por meio das frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas, e medidas de tendência central para as variáveis contínuas (média, desvio padrão, mínimo e máximo).

A padronização das taxas de mortalidade, foram realizadas seguindo as orientações de Curtin e Klein (1995) do *National Center for Health Statistics* (NCHS), metodologia atualmente utilizada pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (XU et al., 2021).

O método direto foi adotado, utilizando a população mundial da OMS (2000-2025) (AHMAD; BOSCHI PINTO; LOPEZ, 2001) como população padrão. Os dados de mortalidade foram segmentados por faixa etária a cada 10 anos, para o cálculo das taxas.

Primeiramente, determina-se a Taxa de Mortalidade Específica por Idade (TMEI) a cada 10 anos. Seu cálculo acontece desta forma:

$$TMEI = \frac{m_{is}}{p_{is}} \times 100.000$$

Em que:

- m_{is} representam os óbitos em cada intervalo de faixa etária (a cada 10 anos) em cada sexo (masculino e feminino).
- p_{is} consiste na população residente no mesmo intervalo de faixa etária em cada sexo (masculino e feminino), segundo os censos populacionais de 1980, 1991, 2000 e 2010, bem como as projeções censitárias entre 1980 e 2019, provenientes do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2013, 2021).

O método direto de padronização é gerado matematicamente por média ponderada das TMEI. A Taxa Padronizada de Mortalidade (TPM) é computada através da população padrão, para determinar *o standard weight* (peso padrão, em livre tradução) da população em cada faixa etária. O cálculo é realizado por:

$$w_{ip} = \frac{p_{ip}}{\sum_i p_{ip}}$$

Em que:

- w_{ip} é o peso padrão da população em cada faixa etária determinada
- p_{ip} é a população padrão em cada faixa etária (população padrão total).

A TPM por cada faixa etária, é dada da seguinte forma:

$$TPM_i = TMEI \times w_{ip}$$

Por fim, a TPM anual é dada por: ΣTPM_i

O modelo de regressão Joinpoint (KIM et al., 2000a), que foi utilizado para a determinação da tendência no atual estudo, permite explorar tendências temporais (taxa de mortalidade, sobrevivida, incidência ou prevalência) através de pontos de inflexões (joinpoints) e, inclusive, se em alguns pontos há modificações no padrão de tendência observado (ALMEIDA; MORRONE; RIBEIRO, 2014). Para sua avaliação, esse método emprega testes de permutação de Monte Carlo para confrontar diversos modelos e analisar qual seria o melhor (SOUZA et al., 2018). Assim, para realização do modelo foram utilizadas as taxas padronizadas de mortalidade(segundo sexo e região/país) como variável dependente e os anos como variável independente. Uma vez que o modelo é definido, é gerado o Variação Percentual Anual (VPA) e a Variação Percentual Anual Média (VPAM), que são utilizados para descrever e quantificar a tendência. Resultados estatisticamente significativos quando negativos indicam diminuição, quando positivos indicam aumento e se não significativos, indicam tendência estacionária (KIM et al., 2000b).

O programa utilizado para os cálculos foi *Joinpoint Regression Program version 4.8.0.1* (SURVEILLANCE RESEARCH PROGRAM, 2022). O Intervalo de Confiança (IC) de 95% e nível de significância de 5% ($p < 0,05$) foram adotados para o modelo.

3 RESULTADOS

No período de 2009 a 2019, foram identificados 110 óbitos por neoplasia maligna de vesícula biliar no Estado de Sergipe, dos quais 80% foram de mulheres. Observa-se ainda predomínio da faixa etária entre 60-69 anos 30,9%, seguido por 70-79 anos com 26,3%. Ainda foi observado que no período a quantidade de óbitos por câncer de vesícula de pacientes com idade menor que 39 anos foi inferior a 3% (Tabela 1).

Tabela 1 – Quantitativo de óbitos por câncer de vesícula biliar segundo sexo e faixa etária no estado de Sergipe no período de 2009 a 2019

	Sexo	TOTAL	30 a 39 anos	40 a 49 anos	50 a 59 anos	60 a 69 anos	70 a 79 anos	80 anos e mais
2009	Fem.	7	-	1	-	4	1	1
	Masc	1	-	-	-	1	-	-
2010	Fem.	5	-	-	-	1	3	1
	Masc	0	-	-	-	-	-	-
2011	Fem.	9	1	1	3	3	-	1
	Masc	0	-	-	-	-	-	-
2012	Fem.	10	-	2	1	3	2	2
	Masc	0	-	-	-	-	-	-
2013	Fem.	11	-	2	2	2	2	3
	Masc	4	-	-	-	3	-	1
2014	Fem.	5	-	1	-	1	2	1
	Masc	0	-	-	-	-	-	-
2015	Fem.	8	-	-	4	1	2	1
	Masc	2	-	-	-	-	2	-
2016	Fem.	11	1	-	-	6	4	-
	Masc	3	-	-	1	-	-	2
2017	Fem.	7	-	-	3	3	1	-
	Masc	2	-	-	-	1	1	-
2018	Fem.	9	1	1	1	3	3	-
	Masc	5	-	2	-	1	1	1
2019	Fem.	6	-	-	3	-	3	-
	Masc	5	-	1	-	1	2	1
Total		110	3	11	18	34	29	15

Fonte: SIM/DATASUS, 2022.

Ao longo da série temporal, no Brasil, foram identificados 12.016 óbitos por neoplasia maligna de vesícula biliar, dos quais 73,5% foram de mulheres. A faixa etária entre 0 e 39 anos contribuiu com menos de 2% do total de óbitos observados. O ano que exibiu maior número de óbitos foi 2018, com 1.235 (Tabela 2).

Tabela 2: Quantitativo de óbitos por câncer de vesícula biliar segundo sexo e faixa etária no Brasil no período de 2009 a 2019

	Faixa Etária	TOTAL	0 a 39 anos	40 a 49 anos	50 a 59 anos	60 a 69 anos	70 a 79 anos	80 anos e mais
2009	Fem.	743	17	58	133	187	209	139
	Mas.	234	9	16	38	53	77	41
2010	Fem.	767	9	57	150	181	212	158
	Mas.	244	8	14	37	67	64	54
2011	Fem.	777	10	54	155	202	195	161
	Mas.	264	4	18	55	61	75	51
2012	Fem.	784	15	58	149	188	218	156
	Mas.	233	5	19	34	64	66	45
2013	Fem.	841	19	49	142	214	236	181
	Mas.	271	5	21	47	76	80	42
2014	Fem.	805	8	58	137	225	231	146
	Mas.	303	7	16	59	80	76	65
2015	Fem.	778	13	45	140	217	222	141
	Mas.	297	9	24	55	72	80	57
2016	Fem.	807	13	48	151	239	203	153
	Mas.	316	3	26	44	91	82	70
2017	Fem.	824	15	53	131	213	242	170
	Mas.	326	7	20	53	91	93	62
2018	Fem.	896	17	59	165	235	238	182
	Mas.	339	11	18	50	101	103	56
2019	Fem.	812	12	31	137	234	237	161
	Mas.	353	4	27	52	90	107	73
	Total	12014	220	789	2114	3181	3346	2364

Fonte: SIM/DATASUS, 2022.

No Brasil, A taxa de mortalidade específica foi maior na faixa etária de pacientes com 80 anos ou mais, nas mulheres, com 8,28, e nos homens, com 4,79, como observado na Tabela 3. Notou-se ainda uma tendência crescente da taxa específica com o aumento da idade.

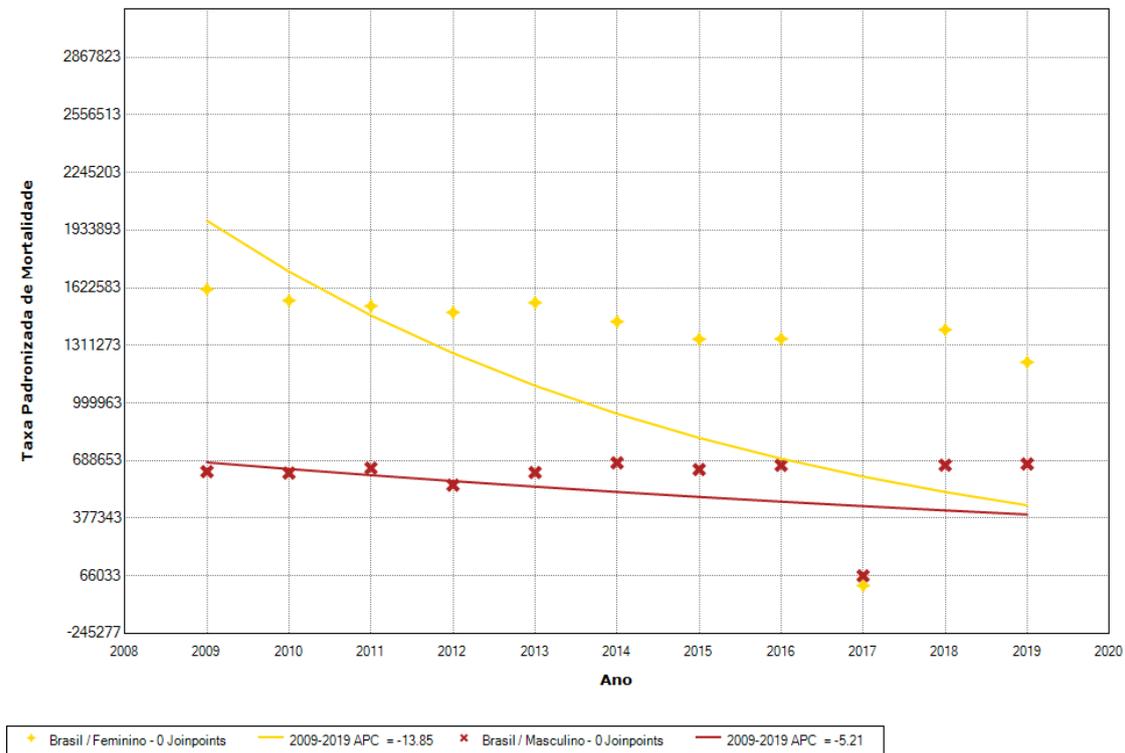
Tabela 3: Taxas de mortalidade por câncer de VESÍCULA BILIAR, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 2010, por 100.000 homens e mulheres, Brasil, entre 2009 e 2019.

Faixa Etária	Homens		Mulheres		Todos	
	Número de Óbito	Taxa Padronizada de Mortalidade	Número de Óbito	Taxa Específica	Número de Óbito	Taxa de Mortalidade
00 a 04	1	0	0	0	1	0
05 a 09	0	0	1	0	1	0
10 a 14	0	0	0	0	0	0
15 a 19	1	0	4	0	5	0
20 a 29	12	0,01	10	0,01	22	0,01
30 a 39	58	0,03	133	0,07	191	0,05
40 a 49	219	0,16	570	0,39	789	0,28
50 a 59	524	0,49	1590	1,37	2114	0,94
60 a 69	846	1,31	2335	3,13	3181	2,29
70 a 79	903	2,87	2443	5,91	3346	4,6
80 ou mais	616	4,79	1748	8,28	2364	6,96
Idade ignorada	1	0	1	0	2	0
Total	3181	-	8835	-	12016	-
Taxa Bruta	-	0,29	-	0,79	-	0,54
Tx Padr. Brasil	-	0,32	-	0,7	-	0,53

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

O Brasil apresentou uma variação percentual anual (VPA) em mulheres de -13,9% (IC: -36,3 e 16,5) e em homens de -5,2% (IC: -18,5 e 10,2), uma tendência de queda que para o período não foi estatisticamente significativa, com (p=0,293 em mulheres e p=0,442 em homens).

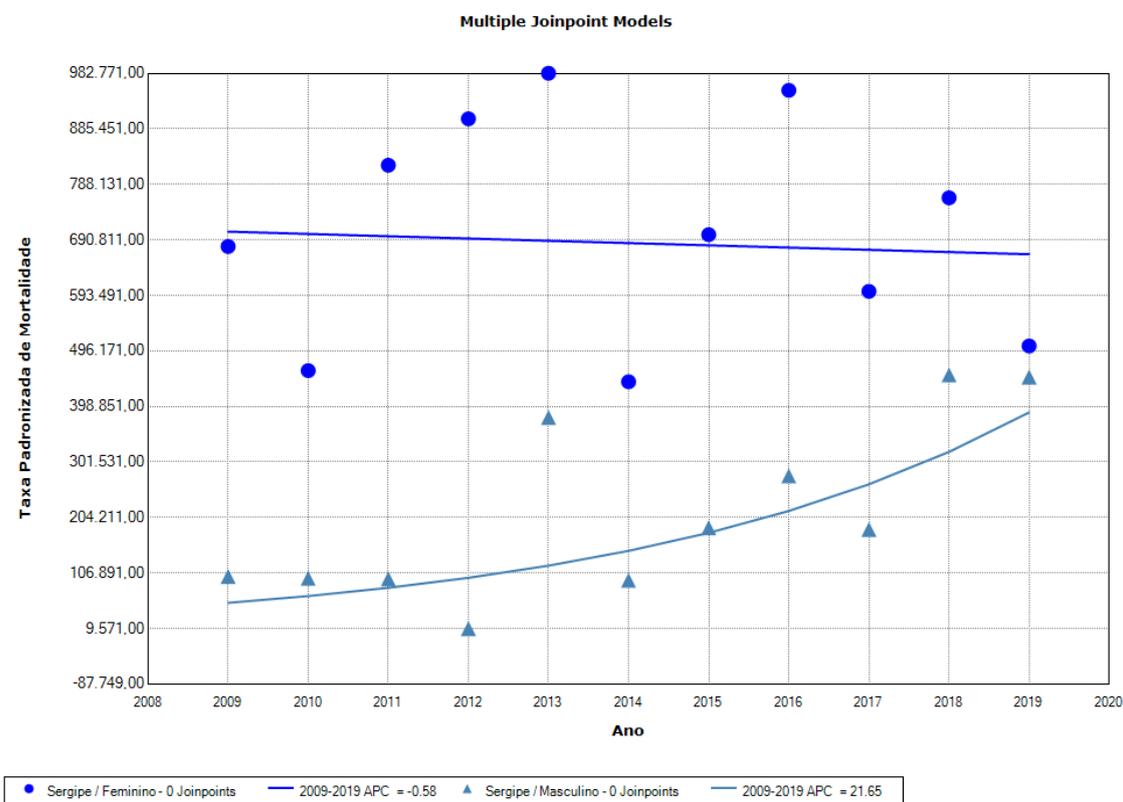
Figura 1: Análise Joinpoint da taxa padronizada de mortalidade por câncer de vesícula biliar no Brasil, segundo gênero no período de 2009 a 2019
Multiple Joinpoint Models



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

No estado de Sergipe, a tendência de mortalidade seguiu um pouco diferente do padrão nacional, mantendo-se mais estável em todo o período do estudo para a população feminina que apresentou VPA de -0,6% (IC: -6,8 e 6,1), já para a masculina, observou-se uma maior VPA com 21,7% (IC: 0,5 e 48,8), porém, sem significância estatística (p=0,844 em mulheres e p=0,055 em homens).

Figura 1: Análise Joinpoint da taxa padronizada de mortalidade por câncer de vesícula biliar no estado de Sergipe, segundo sexo no período de 2009 a 2019



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

4 DISCUSSÃO

Durante o período analisado, o Brasil apresentou estabilidade no número de mortes causadas pelo câncer de vesícula biliar (CVB), bem como o estado de Sergipe evidenciando um padrão aleatório de número de óbitos ao longo dos anos. Isso se deve ao fato deste tipo de câncer ser pouco frequente, mesmo sendo, em alguns países, o mais comum entre os tipos de câncer de vias biliares (ALKHAYYAT et al., 2021), e ocupar a sexta posição entre os cânceres do trato digestivo (MAO et al., 2019).

Uma maior mortalidade por CVB foi observada no sexo feminino no presente estudo, tanto no Brasil, como em Sergipe. Resultado compatível com outros estudos, como o de ALKHAYYAT et al. (2021), em que foram analisados 7769 pacientes com diagnóstico recente de CVB, que possuíam 20 anos ou mais, e 71,4% foram mulheres. Observou-se também que em todas as faixas etárias, do presente estudo, proporcionalmente, as mulheres apresentam maiores taxas de incidência em comparação com os homens, uma vez que para o sexo feminino existem mais fatores de risco intrínseco para a colelitíase, primeiro passo da cascata inflamatória que leva a formação do CVB. Esta propensão à formação de litíase biliar aumenta também com a gravidez, tornando a multiparidade um fator de risco para as mulheres (DUTTA

et al., 2019; OUYANG et al., 2021; SHAFFER; HUNDAL, 2014; SHEN et al., 2017). Portanto, é importante a indicação de colecistectomia assim que feito o diagnóstico de colecistolitíase, independente dos sintomas apresentados, no intuito de reduzir a incidência do CVB, que apresenta mau prognóstico.

Os achados refletem a correlação entre os receptores de estrogênio na patogênese da doença. Inicialmente, há uma superexpressão de genes de inflamação, incitada pelo processo inicial de impactação de cálculos na vesícula biliar, que leva a uma produção de iNOS, IL6, e proliferação de receptores de fatores de crescimento, alguns dos quais são protooncogenes, como cMet e cERB2, que, quando mantidos a longo prazo, levam a um processo de displasia. Em seguida, com a manutenção do processo inflamatório, a superexpressão soma-se a inativação de genes como p53, mutações em K-Ras, e E-Caderina. Neste estágio, ocorre superexpressão de receptores de estrogênio promovendo a manutenção do processo inflamatório e transformação para colangiocarcinoma invasivo, que por via autócrina, mantém o estímulo das vias de sobrevivência (p38) dessas células malignas (GORES, 2003; JAN et al., 2004; KIGUCHI et al., 2001; SIRICA, 2005).

Nos EUA, a estatística nacional de câncer de vesícula identificou que a faixa etária mais prevalente neste país é para pacientes com 75 anos ou mais, que também corresponde a faixa etária com maior mortalidade. Estudos chineses identificaram que a população entre 66 e 75 anos compreendia cerca de 35% dos óbitos analisados (SHEN et al., 2017). Observa-se, portanto, uma tendência de aumento do número de óbitos com a idade, justificado pela fisiopatologia do CVB que depende de um processo inflamatório crônico sustentado, uma vez que com o envelhecimento, processos fisiológicos normais começam a apresentar déficits, como o processo de reparação de DNA, redução de telômeros, e falha nos mecanismos de apoptose (BERTHENET; WEBER; ICHIM, 2020; JAFRI et al., 2016). Além disso, com o envelhecimento, há mais tempo de ação para fatores modificáveis, como dieta, gravidez, obesidade, com consequente maior estresse oxidativo ao longo do tempo, contribuindo para incidência não só de CVB, como de outros tipos de câncer (RIBERO et al., 2018).

No Brasil e no estado de Sergipe, a proporções de óbitos por faixa etária também seguiram proporção similar ao observado na literatura, com um aumento significativo de óbitos a partir dos 40 anos de idade, mantendo pico de incidência entre 70 e 79 anos, no Brasil e 60 e 69 anos, em Sergipe. No período avaliado, de 2009 a 2019, embora tenha ocorrido aumento da população mundial, existiram melhores formas de abordagem de Colecistite calculosa, principal fator de risco do processo inflamatório que leva a formação de cálculos e associação com o CVB. Em alguns países, como o Chile, existem recomendações de remoção precoce de

vesícula biliar, de maneira profilática, baseada no perfil de risco do paciente, na presença de colecistolitíase, mesmo assintomática, a fim de reduzir a incidência deste tipo de neoplasia, política local estimulada pela alta taxa padronizada de mortalidade anteriormente existente.

Ainda no Chile, observou-se que a implementação desta política transformou a tendência de mortalidade no país, de uma curva ascendente entre 1980-1988 e estável entre 1985-2002 para uma redução percentual da tendência da mortalidade e incidência no período posterior entre 2002 e 2014, principalmente em 2006, ano da legislação dessa ação em saúde. No entanto, observou-se também neste país um aumento do acesso aos serviços de saúde e desenvolvimento econômico local, fatores que aliados a esta política nacional, também podem ter contribuído para a mudança desse cenário (MARDONES; FRENZ, 2019).

O Brasil, apesar da grande extensão territorial, comparado ao Chile, apresenta menor incidência e mortalidade pela neoplasia estudada. O que pode ser influenciado pela histórica miscigenação de povos que ocorre desde sua descoberta. Enquanto a população chilena descendente do povo indígena Mapuche, classicamente localizada na região centro-sul no Chile e sudoeste da Argentina, apresentam maior associação com casos mais graves da doença e, conseqüentemente, maior fator de risco para mortalidade pelo câncer de vesícula biliar (SALAZAR et al., 2019).

Embora nos dados nacionais do DATASUS e INCA para mortalidade sobre câncer de vesícula não havia dados referentes à obesidade, resistência insulínica, e diabetes mellitus, tanto na população Brasileira, como no estado de Sergipe. No entanto, o aumento de incidência tanto das fases iniciais precursoras de câncer, colecistolitíase e colecistite, como do colangiocarcinoma estabelecido, apresenta-se maior em populações obesas (LI et al., 2016), sendo especialmente maior em obesos com síndrome metabólica (SU et al., 2019). Obesidade, resistência insulínica aumentada, e diabetes, apresentam um modelo clássico de formação de cálculos biliares, através da elevação dos níveis séricos de colesterol, redução da sensibilidade à colecistoquinina, e hipocontractibilidade, que contribuem para estase biliar, alimentando o ciclo (HOUSSET et al., 2016; WANG; WANG; QIAO, 2012), fatos que denotam a importância de uma política nacional de estímulo a hábitos saudáveis, tanto alimentares como de prática de atividade física, reduzindo obesidade e doenças relacionadas.

O Brasil apresenta um índice de desenvolvimento humano de 0,765, figurando em octogésimo sétimo lugar mundial, e dentre os estados brasileiros, Sergipe ocupa a vigésima posição dentre os 27 estados brasileiros, com IDH de 0,665, considerado médio. Além disso, nota-se também que dentre as cidades do estado de Sergipe a única que figura entre classificadas com IDH alto é Aracaju, com 0,770 (UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME;

FUNDAÇÃO JOÃO PINHEIRO; INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA, 2013). Um estudo piloto realizado com 68 pessoas na Índia analisou a variação sociodemográfica e econômica dos pacientes com câncer de vesícula biliar, neste, 75% dos pacientes selecionados ao acaso, eram pertencentes à classe econômica média-baixa ou baixa (DUBEY et al., 2018). Portanto, nota-se que classes sociais com menor poder econômico detêm menos acesso à educação, à saúde e consequente impacto em fatores de risco modificáveis (DUTTA et al., 2019). É importante que a população com hipossuficiência financeira tenha o direito ao acesso ao sistema de saúde, e com isso ter um diagnóstico e tratamento precoce da colecistolitíase, antes da evolução para CVB.

A tendência de mortalidade no estudo entre 2009 e 2019 manteve-se estável no Brasil e em Sergipe. Esses dados de tendência de mortalidade corroboram achados no período de 2007 a 2011 nos EUA, onde Henley et al (2015) onde observaram que a taxa padronizada de mortalidade reduziu entre mulheres, mas manteve-se estável na população masculina, mas também sem significância estatística identificada. Fato que pode ser explicado a um melhor direcionamento ao tratamento dos grupos com fatores de risco em termos de detecção precoce de colecistolitíase e desenvolvimento técnico da colecistectomia videolaparoscópica no período (HENLEY et al., 2015), técnica essa, que por ser minimamente invasiva, estimulou a indicação de colecistectomia mesmo em casos assintomáticos de colelitíase (MARDONES; FRENZ, 2019). Por fim, no Chile, notou-se uma redução da taxa padronizada de mortalidade para o CVB estatisticamente significativo entre 2000 e 2013. O que pode ser reflexo da política nacional de fomento a melhor distribuição e acesso dos serviços de saúde, detecção precoce da colecistolitíase em populações com mais fatores de risco modificáveis e não modificáveis, e colecistectomia precoce (VILLANUEVA OLIVARES, 2016).

Uma abordagem sistemática dentro dos grupos de pacientes pertencentes aos grupos de risco, que já fazem parte das ações programáticas existentes da atenção básica, como política nacional de saúde, a exemplo da Portaria MS/GM Nº 424 de 19 de março de 2013, que instituiu a obesidade como linha de cuidado prioritária da atenção básica, e da Portaria MS/GM Nº 1161/2005, que elenca diabetes mellitus e síndrome metabólica como área prioritária da atenção básica, pode contribuir para o fomento a ações em favor da redução da mortalidade do CVB. É importante ressaltar que o Brasil por ter um sistema de saúde unificado, deveria instituir ações e políticas de saúde pública que poderiam contribuir para redução da incidência e da taxa padronizada de mortalidade. Além disso, o maior acesso da população ao serviço de atendimento especializado, com acompanhamento de equipes de cirurgia geral e cirurgia digestiva, bem como identificação de grupos de risco pela atenção básica, fazem parte de ações

prioritárias para minimizar os impactos do CVB. Contudo, a baixa incidência deste tipo raro de câncer, que figura na sexta posição entre os cânceres de trato digestivo, faz com que a atenção das políticas nacionais de saúde seja desviada para programas já bem estabelecidos para neoplasias mais prevalentes, como o câncer de mama e neoplasias de pele.

Por se tratar de um estudo com dados secundários de acesso público, a presença de subnotificação dos dados é factível. Outro fator limitante para o estudo, é o preenchimento incompleto de formulários de notificação e declarações de óbito, o que podem mascarar números mais precisos sobre o CVB. No entanto, a representatividade dos dados para este tipo raro de câncer já se apresenta suficiente para inferir que existe necessidade de atenção especial a este grupo de pacientes. Uma limitação adicional é que as análises de tendências de variação percentual anual devem ser interpretadas com cuidado, uma vez que mudanças na incidência podem resultar de mudanças na prevalência de fatores de risco populacionais, bem como de mudanças no uso de técnicas de rastreamento ou diagnóstico, bem como de tratamento.

5 CONCLUSÕES

Como estratégias eficazes para prevenir cálculos biliares ou câncer de vesícula biliar ainda não foram identificadas como políticas nacionais (SALAZAR et al., 2019; ZHANG et al., 2020), a vigilância individual por profissionais de saúde que lidam com os pacientes pertencentes aos grupos de risco, pode ser imaginada como base inicial de intervenção para este problema. Além disso, ao passo que ocorra o estímulo a novas pesquisas prospectivas sobre o tema, com dados mais concisos e completos sobre perfil sociodemográfico e tipos histológicos observados para o CVB.

Por fim, sugere-se que haja ampliação de acesso público aos serviços de saúde, principalmente na atenção básica, com uma inclusão do CVB e colecistolitíase. Além de direcionar as políticas nacionais já existentes para as populações com fatores de risco modificáveis e não-modificáveis, a fim de contribuir para redução da taxa de mortalidade e incidência do CVB no Brasil, e, conseqüentemente no estado de Sergipe.

Este estudo fornece dados de registros de câncer de vesícula com base populacional do Brasil e do estado de Sergipe, que confirmam que as taxas de mortalidade são mais altas entre as mulheres do que os homens, e aumentam significativamente com a idade. A variação na taxa padronizada anual, não refletiu em diferenças estatisticamente significativas, podendo considerar que a mortalidade se manteve estável no período estudado para ambas as populações.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores deste estudo declaram não apresentar nenhum tipo de conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, O. B.; BOSCHI PINTO, C.; LOPEZ, A. D. Age Standardization of Rates: A New WHO Standard. **GPE Discussion Paper Series: No 31**, p. 10–12, 1 jan. 2001.
- ALKHAYYAT, M. et al. Epidemiology of gallbladder cancer in the Unites States: a population-based study. **Chinese Clinical Oncology**, v. 10, n. 3, p. 25–25, jun. 2021.
- ALMEIDA, F. S. E S. DE; MORRONE, L. C.; RIBEIRO, K. B. Tendências na incidência e mortalidade por acidentes de trabalho no Brasil, 1998 a 2008. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, p. 1957–1964, set. 2014.
- ARROYO, G. F.; GENTILE, A.; PARADA, L. A. Gallbladder cancer: South American experience. **Chinese Clinical Oncology**, v. 5, n. 5, p. 67–67, out. 2016.
- BERTHENET, K.; WEBER, K.; ICHIM, G. Sometimes even apoptosis fails: implications for cancer. **Molecular & Cellular Oncology**, v. 7, n. 6, p. 1797430, 1 nov. 2020.
- COIMBRA, F. J. F. et al. BRAZILIAN CONSENSUS ON INCIDENTAL GALLBLADDER CARCINOMA. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 33, n. 1, p. e1496, 2020.
- CURTIN, L. R.; KLEIN, R. J. **Direct Standardization (Age-Adjusted Death Rates)**: Healthy People 2000. National Center for Health Statistics, 1995. Disponível em: <<http://doi.apa.org/get-pe-doi.cfm?doi=10.1037/e584012012-001>>. Acesso em: 10 jan. 2022
- DUBEY, A. et al. Carcinoma of gall bladder: Demographic and clinicopathological profile in indian patients. **Oncology Journal of India**, v. 2, n. 1, p. 3, 2018.
- DUTTA, U. et al. Epidemiology of gallbladder cancer in India. **Chinese Clinical Oncology**, v. 8, n. 4, p. 33–33, ago. 2019.
- FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359–E386, 1 mar. 2015.
- GORES, G. J. Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 37, n. 5, p. 961–969, maio 2003.
- HENLEY, S. J. et al. Gallbladder Cancer Incidence and Mortality, United States 1999–2011. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 24, n. 9, p. 1319–1326, set. 2015.
- HOUSSET, C. et al. Functions of the Gallbladder. Em: TERJUNG, R. (Ed.). **Comprehensive Physiology**. 1. ed. [s.l.] Wiley, 2016. p. 1549–1577.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 2000-2060** IBGE, 2013. Disponível em: <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default_tabela.shtml>
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>>. Acesso em: 18 out. 2021.

- JAFRI, M. A. et al. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. **Genome Medicine**, v. 8, n. 1, p. 69, dez. 2016.
- JAN, Y.-Y. et al. Expression of Epidermal Growth Factor Receptor, Apomucins, Matrix Metalloproteinases, and p53 in Rat and Human Cholangiocarcinoma. **Annals of Surgery**, v. 240, n. 1, p. 89–94, jul. 2004.
- KIGUCHI, K. et al. Constitutive expression of ErbB-2 in gallbladder epithelium results in development of adenocarcinoma. **Cancer Research**, v. 61, n. 19, p. 6971–6976, 1 out. 2001.
- 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. 2000a.
- 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. 2000b.
- LAZCANO-PONCE, E. C. et al. Epidemiology and Molecular Pathology of Gallbladder Cancer. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 51, n. 6, p. 349–364, 1 nov. 2001.
- LI, Z.-M. et al. The association between BMI and gallbladder cancer risk: a meta-analysis. **Oncotarget**, v. 7, n. 28, p. 43669–43679, 12 jul. 2016.
- MAO, W. et al. Treatment of advanced gallbladder cancer: A SEER-based study. **Cancer Medicine**, v. 9, n. 1, p. 141–150, 13 nov. 2019.
- MARDONES, M. L.; FRENZ, P. Mortalidad por cáncer de vesícula y egresos hospitalarios por patología biliar en Chile 2002-2014, en relación a la garantía GES colecistectomía preventiva. **Revista médica de Chile**, v. 147, n. 7, p. 860–869, jul. 2019.
- OUYANG, G. et al. The global, regional, and national burden of gallbladder and biliary tract cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990 to 2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Cancer**, v. 127, n. 13, p. 2238–2250, jul. 2021.
- RAKIĆ, M. et al. Gallbladder cancer. **Hepatobiliary Surgery and Nutrition**, v. 3, n. 5, p. 221–226, out. 2014.
- RIBERO, S. et al. Effect of Age on Melanoma Risk, Prognosis and Treatment Response. **Acta Dermato Venereologica**, v. 98, n. 7, p. 624–629, 2018.
- RODRÍGUEZ, J. I. V.; CASTILLO, J. G. R. Aspectos actuales de la epidemiología, patogenia y tratamiento del adenocarcinoma de vesícula biliar: Revisión de la literatura. **Revista Médica Sanitas**, v. 19, n. 4, p. 208–223, 1 out. 2016.
- SALAZAR, M. et al. Gallbladder cancer in South America: epidemiology and prevention. **Chinese Clinical Oncology**, v. 8, n. 4, p. 32–32, ago. 2019.
- SHAFFER, E.; HUNDAL, R. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. **Clinical Epidemiology**, p. 99, mar. 2014.
- SHEN, H.-X. et al. Clinical epidemiological survey of gallbladder carcinoma in northwestern China, 2009–2013: 2379 cases in 17 centers. **Chronic Diseases and Translational Medicine**, v. 3, n. 1, p. 60–66, mar. 2017.

SIRICA, A. E. Cholangiocarcinoma: molecular targeting strategies for chemoprevention and therapy. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 41, n. 1, p. 5–15, jan. 2005.

SOUZA, E. A. DE et al. Vulnerabilidade programática no controle da hanseníase: padrões na perspectiva de gênero no Estado da Bahia, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, 5 fev. 2018.

SU, P. et al. Strong association between metabolically-abnormal obesity and gallstone disease in adults under 50 years. **BMC Gastroenterology**, v. 19, n. 1, p. 117, dez. 2019.

SURVEILLANCE RESEARCH PROGRAM. **JoinPoint Regression Program**. National Cancer Institute: [s.n.].

UNITED NATIONS DEVELOPMENT PROGRAMME; FUNDAÇÃO JOÃO PINHEIRO; INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA (EDS.). **O Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Brasileiro**. Brasília, Distrito Federal, Brazil: PNUD, 2013.

VILLANUEVA OLIVARES, L. Cancer of the gallbladder—Chilean statistics. **ecancermedicalsecience**, v. 10, 21 dez. 2016.

WANG, F.; WANG, B.; QIAO, L. Association between obesity and gallbladder cancer. **Frontiers in Bioscience-Landmark**, v. 17, n. 7, p. 2550–2558, 1 jun. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all**. Geneva: World Health Organization, 2020.

XU, J. et al. Deaths: Final Data for 2019. **National Vital Statistics Reports**, v. 70, n. 8, p. 87, 2021.

ZHANG, M. et al. Trends of gallbladder cancer incidence, mortality, and diagnostic approach in urban Shanghai between 1973 and 2009. **Tumori Journal**, v. 106, n. 5, p. 392–399, out. 2020.