

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica

**ESTUDO ECOLÓGICO DA PANCREATITE CRÔNICA NO BRASIL:
TENDÊNCIAS TEMPORAIS E VARIAÇÕES NO BRASIL, 2009-2019.**

PEDRO BALDAQUE DE SOUZA BATISTA

RIO DE JANEIRO

2023



ESTUDO ECOLÓGICO DA PANCREATITE CRÔNICA NO BRASIL: TENDÊNCIAS
TEMPORAIS E VARIAÇÕES NO BRASIL, 2009-2019.

PEDRO BALDAQUE DE SOUZA BATISTA

Dissertação de Mestrado apresentada ao corpo docente do Programa de
Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção
do grau de mestre em medicina.

Orientadores: Prof. Dr. Homero Soares Fogaça,
Prof. Dr. Heitor Siffert Pereira de Souza,
Profª Drª. Lucila Perrotta de Souza.

Rio de Janeiro

2023

Baldaque de Souza Batista, Pedro

Estudo ecológico da Pancreatite Crônica no Brasil: tendências temporais e variações no Brasil, 2009-2019. Pedro Baldaque de Souza Batista - Rio de Janeiro: UFRJ - Faculdade de Medicina, 2023.

xvii, 62; f.:il.; 31cm.

Orientadores: Prof. Dr. Homero Soares Fogaça, Prof. Dr. Heitor Siffert Pereira de Souza, Prof^a Dr^a. Lucila Perrotta de Souza

Dissertação (mestrado) - UFRJ - Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, 2023.

Referências bibliográficas: f. 62-73

1. Pancreatite crônica, 2. Estudo ecológico 3. Internações 4. Letalidade 5. Tabagismo 6. Etilismo 7. Clínica médica - Tese. I. Fogaça, Homero Soares II. Souza, Heitor Siffert Pereira III. Souza, Lucila Perrotta IV. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Clínica Médica. V. Título.

IV

ESTUDO ECOLÓGICO DA PANCREATITE CRÔNICA NO BRASIL: TENDÊNCIAS
TEMPORAIS E VARIAÇÕES NO BRASIL, 2009-2019.

PEDRO BALDAQUE DE SOUZA BATISTA

Dissertação de Mestrado apresentada ao corpo docente do Programa de
Pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção
do grau de mestre em medicina.

Aprovado por:

Presidente, Prof. Dr. Neio Boéchat

Prof^a. Dr. Eponina Mario Oliveira Lemme

Prof. Dr. Eduardo Ferreira Manso

Dedico este trabalho à minha família,
em especial à minha esposa
Fernanda, minha mãe Regina e meus
dois maiores amores, minhas filhas
Maria e Isabel.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, professores Homero Fogaça, Lucila Perrotta e Heitor Siffert Pereira de Souza, por todo incentivo, paciência, aprendizados e conhecimentos compartilhados.

À Professora Jessica Pronestino, responsável por todos os dados estatísticos gerados indispensáveis para a realização deste trabalho.

Aos membros da banca examinadora pelo interesse e disponibilidade na avaliação deste trabalho.

A toda equipe do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ) que de alguma forma contribuíram com sua realização.

RESUMO

Em decorrência dos poucos estudos ecológicos no Brasil, alguns nitidamente regionais, a proposta do presente trabalho é realizar estudo ecológico que abranja a pancreatite crônica em todo o território nacional no período de 2009 a 2019.

Foram analisados os registros de internação hospitalar referentes a pacientes com pancreatite crônica internados em hospitais próprios e conveniados do Sistema Único de Saúde (SUS), entre os anos de 2009 e 2019, através das guias de Autorização de Internação Hospitalar (AIH) e identificados a partir do CID-10.

A taxa de admissão hospitalar por pancreatite crônica no Brasil reduziu em 57% no período estudado. A maior incidência de internações foi observada em pacientes do sexo masculino e em pacientes com 70 anos ou mais. A letalidade não apresentou variação por sexo e se manteve estável durante todo o estudo. As maiores taxas de letalidade foram observadas em pacientes com 70 anos ou mais, independente do sexo. As macrorregiões mais ricas e desenvolvidas do país foram responsáveis pelas maiores taxas de internações hospitalares. As maiores quedas no número de internações foram observadas nos municípios integrados as regiões metropolitanas localizados em grandes centros urbanos com melhores índices de saúde.

O número de admissões por PC no Brasil apresentou significativa redução. O processo migratório de interiorização, a descentralização industrial, a melhora dos índices sócio-econômicos e a redução do tabagismo são fatores que podem ter contribuído para tal comportamento.

ABSTRACT

As a result of few ecological studies in Brazil, some of which are clearly regional, the purpose of this study is to carry out an ecological study covering chronic pancreatitis throughout the national territory from 2009 to 2019.

Data from hospital admission registries referring to patients with chronic pancreatitis admitted to hospitals owned and affiliated with the Unified Health System (SUS), between the years 2009 and 2019, through the Hospital Admission Authorization (AIH) and identified from the ICD-10.

Hospital admission rate for chronic pancreatitis in Brazil decreased by 57% during the study period. The highest incidence of hospitalizations was observed in male patients and in patients aged 70 years or older. Lethality did not vary by gender and remained stable throughout the study. The highest mortality rates were observed in patients aged 70 years or older, regardless of gender. The richest and most developed regions in the country were responsible for the highest rates of hospital admissions. The biggest reduction in the number of hospitalizations were observed in municipalities integrated into metropolitan regions, located in large urban centers with better health indices.

The number of admissions due to CP in Brazil showed a significant reduction. The migratory process of internalization, industrial decentralization, improvement in socioeconomic indices and reduction in smoking, are factors that may have contributed to such behavior.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Internações hospitalares por pancreatite crônica entre os anos de 2009 e 2019.....	22
Figura 2 - Taxa de internação de pacientes com pancreatite crônica com correlação de leitos SUS entre os anos de 2005 e 2019.....	22
Figura 3 - Incidência de casos internados por pancreatite crônica por 100.000 habitantes, segundo sexo	23
Figura 4 - Taxa de internação de pancreatite crônica por 100.000 habitantes por faixa etária em pacientes do sexo masculino entre os anos de 2009 e 2019.....	24
Figura 5 - Taxa de internação de pancreatite crônica por 100.000 habitantes por faixa etária em pacientes do sexo feminino entre os anos de 2005 e 2019.....	25
Figura 6 - Taxa de letalidade em pacientes internados por pancreatite crônica, distribuídas por sexo a cada 100.000 habitantes.....	27
Figura 7 - Letalidade em pacientes do sexo masculino, internados por pancreatite crônica por faixa etária (%)......	28
Figura 8 - Letalidade em pacientes do sexo feminino, internados por pancreatite crônica por faixa etária (%)......	28
Figura 9 - Taxa de hospitalização por pancreatite crônica em 2009.....	31
Figura 10 - Taxa de hospitalização por pancreatite crônica em 2019.....	31
Figura 11 - Taxa de letalidade por pancreatite crônica em 2009.....	33
Figura 12 - Taxa de letalidade por pancreatite crônica em 2019.....	33

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

PC	Pancreatite crônica
SUS	Sistema Único de Saúde
CID 10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
DATASUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
PIB	Produto interno bruto
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número de internações hospitalares e letalidade por pancreatite crônica entre os anos de 2009 e 2019.....	21
Tabela 2 - Diferença percentual de internações por pancreatite crônica por faixa etária entre os anos de 2009 e 2019.....	25
Tabela 3 - Letalidade em pacientes hospitalizados por pancreatite crônica entre os anos de 2009 e 2019.....	26
Tabela 4 - Taxas de admissão hospitalar e letalidade em pacientes internados com pancreatite crônica por macrorregião geográfica.....	30
Tabela 5 - taxas de admissão hospitalar e letalidade em pacientes internados com pancreatite crônica por sub-região.....	35

ÍNDICE

Agradecimentos.....	V
Resumo.....	VI
Abstract.....	VII
Lista de figuras.....	VIII
Lista de Siglas e abreviaturas.....	X
Lista de tabelas.....	XI
1. Introdução.....	1
2. Revisão da literatura.....	3
3. Objetivos.....	12
4. Metodologia.....	13
5. Resultados.....	21
6. Discussão.....	36
7. Conclusões.....	47
8. Considerações finais.....	48
9. Referências bibliográficas.....	49

1. INTRODUÇÃO

À medida que doenças infecciosas tornaram-se passíveis de controle ao longo do último século, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) se transformaram em um problema de saúde global. A carga dessas doenças recai especialmente sobre países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento e estão rapidamente se tornando prioridade em saúde pública no Brasil (MORABIA, 2006).

O primeiro caso de pancreatite crônica foi relatado no ano de 1788 em um paciente que faleceu com diabetes mellitus e múltiplos cálculos pancreáticos. Nos últimos dois séculos, desde a primeira descrição desta doença, milhares de relatos na literatura médica mundial foram publicados, entretanto a pancreatite crônica continua sendo uma enfermidade de epidemiologia pouco conhecida, patogênese incerta e de evolução clínica imprevisível (STEER; WAXMAN; FREEDMAN, 1995).

Existem inúmeros fatores que dificultam a estimativa da prevalência e incidência nesta doença, incluindo o seguimento dos pacientes a longo prazo, principalmente nos casos de etiologia alcoólica, onde o diagnóstico pode demorar anos. A maioria dos estudos possui consistência razoável em determinar a incidência da pancreatite crônica, entretanto são poucos que tentaram estimar a sua prevalência (MACHICADO; REBOUR; YADAV, 2016).

A incidência mundial da pancreatite crônica, citada em revisões anteriores, apresenta valores com resultados amplamente variáveis. Justifica-se por serem baseadas em estudos primários com populações heterogêneas e com qualidade metodológica variável. Ainda podem ser observadas diferenças de acordo com a região geográfica e com a época de realização da pesquisa, o que poderia ser explicado pela variabilidade na frequência das causas da doença, pela origem étnica

ou pela exposição desigual a fatores de risco ambientais (GALVÃO-ALVES, 2017; PETROV; YADAV, 2019).

A pancreatite crônica representa uma enfermidade com custo elevado aos cofres dos sistemas de saúde de todo o mundo. É uma doença de perfil crônico que exige acompanhamento prolongado, internações recorrentes e por vezes, abordagem cirúrgica complexa. Nos Estados Unidos, as doenças pancreáticas benignas, incluindo a pancreatite crônica, são responsáveis por cerca de 327 mil internações hospitalares a cada ano, gerando 200 mil atendimentos emergenciais, 532 mil consultas médicas e custo total anual estimado, no ano de 2000, em 2,5 bilhões de dólares (DOMÍNGUEZ-MUÑOZ et al., 2014; TING et al., 2016).

No Brasil, poucos são os estudos que abordam questões ecológicas e epidemiológicas referentes a esta doença. Dani et al avaliaram a epidemiologia e a etiologia da pancreatite crônica nas cidades de Belo Horizonte e São Paulo entre 1963 e 1987. Lúcio D et al publicaram levantamento clínico-epidemiológico das pancreatites em um hospital de referência terciária na cidade de Sorocaba entre 2013 e 2014, o que demonstra a escassez deste tópico na literatura médica (DANI, 1990; LÚCIO; BORGHESI, 2016).

Em decorrência dos poucos estudos ecológicos no Brasil, alguns nitidamente regionais, a proposta do presente trabalho é realizar estudo ecológico que abranja a pancreatite crônica em todo o território nacional no período de 2009 a 2019. Serão apresentadas colaborações quanto a distribuição geográfica, tendências de incidência, letalidade e internações hospitalares em pacientes portadores de pancreatite crônica visando um melhor entendimento desta doença em nosso país.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Os primeiros relatos sobre a pancreatite crônica decorrem dos séculos XVI e XVII. Em 1664 ocorreu a primeira descrição da presença de cálculos pancreáticos, entretanto apenas em 1788 a associação entre a presença dos cálculos pancreáticos e Diabetes Mellitus foi estabelecida. Existem várias descrições de concreções pancreáticas nos séculos XVIII e XIX, entretanto não foi até meados do século XX que uma melhor compreensão das diferenças entre pancreatite aguda e crônica foi estimada (PANNALA; KIDD; MODLIN, 2009).

Em 1963, o grupo de Marseille, liderado pelo gastroenterologista Henri Sarles estabeleceu a primeira definição de pancreatite crônica à época:

[...] a pancreatite crônica, que também pode ser chamada de pancreatite crônica recorrente, quando a exacerbação de episódios agudos são predominantes, é caracterizada pela redução anatômica ou dano funcional do pâncreas, mesmo após a eliminação do causa original ou persistência dos fatores patológicos. (PANNALA; KIDD; MODLIN, 2009; SINGER; GYR; SARLES, 1985; SARLES, 1971, p. 66).

Desde então, houve um grande avanço no conhecimento desta enfermidade permitindo uma definição mais completa e atualizada.

A pancreatite crônica é um distúrbio complexo, de etiologia variável que caracteriza-se por processo inflamatório crônico, progressivo, com a substituição irreversível do parênquima pancreático por áreas de fibrose e pelo surgimento de estenoses ou irregularidades nos ductos pancreáticos. É uma doença que envolve predisposição genética, resposta imunológica e inflamatória, além da participação de fatores ambientais (álcool, tabagismo, nutrição) e metabólicos, que, na maioria das vezes, atuam de forma interativa (LÉVY et al., 2014).

Do ponto de vista anátomo-patológico é definida pela fibrose progressiva do parênquima glandular, inicialmente focal e, em seguida, difusa por todo o pâncreas. Tais lesões são, em geral progressivas, mesmo com a retirada do fator causal (PETROV; YADAV, 2019).

A epidemiologia na pancreatite crônica não é completamente compreendida. Existem inúmeros fatores que dificultam a estimativa da prevalência e incidência desta doença. A maioria dos estudos presentes na literatura médica possuem consistência razoável em determinar a incidência da pancreatite crônica, entretanto são poucos que tentaram estimar a sua prevalência (LÉVY et al., 2014).

Os estudos epidemiológicos sobre a pancreatite crônica vêm mudando ao longo dos anos. O foco dos relatos entre 1950 e 1990 era em descrever os perfis clínicos e a história natural em uma série de publicações de casos. Recentemente os trabalhos passaram a focar na sua distribuição populacional, na presença dos riscos ambientais, fatores etiológicos, perfis genéticos, no impacto na qualidade de vida, na frequência e fatores que levam a evolução da pancreatite aguda recorrente em crônica (MACHICADO; REBOUR; YADAV, 2016; MAJUMDER; CHARI, 2016;).

Nos últimos 50 anos observamos certa evolução no conhecimento do perfil epidemiológico e nos fatores de riscos associados, entretanto a maioria dos estudos são de uma grande série de casos. Dados populacionais sobre a pancreatite crônica são raros devido à sua baixa incidência e prevalência, pela dificuldade no diagnóstico precoce e no curso variável da progressão da pancreatite aguda em crônica (CONWELL et al., 2014).

Em trabalho publicado por Levy et al, no ano de 2014, a incidência mundial da pancreatite crônica variou entre 4 a 13,4 casos por 100.000 habitantes. Machicado

et al em 2016, encontraram dados semelhantes com incidência variando entre 2 a 14 casos por 100.000 habitantes, com resultados dependendo do tipo de estudo e da região demográfica.(MACHICADO; REBOUR; YADAV, 2016; LÉVY et al., 2014).

Em estudo publicado em 2019 por Machicado et al, nos Estados Unidos, avaliou-se a prevalência da pancreatite crônica entre os anos de 2011 e 2013 em pacientes portadores de planos de saúde nos Estados Unidos (48-67 milhões de pessoas). O resultado encontrado foi de 25.4 a 98.7 casos a cada 100.000 mil habitantes com maior prevalência nos pacientes do sexo masculino (75.2 homens vs 71.8 mulheres). O pico ocorreu em pacientes com idade entre 46 e 55 anos. Neste trabalho a incidência encontrada foi de quatro a cinco novos casos a cada 100.000 habitantes por ano. Os dados encontrados corroboram com outro estudo populacional realizado no estado de Minnesota por Yadav et al e publicado em 2011.

Ficou demonstrado o aumento da incidência da pancreatite crônica quando comparado com outros estudos americanos, onde a incidência encontrada foi de 2,94 a 4,05 casos por 100.000 habitantes. Acredita-se que este aumento se justifica pelo melhor entendimento desta enfermidade e pela evolução nos exames de imagens nas últimas décadas, facilitando o seu diagnóstico (YADAV et al., 2011; MACHICADO et al., 2019).

Em estudos realizados na Dinamarca, entre os anos de 1970 e 1979, a incidência de pancreatite crônica variou entre 6.9 a 10 casos por cem mil habitantes. Em outro grande estudo populacional realizado no Japão, entre os anos de 1994 e 2011, a taxa variou entre 5.4 a 14.0 pacientes a cada cem mil habitantes, enquanto outro trabalho realizado na cidade de Lankisch, na Alemanha, a taxa encontrada foi de 6.4 a cada cem mil habitantes. Na China a prevalência da pancreatite crônica

aumentou de 3.08 em 1996 para 13.52 em 1996 a cada cem mil habitantes, enquanto no Reino Unido a incidência aumentou de 5,9 para 12,8 a cada cem mil habitantes, entre os anos de 2006 e 2010 (ANDERSEN et al., 1982; HIROTA et al., 2012; WANG et al., 2009; LANKISCH et al., 2002; SPAGNOLO et al., 2022).

Estudos populacionais abordando a epidemiologia da pancreatite crônica no Brasil são escassos e as informações a respeito da incidência e da prevalência desta enfermidade são procedentes dos Estados Unidos, Europa e Japão. Dani et al realizaram estudo, entre os anos de 1963 e 1987, para avaliar a epidemiologia e etiologia da pancreatite crônica na cidade de Belo Horizonte e São Paulo. Setecentos e noventa e sete pacientes foram avaliados, 85.4% e 93.6% dos casos foram de etiologia alcoólica nas cidades de Belo Horizonte e São Paulo, respectivamente (DANI et al., 1990).

Em revisão realizada por Machicado et al, em estudo sobre a epidemiologia da pancreatite crônica no mundo e publicado em 2016, identificou-se maior prevalência da pancreatite crônica em pacientes do sexo masculino, principalmente quando associada a etiologia alcoólica anos (MACHICADO; REBOUR; YADAV, 2016).

O risco aumentado no desenvolvimento desta doença em homens está diretamente associado à maior prevalência de etilistas crônicos neste sexo. Em estudo publicado por Yadav et al e realizado no condado de Olmsted, no estado de Minnesota nos Estados Unidos, entre os anos de 1977-2006, 57% dos casos foram de pacientes do sexo masculino ($p=0.069$) (MACHICADO; REBOUR; YADAV, 2016; YADAV et al., 2011).

O álcool tem sido reconhecido como o principal fator etiológico da pancreatite crônica nos países ocidentais. Estudos epidemiológicos nos Estados Unidos

determinaram que 50% das pancreatites crônicas tiveram como agente etiológico a ingestão de bebida alcoólica. Dani et al, em trabalho epidemiológico realizado na cidade de Belo Horizonte, demonstraram que o álcool foi responsável por 90% dos casos de pancreatite crônica. Em estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos, denominado NAPS2 e publicado em 2016, 1158 pacientes foram avaliados quanto à etiologia da pancreatite crônica e 49% dos casos estavam associados à etiologia alcoólica. Outro estudo multicêntrico realizado na Itália entre os anos de 2000 e 2005 com 893 pacientes, atribuiu como fator etiológico o etilismo em 34% dos casos, resultados estes inferiores se comparado com outro estudo italiano realizado entre os anos de 1971 e 1995, onde a etiologia alcoólica foi encontrada em 74 a 79% dos casos (DANI et al., 1990; MAJUMDER; CHARI, 2016; YADAV et al., 2011; WHITCOMB; YADAV; ADAM, 2008).

Outras etiologias da pancreatite crônica vêm ganhando notoriedade nos últimos anos. As formas genéticas, obstrutivas e autoimunes devem ser consideradas em especial, na ausência do alcoolismo. Nas últimas duas décadas inúmeras suscetibilidades genéticas foram identificadas, nas quais ocorrem mutações nos genes PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC e que são rotineiramente utilizadas na prática clínica, especialmente em pacientes portadores de pancreatite crônica de etiologia indefinida. Em contraste com a pancreatite crônica de etiologia alcoólica, as pancreatites associadas às mutações genéticas ocorrem igualmente entre homens e mulheres e são, normalmente, diagnosticadas em pacientes mais jovens (MACHICADO; REBOUR; YADAV, 2016; LÉVY et al., 2014).

Após a etiologia alcoólica, o maior subgrupo entre os pacientes diagnosticados com esta doença são os portadores de pancreatite crônica idiopática. Este grupo

representa 10 a 30% dos casos nos estudos realizados entre 1970 e 2006 (MACHICADO; REBOUR; YADAV, 2016).

Importante destacar o papel do tabagismo no desenvolvimento e evolução da PC. Talamini et al descreveram o tabaco como fator de risco independente para o desenvolvimento de PC, de maneira dose-dependente. O tabaco exerce efeito tóxico ao pâncreas, de forma similar ao álcool. Acelera o processo de calcificação pancreática e o comprometimento funcional da glândula, estando associado a pior evolução e maior mortalidade da PC (TALAMINI et al., 1999; PERROTTA DE SOUZA et al., 2017; HAO et al., 2022).

Observou-se pequena variação da idade no momento do diagnóstico, independentemente da data ou localização geográfica do estudo. A idade média dos pacientes diagnosticados foi de 40 anos, entre 1970 e 1990, e mais recentemente 50-55 anos. Em trabalho multicêntrico realizado nos Estados Unidos e publicado por Dudekula et al, em 2016, a idade média no momento do diagnóstico, entre os anos de 2000 e 2013, foi de 47 anos. Em estudo brasileiro realizado na cidade de Goiânia, entre os anos de 1985 e 1996, a média de idade no momento do diagnóstico foi de 39.8 (MACHICADO; REBOUR; YADAV, 2016; MACHICADO et al., 2019; PORTO et al., 1999).

A história natural da pancreatite crônica não é completamente conhecida e varia de acordo com os fatores etiológicos, predisposição genética e a presença de complicações anatômicas. Em geral, os pacientes portadores de pancreatite crônica, de etiologia alcoólica, apresentam doença mais agressiva com evolução dos primeiros sintomas para doença avançada em um intervalo de 5 a 10 anos. Os pacientes portadores de pancreatite crônica idiopática tendem a apresentar um perfil

evolutivo mais prolongado com o desenvolvimento de alterações morfológicas e alterações funcionais em um período de 20 a 30 anos (MACHICADO; YADAV, 2017).

São poucos os estudos que abrangem a taxa de hospitalização da pancreatite crônica. Yadav em 2011 realizou estudo populacional no município de Allegheny, Pensilvânia. Foram identificados 988 residentes do condado com hospitalização por PC. A taxa geral de hospitalização foi de 7,75 / 100.000 habitantes (IC95% 7,26-8,24), que permaneceu estável durante todo o período do estudo. Pacientes portadores de pancreatite crônica de etiologia alcoólica foram significativamente mais jovens (47,2 vs. 58,0 anos), com maior incidência no sexo masculino (71,4 vs. 36,6%) e negros (38,5 vs. 17,7%). As taxas de hospitalização foram significativamente mais altas em negros, particularmente para aqueles de etiologia alcoólica. Durante o acompanhamento médio de 45 meses, as readmissões relacionadas à pancreatite foram comuns, significativamente mais nos pacientes portadores de alcoolismo (YADAV; MUDDANA; O'CONNELL, 2011).

A mortalidade associada à pancreatite crônica apresenta resultados variados na literatura médica. Essas diferenças podem ser explicadas com base nos critérios de seleção, na definição usada para o diagnóstico e o tempo de acompanhamento. Além disso, a mortalidade relatada em muitos estudos pode não ser atribuída exclusivamente à pancreatite crônica, podendo estar associada a outras doenças decorrentes do etilismo e tabagismo. A taxa de sobrevida após dez anos de doença é estimada entre 69 a 80%, chegando a 55% após 20 anos (SPAGNOLO et al., 2022).

Em estudo realizado por Seicean et al, publicado em 2006, avaliou-se a taxa de mortalidade entre os anos de 1999 e 2005 na cidade de Cluj Napoca, Romênia.

Durante um período médio de acompanhamento de 25 ± 17 meses a mortalidade encontrada foi de 17,07%. Os óbitos ocorreram $59,6 \pm 47,1$ meses após o primeiro sintoma. A estimativa da taxa de sobrevida acumulada foi de 80,56% em 2 anos e 59,06% em 5 anos. As principais causas de morte foram: câncer de pâncreas (3,6%), ocorrendo em um período médio de $61 \pm 48,2$ meses desde o aparecimento dos primeiros sintomas; hemorragia digestiva alta (3,6%); complicações pós-operatórias (3,6%) e abscesso pancreático (2,4%) (BEYER et al., 2020; SEICEAN et al., 2006).

Em um grande estudo multicêntrico realizado entre os anos de 1946 a 1992, em 6 países (Suíça, Alemanha, EUA, Itália, Suécia e Dinamarca), a idade média no diagnóstico foi de 46 ± 13 anos e a duração média do acompanhamento foi de $7,4 \pm 6,2$ anos. A sobrevida global aos 10 anos de doença foi de 70% e aos 20 anos 45%. A sobrevivência foi significativamente menor se comparada com a população geral. Houve 559 mortes observadas entre aqueles com pancreatite crônica em comparação com um número esperado de 157,4 óbitos na população geral, produzindo uma taxa de mortalidade padronizada de 3,6. Indivíduos em idade avançada e aqueles com pancreatite alcoólica tiveram uma redução significativa na sobrevida. Em uma análise variada, a mortalidade de indivíduos de meia-idade e idosos foi de 2,3 e 6,3 vezes maior do que indivíduos com diagnóstico de PC há menos de 40 anos. Tabagismo, etilismo e cirrose aumentaram o risco de morte durante o período de observação. Não se observou diferença de sobrevida em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. A idade no momento do diagnóstico e hábitos como o tabagismo e etilismo são os principais preditores de

mortalidade em pacientes com pancreatite crônica. Outro estudo publicado em 2006, por Thuluvath et al, apresentou resultados semelhantes (LOWENFELS et al., 1994).

Com base nesses dados, acredita-se que a sobrevida média geral dos pacientes com PC esteja entre 15 e 20 anos desde o início dos sintomas. Pacientes com PC idiopática de início precoce podem ter maior sobrevida. Em estudo realizado na Índia observou-se mortalidade, entre pacientes com PC idiopática, de 17% após 35 anos do início da doença (BALAJI et al., 1994; AMMANN et al., 1987).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Realizar estudo ecológico sobre a pancreatite crônica, avaliando a distribuição geográfica e as tendências de mudança na incidência e na morbiletalidade da doença em período previamente determinado.

3.2. Objetivos específicos

- Avaliar a incidência e tendência de mudança das taxas de admissões hospitalares por pancreatite crônica no Brasil e suas variações por sexo e faixa etária.
- Avaliar a frequência e a tendência de mudança das taxas de letalidade intra-hospitalar da pancreatite crônica e suas variações por gênero e faixa etária.
- Avaliar a distribuição geográfica das internações e letalidade intra-hospitalar da pancreatite crônica, no Brasil entre os anos de 2009-2019 e relacioná-la com o comportamento do tabagismo, etilismo, Produto Interno Bruto e Índice de Desenvolvimento Humano de cada região, durante o mesmo período.

4. METODOLOGIA

4.1. Inclusão de pacientes com pancreatite crônica

Foram analisados os registros de internação hospitalar referentes a pacientes com pancreatite crônica internados em hospitais próprios e conveniados do Sistema Único de Saúde (SUS), entre os anos de 2009 e 2019. Os dados gerais e epidemiológicos foram extraídos das guias de Autorização de Internação Hospitalar (AIH), instrumento formal e obrigatório à internação nas unidades hospitalares da rede SUS em todo o território nacional, dados esses consolidados e disponibilizados pelo DATASUS (Departamento de Informática do SUS).

Os dados obtidos consideram a codificação da Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) para o diagnóstico da pancreatite crônica.

Na CID 10, referem-se à pancreatite crônica os códigos elencados na letra k, aos itens K86.0 e K86.1, a saber:

- K86 - Outras doenças do Pâncreas

CID 10 - K86.0 Pancreatite crônica induzida por álcool

CID 10 - K86.1 Outras Pancreatites crônicas

A análise de cada região geográfica do país e a comparação em cada estado entre a área metropolitana e do interior permitiu o estudo detalhado da incidência da pancreatite crônica no país.

4.2.Exploração da Fonte de Dados

Foram avaliados os dados do sistema de informações do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). O DATASUS é responsável por prover os órgãos do Sistema Único de Saúde (SUS) de sistemas de informação e suporte de informática, ações essas que resultam na construção, manutenção e controle de base de dados de informações em saúde em âmbito nacional, disponibilizada a gestores e demais interessados via acesso eletrônico (DATASUS).

O DATASUS surgiu em 1991 com a criação da Fundação Nacional de Saúde (Funasa), pelo Decreto 100 de 16.04.1991, publicado no D.O.U. de 17.04.1991 e retificado conforme publicado no D.O.U. de 19.04.1991. Na época, a Fundação passou a exercer a função de controle e processamento das contas referentes à saúde que antes cabia à Empresa de Tecnologia e Informações da Previdência Social (DATAPREV).

O DATASUS está presente em todas as regiões do país por meio de suas regionais e é responsável por definir os padrões para a captação e transferência de informações em saúde a partir dos gestores estaduais e municipais. A estrutura de armazenamento de dados (STORAGE) do departamento guarda informações sobre saúde de toda população brasileira. O banco de dados permite a consulta de indicadores de saúde, informações epidemiológicas, demográficas, financeiras e socioeconômicas.

Para coleta e análise das informações epidemiológicas a que se propõe o presente trabalho, estudo da incidência e distribuição etiológica e geográfica da pancreatite crônica no Brasil, identificou-se a autorização para internação

Hospitalar (AIH) como principal informação a ser recuperada do banco de dados do DATASUS.

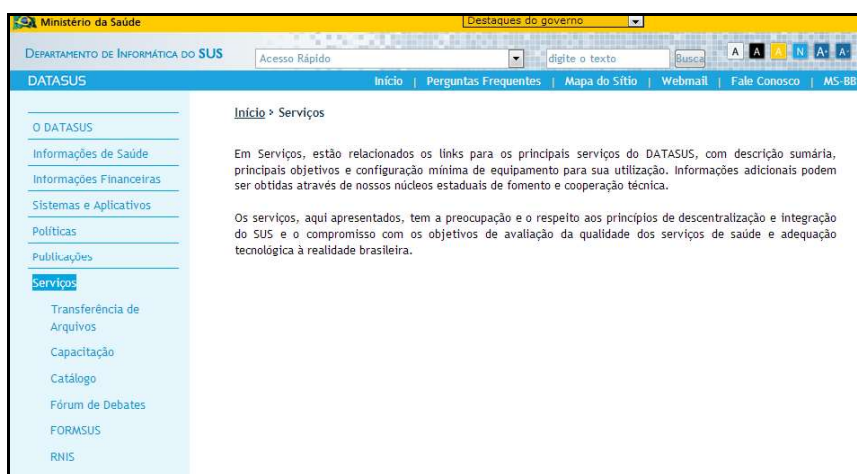
A AIH é o instrumento de gestão do Sistema de Informação Hospitalar do SUS (SIH/SUS) que regulamenta a internação de pacientes em leitos SUS, tanto na rede hospitalar própria federal, estadual e municipal, quanto na conveniada. A AIH contém os dados de identificação do paciente, como sexo, idade, município de origem da unidade hospitalar e o código da Classificação Internacional de Doenças – CID 10. É enviada ao gestor SUS, que após avaliar os valores remuneratórios devidos à unidade hospitalar, reenvia ao Ministério da Saúde/DATASUS os dados de produção que alimentarão a base de dados centralizada, possibilitando a disseminação da informação em nível nacional. As taxas de incidência e letalidade da doença estão refletidas através da CID registrada na AIH (Manual Técnico do Sistema de Informação Hospitalar. Ministério da Saúde, 2007) (BRASIL, 2007).

Para efeito do presente estudo, e dadas as características da doença que pressupõem internação hospitalar para diagnóstico e para abordagens cirúrgicas, serão considerados para a taxa de incidência os registros de AIHs existentes no banco de dados do DATASUS, isto é, internações por pancreatite crônica pelo SUS na rede própria e conveniada, como indicadores da incidência da pancreatite crônica no Brasil. O Brasil conta atualmente com 430.602 leitos hospitalares, 294.968 (aproximadamente 68%) pertencentes à rede SUS - em leitos próprios e conveniados - e 135.638 leitos não SUS. Variáveis não disponibilizadas pelo DATASUS, como comorbidades dos pacientes e acompanhamento evolutivo, não foram analisadas.

3. Construção do Banco de Dados

Os procedimentos para a formação do banco de dados utilizados na pesquisa seguem a sequência de acesso eletrônico, disponível no site do DATASUS:

- Primeira etapa: ao entrar no site do DATASUS, clicar na opção “Serviços”.



- Segunda etapa: clicar em “Transferência de Arquivos”.

The screenshot shows the DATASUS website interface. The top navigation bar includes links for 'Início', 'Perguntas Frequentes', 'Mapa do Site', 'Webmail', 'Fale Conosco', and 'MS-BBS'. The left sidebar menu lists various services, with 'Serviços' currently selected. The main content area displays the path 'Início > Serviços > Transferência de Arquivos > Arquivos de Dados'. Below this, there are buttons for 'Arquivos de Dados', 'Arquivos de Programas', 'Arquivos de Textos', 'Tabela de CEP', 'Tabelas do AIH', 'Download do TabWin', and 'Arquivos de definições para tabulação'. A table lists several data files available for download:

SIHSUS	Arquivos dissemináveis para tabulação do Sistema de informações Hospitalares do SUS
SIASUS	Arquivos dissemináveis para tabulação do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS
SIH	Arquivos dissemináveis para tabulação do Sistema de informações de Mortalidade
CIH	Arquivos dissemináveis para tabulação do Sistema de Comunicação de Informação Hospitalar
CIHA	Arquivos dissemináveis para tabulação do Sistema de Comunicação de Informação Hospitalar e Ambulatorial
SINASC	Arquivos dissemináveis para tabulação do Sistema de informação de Nascidos Vivos
SI-MONIT	Arquivos dissemináveis para tabulação do Sistema de Monitoramento e Avaliação do Pré-Natal - Paro

At the bottom left, a status bar shows the URL 'www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=1001&item=1&acao=25' and the number of accesses 'Nº de acessos: 1.234.567'.

- Terceira etapa: clicar em “Arquivos de Dados”

The screenshot shows the DATASUS website interface, specifically the 'Arquivos de Dados' page. The top navigation bar and left sidebar are consistent with the previous screenshot. The main content area displays the path 'Início > Serviços > Transferência de Arquivos > Arquivos de Dados'. Below this, there are buttons for 'Arquivos de Dados', 'Arquivos de Programas', 'Arquivos de Textos', 'Tabela de CEP', 'Tabelas do AIH', 'Download do TabWin', and 'Arquivos de definições para tabulação'. A section titled 'CONSULTA' is visible, followed by a heading 'SIHSUS'. Below this, a message states 'selecione uma ou mais modalidades de Arquivos para Download:'. A dropdown menu is open, showing the following options: 'Arquivos Auxiliares de Tabulação', 'Dados', and 'Documentação'.

- Quarta etapa: clicar em AIH reduzida

Na mesma tela, selecionar o ano, a Unidade da Federação (uma a uma), os meses e a seguir, baixar os dados.

O banco de dados da pesquisa é resultante da fusão dos arquivos mês a mês para todas as Unidades da Federação, para o período a ser estudado.

A utilização do banco de dados leva em consideração o diagnóstico nosológico, codificado pela CID 10 e o número de registros de internações hospitalares por esse diagnóstico no período estudado. Devido à dimensão continental do país e variações regionais populacionais, optamos pelo uso da informação de leitos hospitalares como fator de correção para a taxa de internação, objetivando um padrão mais fidedigno de comparação entre os diferentes locais.

O período de 11 anos, entre 2009 e 2019 para a construção do banco de dados foi escolhido baseando-se em estudos ecológicos anteriores realizados no Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ. Estudos estes que demonstraram ser um período satisfatório e adequado para a construção de um estudo ecológico de qualidade.

4.4 Estudo ecológico

A partir da análise de dados e gráficos de séries temporais entre os anos de 2009 e 2019, a pesquisa ecológica será realizada sobre a pancreatite crônica no Brasil. Nos estudos ecológicos, compara-se a ocorrência da doença ou condição relacionada à saúde e a exposição de interesse entre agregados de indivíduos (populações de países, regiões ou municípios, por exemplo) para verificar a possível existência de associação entre elas.

4.5 Análise estatística

No presente estudo será avaliada a evolução da taxa de internações distribuídas por faixa etária e sexo, bem como a distribuição geográfica e a taxa de mortalidade intra-hospitalar da pancreatite crônica no Brasil, no período de 11 anos, entre 2009 e 2019.

Os valores apresentados foram calculados utilizando-se como população base o total de pacientes internados por pancreatite crônica. A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi obtida através do número de óbitos encontrado dentro desta população citada.

Para obter as taxas de hospitalização dividiu-se o número de hospitalizações de cada ano pela população total do referido ano e multiplicou-se o valor encontrado por 100.000 habitantes. Em seguida os valores foram corrigidos de acordo com proporção de leitos SUS para cada ano estudado.

Os valores de proporções apresentados neste estudo encontram-se em porcentagem. A variação temporal de todas as informações coletadas foi estudada, permitindo reproduzir uma linha de tendência.

5. RESULTADOS

Os resultados foram obtidos após análise do banco de dados construídos a partir da inclusão dos registros de todas as internações hospitalares dos pacientes portadores de pancreatite crônica realizadas no Brasil, em leitos SUS, no período estudado.

5.1 RESULTADOS GERAIS

5.1.1 Incidência da pancreatite crônica em pacientes hospitalizados

Entre os anos de 2009 e 2019 foram encontradas 64.609 internações hospitalares por pancreatite crônica no Sistema Único de Saúde. Quando calculada a taxa de internação por 100.000 habitantes notamos queda de 4,7 em 2009 para 2,0 em 2019 (-57,4%).

Tabela 1- Número de internações hospitalares e letalidade por pancreatite crônica entre os anos de 2009 e 2019

Ano da internação	Número de internações por pancreatite crônica	Número de óbitos por pancreatite crônica	Taxa de internação por 100 mil habitantes	Letalidade (%)	Taxa de internação com correção por leitos
2009	9128	485	4,7	5%	6,4
2010	9490	510	4,9	5%	6,7
2011	8151	457	4,1	6%	5,7
2012	6375	386	3,2	6%	4,5
2013	5442	276	2,7	5%	3,8
2014	4916	268	2,4	5%	3,4
2015	4580	271	2,3	6%	3,2
2016	4197	220	2,0	5%	2,9
2017	3974	205	1,9	5%	2,8
2018	4120	217	2,0	5%	2,9
2019	4236	228	2,0	5%	2,9

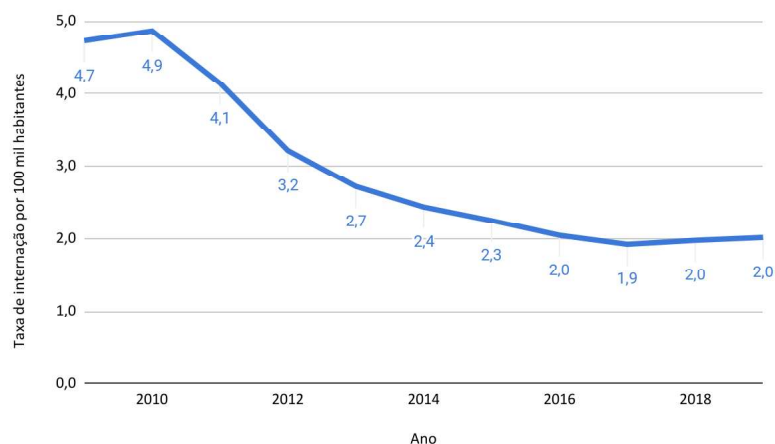


Figura 1 - Internações hospitalares por pancreatite crônica entre os anos de 2009 e 2019

Quando analisamos a taxa de internação correlacionada ao número de leitos do Sistema Único de Saúde (SUS) observamos queda entre os anos de 2009 e 2019 com 6,4 e 2,9 internações por leitos a cada 100.000 habitantes, respectivamente (-57%). Nota-se tendência de queda nas internações hospitalares atingindo seu nível mínimo em 2017 com taxa de 2,8 e estabilizando nos anos seguintes com taxa de 2,9 em 2018 e 2019.

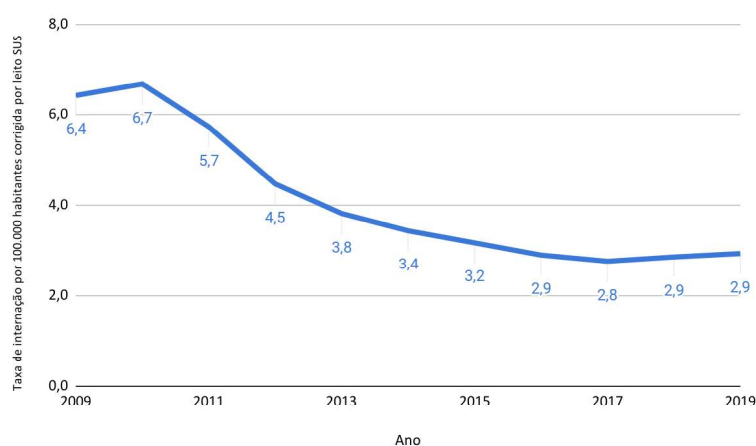


Figura 2 - Internações de pacientes com pancreatite crônica com correlação de leitos SUS entre os anos de 2009 e 2019

5.1.2 Hospitalizações por pancreatite crônica distribuídas por sexo

Nota-se maior incidência de internações por pancreatite crônica em pacientes do sexo masculino. Em 2009 encontramos 6,1 internações por pancreatite crônica em pacientes do sexo masculino a cada 100.000 habitantes enquanto, no mesmo ano, a taxa encontrada para pacientes do sexo feminino foi de 3,4. Ao longo de todo o período do estudo esta diferença se mantém estável. Observamos queda na incidência das internações hospitalares em ambos os sexos entre os anos de 2009 e 2019.

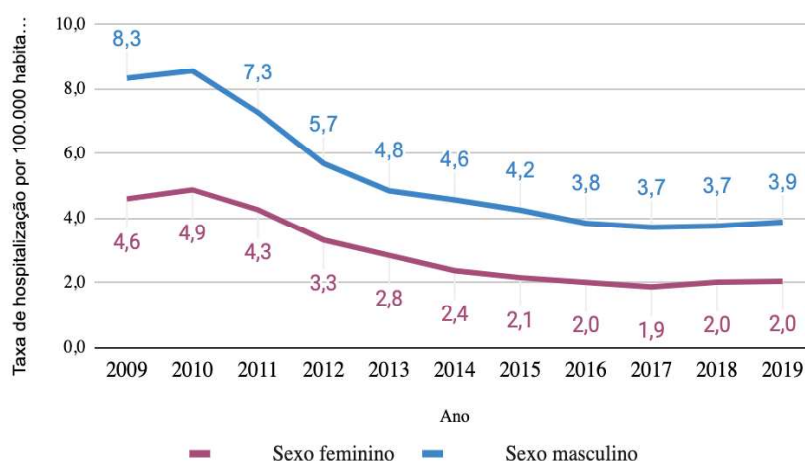


Figura 3 - Incidência de casos internados por pancreatite crônica por 100.000 habitantes, segundo sexo

5.1.3 Hospitalizações por pancreatite crônica distribuídas por faixa etária

Para avaliarmos as internações por pancreatite crônica segundo faixa etária dividimos os pacientes em três grupos: 20-49 anos, 50-69 anos e 70 anos ou mais.

Ao analisarmos as taxas de internações por faixa etária, independente do sexo, notamos maior número de internações conforme o avanço da idade.

Até o ano 2014 temos maior prevalência de internações em pacientes com 70 anos ou mais do sexo masculino. A partir de 2014 nota-se maior queda nas taxas de

internações entre os pacientes com 70 anos ou mais atingindo níveis semelhantes aos encontrados em pacientes com idade entre 50 e 69 anos.

Em relação aos pacientes do sexo feminino, observamos maior número de internações em pacientes com 70 anos ou mais, seguidas de pacientes entre 50 e 69 anos e por último os pacientes entre 20 e 49 anos conforme demonstrado na figura 5.

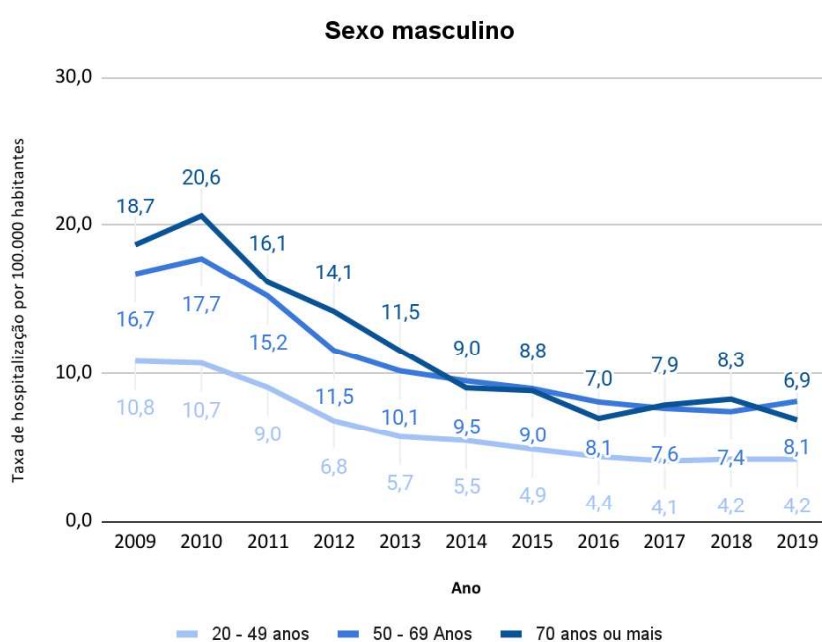


Figura 4 - Taxa de internação de pancreatite crônica por 100.000 habitantes por faixa etária em pacientes do sexo masculino entre os anos de 2009 e 2019

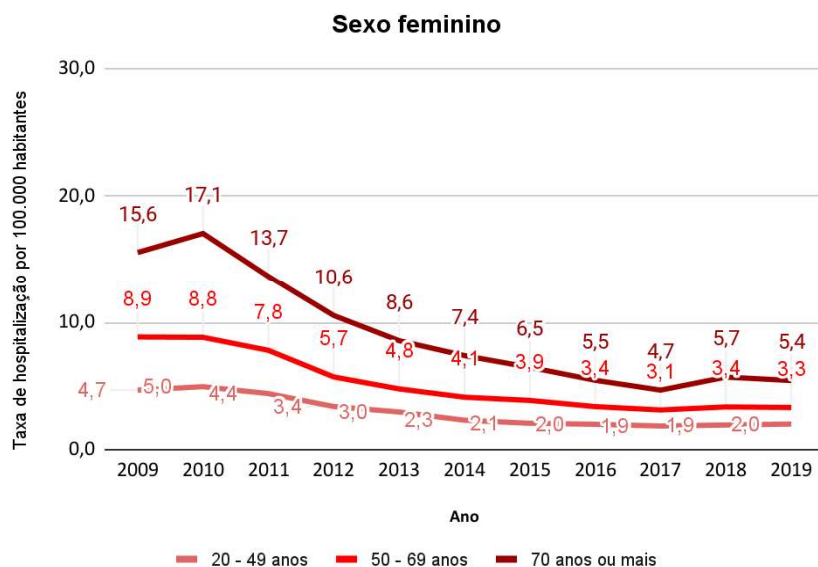


Figura 5 - Taxa de internação de pancreatite crônica por 100.000 habitantes por faixa etária em pacientes do sexo feminino entre os anos de 2009 e 2019

Quando analisamos a diferença percentual no número de internações por pancreatite crônica nos anos de 2009 e 2019 nota-se queda em todas as faixas etárias. Verifica-se maior queda no número de internações em pacientes com 70 anos ou mais (-64%).

Tabela 2 - Diferença percentual de internações por pancreatite crônica por faixa etária entre os anos de 2009 e 2019.

	Faixa etária	2009	2019	Diferença percentual
Internação	0 a 19 anos	0,5	0,2	-52%
	20 a 49 anos	7,7	3,1	-60%
	50 a 69 anos	12,6	5,6	-56%
	> 70 anos	16,9	6,0	-64%

5.2 Letalidade da pancreatite crônica em pacientes hospitalizados

A letalidade nos pacientes hospitalizados por pancreatite crônica se manteve estável entre os anos de 2009 e 2019. Entre as 64.609 internações hospitalares por pancreatite crônica, 3.523 evoluíram para óbito, o que representa uma taxa de mortalidade de 5%.

Tabela 3 - Letalidade em pacientes hospitalizados por pancreatite crônica entre os anos de 2009 e 2019.

Ano da internação	Número de internações por pancreatite crônica	Número de óbitos	Letalidade (%)
2009	9128	485	5%
2010	9490	510	5%
2011	8151	457	6%
2012	6375	386	6%
2013	5442	276	5%
2014	4916	268	5%
2015	4580	271	6%
2016	4197	220	5%
2017	3974	205	5%
2018	4120	217	5%
2019	4236	228	5%

5.2.1 Letalidade distribuída por sexo

A taxa de letalidade intra-hospitalar por pancreatite crônica, quando estratificada por sexo, varia entre 4 e 6% com pequeno predomínio em pacientes do sexo masculino, mostrando estabilidade por todo o período estudado (Figura 12).

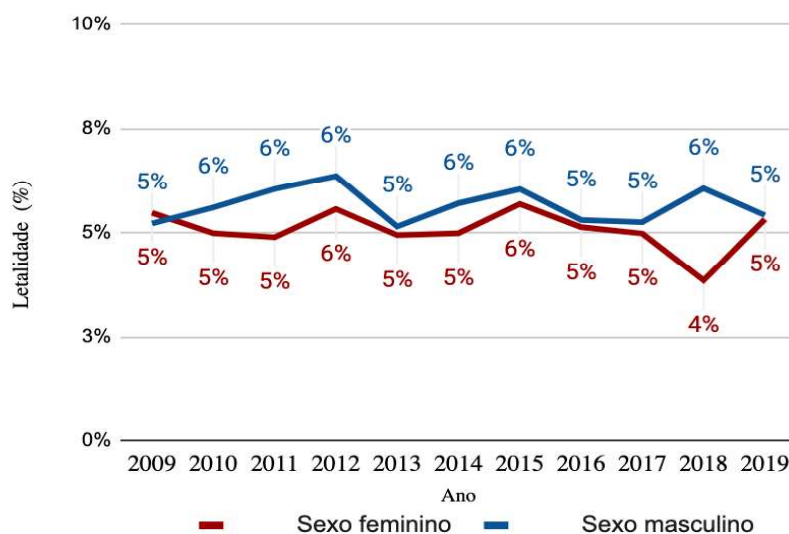


Figura 6 - Taxa de letalidade em pacientes internados por pancreatite crônica, distribuídas por sexo a cada 100.000 habitantes.

5.2.2 Letalidade distribuída por faixa etária

Quando analisamos a taxa de letalidade em pacientes internados por pancreatite crônica observamos maior mortalidade em pacientes com idade igual ou superior aos 70 anos. Em seguida o grupo de pacientes com idade entre 50-59 e por último os pacientes entre 20-49 anos. Desta forma podemos determinar que a taxa de letalidade desses pacientes é diretamente proporcional ao aumento da idade, independente do sexo (Figuras 13 e 14).

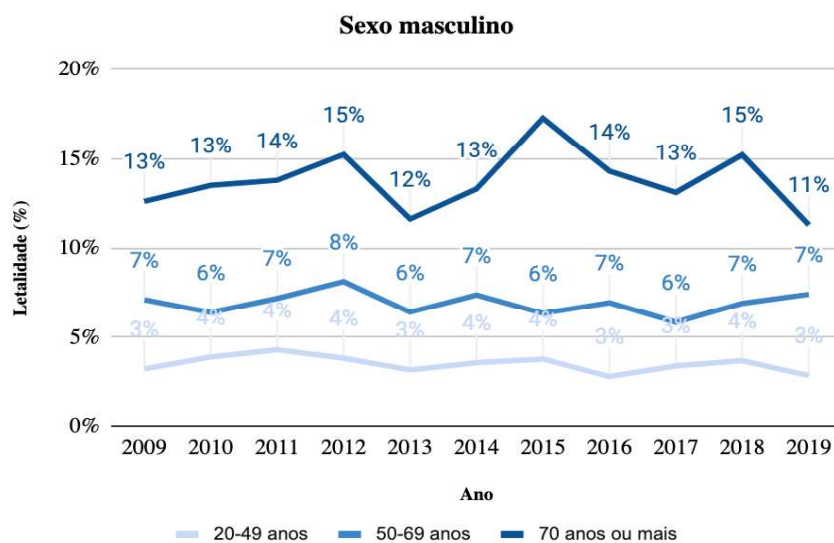


Figura 7 - Letalidade em pacientes do sexo masculino, internados por pancreatite crônica por faixa etária (%)

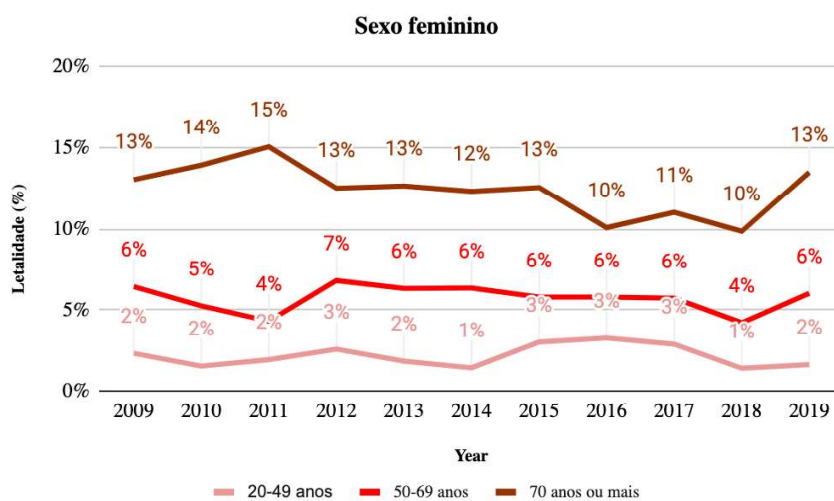


Figura 8 - Letalidade em pacientes do sexo feminino, internados por pancreatite crônica por faixa etária (%)

5.3 Variações regionais de hospitalizações, etiologia e letalidade

Após análise individual de cada internação por pancreatite crônica a cada 100.000 habitantes avaliamos a distribuição geográfica, incluindo cada município do Brasil, distribuídos nas 27 unidades federativas e alocadas em cinco macrorregiões geográficas: Norte, Nordeste, Sudeste, Centro-oeste e Sul. As internações, etiologia e letalidade foram analisadas de acordo com o tamanho do município e sua relação com regiões metropolitanas.

5.3.1 Internações e letalidade por pancreatite crônica distribuídas por macrorregiões geográficas

No primeiro ano do estudo, as regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste foram as que apresentaram maior taxa de internação, enquanto o Norte teve a menor taxa. Analisando-se o último ano do estudo, o Sudeste foi a região com maior taxa de internação, seguida do Sul e Centro-Oeste. O Norte do país se manteve como a região com a menor taxa de internação. Quando comparado o ano de 2009 e 2019 podemos observar queda na taxa de internação em todas as regiões geográficas, lideradas pelas regiões Centro-Oeste (-77%) e Norte (-77%) (Tabela 5, Figuras 15 e 16).

Tabela 4 - Taxas de admissão hospitalar e letalidade em pacientes internados com pancreatite crônica por macrorregião geográfica.

Regiões geográficas	2009				2019				Percentual de diferença de taxas	Percentual de diferença de letalidade
	Taxa de internação	Tamanho população	Taxa de internação com correção	Letalidade (%)	Taxa de internação	Tamanho população	Taxa de internação com correção	Letalidade (%)		
<i>Brasil</i>	4,7	192.980.905	6,28	5,3%	2,0	210.147.125	2,93	5,4%	-53%	1%
Norte	1,6	15.966.385	2,18	6,5%	0,3	18.430.980	0,50	6,3%	-77%	-3%
Nordeste	3,3	53.781.518	4,41	6,1%	0,9	57.071.654	1,31	5,1%	-70%	-16%
Sudeste	6,1	81.392.745	8,21	5,2%	3,3	88.371.433	4,77	4,8%	-42%	-7%
Sul	5,2	27.718.453	7,09	4,3%	2,0	29.975.984	2,89	8,7%	-59%	104%
Centro-Oeste	4,6	14.121.804	6,37	5,9%	1,0	16.297.074	1,49	3,6%	-77%	-40%

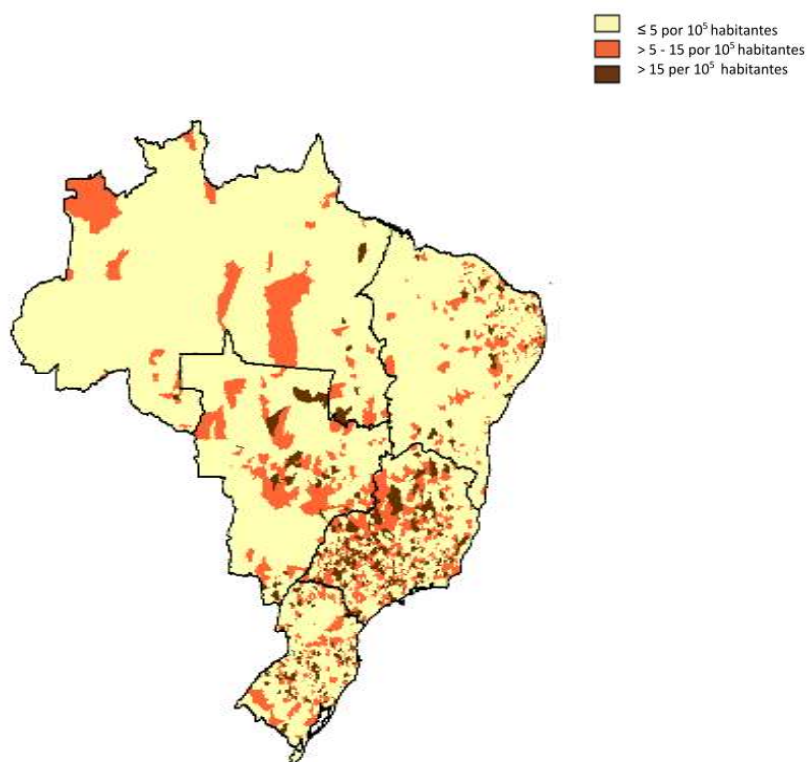


Figura 9 - Taxa de hospitalização por pancreatite crônica em 2009.

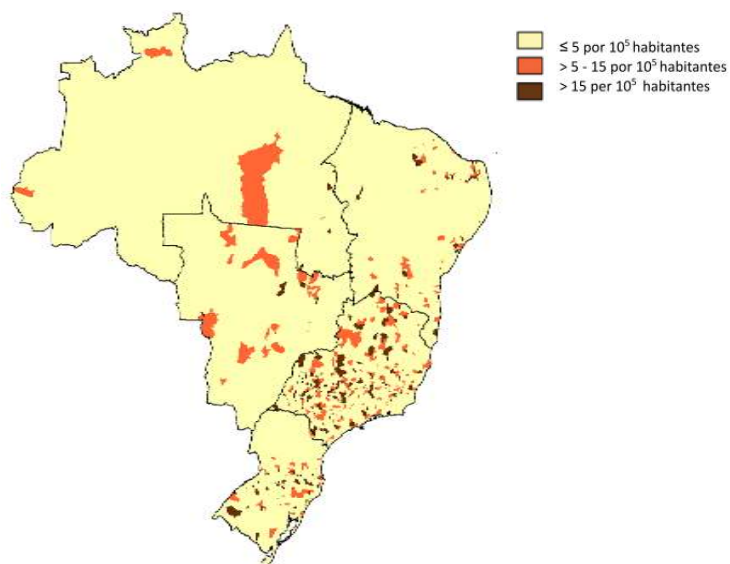


Figura 10 - Taxa de hospitalização por pancreatite crônica em 2019.

A letalidade dos pacientes internados por pancreatite crônica no ano de 2009 foi maior nas regiões Norte (6,5%) e Nordeste (6,1%), enquanto a menor taxa ocorreu

no Sul (4,3%). Em 2019 os dados da região sul mostraram a maior taxa de letalidade (8,7%) com aumento de 104% nas mortes intra-hospitalares por pancreatite crônica. As regiões Sul, Norte e Nordeste apresentaram maior taxa de letalidade no ano de 2019, enquanto a região Centro-Oeste exibiu a menor taxa (Figuras 22 e 23).

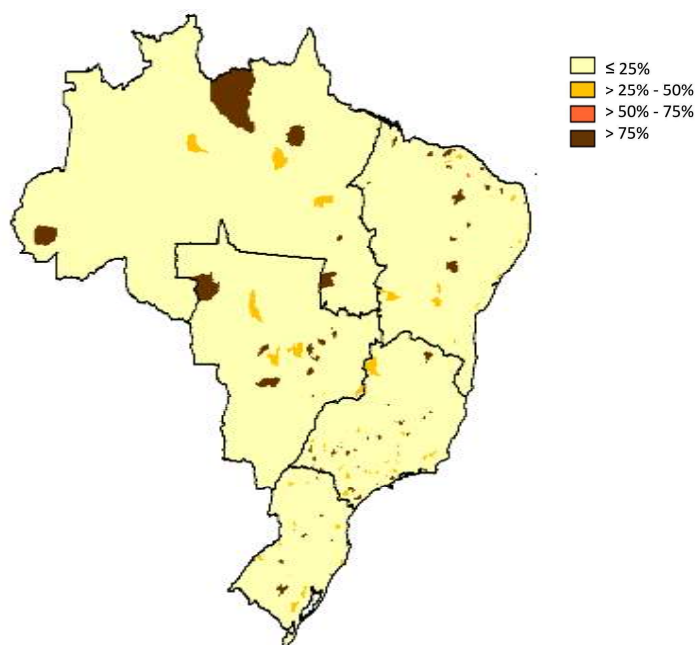


Figura 11 - Taxa de letalidade por pancreatite crônica em 2009.

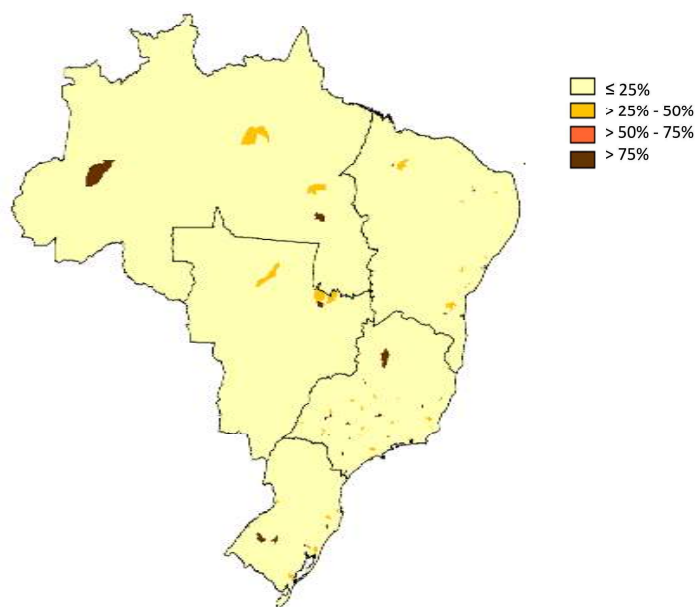


Figura 12 - Taxa de letalidade por pancreatite crônica em 2019.

5.3.2 Internações e letalidade por pancreatite crônica distribuídas por sub-regiões geográficas

Com objetivo de avaliarmos as tendências temporais e variações nas taxas de internações hospitalares e letalidade por pancreatite crônica no Brasil, dividimos os municípios em pequeno, médio e grande porte integrados ou não a regiões metropolitanas.

Avaliando-se a taxa de admissão hospitalar corrigida por leitos disponíveis nos anos de 2009 e 2019 observa-se redução em todos os municípios, independentemente do seu tamanho, integrados ou não às regiões metropolitanas. Esta redução é mais expressiva nos municípios integrados às regiões metropolitanas (-56%), principalmente nos municípios de médio porte (-57%).

Em relação à taxa de letalidade intra-hospitalar, houve aumento em todos os municípios integrados às regiões metropolitanas (+10%), aumento este liderado pelos municípios de pequeno porte (+124%). Os municípios não integrados às regiões metropolitanas apresentaram queda na letalidade (-7%), apesar do aumento encontrado nos municípios de médio porte (+18%).

Tabela 5 - Taxas de admissão hospitalar e letalidade em pacientes internados com pancreatite crônica por sub-região.

Municípios	2009			2019			Percentual de diferença de admissão hospitalar (%)	Percentual de diferença de letalidade(%)
	Taxa de internação por 100.000 habitantes	Taxa de internação com correção por leitos SUS	Letalidade (%)	Taxa de internação por 100.000 habitantes	Taxa de internação com correção por leitos SUS	Letalidade (%)		
<i>Integrados às regiões metropolitanas</i>	4,5	6,0	5,0%	1,8	2,6	5,5%	-56%	10%
Pequeno porte	4,4	5,9	2,9%	1,8	2,6	6,4%	-55%	124%
Médio porte	5,7	7,5	5,7%	2,2	3,2	7,3%	-57%	28%
Grande porte	4,4	5,8	5,0%	1,8	2,6	5,1%	-56%	2%
<i>Não integrados às regiões metropolitanas</i>	4,8	6,3	5,7%	2,2	3,2	5,3%	-50%	-7%
Pequeno porte	4,1	5,4	5,7%	1,9	2,7	5,3%	-50%	-7%
Médio porte	5,5	7,3	5,4%	2,8	4,0	6,3%	-45%	18%
Grande porte	5,4	7,2	6,2%	2,3	3,3	4,3%	-54%	-30%

6. DISCUSSÃO:

Devido às dimensões continentais, as diferentes características demográficas, as disparidades socioeconômicas e a necessidade da prevenção e controle das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil, o entendimento sobre a evolução da PC em nosso país é de fundamental relevância.

A partir da análise de dados e gráficos de séries temporais, este é o primeiro trabalho que estuda, no período de onze anos, a evolução das admissões hospitalares, letalidade e distribuição geográfica da pancreatite crônica no Brasil.

A redução observada no número de admissões hospitalares por pancreatite crônica diverge da tendência mundial, onde nota-se estabilização ou aumento no número de internações (GALVÃO-ALVES, 2017; SPAGNOLO et al., 2022; SPANIER; DIJKGRAAF; BRUNO, 2008; OLESEN et al., 2021). Importante ressaltar, que são raros os estudos que avaliam, exclusivamente, a taxa de internação hospitalar por PC. Além disso, são estudos com populações heterogêneas, com exposição desigual a fatores de risco e mudanças na frequência das causas da doença, dados estes que podem contribuir para tal discrepância (GALVÃO-ALVES, 2017; PETROV; YADAV, 2019; ANDERSEN et al., 1982; DITE et al., 2001; HAN; LV; HU, 2022; LIN et al., 2000; PANIER; BRUNO; DIJKGRAAF, 2013).

A maior prevalência das admissões hospitalares por PC, observada nos indivíduos do sexo masculino, corrobora com os dados encontrados na literatura médica mundial. Esta prevalência pode estar diretamente associada ao maior consumo de álcool neste grupo populacional. Existe maior suscetibilidade genética à PC alcoólica em homens devido ao alelo CLDN2 associado à localização atípica

da Claudina-2 nas células acinares pancreáticas. Consequentemente, o genótipo CLDN2 hemizigótico confere um risco aumentado de PC alcoólica nos indivíduos do sexo masculino, enquanto apenas as mulheres com o genótipo homozigótico apresentam um risco aumentado. Como a frequência de hemizigotos masculinos (0,26) é muito maior do que a frequência de homozigotos femininos (0,07), isso poderia explicar em parte a predominância masculina de pancreatite relacionada ao álcool (DRAKE et al., 2021; ROTH; MICHL; ROSENDAHL, 2023; OLESEN et al., 2021).

Os pacientes com faixa etária a partir dos 70 anos, apresentaram maior número de internações hospitalares. A história natural da PC é caracterizada por décadas de evolução e suas complicações estão associadas aos estágios mais avançados da doença, estágios estes possivelmente relacionados a um maior número de admissões hospitalares. Outro ponto relevante a ser destacado, é a longa sobrevida dos pacientes portadores de PC com duração média de 15 a 20 anos após o diagnóstico (LÉVY et al., 2014; MACHICADO et al., 2018).

A taxa de letalidade intra-hospitalar encontrada neste trabalho apresenta níveis superiores à maioria dos estudos estrangeiros. Deve-se considerar, que a maioria dos trabalhos não determinam a taxa de letalidade intra-hospitalar, o que pode contribuir para tal discrepância. Uma hipótese a ser considerada, é a maior gravidade dos pacientes que necessitam de internações hospitalares. Além disso, existe maior risco de óbito em pacientes que estão internados. Sabe-se que quanto maior o tempo de permanência do paciente no hospital, maior o risco de morte. Para cada dia de internação em quarto e em unidade de terapia intensiva (UTI), a chance de mortalidade aumenta em 1% e 4%, respectivamente. Importante ressaltar que na

maioria dos pacientes portadores de PC, as mortes não necessariamente são atribuídas a causas relacionadas à pancreatite. Apenas 25% dos óbitos em portadores de PC estão associados diretamente à doença (JUNQUEIRA; DUARTE, 2013; HIROTA et al., 2014; NØJGAARD et al., 2010).

A letalidade intra-hospitalar apresentou pequenas flutuações com tendência de estabilidade durante os onze anos do estudo. Tais dados se assemelham aos estudos internacionais. Apesar de todos os esforços e melhor conhecimento do manejo desta doença, a PC ainda é uma doença crônica que apesar da longa sobrevida, apresenta evolução desfavorável (YADAV; MUDDANA; O'CONNELL, 2011; TINTO et al., 2002; JUPP; FINE; JOHNSON, 2010; THULUVATH et al., 2003).

Não houve variação expressiva na taxa de letalidade intra-hospitalar entre os sexos, entretanto nota-se aumento conforme o avanço da idade. Comportamento semelhante é observado quando analisamos a letalidade por doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil. Sabemos que a população idosa tende a apresentar maior número de comorbidades e doenças associadas. Pacientes portadores de PC, geralmente têm uma história longa e debilitante da doença com internações hospitalares frequentes, episódios de dor intratável e múltiplas intervenções cirúrgicas ou endoscópicas, além de ser uma enfermidade que exhibe maior risco no desenvolvimento de neoplasias malignas, risco este que aumenta conforme o avanço da doença. A associação entre PC e câncer de pâncreas é bem conhecida, o risco cumulativo ao longo da vida é de aproximadamente 4-5%; entretanto, a associação com o tabagismo e diabetes mellitus podem aumentar ainda mais esse risco (RUTTER et al., 2010; ALGUL et al., 2007; LOWENFELS et

al., 1993; LIAO et al., 2012; BANG et al., 2014; HAN; TRAN; OH, 2022; DATASUS, 2023).

A maioria das DCNT estão associadas a fatores de risco modificáveis incluindo o consumo de tabaco, má nutrição (dietas pobres em frutas e vegetais e ricas em sódio e gorduras saturadas), inatividade física e uso excessivo de álcool (NATIONAL CENTER FOR CHRONIC DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION, 2023).

O etilismo é o principal fator etiológico da pancreatite crônica nos países ocidentais e sua abstinência está associada à melhor prognóstico.⁶⁰ Notadamente o consumo de tabaco é alto entre os pacientes com PC, sendo fator de risco independente para esta enfermidade. O tabagismo aumenta o risco de recorrências, está associado à pior progressão da doença, internações hospitalares recorrentes, maior uso de analgésicos opióides e seus efeitos são potencializados na presença do consumo de álcool. A cessação do consumo de álcool e tabaco é benéfica, devendo portanto ser uma estratégia de prevenção primária e secundária à PC (MAJUMDER; CHARI, 2016; YADAV et al., 2011; HAN et al., 2016; YEN; HSIEH; MACMAHON, 1982; CAVALLINI et al., 1994; IMOTO; DIMAGNO, 2000; LUACES-REGUEIRA et al., 2014; AUNE et al., 2019; YADAV et al., 2010; TOLSTRUP et al., 2009; SANKARAN et al., 2015; PETROV; YADAV, 2019).

Neste contexto, para entender o comportamento das internações por PC em nosso país, a sua correlação com a análise dos fatores de risco, em particular o tabagismo e etilismo, é de grande interesse, uma vez que são marcadamente variáveis de acordo com o ambiente, desenvolvimento econômico e padrões de urbanização.

A partir da análise dos dados do Sistema de vigilância de fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) do Ministério da Saúde, mais especificamente da Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), foi possível analisar a evolução do tabagismo e etilismo no Brasil e relacioná-la com as internações hospitalares por pancreatite crônica, durante o período do estudo. A análise da VIGITEL foca-se na frequência do consumo abusivo de álcool, ou seja, na ingestão de quatro ou mais doses, para mulheres, ou cinco ou mais doses, para homens, de bebidas alcoólicas em uma mesma ocasião dentro dos últimos 30 dias. Em relação ao tabagismo, é considerado fumante todo indivíduo que fuma, independentemente da frequência e da intensidade do hábito de fumar (BRASIL, 2010).

Ao correlacionar o comportamento das internações hospitalares por PC e o consumo de tabaco no Brasil entre os anos de 2009 e 2019, observamos correlação relevante. As internações por PC e o tabagismo apresentaram notável redução em ambos os sexos, de forma mais acentuada no sexo feminino (BRASIL, 2010; BRASIL, 2020).

Apesar do Brasil estar entre os dez países que mais consomem tabaco no mundo, a redução do tabagismo nas últimas décadas em nosso país superou a queda observada em países sociodemograficamente mais desenvolvidos. Entre os anos de 1990 e 2015, o Brasil esteve entre os treze países com maior queda no consumo de tabaco no mundo. Entre os países com o maior número total de fumantes, o Brasil registrou a maior redução geral na prevalência de tabagismo em ambos os sexos entre 1990 e 2015, com redução de 56,5% (51,9–61,1) nos homens e 55,8% (48,7–61,9) nas mulheres. O Brasil apresentou o terceiro maior declínio na

prevalência de tabagismo padronizado por idade desde o ano de 1990 e se tornou o segundo país do mundo, junto com a Turquia, a cumprir as medidas indicadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para a redução do fumo. Estes dados corroboram em afirmar que o sucesso das políticas de prevenção ao tabagismo implementadas em nosso país, podem ser um dos fatores que contribuíram na redução das admissões hospitalares por PC observada neste estudo (GBD 2015 TOBACCO COLLABORATORS, 2017; DAI; GAKIDOU; LOPEZ, 2022; STATISTA, 2020).

A análise temporal das internações por PC distribuída por faixa etária quando correlacionada com o tabagismo também apresenta comportamento semelhante. Há redução no consumo de tabaco e nas internações por PC em todas as idades, exceto nos indivíduos com 70 anos ou mais. Enquanto a maior redução das internações hospitalares foi identificada nesta faixa etária, a menor queda no consumo de tabaco foi observada nos indivíduos com 65 anos ou mais. A presença de outros fatores, além do tabagismo, pode estar associada a este comportamento, incluindo a redução progressiva no consumo de álcool com o avanço da idade, a evolução no manejo desta doença, a maior disponibilidade e melhor qualidade na assistência médica especializada (BRASIL, 2010; BRASIL, 2020).

Quando analisamos a redução das internações hospitalares por PC e relacionamos com o consumo de álcool no Brasil de forma generalizada, parece não haver correlação evidente. Apesar da grande redução das admissões hospitalares por PC (-57%), o consumo de álcool não apresentou alteração estatística significativa, durante o mesmo período (-0,3%). Entretanto, quando analisamos a distribuição do etilismo no Brasil por sexo, notamos maior prevalência em indivíduos

do sexo masculino, o que, como já dito, pode contribuir para a maior incidência das internações hospitalares por PC neste grupo populacional. Além disso, nota-se redução progressiva no consumo de álcool conforme o avanço da idade, o que pode ter contribuído para a queda das internações por PC em pacientes mais idosos (BRASIL, 2010; BRASIL, 2020).

O desenvolvimento econômico exerce papel importante na condição de saúde de uma população, principalmente nos países menos desenvolvidos. Apesar da relação entre o Produto Interno Bruto (PIB) e os diversos indicadores de saúde não ser linear, as desigualdades em saúde parecem estar relacionadas ao nível de riqueza de uma determinada região, principalmente em países mais pobres. No Brasil, além da grande desigualdade sócio-demográfica que favorece a análise e correlação do PIB e saúde, a obrigatoriedade da União em se investir o valor do ano anterior somado à variação nominal PIB na saúde, torna esta correlação mais relevante (HAN; TRAN; OH, 2022; KROTH; NEDUZIA, 2020; BARATA, 2009; PELEGRINI; CASTRO, 2012; BRASIL, 2012).

Partindo destes conceitos, para entender melhor o comportamento da PC distribuído por macrorregiões geográficas, relacionamos as admissões hospitalares por PC com o PIB, Índice de desenvolvimento humano (IDH), tabagismo e etilismo de cada região.

As macrorregiões com maiores taxas de internações: Sudeste, Sul e Centro-Oeste, foram aquelas com maior PIB e IDH. O inverso é observado nas macrorregiões com menor número de admissões hospitalares: Norte e Nordeste. Vale ressaltar, que são no Norte e Nordeste que estão concentrados alguns dos estados mais pobres da federação com menor PIB e IDH do país. As regiões mais

ricas e desenvolvidas são responsáveis pelas maiores taxas de admissão hospitalar por PC, regiões estas que concentram as maiores redes de saúde com serviços e hospitais de maior complexidade.

Apesar do Norte e Nordeste apresentarem as maiores taxas de etilismo em nosso país, a deficiência de investimentos na atenção básica, principalmente em municípios mais pobres, excede a capacidade do sistema, atribuindo a outras regiões o transbordamento da demanda. A partir de dados do IBGE e DATASUS observa-se excessiva concentração territorial de serviços de saúde no Centro-Oeste, Sul e Sudeste do País, mais especificamente em metrópoles e capitais. Nas regiões Norte e Nordeste a cobertura territorial é concentrada em áreas polarizadas principalmente por capitais estaduais. Apesar de todos os avanços, a universalidade do SUS ainda é, de certa forma, restrita. Como sabemos, os principais determinantes das despesas municipais em saúde são econômicos, o que justifica a dificuldade para regiões mais pobres ofertarem serviços de saúde à sua população, principalmente de média e alta complexidade, apesar da legislação existente (MACHADO; LIMA, 2021).

A alta taxa de admissões hospitalares por PC observada no Sul do país pode estar associada à relevância do tabaco nesta região. O sul foi responsável pelas maiores taxas de tabagismo nos anos de 2009 e 2019, sendo uma das poucas regiões, junto com o Centro-Oeste, a apresentar aumento no consumo de álcool durante o período do estudo. Os estados do sul do Brasil são responsáveis por 90% da cadeia produtiva de tabaco em nosso país, ocupando 376 mil hectares em 700 municípios desta região. O processo industrial do tabaco sob a liderança do capital industrial, a modificação na forma do consumo associada à crise na agropecuária

brasileira em 1980, foram responsáveis pela organização da cadeia de produção do tabaco nesta região no começo do século XX (PAPPEN et al., 2022).

Ao analisarmos o comportamento temporal das internações hospitalares por PC distribuídas por macrorregiões geográficas, notamos queda no número de internações em todas as regiões. As maiores quedas foram observadas nas regiões Norte (-77%) Centro-Oeste (-76,6%) e Nordeste (-70,29%), regiões que apresentaram os maiores aumentos do PIB e IDH durante o período do estudo: Norte PIB:+157,6% IDH:+6,8%, Nordeste PIB:+139,4% IDH:+7,8% e Centro-Oeste PIB:+135,3% IDH:+4,9%. De acordo com o IBGE a valorização dos preços internacionais do minério de ferro exportado pelo Pará, o aquecimento da indústria no Amazonas, o crescimento do agronegócio no Centro-Oeste e o avanço do setor de serviços no Ceará, principalmente o comércio, foram responsáveis pelos aumentos observados do PIB nestas regiões. Vale ainda destacar que foram no Norte e Nordeste que ocorreram as maiores reduções no consumo de tabaco e álcool em nosso país, durante o estudo (BRASIL, 2010; GBD 2015 TOBACCO COLLABORATORS, 2017; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2023; ATLAS BRASIL, 2023).

Nota-se redução na taxa de letalidade intra-hospitalar por PC em todas as macrorregiões do país, exceto no Sul, onde há aumento expressivo (+104%). O papel do tabaco nesta região, como já relatado, e o aumento no consumo de álcool podem ser fatores que contribuíram para tal comportamento. Entretanto, outros fatores além dos já expostos e até o momento desconhecidos, podem estar associados (BRASIL, 2010; BRASIL, 2020).

A redução na letalidade intra-hospitalar observada no Nordeste e Norte pode estar relacionada a queda no consumo de tabaco e álcool nestas regiões: Nordeste (-51,6%, -14,4%) Norte (-51,6%, -14,4) e a melhora na rede de saúde, alavancada pelo crescimento do PIB e IDH.

Quando analisamos o comportamento temporal das admissões por PC distribuídas por sub-regiões geográficas, observamos queda em todos os municípios. As maiores reduções foram observadas nos municípios integrados às regiões metropolitanas, municípios estes localizados em grandes centros urbanos com melhores índices de saúde. O maior número de internações nos municípios não integrados às regiões metropolitanas, pode ser resultado do processo migratório de interiorização que vem ocorrendo no Brasil nas últimas décadas. Analisando o cenário migratório brasileiro do século XXI, observam-se dois movimentos relevantes: a dispersão migratória metropolitana, definida pelo retorno do fluxo de pessoas do Sudeste em direção ao Nordeste, e a interiorização migratória, caracterizada pelo fluxo migratório intra-estadual envolvendo espaços não-metropolitanos. Sabe-se que o fator econômico exerce grande influência nos fluxos migratórios em nosso país, assim o processo de desconcentração industrial metropolitano com a criação de centros industriais nas regiões do interior também pode ter contribuído para tal resultado. Como sabemos, o desenvolvimento econômico exerce papel importante na condição de saúde de uma população, justificando-se assim a melhora dos índices da saúde nestas regiões (BAENINGER, 2023; OJIMA, 2020).

O aumento da letalidade intra-hospitalar identificada nos municípios integrados às regiões metropolitanas pode estar associada à característica regional dos

grandes centros urbanos, que contemplam, como já exposto, unidades de saúde de maior complexidade. Sabe-se que entre 40 e 60% dos pacientes portadores de PC necessitarão de pelo menos um procedimento endoscópico ou intervenção cirúrgica ao longo do curso da doença.⁸⁷ Em resumo, pacientes em estágios mais avançados da doença vão necessitar de procedimentos médicos de maior complexidade, normalmente presentes em grandes centros urbanos, o que justifica as maiores taxas de letalidade nesses municípios.

Os dados encontrados neste estudo diferem, em parte, da literatura mundial. Enquanto ocorre o aumento ou estabilização nas admissões hospitalares por PC em outros países, o número de admissões por PC no Brasil apresentou significativa redução. A melhora dos índices sócio-econômicos, a significativa redução do tabagismo, o processo migratório de interiorização e a descentralização industrial parecem fatores importantes para tal comportamento. A melhor distribuição de serviços especializados de maior complexidade, um maior investimento na atenção básica à saúde e um sistema de saúde mais integrado e universalizado devem ser prioridade em nosso sistema de saúde.

7. CONCLUSÕES:

- A análise temporal das admissões hospitalares por PC no Brasil demonstra redução significativa entre os anos de 2009 e 2019.
- A maior prevalência das internações hospitalares por PC em pacientes do sexo masculino esta, possivelmente, associada ao maior consumo de álcool neste grupo populacional.
- A expressiva redução do consumo de tabaco em nosso país está associada à diminuição das admissões hospitalares por PC.
- As regiões mais ricas e desenvolvidas do Brasil, com maior PIB e IDH, são responsáveis pelas maiores taxas de admissões hospitalares por PC.
- A importante melhora dos indicadores econômicos no Norte e Nordeste, além da redução do tabagismo e etilismo, podem ter contribuído para a queda das internações por PC nestas regiões.
- O aumento das internações por PC em municípios não integrados às regiões metropolitanas pode estar associado ao processo migratório de interiorização e a descentralização industrial.
- A alta taxa de letalidade por PC observada no Sul do país, pode estar associada à relevância do tabaco nesta região.
- Apesar de algumas variações regionais, não foram observadas alterações significativas nas taxas de letalidade por PC no Brasil durante o período do estudo.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes portadores de PC são internados por diversos motivos e de forma recorrente, seja para controle da dor, terapia nutricional ou tratamento das complicações. Neste trabalho não foi possível calcular a taxa de reinternação por limitação nos dados do DATASUS.

Não foram incluídas neste trabalho a análise etiológica de PC devido a presença de provável viés de seleção, o que poderia resultar em números não confiáveis.

Os dados avaliados não apresentam valores absolutos com significância estatística, sugerindo neste caso, tendências temporais.

Os dados disponíveis para análise do IDH foram dos anos de 2010 e 2017.

A experiência de projetos anteriores de pós-graduação desenvolvidos em parceria com o Instituto de Saúde Coletiva (IESC-UFRJ) contribuiu de forma excepcional para a conclusão deste trabalho.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Algul H, Treiber M, Lesina M, et al. Mechanisms of disease: chronic inflammation and cancer in the pancreas--a potential role for pancreatic stellate cells? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:454–62.

Ammann RW, Buehler H, Muench R, et al. Differences in the natural history of idiopathic (nonalcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis. A comparative long-term study of 287 patients. *Pancreas* 2(4): 368-377, 1987

Andersen BN, Pedersen NT, Scheel J, et al. Incidence of alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen. *Scand J Gastroenterol* 17(2): 247-252, 1982.

Atlas Brasil. Atlas de desenvolvimento humano do Brasil (AtlasBr). [2023]. Disponível em <http://www.atlasbrasil.org.br>. Acesso em Janeiro de 2023.

Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, et al. Tobacco smoking and the risk of pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Pancreatology*. 2019 Dec;19(8):1009-1022. doi: 10.1016/j.pan.2019.09.004. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31668562.

Baeninger, R. Migrações internas no Brasil século 21: evidências empíricas e desafios conceituais. [201-212]. Disponível em <https://www.nepo.unicamp.br/publicacoes/livros/mobilidade/cap4.pdf>. Acesso em 12 de Fevereiro de 2023.

Balaji LN, Tandon RK, Tandon BN, et al. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in southern India. *Int J Pancreatol* 15(1): 29-34, 1994

Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, et al. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology*. 2014 Apr;146(4):989-94.

Barata, R. B. Como e por que as desigualdades sociais fazem mal à saúde. Rio de Janeiro: Editora da FIOCRUZ, 2009. (Coleção Temas de Saúde). *Revista de Políticas Públicas*, vol. 20, núm. 1, january-june, 2016, pp. 232-235.

Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):499-512.

Brasil. Lei complementar número 141, Decreto nº 7.827.2 Regulamenta o § 3º do art. 198 da Constituição Federal de 13 de Janeiro de 2012. Disponível em https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/lcp/lcp141.htm. Acesso em Janeiro de 2023

Brasil. Ministério da Saúde. Manual Técnico do Sistema de Informação Hospitalar. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: link. Acesso em 12 de Fevereiro de 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico 2009. 2010. Disponível em http://www.pmf.sc.gov.br/arquivos/arquivos/pdf/18_10_2010_11.46.42.e7c8d6e4dbc8643e73bb8fcf8cd488fd.pdf. Acesso em dois de novembro de 2022.

Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico 2019. 2020. Disponível em https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf. Acesso em dois de novembro de 2022.

Cavallini G, Talamini G, Vaona B, et al. Effect of alcohol and smoking on pancreatic lithogenesis in the course of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1994;9(1):42–6.

- Conwell D, Lee L, Yadav D, et al. American Pancreatic association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: Evidence-based Report on Diagnostic Guidelines, Pancreas. 2014 November ; 43(8) 1143-1162
- Dai X, Gakidou E, Lopez AD. Evolution of the global smoking epidemic over the past half century: strengthening the evidence base for policy action. *Tob Control*. 2022 Mar;31(2):129-137.
- Dani R, Mott C, Guarita D, et al. Epidemiology and Etiology of Chronic Pancreatitis in Brazil: A Tale of Two Cities, *Pancreas*. 1990; Vol. 5, No 4, 474-478
- DATASUS - Departamento de informática do SUS. Doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil. [2023]. Disponível em Tabnet.datasus.gov.br/cgi/defptohtm.exe?sih/cnv/sxuf.def. Acesso em Abril de 2023.
- Dite P, Stary K, Novotny I, et al. Incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13(6): 749-750, 2001.
- Domínguez-Muñoz JE, Lucendo A, Carballo LF, et al. Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014 Apr;106(4):239-45.
- Drake M, Dodwad SJ, Davis J, et al. Sex-Related Differences of Acute and Chronic Pancreatitis in Adults. *J Clin Med*. 2021 Jan 15;10(2):300.
- Galvão-Alves J. III Brazilian Guideline Pancreatitis, Chronic and commented articles. *GED gastroenterol. endosc. dig*. 2017; 36(Supl. 1): 1-66, jan.-mar.
- GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1885-1906.

- Han C, Lv YW, Hu LH. Comment on "Acute and Chronic Pancreatitis Disease Prevalence, Classification, and Comorbidities: A Cohort-Study of the UK Biobank". *Clin Transl Gastroenterol*. 2022 Jul 1;13(7):e00496
- Han M, Tran TPT, Oh JK. Chronic pancreatitis and cancer risk in a matched cohort study using national claims data in South Korea. *Sci Rep*. 2022 Apr 1;12(1):5545.
- Han S, Joan K, Bocelli L, et al. Smoking Cessation in a Chronic Pancreatitis Population. *Pancreas*. 45(9) 1202-1308, 2016.
- Han S, Kheder J, Bocelli L, et al. Smoking Cessation in a Chronic Pancreatitis Population. *Pancreas*. 2016 Oct;45(9):1303-8
- Han, M., Tran, T.P.T., Oh, JK. Chronic pancreatitis and cancer risk in a matched cohort study using national claims data in South Korea. 2022; *Sci Rep* 12, 5545.
- Hao L, Liu Y, Dong ZQ, et al. Clinical characteristics of smoking-related chronic pancreatitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Aug 18;12:939910.
- Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, et al. Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases. The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: clinical significance of smoking habit in Japanese patients. *Pancreatology*. 2014 Nov-Dec;14(6):490-6.
- Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, et al. The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: clinical significance of smoking habit in Japanese patients. *Pancreatology* 14(6): 490-496, 2014.
- Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, et al. The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *Pancreatology* 12(2): 79-84, 2012.

Imoto M, DiMagno EP. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2000;21(2):115–9.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sistema SIDRA do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística em Janeiro (IBGE). [2023]. Disponível em <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/6784>. Acesso em 12 de Janeiro de 2023.

Junqueira R, Duarte E. Fatores associados à chance para a mortalidade hospitalar no Distrito Federal. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2013; 22. 29-39.

Jupp J, Fine D, Johnson CD. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:219–231

Kroth D, Neduzia L. Relations between public expenditure and health indicators: a canonic correlation analysis for Brazilian states. 2020 *Revista de Economia*, v. 41, n. 74, p. 51-84.

Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, et al. Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County. A study in a defined German population. *Pancreatology* 2(5): 469-477, 2002.

Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, et al.. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J*. 2014 Oct;2(5):345-54.

Liao KF, Lai SW, Li CI, et al. Diabetes mellitus correlates with increased risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:709–13.

Lin Y, Tamakoshi A, Matsuno S, et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 35(2): 136-141, 2000.

Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1433–7.

Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:1467–1471.

Luaces-Regueira M, Iglesias-Garcia J, Lindkvist B, et al. Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2014;43(2):275–80.

Lúcio D, Borghesi R. Estudo clínico-epidemiológico das pancreatites em um hospital de referência terciária entre 2013 e 2014. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba* 2016 18. 87-91.

Machado C, Lima A. *Rev. Econ. NE, Fortaleza*, v. 52, n. 4, p. 121-145, out./dez., 2021.

Machicado J, Rebour V, Yadav D. Epidemiology of Chronic Pancreatitis, *Pancreapedia: exocrine pancreas knowledge base* July 28, 2016. Disponível em www.pancreapedia.org/reviews/epidemiology-of-chronic-pancreatitis. Acesso em 21 de Agosto de 2019

Machicado JD, Chari ST, Timmons L, Tang G, Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018 Jan;18(1):39-45.

Machicado JD, Dudekula A, Tang G, et al. Period prevalence of chronic pancreatitis diagnosis from 2001–2013 in the commercially insured population of the United States. *Pancreatology* 2019; 19: 813–18.

- Machicado JD, Yadav D. Epidemiology of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Similarities and Differences. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul;62(7):1683-1691.
- Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1957-66.
- Morabia A, Abel T. The WHO report "Preventing chronic diseases: a vital investment" and us. *Soz Praventivmed*. 2006;51(2):74.
- National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. 2023. Disponível em cdc.gov/chronicdisease/center/index.htm#:~:text=Most%20chronic%20diseases%20are%20caused,Physical%20inactivity. Acesso em 25 de Julho de 2022.
- Nøjgaard C, Bendtsen F, Becker U, et al. Danish patients with chronic pancreatitis have a four-fold higher mortality rate than the Danish population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;8(4):384-90.
- Ojima R, Campos J, Fusco W, et al. Migração em cidades médias do interior nordestino: a atração migratória como elemento distintivo. *Rev Bras de Estudos urbanos e regionais*. 2020; v.22, e202033pt, 2020.
- Olesen SS, Mortensen LH, Zinck E, et al. Time trends in incidence and prevalence of chronic pancreatitis: A 25-year population-based nationwide study. *United European Gastroenterol J*. 2021 Feb;9(1):82-90.
- Panier B, Bruno MJ, Dijkgraaf MG. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. *World J Gastroenterol* 19(20): 3018-3026, 2013.
- Pannala R, Kidd M, Modlin IM. Acute pancreatitis: a historical perspective. *Pancreas*. 2009 May;38(4):355-66.

- Pappen M, Martins VA, Renner JDP, et al. Profile of tobacco growers with green tobacco sickness in Southern Brazil. *Rev Bras Med Trab.* 2022;20(2):311-316.
- Pelegri M, Castro J. Life expectancy and public health expenses. *Análise Econômica*. Porto Alegre. Vol. 30, nesp. Set. 2012, p. 97-107.
- Perrotta de Souza LM, Moreira JPL, Fogaça HS, Luiz RR, et al. Pancreatic Cancer Incidence and Lethality Rates in Brazil: An Ecological Study. *Pancreas*. 2017 May/Jun;46(5):699-706.
- Petrov M, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis, *Mat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 March ; 16(3): 175-184
- Petrov M.S, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2019;16:175–184.
- Porto J, Torres A, Aguilar A, et al. Estudo clínico-epidemiológico da pancreatite crônica calcificante em Goiânia, GO, Brasil. *Arq. gastroenterol*, 36(1):27-31, jan-mar 1999
- Roth L, Michl P, Rosendahl J. Sex-specific differences in gastroenterological diseases. *Inn Med (Heidelb)*. 2023 Mar 8. German.
- Rutter K, Ferlitsch A, Sautner T, et al. Hospitalization, frequency of interventions, and quality of life after endoscopic, surgical, or conservative treatment in patients with chronic pancreatitis. *World J Surg*. 2010 Nov;34(11):2642-7.
- Sankaran S.J, Xiao A.Y, Wu L.M, et al. Frequency of Progression from Acute to Chronic Pancreatitis and Risk Factors: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;149:1490–1500.e1.
- Sarles H. Alcoholism and pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1971;6(3):193-8.

- Seicean A, Tantău M, Grigorescu M, et al. Mortality risk factors in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2006 Mar;15(1):21-6.
- Shimizu K, Ito T, Irisawa A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J Gastroenterol.* 2022 Oct;57(10):709-724.
- Singer MV, Gyr K, Sarles H. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28-30, 1984. *Gastroenterology.* 1985 Sep;89(3):683-5.
- Spagnolo DM, Greer PJ, Ohlsen CS, et al. Acute and Chronic Pancreatitis Disease Prevalence, Classification, and Comorbidities: A Cohort Study of the UK BioBank. *Clin Transl Gastroenterol.* 2022 Jan 19;13(1):e00455.
- Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Trends and forecasts of hospital admissions for acute and chronic pancreatitis in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jul;20(7):653-8.
- Statista. Share of individuals who currently smoke cigarettes, cigars, cigarillos or a pipe in selected European countries in 2020. 2020. Disponível em www.statista.com/statistics/433390/individuals-who-currently-smoke-cigarettes-in-european-countries/. Acesso em Janeiro de 2023
- Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med.* 1995 Jun 1;332(22):1482-90.
- Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig. Dis. Sci.* 1999; 44 (7), 1303–1311.
- Thuluvath PJ, Imperio D, Nair S, et al. Chronic pancreatitis. Long-term pain relief with or without surgery, cancer risk, and mortality. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36:159–165.

- Ting J, Wilson L, Schwarzenberg SJ, et al. Direct Costs of Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis in Children in the INSPPIRE Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Mar;62(3):443-9.
- Tinto A, Lloyd DA, Kang JY, et al. Acute and chronic pancreatitis--diseases on the rise: a study of hospital admissions in England 1989/90-1999/2000. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:2097–2105
- Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, et al. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):603–9.
- Wang LW, Li ZS, Li SD, et al. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas.* 2009 Apr;38(3):248-54.
- Whitcomb DC, Yadav D, Adam S,; North American Pancreatic Study Group. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). *Pancreatol.* 2008;8(4-5):520-31.
- Xiao AY, Tan ML, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016 Sep;1(1):45-55.
- Yadav D, Muddana V, O'Connell M. Hospitalizations for chronic pancreatitis in Allegheny County, Pennsylvania, USA. *Pancreatol.* 2011;11(6):546-52.
- Yadav D, Slivka A, Sherman S, et al. Smoking is underrecognized as a risk factor for chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2010;10(6):713–9.

Yadav D, Timmons L, Benson J, et al. Incidence , Prevalence, an Survival of Chronic Pancreatitis: A Population-Based Study, Am J Gastroenterol 2011; 106:2192-2199

Yen S, Hsieh CC, MacMahon B. Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis. Am J Epidemiol. 1982;116(3):407–14.