

Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

Vanessa Cavalcante de Sena

**Hepatite viral C: um estudo da mortalidade e das causas múltiplas de
óbito no Distrito Federal**

Brasília
2023

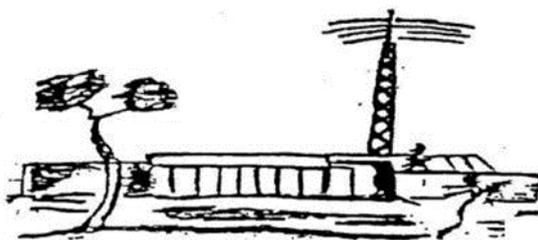
Hepatite viral C: um estudo da mortalidade e das causas múltiplas de óbito no Distrito Federal

Vanessa Cavalcante de Sena

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical. Área de concentração: Epidemiologia e Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Professora Doutora Maria Regina Fernandes de Oliveira.

Coorientadora: Professora Doutora Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo.



Brasília

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

SS474h SENA, VANESSA CAVALCANTE DE
Hepatite viral C: um estudo da mortalidade e das causas múltiplas de óbito no Distrito Federal / VANESSA CAVALCANTE DE SENA; orientador Maria Regina Fernandes de Oliveira; co orientador Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo. -- Brasília, 2023.
137 p.

Dissertação(Mestrado em Medicina Tropical) --
Universidade de Brasília, 2023.

1. Hepatite viral C. 2. Mortalidade. 3. Causas múltiplas de óbito. I. Oliveira, Maria Regina Fernandes de , orient. II. Figueiredo, Ana Claudia Morais Godoy, co-orient. III. Título.

COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

Presidente da Banca (Orientadora): Maria Regina Fernandes de Oliveira
(Universidade de Brasília)

Coorientadora: Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo (Escola Superior de
Ciências da Saúde)

Membro interno: Elisabeth Carmen Duarte (Universidade de Brasília)

Membro externo: Gerusa Maria Figueiredo (Universidade de São Paulo)

Membro suplente: Wildo Navegantes de Araújo (Universidade de Brasília)

DEDICATÓRIA

A minha mãe Marta de Sena e meu pai César Cavalcante.

AGRADECIMENTOS

A minha querida orientadora professora Doutora Maria Regina Fernandes pelos ensinamentos, contribuições valiosas para a pesquisa, dedicação, compreensão, competência e disponibilidade.

A minha estimada coorientadora Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo pelo partilhar do saber, competência e disponibilidade.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Distribuição dos óbitos por Hepatite C como causa básica de morte segundo coeficiente de mortalidade geral e por sexo (por 100.000 habitantes). Distrito Federal, 2006 a 2020.....63
- Figura 2.** Distribuição dos óbitos por Hepatite C como causa básica de morte segundo coeficiente de mortalidade geral e por faixa etária (por 100.000 habitantes). Distrito Federal, 2006 a 2020.....64
- Figura 3.** Distribuição dos óbitos por Hepatite C como causa básica e dos óbitos por Hepatite C como causa básica ou carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não especificada, ou outros carcinomas especificados do fígado, segundo ano de registro e coeficientes de mortalidade geral (por 100.000 habitantes). Distrito Federal, 2006 a 2020.....66

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Distribuição das Declarações de Óbito com menção de hepatite C segundo a completude por variável. Distrito Federal, 2006 a 2020.....53
- Tabela 2.** Distribuição das Declarações de Óbito com menção de hepatite C segundo a frequência de menção e a frequência de seleção como causa básica. Distrito Federal, 2006 a 2020.....54
- Tabela 3.** Distribuição das Declarações de Óbito com menção de hepatite C segundo número de códigos da CID-10 por declaração de óbito. Distrito Federal, 2006 a 2020.....54
- Tabela 4.** Distribuição das Declarações de Óbito com Hepatite C como causa básica de morte segundo as menções de causas associadas por capítulos da CID10. Distrito Federal, 2006 a 2020.....55
- Tabela 5.** Distribuição das Declarações de Óbito com Hepatite C como causa básica de morte segundo as vinte causas consequenciais mais frequentes, conforme a CID 10. Distrito Federal, 2006 a 2020.....56
- Tabela 6.** Distribuição das Declarações de Óbito com Hepatite C como causa básica de morte segundo as vinte causas contribuintes mais frequentes, segundo CID 10. Distrito Federal, 2006 a 2020.....58
- Tabela 7.** Distribuição das Declarações de Óbito de Hepatite C como causa associada de morte segundo causas básicas registradas, conforme capítulos da CID 10. Distrito Federal, 2006 a 2020.....59
- Tabela 8.** Distribuição das Declarações de Óbito de Hepatite C como causa associada de morte segundo as vinte causas básicas mais frequentes, selecionadas pelo SCB, por CID 10. Distrito Federal, 2006 a 2020.....60
- Tabela 9.** Distribuição das Declarações de Óbito de Hepatite C como causa associada de morte segundo as vinte causas contribuintes mais frequentes, por CID 10. Distrito Federal, 2006 a 2020.....61
- Tabela 10.** Distribuição dos óbitos por Hepatite C como causa básica de morte segundo ano de registro, sexo e faixas etárias. Distrito Federal, 2006 a 2020.....62
- Tabela 11.** Distribuição dos óbitos por Hepatite C como causa básica ou carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não

especificada, ou outros carcinomas especificados do fígado, segundo ano de registro, coeficientes de mortalidade geral e coeficiente de mortalidade por sexo e faixa etária. Distrito Federal, 2006 a 2020.....65

Tabela 12. Taxa anual de incremento da mortalidade geral e por subgrupos por Hepatite C como causa básica e da mortalidade por Hepatite C como causa básica ou carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não especificada, ou outros carcinomas especificados do fígado. Distrito Federal, 2006 a 2020.....67

Tabela 13. Distribuição dos pacientes que evoluíram a óbito com hepatite C, como causa básica de morte ou causa associada, segundo variáveis sociodemográficas Distrito Federal, 2006 a 2020.....69

Tabela 14. Distribuição dos pacientes que evoluíram a óbito com hepatite C, como causa básica de morte ou causa associada, segundo perfil assistencial. Distrito Federal, 2006 a 2020.....70

Tabela 15. Distribuição dos pacientes que evoluíram a óbito com hepatite C, como causa básica de morte ou causa associada, segundo local de residência. Distrito Federal, 2006 a 2020.....72

Tabela 16. Distribuição dos pacientes que evoluíram a óbito com hepatite C, como causa básica de morte ou causa associada, segundo ocupação. Distrito Federal, 2006 a 2020.....73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ALT** Alaninoaminotransferase
- Anti-HCV** Anticorpo contra o Vírus da Hepatite C
- aOR** Razão de Chances Ajustada
- AST** Aspartato-Aminotransferase
- CBCD** Centro Brasileiro de Classificação de Doenças
- CHC** Carcinoma hepatocelular
- CID** Classificação Internacional de Doenças
- Codeplan** Companhia de Planejamento do Distrito Federal
- COX-2** Ciclooxygenase 2
- CTA** Centro de Testagem e Aconselhamento
- CV** Carga Viral
- DAA** Antivirais de Ação Direta
- DCCI** Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis
- DF** Distrito Federal
- DHA** Doença Hepática Alcoólica
- Divep** Diretoria de Vigilância Epidemiológica
- DO** Declaração de Óbito
- DVIAHV** Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis
- EIA** Imunoenzimáticos
- EMEA** European Medicines Agency
- FDA** Food and Drug Administration
- FEPECS** Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde
- Gevist** Gerência de Vigilância de Infecções Sexualmente Transmissíveis
- GGT** Gamaglutamiltransferase
- GIASS** Gerência de Informação e Análise da Situação de Saúde
- HBV** Vírus da Hepatite B
- HCV** Vírus da Hepatite C

HIV Vírus da Imunodeficiência Humana
HSC Célula Estrelada Hepática
HSH Homens que fazem sexo com homens
IC Intervalo de Confiança
IFN Interferon
IIQ Intervalo Interquartil
KC Célula de Kupffer
OMS Organização Mundial da Saúde
PCDT Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PNHV Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais
RNA Ácido Ribonucleico
RTE Elastografia Tecidual em Tempo Real
RVS Resposta Viroológica Sustentada
SCB Seletor de Causa Básica
SES Secretaria de Estado de Saúde
SIM Sistema de Informações de Mortalidade
Sinan Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SQL Structured Query Language
SUS Sistema Único de Saúde
SVS Secretaria de Vigilância em Saúde
SVS Subsecretaria de Vigilância à Saúde
SVSA Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
TCLE Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VPA Variação Percentual Anual

ÓRGÃOS FINANCIADORES

Não houve financiamento para a presente pesquisa.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1 Epidemiologia.....	18
1.2 Vigilância epidemiológica da hepatite C no Brasil.....	21
1.3 Agente etiológico.....	23
1.4 Modo de transmissão e história natural da doença.....	24
1.5 Estadiamento da doença hepática.....	27
1.6 Diagnóstico.....	28
1.6.1 Diagnóstico laboratorial.....	28
1.6.2 Genotipagem.....	29
1.6.3 Biópsia hepática e histopatologia.....	30
1.6.4 Elastografia hepática.....	31
1.6.5 Outros exames complementares.....	31
1.7 Classificação e definição de caso das formas clínicas da hepatite C.....	32
1.7.1 Hepatite C aguda.....	32
1.7.2 Hepatite C crônica.....	32
1.8 Manifestações clínicas.....	33
1.9 Tratamento e monitoramento.....	34
1.10 Estudo de óbitos.....	36
1.10.1 Sistema de Informações sobre Mortalidade e seus dados históricos.....	36
1.10.2 Declaração de óbito.....	37
1.10.3 Causas múltiplas de morte.....	39
2. JUSTIFICATIVA.....	46
3. OBJETIVOS.....	47
3.1 Objetivo geral.....	47
3.2 Objetivos específicos.....	47
4. MÉTODOS.....	48
4.1 Tipo de estudo.....	48

4.2 População de estudo.....	48
4.3 Critérios de inclusão.....	48
4.4 Fonte dos dados.....	49
4.5 Variáveis de interesse.....	49
4.6 Manejo e análise dos dados.....	49
4.7 Aspectos éticos.....	52
5. RESULTADOS.....	53
5.1 Panorama geral da distribuição dos óbitos.....	53
5.2 Hepatite C como causa básica.....	55
5.3 Hepatite C como causa associada.....	58
5.4 Indicadores de mortalidade, descrição e análise da série temporal	62
5.5 Perfil sociodemográfico e assistencial dos casos.....	68
6. DISCUSSÃO.....	74
7. CONCLUSÕES.....	86
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88
ANEXO 1.....	97
ANEXO 2.....	100
APÊNDICE 1.....	108

RESUMO

Pesquisas evidenciam que, apesar de ser adotado um modelo único de atestado de óbito e uma definição exata de causa básica, as estatísticas de mortalidade não são ainda completamente acuradas. A hepatite C é uma inflamação do fígado e seu coeficiente de mortalidade é calculado a partir da causa básica. Este indicador é utilizado para estimar o risco de morrer por essa doença, no entanto, não reflete totalmente a contribuição da hepatite C na mortalidade, uma vez que esse agravo é mencionado na Declaração de Óbito (DO) como causa associada em muitos óbitos em que a morte é atribuída a outras causas básicas. Tendo em vista que, no Distrito Federal (DF), de 2017 a 2021, mais de 65,1% dos óbitos de pacientes com hepatites virais foram atribuídos a outras causas básicas, esse estudo justificou-se pela necessidade de se ampliar o olhar para esse tema e identificar de que maneira os pacientes com hepatite C estão morrendo. Tratou-se de um estudo epidemiológico descritivo que teve como objetivo descrever os óbitos com menção da hepatite C na DO, de residentes no DF, ocorridos no período de 2006 a 2020. Foram utilizados bancos não nominais do Sistema de Informação sobre Mortalidade. Para extração e a análise dos dados foram utilizados os *softwares* *TabWin*, Microsoft Excel e Stata e as estimativas populacionais da Companhia de Planejamento do Distrito Federal. Para a análise de tendência foi realizada a regressão linear de Prais-Winsten. Foram registrados 487 óbitos com menção de hepatite C. Destes, 229 (47,0%) tiveram a hepatite C como causa básica e 258 (53,0%) tiveram a hepatite C apenas como causa associada. Nas 229 DO em que a hepatite C é registrada como causa básica as causas consequenciais mais frequentes foram “outras formas de cirrose hepática e as não especificadas” (21,3%), “septicemia” (11,0%) e “insuficiência hepática aguda, crônica ou sem outras especificações” (9,0%). Nos 258 óbitos que tiveram a hepatite C como causa associada as causas básicas mais frequentes foram “carcinoma de células

hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não especificada” (32,6%), “doença pelo HIV resultando em outras infecções” (19,4%) e “cirrose hepática alcoólica” (7,8%). As taxas de mortalidade por hepatite C tradicionais e adaptadas apresentaram tendências estacionárias para o coeficiente geral, para o sexo masculino e para as faixas etárias de 50 a 69 anos e 70 anos ou mais; e tendências decrescentes para o sexo feminino e para a faixa etária de 30 a 49 anos. Tanto no grupo que teve a hepatite C como causa básica, quanto no grupo que teve como causa associada, o maior percentual de pessoas tinha entre 50 e 69 anos (61,1% e 53,5%, respectivamente), era do sexo masculino (63,8% e 72,1%, respectivamente), da raça branca (51,5% e 52,3%, respectivamente) e possuía ensino superior incompleto (29,7% e 28,3%, respectivamente). Este estudo evidenciou que a hepatite C foi submensurada como causa básica de morte e também a necessidade de capacitar os profissionais que preenchem as DO e de aperfeiçoar as regras e o sistema de seleção da causa básica.

Palavras-chaves: Hepatite viral C; Mortalidade; Causas múltiplas de óbito.

ABSTRACT

Research shows that, despite the adoption of a single death certificate model and an exact definition of the underlying cause, mortality statistics are still not completely accurate. Hepatitis C is an inflammation of the liver and its mortality rate is calculated from the underlying cause. This indicator is used to estimate the risk of dying from this disease; however, it does not fully reflect the contribution of hepatitis C to mortality, since this condition is mentioned in the Death Certificate (DC) as an associated cause in many deaths in which death is attributed to other underlying causes. Considering that, in the Federal District (DF), from 2017 to 2021, more than 65.1% of deaths of patients with viral hepatitis were attributed to other basic causes, this study was justified by the need to broaden the look at this topic and identify how patients with hepatitis C are dying. This was a descriptive epidemiological study that aimed to describe the deaths with mention of hepatitis C in the DC, of residents in the DF, which occurred from 2006 to 2020. Non-nominal databases from the Mortality Information System were used. For data extraction and analysis, TabWin, Microsoft Excel and Stata software were used, as well as population estimates from the Federal District Planning Company. For trend analysis, Prais-Winsten linear regression was performed. There were 487 deaths with mention of hepatitis C. Of these, 229 (47.0%) had hepatitis C as the underlying cause and 258 (53.0%) had hepatitis C only as an associated cause. In the 229 DC in which hepatitis C is registered as the underlying cause, the most frequent consequential causes were "other and unspecified forms of liver cirrhosis" (21.3%), "septicemia" (11.0%) and "liver failure acute, chronic or not otherwise specified" (9.0%). In the 258 deaths that had hepatitis C as an associated cause, the most frequent underlying causes were "liver cell carcinoma or malignant neoplasm of the liver, unspecified" (32.6%), "HIV disease resulting in other infections" (19, 4%) and "alcoholic liver cirrhosis" (7.8%). The traditional and adapted hepatitis C mortality rates showed

stationary trends for the overall coefficient, for males and for the age groups 50 to 69 years and 70 years or older; and decreasing trends for females and the 30-49 age group. Both in the group that had hepatitis C as the underlying cause and in the group that had it as an associated cause, the highest percentage of people were between 50 and 69 years old (61.1% and 53.5%, respectively), were male (63.8% and 72.1%, respectively), white (51.5% and 52.3%, respectively) and had incomplete higher education (29.7% and 28.3%, respectively). This study showed that hepatitis C was under-measured as the underlying cause of death, as well as the need to train professionals who complete the DC and to improve the rules and system for selecting the underlying cause.

Keywords: Viral Hepatitis C; Mortality; Multiple-cause-of-death.

1. INTRODUÇÃO

As hepatites virais constituem um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, estando entre as doenças infecciosas de maior relevância epidemiológica. Distribuem-se de maneira universal, atingindo diversos segmentos da população e causando grande impacto em termos de morbidade e mortalidade nos sistemas de saúde e para a sociedade (1,2).

A hepatite C é um processo infeccioso e inflamatório causado pelo vírus da hepatite C (HCV) e que pode se manifestar na forma aguda ou crônica, sendo esta última a forma mais comum. A hepatite C é considerada uma epidemia mundial, sendo mais prevalente entre pessoas que têm idade superior a 40 anos, pessoas submetidas a hemodiálise, privados de liberdade, usuários de drogas e pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (3).

1.1 Epidemiologia

No mundo, em 2019, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 58 milhões de pessoas, ou 0,75% da população, viviam com infecção pelo vírus da hepatite C. A infecção pelo HCV está distribuída de maneira desigual em todo o mundo. As regiões da Europa e do Mediterrâneo Oriental são as mais afetadas, mas há variações na prevalência entre os países e dentro deles (4). A OMS estimou que as hepatites B e C foram, juntas, responsáveis por 1,1 milhão de mortes no mundo em 2019 (5) e cerca de 96% dessas mortes são atribuíveis a complicações da infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) (66%) e da infecção crônica por HCV (30%) por cirrose descompensada e carcinoma hepatocelular (CHC) (4).

Segundo estimativas da OMS, em 2019, a prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C na população em geral era de 0,8% na região africana, 0,5% na região das Américas, 0,5% na região Sudeste da Ásia, 1,3% na

região europeia, 1,6% na região Oriental do Mediterrâneo e 0,5% na região do Pacífico Ocidental. A OMS também estimou que, em 2019, o número de óbitos por hepatite C na região africana foi de 45.000, na região das Américas de 31.000, na região Sudeste da Ásia de 38.000, na região europeia de 64.000, na região Oriental do Mediterrâneo de 31.000 e na região do Pacífico Ocidental de 77.000 (6).

Resultados de estudos de revisão sistemática mostraram que no Vietnã, em 2022, a prevalência agrupada de HCV na população geral foi de 0,26% (0,09-0,51)(7); em países do Golfo Pérsico, em 2016, entre a população residente, a prevalência de HCV foi de 0,30% (95% CI 0,23–0,38) no Bahrein, 0,41% (95% CI 0,35–0,46) em Omã, 1,06% (95% CI 0,51–1,81) no Catar, 1,45% (95% CI 0,75–2,34) no Kuwait, 1,63% (95% CI 1,42–1,84) na Arábia Saudita e 1,64% (95% CI 0,96–2,49) nos Emirados Árabes Unidos (8); em Camarões, em 2016, a prevalência agrupada geral de HCV foi de 6,5% (IC 95% 4,5% a 8,8%)(9); no Malawi, em 2018, a prevalência estimada do HCV foi inferior a 1% (10); e no Irã, em 2018, a prevalência nacional estimada de HCV foi de 0,3% (IC de 95%: 0,2–0,4%) (11). No Egito, em 2008, a prevalência nacional estimada de HCV foi de 14,7%, a maior do mundo na época (12). No entanto, dados mais recentes, de 2019, indicam uma taxa de prevalência geral de 4,6% para positividade de anticorpos HCV e 3,5% para viremia HCV (13).

No Brasil, de 2000 a 2021, segundo o Ministério da Saúde, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 279.872 casos confirmados de hepatite C. Entre 2010 e 2021 o maior coeficiente de detecção da hepatite C foi registrado em 2015, sendo 12,5 casos por 100.000 habitantes. A partir de 2015, qualquer caso com um dos marcadores anti-HCV ou HCV-RNA reagentes passou a ser notificado e, dessa forma, aumentou-se a sensibilidade do sistema de vigilância para o agravo, pois até 2014 deveriam ser notificados apenas os casos que apresentavam ambos os marcadores sorológicos reagentes: anti-HCV e HCV-RNA. Conseqüentemente, os coeficientes de detecção dos casos confirmados

de hepatite C para o país e regiões apresentaram uma elevação a partir desse ano, porém voltaram a declinar anos depois. Em 2021, o coeficiente de detecção dos casos confirmados de hepatite C foi de 5,2 por 100.000 habitantes no país. O maior coeficiente foi observado na região Sul, com 11,7 casos para cada 100.000 habitantes, seguida pelo Sudeste (6,0 por 100.000 hab.), Centro-Oeste (4,0 por 100.000 hab.), Norte (3,2 por 100.000 hab.) e Nordeste (1,7 por 100.000 hab.) (14).

Em 2016, por meio de uma abordagem de modelagem matemática, estimou-se que, no país, a prevalência de anti-HCV era de 0,53% na população total, correspondendo a 1.091.000 casos positivos de anticorpos nesse ano, e que o número de indivíduos HCV-RNA+ era de 632.000 (0,31% da população), em 2017 (15).

Em relação à mortalidade no país, de 2000 a 2020, foram identificados, pelo Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), 62.611 óbitos relacionados (causa básica e associada) à hepatite C. Os óbitos por hepatite C são a maior causa de morte entre as hepatites virais no Brasil. No período de 2010 a 2020, o maior coeficiente de mortalidade por hepatite C como causa básica foi de 1,0 óbito por 100.000 habitantes tendo sido registrada essa taxa em todos os anos de 2010 a 2016, declinando nos anos subsequentes. Em 2020, o coeficiente de mortalidade por hepatite C no país foi de 0,5 óbito por 100.000 habitantes. O maior coeficiente foi observado na região Sul (com 0,9 óbito para cada 100.000 habitantes), seguida pelo Sudeste (0,7 por 100.000 hab.), Norte (0,5 por 100.000 hab.), Nordeste e Centro-Oeste (ambos com 0,3 por 100.000 hab.) (14).

No Distrito Federal, no período de 2017 a 2021, foram notificados no Sinan 812 casos confirmados de hepatite C. O maior coeficiente de detecção do período foi de 6,3 casos por 100.000 habitantes, em 2019, e o menor foi de 4,7 em 2020. Em 2021, o coeficiente de detecção foi de 5,1 casos por 100.000 habitantes. No mesmo período, porém, com dados provisórios de 2021, segundo o SIM, ocorreram 76 óbitos por hepatite C (causa básica), o menor coeficiente de mortalidade foi de 0,4 óbito por 100.000 habitantes, em 2017, e o maior foi de 0,7 em 2019 (16).

1.2 Vigilância epidemiológica da hepatite C no Brasil

O Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV) foi instituído no âmbito do SUS pela portaria n.º 263, de 5 de fevereiro de 2002, do Ministério da Saúde, e deveria ser desenvolvido de forma articulada pelo Ministério e pelas Secretarias de Saúde dos estados, Distrito Federal e municípios. Entre os objetivos desse programa estava o de desenvolver ações de promoção da saúde, prevenção, diagnóstico, vigilância epidemiológica e sanitária das hepatites virais (17).

No Ministério da Saúde, competia ao Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI), vinculado à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), coordenar o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites (18). Dentro do departamento a vigilância dessas patologias é de responsabilidade da Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais (19). A partir de janeiro de 2023, a SVS passou a ser denominada Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) e o DCCI tornou-se o Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DVIAHV) (20).

A vigilância epidemiológica das hepatites virais tem como objetivo monitorar o comportamento dessas doenças e seus fatores condicionantes e determinantes, com a finalidade de recomendar medidas preventivas (21).

No Distrito Federal, de acordo com o regimento interno da Secretaria de Estado de Saúde, compete à Gerência de Vigilância de Infecções Sexualmente Transmissíveis, subordinada à Diretoria de Vigilância Epidemiológica da Subsecretaria de Vigilância à Saúde (Gevist/Divep/SVS) planejar, monitorar e avaliar os processos de vigilância epidemiológica relacionados às infecções de transmissão sexual, incluindo as hepatites virais B, C e D (22).

As hepatites virais são doenças de notificação compulsória, portanto todos os casos confirmados e surtos devem ser notificados e registrados no

Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), utilizando-se a Ficha de Investigação das Hepatites Virais (21).

De acordo com o guia de vigilância em saúde do Ministério da Saúde, de 2022, é considerado caso confirmado de hepatite C, para fins de vigilância epidemiológica: o indivíduo que apresente exame de anti-HCV reagente ou de HCV-RNA detectável ou o indivíduo que evoluiu ao óbito com menção de hepatite C na Declaração de Óbito (21).

A vigilância epidemiológica da hepatite C no Brasil perpassa pela triagem sorológica dos doadores de sangue, visto que, desde 1993, a realização do teste para detecção de anti-HCV tornou-se obrigatória para todos os bancos de sangue brasileiros (23). De acordo com a portaria nº 158, de 04 de fevereiro de 2016, do Ministério da Saúde (24), a triagem deve ser realizada a cada doação e é obrigatória a utilização de exames laboratoriais de alta sensibilidade (24).

A vigilância da hepatite C também inclui a realização da testagem para HCV em todas as gestantes na primeira consulta de pré-natal (preferencialmente no primeiro trimestre), em todas as gestações e nas mulheres em planejamento reprodutivo. A testagem universal para HCV em gestantes configura-se numa oportunidade única para testagem e diagnóstico e permite sinalizar quem são as crianças expostas ao HCV e, assim, incluir mulher e criança em um fluxo de seguimento (25).

Ainda no escopo da vigilância da hepatite C existiu a Política de Redução de Danos que se iniciou, em 1989, na cidade de Santos, e que foi incorporada nacionalmente anos depois. A estratégia incluía a proposta de troca de seringas para pessoas que utilizavam drogas injetáveis e tinha como objetivo conter o avanço da epidemia de HIV e mais tarde também a prevenção da hepatite C (26). A prática da Redução de Danos, no entanto, sempre foi bastante questionada e chegou a ser excluída da nova Política Nacional sobre Drogas aprovada em 2019, cujo foco principal é a abstinência (26,27).

No Distrito Federal o teste rápido de hepatite C é realizado em todas as Unidades Básicas de Saúde, inclusive no Centro de Testagem e

Aconselhamento (CTA). Além disso, a triagem com esse exame também é feita em todas as pessoas privadas de liberdade na chegada ao sistema prisional, e posteriormente com uma frequência semestral ou anual (28).

O rastreamento para hepatite C, segundo o Ministério da Saúde, deve ser feito semestralmente ou anualmente em gays, homens que fazem sexo com homens (HSH), profissionais do sexo, travestis/transsexuais e pessoas que fazem uso abusivo de drogas (28).

1.3 Agente etiológico

O vírus da hepatite C (HCV) foi identificado por Choo e colaboradores, em 1989, nos Estados Unidos, sendo o principal agente etiológico da hepatite crônica, anteriormente denominada “hepatite Não A Não B”(2). Após a identificação do HCV, as análises genéticas seguintes revelaram a sequência completa do genoma do HCV que consiste em uma molécula de RNA de fita positiva de aproximadamente 9.600 nucleotídeos (29,30).

O HCV é um vírus hepatotrópico e sua replicação ocorre no citoplasma dos hepatócitos. Apesar disso, o microrganismo pode estar presente em outras células e tecidos, os quais atuam como reservatório natural para permanência do vírus no organismo hospedeiro e possível transmissão para os hepatócitos (30,31).

O HCV pertence ao gênero Hepacivirus da família Flaviviridae. O seu genoma codifica três proteínas estruturais (Core, E1 e E2) e sete não estruturais (NS) (NS1 ou P7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) (2,31). O núcleo do HCV é uma proteína que compõe o nucleocapsídeo viral e desempenha um papel na patogênese. E1 e E2 são proteínas glicosiladas que participam da entrada celular. P7 é um polipeptídeo que serve como uma sequência de sinal para a translocação de NS2 para o lúmen do retículo endoplasmático e também é essencial para a montagem de partículas e liberação de vírions – partícula viral completa - infecciosos. NS2 é uma proteína transmembrana necessária para a replicação viral, enquanto NS3 é

a protease do HCV. NS4A atua como um cofator para a protease NS3 e NS4B é uma pequena proteína hidrofóbica necessária para o recrutamento de outras proteínas virais. NS5A é uma fosfoproteína hidrofílica necessária para a replicação viral. Por fim, NS5B é a polimerase de RNA (32).

O genoma do HCV apresenta alto grau de variabilidade genética. Foram identificados, até o momento, sete genótipos principais, que possuem uma variabilidade de 30% a 35% entre si e são nomeados por números de 1 a 7. Cada genótipo pode ser dividido em subtipos, que são identificados por letras (a, b, c, e assim sucessivamente). Existem 67 subtipos confirmados e 20 subtipos prováveis, que diferem entre si de 15% a 25% de suas sequências nucleotídicas (2,30,33).

Os genótipos do HCV apresentam diferentes respostas ao tratamento antiviral, bem como uma distribuição geográfica distinta. Os genótipos 1, 2 e 3 estão presentes em todo o mundo, porém o 1 é o mais prevalente globalmente. O genótipo 4 é mais frequente no norte da África e Oriente Médio. Por outro lado, infecções pelos genótipos 5 e 6 são comuns na África do Sul e Ásia, respectivamente, e pelo genótipo 7 na República Democrática do Congo. No Brasil, pesquisas têm mostrado o genótipo 1 como o mais prevalente, seguido pelo genótipo 3 (15,33,34).

Alguns estudos mostram que o genótipo 1 do HCV está associado a uma doença mais agressiva, aumento da resistência à insulina, má resposta à terapia, maior risco de cirrose e de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC) (32,35). Enquanto o genótipo 3 está associado à progressão mais rápida da doença, ao aumento da esteatose e da fibrose, a um risco aumentado de desenvolvimento de CHC, assim como, a maiores taxas de mortalidade (32,35,36).

1.4 Modo de transmissão e história natural da doença

A transmissão do HCV ocorre principalmente por via parenteral, por meio do contato com sangue contaminado, a exemplo do compartilhamento

de agulhas, seringas e outros objetos para uso de drogas, reutilização ou falha de esterilização de equipamentos médicos ou odontológicos, falha de esterilização de equipamentos de manicure e reutilização de material para realização de tatuagem. A transmissão sexual desse vírus é pouco comum e ocorre em relações sem uso de preservativo. Há também a possibilidade de transmissão vertical da mãe para o feto, em menor proporção de casos (30,37).

O período de incubação do HCV é de 15 a 150 dias (média de 50 dias) e o de transmissibilidade começa uma semana antes do início dos sintomas, mantendo-se enquanto o paciente apresentar HCV-RNA detectável (38).

A infecção por todos os genótipos do HCV acontece por meio da ação de uma variedade de proteínas virais estruturais e não estruturais que interagem com as proteínas do hospedeiro (34). O HCV liga-se aos receptores celulares do hospedeiro via E2. A ligação viral inicial é mediada por proteoglicanos de sulfato de heparina na superfície dos hepatócitos. Múltiplos receptores celulares, como o receptor scavenger classe B tipo I, CD81, claudina-1 e ocludina, além de vários fatores de entrada, foram identificados. Uma vez ligadas à célula, as partículas de HCV são internalizadas por endocitose dependente de pH e mediada por clatrina. Após a entrada, o genoma viral é liberado do nucleocapsídeo para o citoplasma e posteriormente traduzido. O NS4B, então, induz a formação de teias membranosas que servem como andaimes para a replicação viral (32).

Após a infecção pelo HCV, as respostas imunes no fígado são iniciadas por células parenquimatosas (hepatócitos), células hepáticas não parenquimatosas [células de Kupffer (KCs) e células estreladas hepáticas (HSCs)] e células imunes (macrófagos, mastócitos, células dendríticas e células natural killer) recrutadas para o fígado, resultando na eliminação espontânea da infecção aguda pelo HCV (31).

No entanto, em 70%-80% dos casos, as respostas imunes falham em eliminar o vírus durante a fase aguda, levando à infecção crônica. A replicação persistente do HCV nos hepatócitos leva à inflamação descontrolada e à produção de quimiocinas. O excesso de citocinas causa inflamação no fígado,

que eventualmente exacerba o dano tecidual e a progressão da doença hepática (31). Na ausência de tratamento, em média, 20% dos pacientes com infecção crônica evoluem para cirrose ao longo do tempo (37). A taxa de progressão para cirrose é variável e pode ser mais acelerada em determinados grupos de pacientes, como alcoolistas, coinfectados pelo HIV ou HBV ou imunossuprimidos (30,37).

A cirrose é o estágio final da doença hepática crônica de qualquer etiologia. A hipertensão portal é a principal consequência da cirrose e resulta do aumento da resistência intra-hepática e aumento do fluxo venoso portal. O aumento da resistência intra-hepática ao fluxo portal é consequência da combinação de um componente estrutural secundário a nódulos regenerativos e tecido fibroso e de um componente funcional secundário à disfunção endotelial e diminuição da disponibilidade de óxido nítrico levando ao aumento do tônus vascular hepático. O aumento do fluxo venoso portal é provocado pelo desenvolvimento de veias colaterais entre a circulação portossistêmica, sendo as mais importantes as varizes gastroesofágicas devido à sua contribuição para a letalidade quando rompidas. Concomitante ao desenvolvimento de veias colaterais, ocorre vasodilatação esplâncnica que leva ao aumento do fluxo sanguíneo no intestino e no sistema portal (39).

Uma vez estabelecido o diagnóstico de cirrose hepática, o risco anual para o surgimento de carcinoma hepatocelular (CHC) é de 1% a 5% (37). Ao contrário do vírus da hepatite B, que se integra diretamente ao material genético da célula, o HCV é um vírus com ciclo de vida puramente citoplasmático (40).

O desenvolvimento do carcinoma hepatocelular devido ao HCV é um processo gradual que dura de 20 a 40 anos. A hepatocarcinogênese do HCV é mediada por fatores oncogênicos virais diretos e pela resposta imunológica induzida pelo hospedeiro (40,41). Isso acontece por meio de diversos mecanismos, tais como: a proteína central do HCV pode conduzir à lipogênese e prejudicar o metabolismo do estresse oxidativo; as proteínas do HCV podem atuar diretamente inibindo genes supressores de tumor e pontos de verificação do ciclo celular ou causando ativação de vias de sinalização

que regulam positivamente o crescimento e a divisão; os genes das proteínas não estruturais do HCV também promovem a fibrose e o desenvolvimento do CHC por meio da indução do fator de crescimento transformador beta e da ativação das células estreladas hepáticas (41).

Outros mecanismos de hepatocarcinogênese incluem a resposta imunológica induzida pelo hospedeiro que é mediada pelo fator de necrose tumoral, interferons (IFNs) e inflamação crônica secundária ao HCV. Ciclos celulares repetidos estão associados ao acúmulo de mutações que podem transformar hepatócitos em células malignas (41).

O risco anual de descompensação hepática - quadro de desequilíbrio das funções do fígado, após desenvolvimento da cirrose, caracterizado por hemorragia varicosa, ascite e/ou encefalopatia hepática, todos causados pela hipertensão portal (39) - é de 3% a 6% dos casos. Após um primeiro episódio de descompensação hepática, o risco de óbito, nos 12 meses seguintes, é de 15% a 20%. A evolução para óbito, geralmente, decorre de complicações da hepatopatia crônica, como insuficiência hepatocelular, hipertensão portal (varizes gastresofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite) e encefalopatia hepática, além de trombocitopenia e desenvolvimento de CHC (42).

1.5 Estadiamento da doença hepática

A progressão da doença hepática é medida pelo estágio de fibrose, avaliada por meio de elastografia hepática ou histopatologia. Vários sistemas numéricos de classificação e estadiamento foram desenvolvidos para avaliar objetivamente os achados histológicos. O sistema de pontuação mais antigo foi proposto em 1981 por Knodell et al (43) e formou a base dos sistemas de pontuação subsequentes que incluem Batts e Ludwig (44), Scheuer (45), Ishak (46) e o METAVIR (47). Cada sistema tem seus pontos fortes e fracos, mas todos são reprodutíveis, fáceis de usar e transmitem as informações necessárias para o cuidado do paciente. No sistema METAVIR (1996) (47), um dos mais utilizados no Brasil, a classificação ocorreu da seguinte forma:

F0: sem fibrose; F1: fibrose portal sem septos; F2: fibrose portal com raros septos fibrosos; F3: numerosos septos sem cirrose e F4 cirrose (48).

1.6 Diagnóstico

1.6.1 Diagnóstico laboratorial

Existem dois tipos básicos de testes diagnósticos para o HCV: os sorológicos e os moleculares. Os testes sorológicos são indicados como testes de triagem na suspeita de infecção pelo HCV. Por outro lado, os testes moleculares identificam o genoma viral, sendo mais sensíveis e específicos (30,49).

A detecção do anticorpo anti-HCV não define isoladamente a presença de infecção ativa e deve ser interpretada como contato prévio com o vírus. Os anticorpos do tipo IgG anti-HCV levam cerca de 12 semanas após a infecção para se tornarem positivos. Esses anticorpos não conferem imunidade e servem apenas como marcadores de infecção prévia. Por isso, para o diagnóstico laboratorial da infecção, um resultado anti-HCV reagente precisa ser complementado por meio de testes de ácidos nucleicos (ou testes moleculares) que detectam o HCV-RNA circulante no paciente e, portanto, confirmam a presença de infecção ativa (2,30,37,49). Vale dizer que, na prática clínica no Distrito Federal, o exame comumente solicitado é anti-HCV total, ou apenas, anti-HCV e não o anti-HCV IgG isoladamente.

Vale mencionar que em determinadas situações clínicas, a exemplo de pessoas com doença aguda pelo HCV em fase inicial (até 30 dias) e pacientes imunodeprimidos e/ou com doenças crônicas em uso de diálise, pode não haver presença de anticorpos anti-HCV, em razão da incapacidade imunológica para produzir anticorpos ou em razão desses ainda não estarem em níveis detectáveis. Nessas situações, o diagnóstico da infecção pelo HCV

deverá ser realizado somente pela presença do HCV-RNA, por método de biologia molecular (30,37).

A detecção de anticorpos anti-HCV no plasma ou no soro, é usualmente realizada com testes imunoenzimáticos (EIA), imunoenaios de quimioluminescência e ensaios de imunotransferência recombinante (49,50). A janela imunológica para os testes sorológicos da hepatite C é de 33 a 129 dias (ELISA 2ª geração) ou 49 a 70 dias (ELISA 3ª geração) (49).

Há também um teste de EIA que detecta e quantifica o antígeno core do HCV no soro ou no plasma com alta sensibilidade e foi desenvolvido com o objetivo de detectar uma infecção pelo HCV antes da soroconversão (2,49).

A detecção do RNA viral é aceita como padrão-ouro entre os métodos existentes de identificação do HCV. O HCV-RNA pode ser detectado no sangue usando reação em cadeia da polimerase ou amplificação mediada por transcrição (49,50). Uma padronização das unidades de quantificação do RNA do HCV vem sendo utilizada por todos os testes, permitindo que os resultados sejam comparáveis. A padronização convencionou que 1 UI corresponde a aproximadamente 2 a 8 cópias/ml do HCV (49).

Os testes moleculares quantitativos também são conhecidos como testes de carga viral (CV), e são capazes de quantificar o número de cópias de genomas virais circulantes em um paciente (2,37). Além disso, oferecem uma alternativa para a detecção cada vez mais precoce da infecção pelo HCV (2).

A detecção de RNA do HCV é indicada para confirmar o diagnóstico de hepatite C; caracterizar transmissão vertical; para definir a transmissão em acidentes com materiais biológicos; e no monitoramento clínico, para avaliar a resposta virológica (49).

1.6.2 Genotipagem

A genotipagem do HCV é realizada por meio de teste molecular capaz de identificar os genótipos, subtipos e populações mistas do vírus. O método

utilizado para a genotipagem exige que a amostra apresente carga viral mínima de 500 UI/ml, comprovada por teste de quantificação de HCV-RNA realizado em um período anterior máximo de 12 meses (37).

A determinação do genótipo é importante para a definição do tempo de tratamento com drogas antivirais, para prever a probabilidade de resposta ao tratamento e para a avaliação de rotas de transmissão do HCV, especialmente de infecções nosocomiais (49,50); a propriedade clínica mais importante relacionada com o genótipo do HCV é a diferença de suscetibilidade à terapia observada entre os diferentes genótipos (49).

1.6.3 Biópsia hepática e histopatologia

A biópsia hepática provê material para a histopatologia que é o exame padrão-ouro para a avaliação da fibrose hepática. Trata-se de uma avaliação histológica do fígado utilizada para o diagnóstico e tratamento de doenças do parênquima hepático. O diagnóstico definitivo muitas vezes depende da biópsia hepática, e grande parte da compreensão dos aspectos característicos e da história natural das doenças hepáticas é baseada em informações obtidas por biópsias hepáticas seriadas (37,51–53).

Existe uma variedade de métodos para obter uma amostra de tecido hepático. Estes consideram um método percutâneo, uma abordagem transvenosa (transjugular ou transfemoral) e uma biópsia intra-abdominal (laparoscópica ou laparotômica). Todas as técnicas de biópsia hepática requerem treinamento específico e estrutura apropriada para garantir a recuperação de amostras de tamanho adequado e a menor taxa de complicações. No entanto, trata-se de um procedimento invasivo e com risco definido, embora pequeno, de complicações, portanto, persiste a controvérsia sobre suas indicações precisas (37,51–53).

A biópsia hepática é útil, no entanto, para o estadiamento da hepatite crônica, visto que seus resultados permitem uma classificação da alteração da arquitetura histológica do fígado (estágio de fibrose) e da atividade

inflamatória, e para a definição da necessidade de tratamento. Nos casos de infecção aguda, a biópsia hepática é justificada somente na dúvida de diagnóstico (37,47,49).

1.6.4 Elastografia hepática

A elastografia hepática é um procedimento não invasivo que permite a identificação do estágio de fibrose hepática. Uma das suas principais vantagens é a possibilidade de avaliação de uma área maior do que a avaliada por fragmento de biópsia hepática (54,55).

Há duas categorias principais de imagens não invasivas da elasticidade hepática: as técnicas de elastografia dinâmica, como a elastografia Transitória Controlada por Vibração (Fibroscan), e as técnicas de elastografia estática, como a elastografia tecidual em tempo real (RTE). Atualmente as técnicas de elastografia dinâmica têm a vantagem de permitir uma imagem quantitativa e melhor resolução do que as técnicas de elastografia estática (55) .

1.6.5 Outros exames complementares

Alguns outros testes auxiliam o diagnóstico. As aminotransferases – aspartato-aminotransferase (AST/TGO) e alaninoaminotransferase (ALT/TGP) – são marcadores de agressão hepatocelular. Na forma aguda, principalmente a ALT/TGP pode atingir valores até 25 a 100 vezes acima do normal, embora alguns indivíduos apresentem níveis bem mais baixos. Na forma crônica, na maioria das vezes, elas não ultrapassam 15 vezes o valor normal; em indivíduos assintomáticos pode ser o único exame laboratorial sugestivo de dano hepático. Pode haver aumento das bilirrubinas tanto da fração não conjugada (indireta) quanto da conjugada (direta), sendo predominante esta última. A bilirrubina direta pode ser detectada precocemente na urina, antes mesmo do surgimento da icterícia (30,49).

A fosfatase alcalina pouco se altera, exceto nas formas colestáticas, quando se apresenta em níveis elevados. A gamaglutamiltransferase (GGT) é a enzima mais relacionada aos fenômenos colestáticos. Ocorre elevação discreta, exceto nas formas colestáticas. As proteínas séricas normalmente não se alteram nas formas agudas. Nas hepatites crônicas e cirrose, a albumina apresenta diminuição acentuada e progressiva. Valores elevados ou progressivamente crescentes da alfa-fetoproteína em pacientes portadores de hepatite crônica indicam o desenvolvimento de CHC, sendo por isso utilizada como triagem para esse tipo de câncer. A atividade de protrombina sofre pouca alteração na forma aguda, mas na forma crônica o aumento do tempo de protrombina indica deterioração da função hepática. Ocorre leucopenia na forma aguda, entretanto, muitos casos cursam sem alteração no leucograma. A plaquetopenia pode ocorrer na infecção crônica (30,49).

1.7 Classificação e definição de caso das formas clínicas da hepatite C

1.7.1 Hepatite C aguda

A fase aguda da hepatite C pode durar até seis meses e pode ser caracterizada por (37):

- › Soroconversão recente e com registro de anti-HCV não reagente no início dos sintomas ou no momento da exposição, e anti-HCV reagente na segunda dosagem, realizada com intervalo de 90 dias (37); **OU**
- › Anti-HCV não reagente e detecção do HCV-RNA em até 90 dias após o início dos sintomas ou a partir da data de exposição, quando esta for conhecida (37).

1.7.2 Hepatite C crônica

A hepatite C crônica caracteriza-se por:

- › Anti-HCV reagente por mais de seis meses; **E**

› Confirmação diagnóstica com HCV-RNA detectável por mais de seis meses (37).

1.8 Manifestações clínicas

A hepatite C aguda é assintomática em 90% das pessoas infectadas (56). Quando presentes, os sintomas da hepatite C aguda se assemelham aos de outras infecções hepáticas virais o que torna difícil o diagnóstico apenas clínico. Os principais sintomas são: icterícia, astenia, anorexia, prurido, artralgia, acolia, colúria e dor abdominal. A hepatite C aguda pode causar danos hepáticos graves, mas a falência hepática fulminante dificilmente acontece (30).

O estágio da hepatite crônica, na maioria das pessoas, é assintomático. Após 10 a 30 anos, cerca de 20 a 30% dos pacientes desenvolvem cirrose. A cirrose pode estar associada a uma insuficiência hepática, com descompensação após uma hipertensão portal, com evolução para ascite, com riscos de hemorragia gastrointestinal, especialmente por varizes gastresofágicas (56).

A infecção pré-cirrótica, no entanto, não é benigna, e muitos pacientes infectados pelo HCV sofrem de manifestações extra-hepáticas, como fadiga, afecções articulares, depressão, resistência à insulina, diabetes mellitus, crioglobulinemia, síndrome de Sjögren, reação autoimune, púrpura, distúrbios da tireoide, xerostomia, xeroftalmia, nefropatia e distúrbios linfoproliferativos que aumentam a hospitalização desses pacientes em 15% por ano (30,50,56).

Pelo menos uma manifestação extra-hepática clinicamente significativa ocorre em 38% a 76% dos pacientes com hepatite C crônica. O achado associado mais frequente é a crioglobulinemia mista. As crioglobulinas são imunoglobulinas que precipitam a uma temperatura inferior a 37°C. Eles são produzidos por células B ativadas pelo HCV. As crioglobulinas depositadas em pequenos e médios vasos são a causa de vasculite sistêmica que pode se manifestar em nível articular, pele, rim ou nervos periféricos (56).

1.9 Tratamento e monitoramento

O tratamento da hepatite C tem como alguns dos seus objetivos diminuir a taxa de transmissão para outros indivíduos, reduzir o risco de desenvolvimento de CHC e alcançar a eliminação permanente do vírus - refletida pela indetectabilidade do RNA do HCV com ensaios altamente sensíveis -, também conhecida como resposta virológica sustentada (RVS) (40,57).

O cenário terapêutico da hepatite C sofreu uma mudança radical com a introdução de agentes antivirais de ação direta (DAA) e com a aprovação de regimes de DAA totalmente orais e sem interferon (IFN) que prometem altas taxas (> 90%) de RVS (40,57).

Até o momento, existem muitos DAA aprovados pela European Medicines Agency (EMA) e pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do HCV, que são classificados de acordo com sua estrutura química em: (i) inibidores de protease NS3: glecaprevir, grazoprevir, paritaprevir, simeprevir, voxilaprevir; (ii) inibidores da serina protease NS5A: daclatasvir, elbasvir, ledipasvir, ombitasvir, pibrentasvir, velpatasvir; (iii) NS5B RNA-dependente de RNA nucleosídeo polimerase: fosbuvir e (iv) não nucleosídeo polimerase: dasabuvir. Essas drogas diferem em seu mecanismo de ação contra os diferentes genótipos do HCV e suas combinações oferecem maior obstáculo à resistência. Devido à sua eficácia virológica, facilidade de uso, segurança e tolerabilidade, os regimes baseados em DAA estão sendo usados em pacientes infectados pelo HCV sem cirrose e com cirrose compensada (29).

O HCV, no entanto, é apenas o iniciador dos processos fisiopatológicos, enquanto as tempestades inflamatórias persistentes de citocinas (conhecidas como hipercitocinemia) e os danos aos hepatócitos induzidos pelo HCV exacerbam a progressão de doenças hepáticas graves. Os DAA controlam principalmente a replicação viral, mas não são suficientes

para restaurar a dishomeostase hepática induzida pelo HCV e doenças hepáticas avançadas (31).

Clinicamente, existem diferentes conclusões sobre a contribuição da terapia atual de DAA. Sabe-se que um subconjunto de pacientes ainda está sujeito ao risco de cirrose, CHC e insuficiência hepática mesmo após atingir uma RVS. Dadas essas limitações da terapia com DAA, drogas anti-inflamatórias e hepatoprotetoras com efeitos anti-HCV, tais como o composto flavonoide silibinina, composto terpenoide andrografolide, composto de polifenóis curcumina, alcaloide oximatrina e o antioxidante derivado de ervas biciclol, tornam-se uma boa escolha para esses indivíduos. Essas drogas atuam na supressão da inflamação/estresse oxidativo, na redução da lesão dos hepatócitos e dos níveis de alanina aminotransferase (ALT)/aspartato aminotransferase (AST) e na prevenção da fibrose hepática. Portanto, embora as drogas anti-inflamatórias/hepatoprotetoras não substituam os DAAs, elas podem ser usadas como um complemento durante ou após a terapia com DAA (31).

Após a RVS pacientes com estadiamento de fibrose F3 e F4 devem realizar rastreamento contínuo de CHC e pessoas com estadiamento de fibrose F4 também precisam realizar rastreamento de varizes gastresofágicas. Além disso, aconselha-se a prevenção da reinfecção; o monitoramento da abstinência de álcool, drogas e tabaco; e o controle das comorbidades, do peso e dos distúrbios metabólicos (37).

Indivíduos F0-F2, na ausência de outras contraindicações para alta, podem ser liberados, com aconselhamento. Pacientes F2, com outros fatores de risco para progressão de doença hepática (etilistas, coinfectados pelo HIV e/ou HBV, com obesidade, com diabetes etc.) devem ser acompanhados ambulatorialmente, a critério do médico assistente (37).

No Brasil, o tratamento da hepatite C está indicado na presença da infecção aguda ou crônica pelo HCV, independentemente do estadiamento da fibrose hepática. As atuais alternativas terapêuticas para o tratamento da hepatite C incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) apresentam alta efetividade terapêutica (37).

O protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções (PCDT), de 2019, do Ministério da Saúde, vigente atualmente, elenca diversos esquemas terapêuticos disponíveis no SUS que se diferenciam entre si pela posologia, duração do tratamento, público alvo, dispensabilidade da realização de exames em alguns casos e o preço praticado pelas indústrias fabricantes (Detalhamento dos esquemas estão apresentados no ANEXO 1) (37).

1.10 Estudo de óbitos

1.10.1 Sistema de Informações sobre Mortalidade e seus dados históricos

O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) foi desenvolvido e implantado no Brasil pelo Ministério da Saúde em 1975, envolvendo alguns estados e municípios que coletavam essas informações. Esse sistema tem como objetivo captar os dados sobre os óbitos do país a fim de fornecer informações sobre mortalidade para todas as instâncias do sistema de saúde, integrando assim, o sistema de vigilância epidemiológica nacional (58,59).

Em 1976, foi criado o Centro Colaborador da OMS para Classificação das Doenças em Português, também conhecido como Centro Brasileiro de Classificação de Doenças (CBCD), sediado na USP (58).

Em 1979, ocorreu a informatização do SIM e doze anos depois a coleta de dados de mortalidade foi repassada para os Estados e Municípios, por meio das suas respectivas Secretarias de Saúde. No nível federal, sua gestão é de responsabilidade da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, do Ministério da Saúde (58,59).

Em 1992 foi desenvolvido por técnicos da Fundação Nacional de Saúde/MS um sistema destinado a microcomputadores que substituiu as Planilhas para Codificação da Declaração de Óbito, uma vez que os dados

passaram a ser digitados diretamente em uma tela de entrada, propiciando maior agilidade ao sistema (58).

A partir de 1994 passou a ser desenvolvido um novo módulo para o sistema, que automatizasse a codificação das causas básicas a partir dos diagnósticos lançados pelo médico no bloco “Atestado Médico” da DO. Esse módulo, que recebeu o nome de Seletor de Causa Básica (SCB), encontra-se em pleno funcionamento (58).

O SIM representa um grande avanço para o sistema de vigilância em saúde, porém ainda há muitos desafios para melhoria da qualidade da informação sobre mortalidade no Brasil como redução contínua na proporção de óbitos por causas mal definidas; diminuição na proporção de registros com campos ignorados ou em branco em diversas variáveis; redução no intervalo de tempo entre a ocorrência de eventos, captação das informações sobre mortalidade pelo sistema e a transferência para o Ministério da Saúde e qualificação da causa básica de óbito pelas equipes estaduais e municipais (58,59).

1.10.2 Declaração de óbito

Os dados de óbitos são utilizados para análise da situação de saúde e para gerar ações visando a sua melhoria. As estatísticas de mortalidade são produzidas com base nas informações da Declaração de Óbito (DO) e permitem conhecer o perfil epidemiológico da população. Elas subsidiam o planejamento e a avaliação das ações de saúde, sendo, portanto, de grande relevância para direcionar as políticas públicas de um país (60–62).

Até fins do século XIX, cada país possuía um modelo diferente de atestado de óbito, porém, em 1925, foi publicado um documento sugerindo sua padronização (61). Em 1948, a Organização Mundial da Saúde (OMS) promoveu, a “Conferência Internacional de Revisão da Classificação” que adotou um “Modelo Internacional de Atestado de Óbito”, passando a ser utilizado, a partir de 1950, praticamente por todos os países do mundo para o

registro das causas da morte (63).

No Brasil, a Declaração de Óbito foi padronizada para todo o território nacional em 1976. Esta, manteve o modelo internacional na parte relativa às causas de morte e uniformizou a maneira de registrar todas as demais informações (61).

Assim, o documento utilizado para coletar dados de mortalidade no Brasil e, conseqüentemente, alimentar o SIM, é a Declaração de Óbito (DO), padronizada em todo o território nacional (58).

A DO é impressa com sequência numérica única em conjuntos compostos por três vias autocopiativas. Ao Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, compete o controle da numeração bem como a emissão e distribuição dos formulários para as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde conforme fluxo padronizado para todo o país (60,61).

No Brasil, segundo a legislação, o médico tem obrigação legal de constatar e atestar o óbito. Esse profissional também tem responsabilidade ética e jurídica pelo preenchimento e pela assinatura da DO, assim como pelas informações registradas em todos os campos deste documento (60).

As informações descritas no documento são utilizadas na produção das estatísticas de mortalidade e contribuem para entender o processo mórbido, conduzindo ao conhecimento do perfil saúde-doença da população. É importante que o responsável pelo preenchimento o faça com respeito aos preceitos legais e epidemiológicos vigentes (61).

Na DO devem ser anotadas todas as patologias, estados mórbidos ou lesões que produziram a morte ou contribuíram para mesma, além das circunstâncias do acidente ou da violência que produziram essas lesões (60).

A DO deve ser preenchida para todos os tipos de óbitos fetais e não fetais ocorridos em estabelecimentos de saúde, domicílios ou outros locais. O médico atestante deve evitar utilizar diagnósticos vagos como “*parada cardíaca*” ou “*falência de múltiplos órgãos*”, que são modos e não causas de morte (61).

As DO são coletadas pelas Secretarias Municipais ou Estaduais de Saúde, sendo então codificadas e transcritas para o SIM. A codificação e seleção da causa básica de morte obedece ao disposto internacionalmente pela Organização Mundial da Saúde, por meio da Classificação Internacional de Doenças, atualmente em sua 10ª Revisão (CID-10) (64).

O modelo de DO que está em vigor é composto por nove blocos divididos em 59 campos, que abrangem informações capazes de fazer atingir seus objetivos jurídicos e epidemiológicos (63). Ela contém algumas características da pessoa tais como sexo, idade, ocupação, escolaridade, raça/cor, local de residência e as causas que levaram à morte. Sendo esta última variável a mais importante para epidemiologia e saúde pública. Seguindo o modelo internacional, o campo 40 da declaração de óbito é composto por duas partes. Na Parte I, com quatro linhas (a, b, c e d), devem estar declaradas as complicações da causa básica, chamadas de causas consequenciais, e, na última linha preenchida, a própria causa básica de morte. Na Parte II são informadas as outras condições significantes, se existirem, que interferiram no processo mórbido, mas que não fazem parte da cadeia de complicações resultantes da causa básica (63,65).

1.10.3 Causas múltiplas de morte

As estatísticas de mortalidade são mundialmente apresentadas segundo a causa básica de morte (66), que é conceituada como “(a) a doença ou lesão que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente à morte, ou (b) as circunstâncias do acidente ou violência que produziram a lesão fatal” (67), no entanto, todas as causas presentes no momento do óbito ou que tenham contribuído para o mesmo devem ser mencionadas na DO (63).

Segundo Laurenti R. (66) (1974), várias pesquisas evidenciavam que, apesar de ser adotado um modelo único de atestado de óbito e uma definição exata de causa básica, as estatísticas de mortalidade não eram, naquele

período estudado, ainda completamente acuradas. Isso se devia ao fato de, diversas vezes, não ser informada a verdadeira causa básica ou então, mesmo sendo declarada, não era citada de forma adequada na DO.

O problema da acurácia das estatísticas de mortalidade permanece até hoje, sendo descrito por Laurenti R, Mello Jorge MHP e Gotlieb SLD em 2008 (68), quando relataram que mesmo com a existência de uma definição de causa básica, de regras para sua seleção e de um modelo de atestado de óbito (parte da declaração das causas) padronizados internacionalmente, as estatísticas de causas de morte não são, ainda, completamente exatas.

Martins RC e Buchalla CM, em 2015 (69), também comentaram que nesse processo de codificação e seleção podem ocorrer erros que comprometem a qualidade dos dados de mortalidade. Um dos erros possíveis é o do registro das causas, feito pelo médico, que leva a falhas de codificação pela falta de especificação das doenças. Outro erro possível ocorre na seleção da causa básica, uma vez que as regras de seleção são complexas e abrangentes.

De acordo com Laurenti, uma possível razão seria o desconhecimento por parte dos médicos sobre a maneira apropriada de preencher o atestado, que faz com que eles assinalem, muitas vezes, a causa básica de maneira incorreta, de tal forma que, mesmo utilizando as regras de seleção, essa não seja codificada (66).

As regras para seleção e codificação das causas de morte vigentes atualmente são as apresentadas na 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças. As regras de seleção da causa básica incluem o:

- Princípio Geral, que é aplicado quando o médico preenche corretamente, com sequência lógica e apenas uma única causa na última linha preenchida da Parte I da DO. De acordo com esse princípio, a afecção registrada sozinha na última linha utilizada da Parte I deverá ser selecionada somente se a mesma tiver dado origem a todas as afecções registradas acima dela. Caso o princípio geral não se aplique, a Regra de Seleção 1 pode ser aplicada quando a sequência não está completa, porém uma parte das causas forma uma sequência e a causa básica é escolhida dentro desta sequência.

A Regra de Seleção 2 é usada quando não existe sequência e, então, a causa básica será a primeira afecção informada na Parte I da DO. Quando a afecção selecionada pelo princípio geral ou pelas regras 1 ou 2 for obviamente uma consequência direta de uma outra afecção informada, quer na parte I, quer na parte II, seleciona-se essa afecção primária, sendo esse procedimento denominado Regra de Seleção 3 (67,70).

Um outro motivo apontado por Laurenti R. (66) (1974) para que as estatísticas de mortalidade não sejam completamente corretas, é o fato de que, as regras de seleção da causa básica conferem a algumas patologias uma "menor importância", fazendo com que elas, mesmo declaradas adequadamente como básicas ou originárias, sejam descartadas em favor de outras causas que têm maior prioridade sobre as primeiras (66,71–73). Um exemplo da aplicação dessa regra, descrito no artigo de Elisabeth França e Lenice H. Ishitani, 2001(72), é que, segundo a Décima Revisão da CID, quando a hipertensão essencial vem mencionada juntamente com uma doença isquêmica do coração, esta última será selecionada como causa básica de morte, mesmo que a hipertensão esteja informada na última linha da Parte I da DO (72).

As estatísticas de mortalidade baseadas na causa básica, embora sejam de grande importância, apresentam algumas limitações devido a uma perda considerável de informações contidas nas declarações de óbito, visto que, ignoram as outras causas ou diagnósticos mencionados no atestado de óbito. Dessa forma, muitas afecções mencionadas frequentemente na DO, mas que não aparecem como causas mais comuns de morte nessas estatísticas (72) têm sua magnitude reduzida, por outro lado, as patologias frequentemente selecionadas como básicas têm sua dimensão ampliada (66).

As análises de mortalidade com enfoque nas causas básicas também podem afetar artificialmente a tendência de algumas doenças, sobretudo quando ocorrem mudanças das regras de seleção nas sucessivas revisões da Classificação Internacional de Doenças (66). Um exemplo de como essas revisões da CID podem alterar a tendência das doenças é dado pela importante alteração ocorrida da Nona para a Décima Revisão da CID em que

nesta última, qualquer patologia pode ter como complicações a pneumonia e a broncopneumonia, particularmente doenças debilitantes, como neoplasias e desnutrição, e doenças que levam à paralisia (67,72,74), o que não ocorria na Nona Revisão. Dessa maneira, na Décima Revisão a pneumonia e a broncopneumonia serão mais dificilmente selecionadas como causa básica de morte, ocorrendo a aparente diminuição de suas frequências (72,75). Por outro lado, estudos de causas múltiplas de morte não são influenciados por essas revisões periódicas, com as correspondentes modificações das regras de seleção da causa básica (72).

A introdução de uma nova revisão da Classificação Internacional de Doenças pode levar à quebra de comparabilidade das estatísticas de mortalidade baseadas na causa básica e, conseqüentemente, das tendências históricas de uma área geográfica. O grau de descontinuidade das estatísticas depende das mudanças que tenham ocorrido na nova revisão que passa a vigorar (74,76). Dessa forma, eventuais mudanças de tendências da mortalidade por determinadas causas devem ser cuidadosamente analisadas a fim de distinguir as variações reais daquelas mudanças ocorridas artificialmente pela introdução de nova revisão (74).

Nesse sentido, análises baseadas apenas em dados de causas básicas podem não reconhecer toda a importância de certas patologias, resultando em escolhas de políticas públicas não tão efetivas. Em um estudo realizado nos Estados Unidos observou-se, por exemplo, que as estatísticas de causas básicas capturaram aproximadamente um terço das mortes por diabetes identificadas a partir de estatísticas de causas múltiplas, dessa forma a prevenção do diabetes poderia não receber o financiamento que merecia se os formuladores de políticas estimassem a mortalidade com base apenas nos estudos de causa básica (77).

Por outro lado, a análise, o estudo ou mesmo uma simples tabulação dos vários agravos ou condições de saúde e suas complicações presentes no momento da morte, informadas na declaração de óbito, denominam-se estudos de “causas múltiplas de morte”. Pesquisas realizadas com esse olhar para além da causa básica da morte são importantes pelo fato de que

raramente um óbito é devido a uma só doença (78).

As causas múltiplas de morte são definidas como o conjunto de todas as causas - básica e associadas - mencionadas na DO. As causas associadas (não-básicas), por sua vez, são constituídas pelas causas consequenciais e as contribuintes (79,80).

As consequenciais são aquelas que sucedem a causa básica, ou seja, são todas as complicações ou consequências da causa básica. Estas são declaradas nas linhas da Parte I do atestado de óbito, acima da causa básica. Causas contribuintes são os outros estados patológicos que contribuíram para a morte, mas que não fazem parte da cadeia iniciada pela básica, e que, no atestado, são informadas na Parte II (78–80).

O estudo das causas múltiplas é relevante por possibilitar, por exemplo: i) conhecer e mensurar diagnósticos com pouca probabilidade de serem selecionados como causa básica; ii) conhecer a frequência total com que cada diagnóstico é citado; iii) comparar quantas vezes cada causa é apontada como básica e associada; e iv) levantar subsídios para analisar os efeitos das regras de seleção da causa básica (63,66).

Segundo o artigo de Elisabeth França e Lenice H. Ishitani, 2001(72), são propostos na literatura dois métodos de tabulação para a apresentação das causas múltiplas de morte. A listagem de todos os diagnósticos informados nas declarações de óbito e suas respectivas frequências é o primeiro deles. Neste tipo de apresentação, compara-se o total de vezes que cada causa é mencionada nas DO com o número de vezes que são selecionadas como causa básica de morte. A razão da frequência com que uma causa é mencionada dividida pela frequência com que é selecionada como causa básica de morte (razão menções/causa básica) é próxima a um para algumas doenças como neoplasias e para causas externas. Para outras doenças, essa razão é próxima ou maior que dois, demonstrando que para essas causas é importante a análise sob o enfoque das causas múltiplas de morte (71,72,81) O segundo método de tabulação apresenta as associações/interações das causas de morte, aspecto bastante relevante da análise de causas múltiplas, visto que, a morte muitas vezes pode ocorrer

devido à ação sinérgica de duas ou mais afecções e tal fato não pode ser avaliado pelas estatísticas por causa básica (72,82,83). A associação de causas pode ser visualizada de duas maneiras: verificando-se a associação entre causa básica e contributória; ou evidenciando-se para cada causa básica quais as consequências ou complicações mais frequentes (63,66).

A multicausalidade do processo de adoecimento e de morte é amplamente aceita, portanto, é necessário esclarecer que em mortalidade o termo “causa” tem o significado de “doença”, “síndrome”, “processo patológico” e até mesmo “diagnóstico” (78).

De acordo com o guia de referência da CID 11, todos os dados e detalhes devem ser mantidos na codificação de causa múltipla, uma vez que esse tipo de codificação tem como objetivo, justamente, permitir uma análise mais completa do que a alcançada pela codificação por causa básica. Desse modo, é relevante, por exemplo, a posição dos códigos individuais no sistema, pois essa deve refletir onde na DO as expressões diagnósticas correspondentes foram inseridas pelo médico que atestou o óbito (84).

Ainda segundo o guia da CID 11, os códigos para condições comuns, ou para condições consideradas sintomáticas ou menos informativas, não devem ser excluídos ou deixados de fora, pois podem ser de interesse especial na análise de complicações evitáveis e podem servir como marcadores da gravidade de outras condições relatadas na DO (84).

No Distrito Federal, de 2017 a 2021, segundo o SIM, ocorreram 109 (34,9%) óbitos que tiveram as hepatites virais como causa básica, sendo 76 por hepatite C, 19 por hepatite B e 14 por hepatite viral não especificada e o coeficiente de mortalidade da hepatite C variou entre 0,4 óbito por 100.000 habitantes, em 2017, e 0,7, em 2019; no entanto, no mesmo período, foram registrados 203 (65,1%) óbitos tendo as hepatites virais como causas associadas (16), desse modo, faz-se necessário verificar a acurácia dessa classificação, tendo em vista que, como citado anteriormente, o mal preenchimento da DO pode fazer com que a real causa básica não seja codificada, mesmo utilizando-se as regras de seleção (52).

Além disso, faz-se necessário também verificar a proporção de óbitos por cirrose descompensada e CHC relacionados ao HCV no DF. Visto que, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (4) cerca de 30% das mortes devido a hepatite viral C são atribuíveis a complicações da infecção crônica por HCV por cirrose descompensada e carcinoma hepatocelular. Por esse motivo, a OMS trabalha com um indicador de mortalidade relacionada ao HCV que inclui no cálculo do coeficiente, os óbitos por CHC e cirrose descompensada, além dos óbitos por HCV como causa básica (4).

2. JUSTIFICATIVA

Como descrito anteriormente, a causa básica é utilizada para calcular o coeficiente de mortalidade por hepatite C (86), indicador que serve para estimar o risco de morrer por essa doença e dimensionar a sua magnitude como problema de saúde pública (87). Esse indicador, no entanto, não reflete totalmente a contribuição da hepatite C na mortalidade da população, uma vez que essa doença é mencionada na DO como causa associada em uma grande proporção de óbitos em que a morte é atribuída a outras causas básicas.

Estudar as causas múltiplas de mortes dos pacientes com hepatite C permite identificar fatores associados às mortes, grupos que apresentam maior risco para o óbito e um conjunto de causas que pode aumentar a sua letalidade (88).

Tendo em vista que, no Distrito Federal, de 2017 a 2021, mais de 65,1% dos óbitos de pacientes com hepatites virais foram atribuídos a outras causas básicas (16), esse estudo justificou-se pela necessidade de ampliar o olhar para esse tema, de modo a levantar hipóteses que sirvam de subsídio para que outros estudos verifiquem se as causas básicas indicadas, de fato, correspondem à real causa básica do óbito, assim como identificar de que maneira os pacientes com hepatites virais estão morrendo, contribuindo assim para a ampliação do diagnóstico da morte, prevenção desse desfecho, organização dos serviços e maior qualidade para as estatísticas locais.

O presente estudo pôde, também, contribuir com informações a serem potencialmente utilizadas pelos revisores da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever os óbitos com menção da hepatite C na Declaração de Óbito, de residentes no Distrito Federal, ocorridos no período de 2006 a 2020.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever a qualidade do banco de dados, quanto à completude;
- Descrever as causas básicas dos óbitos que tiveram a hepatite C como causa associada;
- Descrever as causas associadas dos óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica;
- Descrever e analisar a série temporal dos óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica, assim como, dos óbitos por carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado não especificada, ou outros carcinomas especificados do fígado.
- Descrever o perfil sociodemográfico das pessoas que evoluíram a óbito com menção da hepatite C na Declaração de Óbito.
- Comparar, descritivamente, o perfil dos casos que evoluíram a óbito tendo a hepatite C como causa básica com o perfil dos casos que evoluíram a óbito tendo a hepatite C como causa associada.

4. MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico predominantemente descritivo, com níveis de análise individuado e ecológico, das mortes por hepatite viral C, no período de 2006 a 2020, compreendendo registros de óbitos de residentes no Distrito Federal.

4.2 População de estudo

Pessoas que foram a óbito entre 1º. de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2020 com menção de hepatite C na declaração de óbito e que residiam no Distrito Federal.

4.3 Critérios de inclusão

Para inclusão neste estudo foram definidos como óbitos por hepatite C aqueles que apresentavam os seguintes códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) em qualquer linha da DO: **B17.1** (hepatite aguda C) ou **B18.2** (hepatite viral crônica C).

No segundo momento, para o cálculo do coeficiente de mortalidade relacionada ao HCV, foram considerados, entre os óbitos com menção de hepatite C, os que tiveram como causa básica, C220 (carcinoma de células hepáticas), C229 (neoplasia maligna do fígado não especificada) ou C227 (outros carcinomas especificados do fígado).

4.4 Fonte dos dados

Foram utilizados dados secundários a partir de bancos oficiais, não nominais, do Sistema de Informações sobre Mortalidade disponíveis na base de dados da Gerência de Informação e Análise da Situação de Saúde (GIASS), gestor distrital do SIM. A base de dados foi acessada mediante assinatura e entrega do termo de responsabilidade e posterior autorização pelo diretor da Diretoria de Vigilância Epidemiológica da Subsecretaria de Vigilância em Saúde (DIVEP/SVS) do DF.

4.5 Variáveis de interesse

As variáveis de interesse foram: todas as causas de morte registradas nas linhas A, B, C, D e II da DO e a selecionada como causa básica, assim como, data do óbito, idade, sexo, raça/cor, estado civil, escolaridade, ocupação habitual, região administrativa de residência (Distrito), local de ocorrência do óbito, assistência médica durante a doença que ocasionou a morte e diagnóstico confirmado por necrópsia.

4.6 Manejo e análise dos dados

Os dados dos óbitos com menção de hepatite C, em qualquer linha da DO, do período de 2006 a 2020, foram extraídos da base da GIASS utilizando-se o *software TabWin*, versão 4.1.5, acrescido do módulo SQL (Structured Query Language). A partir disso, foram gerados dois arquivos no formato DBF, um, com todos os óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica e outro, com todos os óbitos que tiveram a hepatite C apenas como causa associada.

No segundo momento foi utilizado o *software TabWin* para realizar as tabulações por cada variável de estudo, a partir dos arquivos gerados em

DBF. Nessa etapa foi utilizado o filtro de UF de residência para selecionar apenas os óbitos de pessoas que residiam no DF.

A análise descritiva foi realizada utilizando-se o *software* Microsoft Excel, versão 2019, no qual foram construídos tabelas e gráficos com apresentação das frequências absolutas e relativas das variáveis qualitativas.

A variável idade foi organizada nas seguintes categorias: 20 – 29; 30 – 49; 50 – 69; ≥ 70 . A variável raça/cor foi categorizada em: branca, preta, amarela, parda ou em branco (para os campos não preenchidos); a variável estado civil em: solteiro, casado, viúvo, separado judicialmente, união consensual, ignorado ou em branco; e a variável escolaridade em: sem escolaridade, 1^a a 8^a série, ensino médio, superior incompleto, superior completo, ignorado ou em branco; a variável local de ocorrência em: hospital, outros estabelecimentos de saúde, domicílio, via pública ou outros; a variável assistência médica em: sim, não, ignorado ou em branco; a variável diagnóstico confirmado por necrópsia em: sim, não, ignorado ou em branco.

Foi testada a normalidade das distribuições para idades por meio do teste de hipóteses de Kolmogorov-Smirnov, no nível crítico de decisão a 5%, por meio do programa SPSS v25. Foi calculada a mediana e o Intervalo Interquartil (IIQ) para todas as distribuições de idades.

Foram comparados, descritivamente, e por meio de proporções simples, os perfis sociodemográficos e assistenciais dos casos que evoluíram a óbito tendo a hepatite C como causa básica e dos casos que evoluíram a óbito tendo a hepatite C como causa associada, quanto às variáveis selecionadas.

Foram calculados os coeficientes de mortalidade por hepatite C, e específicos por sexo e faixa etária, para cada ano do estudo. Para o cálculo do coeficiente geral foi utilizado o número total de óbitos por hepatite C (causa básica), dividido pelo número total da população residente no Distrito Federal na metade do ano, multiplicado por 100.000. Para o cálculo do coeficiente de mortalidade específico, por sexo ou por faixa etária, foi utilizado o número de óbitos por hepatite C de determinado sexo ou faixa etária, dividido pelo número de pessoas, do referido sexo ou faixa etária, residentes no Distrito

Federal na metade do ano, multiplicado por 100.000. Foram utilizadas as estimativas populacionais da Companhia de Planejamento do Distrito Federal (Codeplan).

Para a análise de tendência temporal foram realizadas a transformação logarítmica dos coeficientes de mortalidade e a regressão linear de Prais-Winsten, medindo assim, os valores de beta (b1) e os intervalos de confiança (b1 mínimo e b1 máximo) a 95% (IC95%). Após esta etapa, a Variação Percentual Anual (VPA) foi calculada pela fórmula: $[(-1+10b1)*100\%]$ com respectivos intervalos de confiança de 95% $[(-1+10b1\text{mínimo})*100\%; [(-1+10b1\text{máximo})*100\%]$. A tendência foi crescente quando VPA e IC 95% foram positivos; foi decrescente quando VPA e IC 95% foram negativos e; estacionária quando o VPA apresentou valores negativos ou positivos e o IC 95% incluiu o valor zero. Para verificar a autocorrelação foi aplicado o teste de Durbin-Watson. As análises de tendência temporal foram feitas por meio do programa Stata, versão 17, número de série: 301706385466.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (4) cerca de 30% das mortes devido a hepatite viral C são atribuíveis a complicações da infecção crônica por HCV por cirrose descompensada e carcinoma hepatocelular. Por esse motivo, a OMS trabalha com o indicador de mortalidade relacionada ao HCV e, portanto, inclui no cálculo do coeficiente, os óbitos por CHC e cirrose descompensada, além dos óbitos por HCV como causa básica (4). No atual trabalho, não foi registrado no SIM nenhum óbito por cirrose descompensada, portanto, para o cálculo do coeficiente de mortalidade relacionada ao HCV foram considerados os óbitos que tiveram como causa básica, além da própria hepatite C, o carcinoma de células hepáticas, a neoplasia maligna do fígado não especificada e outros carcinomas especificados do fígado, isso porque sabe-se que essas variações podem ocorrer por erro de preenchimento da DO e ou de codificação.

No que tange aos óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica, para a análise das causas consequenciais foram considerados todos os códigos da CID-10 citados nas linhas A, B, C e D da DO e para a análise das

causas contribuintes foram considerados todos os códigos citados na linha II da DO. Em ambas as situações foram excluídos os códigos B17.1 e B18.2, referentes as hepatites C aguda e crônica, respectivamente, visto que, estes já haviam sido selecionados como causas básicas.

Em relação aos óbitos que tiveram a hepatite C apenas como causa associada, para a análise das causas básicas de morte foram considerados todos os códigos da CID-10 selecionados como tal. Para a análise das causas contribuintes foram considerados todos os códigos da CID-10 citados na linha II da DO.

Em duas das tabelas construídas, os códigos citados foram agrupados por capítulos da CID-10. Nas demais tabelas de causas de morte foram agrupados apenas os códigos com descrições semelhantes.

4.7 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (FEPECS/SES/DF) - Parecer no 5.373.529, de 27 de abril de 2022 (Anexo 2).

Foi solicitada dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), uma vez que as informações foram coletadas em registros e documentos institucionais no âmbito de acesso permitido pela Subsecretaria de Vigilância à Saúde.

A pesquisa não ofereceu riscos diretos para os pacientes e não foi utilizado qualquer dado que prejudicasse o anonimato dos indivíduos. Os benefícios coletivos foram evidenciados na medida em que o estudo contribuiu para a produção de dados mais acurados sobre mortes por hepatite C.

5. RESULTADOS

5.1 Panorama geral da distribuição dos óbitos

Entre 2006 e 2020, foram registrados no SIM 487 óbitos com menção de hepatite C, em qualquer linha da DO, entre pessoas residentes no DF. Dos 487 óbitos, 229 (47,0%) tiveram a hepatite C como causa básica e 258 (53,0%) tiveram a hepatite C apenas como causa associada.

As DO analisadas, de modo geral, apresentaram uma boa completitude, a exemplo das variáveis “raça/cor”, “estado civil” e “escolaridade” que apresentaram 99%, 97,5%, 92,2% de completitude respectivamente. Por outro lado, algumas poucas variáveis chamam a atenção pelo baixo percentual de preenchimento como “tempo entre início da doença e a morte” e “CEP de residência” que apresentaram 0,6% e 10,5% de completitude, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição das Declarações de Óbito com menção de hepatite C segundo a completitude por variável. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Variável	Hepatite C como menção (487)					
	Ignorado		Em branco		Completitude	
	N	%	N	%	N	%
Bairro de residência	0	0	1	0,2	486	99,8
Data do atestado	0	0	1	0,2	486	99,8
Hora do óbito	0	0	4	0,8	483	99,2
Raça/cor	0	0	5	1	482	99,0
Estado civil	9	1,8	3	0,6	475	97,5
Bairro de ocorrência	0	0	12	2,5	475	97,5
Escolaridade	28	5,7	10	2,1	449	92,2
Ocupação	4	0,8	58	11,9	425	87,3
Necrópsia	2	0,4	139	28,5	346	71,0
Assistência médica	3	0,6	149	30,6	335	68,8
Parte II da DO	0	0	172	35,3	315	64,7
CEP de residência	0	0	436	89,5	51	10,5
Tempo entre início da doença e a morte	0	0	484	99,4	3	0,6

Fonte: SIM

Do total de óbitos analisados, 458 (94%) foram referentes à hepatite C crônica e 29 (6%) à hepatite C aguda. A razão entre frequência de menções e frequência de causa básica da hepatite C crônica e aguda foram de 2,1 e 2,2, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição das Declarações de Óbito com menção de hepatite C segundo a frequência de menção e a frequência de seleção como causa básica. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Hepatite C como menção (487)				
Descrição	Código da CID-10	Frequência como menção	Frequência como causa básica	Razão menções/ causa básica
Hepatite viral crônica C	B182	458	216	2,1
Hepatite aguda C	B171	29	13	2,2

Fonte: SIM

O número de códigos da CID-10 nos atestados de óbitos variou entre dois e 12, sendo o registro de quatro códigos o mais frequente (N=156, %= 32) (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição das Declarações de Óbito com menção de hepatite C segundo número de códigos da CID-10 por declaração de óbito. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Hepatite C como menção (487)		
Nº de códigos por DO	N	%
2	11	2,3
3	61	12,5
4	156	32,0
5	118	24,2
6	106	21,8
7	20	4,1
8	11	2,3
9	3	0,6
12	1	0,2
Total Geral	487	100,0

Fonte: SIM

5.2 Hepatite C como causa básica

Ao analisar-se os 229 óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica observou-se que o capítulo da CID-10 que apresentou o maior número de menções de causas associadas foi o XI, das doenças do aparelho digestivo, com 334 menções (40,4%) (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição das menções de causas associadas por capítulos da CID10 nas Declarações de Óbito com Hepatite C como causa básica de morte. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Hepatite C como causa básica de morte (229)		
Causas associadas de morte (CID 10)	N	%
Capítulo I (Algumas doenças infecciosas e parasitárias) - A00 a B99	82	9,9
Capítulo II (Neoplasias) - C00 a D48	19	2,3
Capítulo III (Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários) - D50 a D89	13	1,6
Capítulo IV (Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas) - E00 a E90	37	4,5
Capítulo V (Transtornos mentais e comportamentais) - F00 a F99	21	2,5
Capítulo VI (Doenças do sistema nervoso) - G00 a G99	4	0,5
Capítulo IX (Doenças do aparelho circulatório) - I00 a I99	67	8,1
Capítulo X (Doenças do aparelho respiratório) - J00 a J99	77	9,3
Capítulo XI (Doenças do aparelho digestivo) - K00 a K93	334	40,4
Capítulo XII (Doenças da pele e do tecido subcutâneo) - L00 a L99	3	0,4
Capítulo XIII (Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo) - M00 a M99	2	0,2
Capítulo XIV (Doenças do aparelho geniturinário) - N00 a N99	49	5,9
Capítulo XVII (Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas) - Q00 a Q99	2	0,2
Capítulo XVIII (Sintomas, sinais e achados anormais, não classificados em outra parte) - R00 a R99	100	12,1
Capítulo XIX (Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas) - S00 a T98	4	0,5
Capítulo XX (Causas externas de morbidade e de mortalidade) - V01 a Y98	13	1,6
Total	827	100,0

Fonte: SIM

Nas 229 DO em que a hepatite C é registrada como causa básica, houve a menção de 666 causas consequenciais. Analisando-se tais menções, observou-se que as mais frequentes foram “outras formas de cirrose hepática e as não especificadas” (K746), “septicemia” (A418 + A419) e “insuficiência hepática aguda, crônica ou sem outras especificações” (K720 + K721 + K729),

com 142 (21,3%), 73 (11,0%) e 60 (9,0%) menções, respectivamente. A tabela 5 detalha as 20 causas consequenciais mais frequentes.

Tabela 5. Distribuição das vinte causas consequenciais mais frequentes, conforme a CID 10 nas Declarações de Óbito com Hepatite C como causa básica de morte. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Hepatite C como causa básica de morte (229)			
Descrição	Código da CID-10	N	%
Outras formas de cirrose hepática e as não especificadas	K746	142	21,3
Septicemia	A419 + A418	73	11,0
Insuficiência hepática aguda ou crônica ou sem outras especificações	K720 + K721 + K729 R570 + R571 + R578 +	60	9,0
Choque cardiogênico ou hipovolêmico ou não especificado	R579	42	6,3
Hematêmese	K920	37	5,6
Outros sintomas e sinais gerais especificados	R688	33	5,0
Pneumonias bacterianas ou não especificadas	J158 + J159 + J189	30	4,5
Insuficiência renal aguda, crônica ou não especificada	N179 + N189 + N19	24	3,6
Varizes esofagianas	I850 + I859	23	3,5
Insuficiência respiratória aguda ou não especificada	J960 + J969	19	2,9
Síndrome hepatorenal	K767	15	2,3
Peritonite aguda ou sem outras especificações	K650 + K659	13	2,0
Hemorragia gastrointestinal, sem outra especificação	K922	13	2,0
Doença hepática, sem outra especificação	K769	8	1,2
Pneumonite devida a alimento ou vômito	J690	7	1,1
Hipertensão portal	K766	7	1,1
Ascite	R18X	7	1,1
Reação anormal em paciente ou complicação tardia, causadas por intervenção cirúrgica	Y830 + Y839	7	1,1
Acidose	E872	5	0,8
Insuficiência cardíaca não especificada	I509	5	0,8
Outras causas	*	96	14,4
Total	*	666	100,0

Fonte: SIM

*Diversos códigos da CID-10.

Dentre as causas contribuintes mencionadas nos atestados de óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica, as mais frequentes foram “Diabetes mellitus não-insulino-dependente ou não especificado” (E112 + E119 + E142 + E148 + E149), “Insuficiência renal aguda, crônica ou não especificada” (N179 + N189 + N19) e “hipertensão essencial (primária)” (I10), com 21 (10,3%), 21 (10,3%) e 18 (8,9%) menções, respectivamente. A tabela

6 detalha as 20 causas contribuintes mais frequentes. Vale ressaltar que a hepatite C crônica (B182) foi mencionada na parte II em 42 (20,7%) atestados de óbito. Dessas 42 DO, em 21 delas na última linha preenchida da parte I do atestado estava descrito o código K746 (Outras formas de cirrose hepática e as não especificadas), nas demais DO na última linha preenchida da parte I do atestado foram descritos os seguintes códigos: J690 (Pneumonite devida a alimento ou vômito), duas DO; K750 (Abscesso hepático), uma DO; J180 (Broncopneumonia não especificada), uma DO; R571 (Choque hipovolêmico), uma DO; K920 (Hematêmese), três DO; K721 (Insuficiência hepática crônica), uma DO; K729 (Insuficiência hepática, sem outras especificações), duas DO; K729/Y830 (Insuficiência hepática, sem outras especificações/ Reação anormal em paciente ou complicação tardia, causadas por intervenção cirúrgica com transplante de todo o órgão, sem menção de acidente durante a intervenção), uma DO; R99 (Outras causas mal definidas e as não especificadas de mortalidade), duas DO; K746/C220 (Outras formas de cirrose hepática e as não especificadas/ Carcinoma de células hepáticas), uma DO; J984 (Outros transtornos pulmonares), uma DO e J189 (Pneumonia não especificada), cinco DO.

Tabela 6. Distribuição das vinte causas contribuintes mais frequentes segundo CID 10 nas Declarações de Óbito com Hepatite C como causa básica de morte. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Hepatite C como causa básica de morte (229)			
Descrição	Código da CID-10	N	%
Diabetes mellitus não-insulino-dependente ou não especificado	E112 + E119 + E142 + E148 + E149	21	13,0
Insuficiência renal aguda ou crônica ou não especificada	N179 + N189 + N19	21	13,0
Hipertensão essencial (primária)	I10	18	11,2
Transtornos mentais e comportamentais - síndrome de dependência	F102 + F109 + F142+ F172	17	10,6
Outras formas de cirrose hepática e as não especificadas	K746	11	6,8
Carcinoma de células hepáticas ou Neoplasia maligna do fígado, não especificada	C220 + C229	8	5,0
Insuficiência hepática, sem outras especificações	K729	6	3,7
Pneumonia não especificada	J189	4	2,5
Doença hepática, sem outra especificação	K769	4	2,5
Reação anormal em paciente ou complicação tardia, causadas por intervenção cirúrgica	Y830 + Y832	3	1,9
Doença de Chagas (crônica) com comprometimento cardíaco ou do aparelho digestivo	B572 + B573	2	1,2
Coagulação intravascular disseminada [síndrome de desfibrinação]	D65	2	1,2
Desnutrição proteico-calórica	E43X + E46X	2	1,2
'Flutter' e fibrilação atrial	I48X	2	1,2
Insuficiência respiratória não especificada	J969	2	1,2
Cirrose hepática alcoólica	K703	2	1,2
Síndrome hepatorenal	K767	2	1,2
Hematêmese	K920	2	1,2
Septicemia não especificada	A419	1	0,6
Sífilis não especificada	A539	1	0,6
Outras causas	*	30	18,6
Total	*	161	100,0

Fonte: SIM

*Diversos códigos da CID-10.

5.3 Hepatite C como causa associada

Na análise dos 258 óbitos que tiveram a hepatite C como causa associada observou-se que os capítulos da CID-10 que apresentaram o maior número de causas básicas foi o capítulo II, das neoplasias, seguido do

capítulo I, das doenças infecciosas e parasitárias, com 105 (40,7%) e 59 (22,9%) diagnósticos, respectivamente (Tabela 7).

Tabela 7. Distribuição das Declarações de Óbito de Hepatite C como causa associada de morte segundo causas básicas registradas, conforme capítulos da CID 10. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Hepatite C como causa associada de morte (258)		
Causas básicas de morte (CID 10)	N	%
Capítulo I (Algumas doenças infecciosas e parasitárias) - A00 a B99	59	22,9
Capítulo II (Neoplasias) - C00 a D48	105	40,7
Capítulo III (Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários) - D50 a D89	3	1,2
Capítulo IV (Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas) - E00 a E90	8	3,1
Capítulo VI (Doenças do sistema nervoso) - G00 a G99	3	1,2
Capítulo IX (Doenças do aparelho circulatório) - I00 a I99	26	10,1
Capítulo X (Doenças do aparelho respiratório) - J00 a J99	11	4,3
Capítulo XI (Doenças do aparelho digestivo) - K00 a K93	29	11,2
Capítulo XIII (Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo) - M00 a M99	2	0,8
Capítulo XIV (Doenças do aparelho geniturinário) - N00 a N99	6	2,3
Capítulo XVII (Malformações congênicas, deformidades e anomalias cromossômicas) - Q00 a Q99	1	0,4
Capítulo XX (Causas externas de morbidade e de mortalidade) - V01 a Y98	5	1,9
Total	258	100,0

Fonte: SIM

As causas básicas mais frequentemente selecionadas pelo SCB foram “carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não especificada” (C220 + C229), “doença pelo HIV resultando em outras infecções” (B200 + B203 + B207 + B227 + B238) e “cirrose hepática alcoólica” (K703), com 84 (32,6%), 50 (19,4%) e 20 (7,8%) menções, respectivamente. O detalhamento das 20 causas básicas mais frequentemente selecionadas está apresentado na Tabela 8.

Tabela 8. Distribuição das Declarações de Óbito de Hepatite C como causa associada de morte segundo as vinte causas básicas mais frequentes, selecionadas pelo SCB, por CID 10. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Hepatite C como causa associada de morte (258)			
Descrição	Código da CID-10	N	%
Carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não especificada	C220 + C229	84	32,6
Doença pelo HIV resultando em outras infecções	B200 + B203 + B207 + B227 + B238	50	19,4
Cirrose hepática alcoólica	K703	20	7,8
Diabetes mellitus	E101 + E107 + E112 + E115 + E142 + E145 + E149	8	3,1
Doença renal hipertensiva com insuficiência renal	I120	5	1,9
Insuficiência renal crônica ou não especificada	N189 + N19	5	1,9
Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico	I64	4	1,6
Doença pulmonar obstrutiva crônica	J440 + J449	4	1,6
Infecção por coronavírus de localização não especificada	B342	3	1,2
Hemorragia intracerebral não especificada	I619	3	1,2
Outras quedas no mesmo nível	W185 + W189	3	1,2
Doença de Chagas (crônica) com comprometimento do aparelho digestivo	B573	2	0,8
Neoplasia maligna do reto	C20	2	0,8
Neoplasia maligna do pâncreas, não especificado	C259	2	0,8
Neoplasia maligna da mama, não especificada	C509	2	0,8
Linfoma não-Hodgkin de tipo não especificado	C859	2	0,8
Anemia falciforme sem crise	D571	2	0,8
Infarto agudo do miocárdio não especificado	I219	2	0,8
Insuficiência cardíaca congestiva ou não especificada	I500 + I509	2	0,8
Insuficiência hepática alcoólica	K704	2	0,8
Outras causas	*	51	19,8
Total	*	258	100,0

Fonte: SIM

*Diversos códigos da CID-10.

As causas contribuintes mais comumente mencionadas nos atestados de óbitos que tiveram a hepatite C como causa associada foram “hepatite C aguda ou crônica” (B171 + B182), “doença pelo HIV resultando em outras infecções virais” (B203 + B24) e “transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool ou outras drogas” (F101 + F102 + F142 + F172 + F179 + F197), com 151 (41,3%), 24 (6,6%) e 24 (6,6%) menções,

respectivamente. A tabela 9 detalha as 20 causas contribuintes mais frequentes.

Tabela 9. Distribuição das Declarações de Óbito de Hepatite C como causa associada de morte segundo as vinte causas contribuintes mais frequentes, por CID 10. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Hepatite C como causa associada de morte (258)			
Descrição	Código da CID-10	N	%
Hepatite C aguda ou crônica	B171 + B182	151	41,3
Doença pelo HIV resultando em outras infecções virais	B203 + B24	24	6,6
Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool ou outras drogas	F101 + F102 + F142 + F172 + F179 + F197	24	6,6
Hipertensão essencial (primária)	I10	23	6,3
Outras formas de cirrose hepática e as não especificadas	K746	18	4,9
Insuficiência renal aguda, crônica ou não especificada	N179 + N189 + N19	18	4,9
Diabetes mellitus	E109 + E119 + E141 + E142 + E149	17	4,6
Insuficiência cardíaca congestiva ou não especificada	I500 + I509	5	1,4
Cirrose hepática alcoólica	K703	5	1,4
Hepatite crônica viral B sem agente Delta	B181	4	1,1
Carcinoma de células hepáticas + Neoplasia maligna do fígado, não especificada	C220 + C229	4	1,1
Doença pulmonar obstrutiva crônica não especificada	J449	4	1,1
Insuficiência hepática crônica ou sem outras especificações	K721 + K729	4	1,1
Desnutrição proteico-calórica não especificada	E46	3	0,8
Tuberculose pulmonar, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica	A162	2	0,5
Infecção por coronavírus de localização não especificada	B342	2	0,5
Retrovírus, como causa de doenças classificadas em outros capítulos	B973	2	0,5
Deficiência hereditária do fator VIII	D66X	2	0,5
Obesidade não especificada	E669	2	0,5
Infarto agudo do miocárdio não especificado	I219	2	0,5
Outras causas	*	50	13,7
Total	*	366	100,0

Fonte: SIM

*Diversos códigos da CID-10.

5.4 Indicadores de mortalidade, descrição e análise da série temporal

Para as mortes que tiveram a hepatite C como causa básica, observou-se que o ano com maior número de registros foi 2006 com 23 (10%) óbitos; e 2007 foi o ano que registrou o menor número com nove (3,9%) óbitos. Para o sexo masculino o ano que registrou o maior número foi 2006 com 18 (12,3%) óbitos. Para o sexo feminino o maior número de mortes foi registrado em 2007, 2010, 2012, 2016 e 2019, com sete óbitos em cada. Na faixa etária de 20 a 29 anos foram registrados óbitos apenas em 2010, 2011 e 2012, com uma morte em cada ano. A faixa etária com maior número de óbitos foi a de 50-59 anos, com 140 (61,0%) dos 229 registros (Tabela 10).

Tabela 10. Distribuição dos óbitos por Hepatite C como causa básica de morte segundo ano de registro, sexo e faixas etárias. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Ano	Geral		Sexo masculino		Sexo feminino		20-29 anos		30-49 anos		50-69 anos		≥ 70 anos	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
2006	23	10,0	18	12,3	5	6,0	0	0	6	14,3	13	9,3	4	9,1
2007	9	3,9	2	1,4	7	8,4	0	0	1	2,4	4	2,9	4	9,1
2008	17	7,4	11	7,5	6	7,2	0	0	3	7,1	7	5,0	7	15,9
2009	14	6,1	10	6,8	4	4,8	0	0	3	7,1	10	7,1	1	2,3
2010	11	4,8	4	2,7	7	8,4	1	33,3	3	7,1	5	3,6	2	4,5
2011	19	8,3	14	9,6	5	6,0	1	33,3	5	11,9	10	7,1	3	6,8
2012	19	8,3	12	8,2	7	8,4	1	33,3	2	4,8	14	10,0	2	4,5
2013	20	8,7	14	9,6	6	7,2	0	0	6	14,3	12	8,6	2	4,5
2014	12	5,2	7	4,8	5	6,0	0	0	2	4,8	10	7,1	0	0,0
2015	10	4,4	6	4,1	4	4,8	0	0	2	4,8	7	5,0	1	2,3
2016	16	7,0	9	6,2	7	8,4	0	0	2	4,8	12	8,6	2	4,5
2017	11	4,8	6	4,1	5	6,0	0	0	4	9,5	3	2,1	4	9,1
2018	14	6,1	9	6,2	5	6,0	0	0	1	2,4	7	5,0	6	13,6
2019	20	8,7	13	8,9	7	8,4	0	0	2	4,8	13	9,3	5	11,4
2020	14	6,1	11	7,5	3	3,6	0	0	0	0,0	13	9,3	1	2,3
Total	229	100,0	146	100,0	83	100,0	3	100	42	100,0	140	100,0	44	100,0

Fonte: SIM

O maior coeficiente de mortalidade da hepatite C como causa básica foi 1,0 óbito por 100.000 habitantes registrado em 2006 e o menor foi 0,4 óbito por 100.000 habitantes registrado em 2007, 2010, 2014, 2015 e 2017. O maior

coeficiente de mortalidade para o sexo masculino foi 1,6 óbito por 100.000 habitantes em 2006 e o menor 0,2 óbito por 100.000 habitantes em 2007. O maior coeficiente de mortalidade para o sexo feminino foi 0,6 óbito por 100.000 habitantes em 2007 e o menor foi 0,2 óbito por 100.000 habitantes em 2020 (Figura 1).

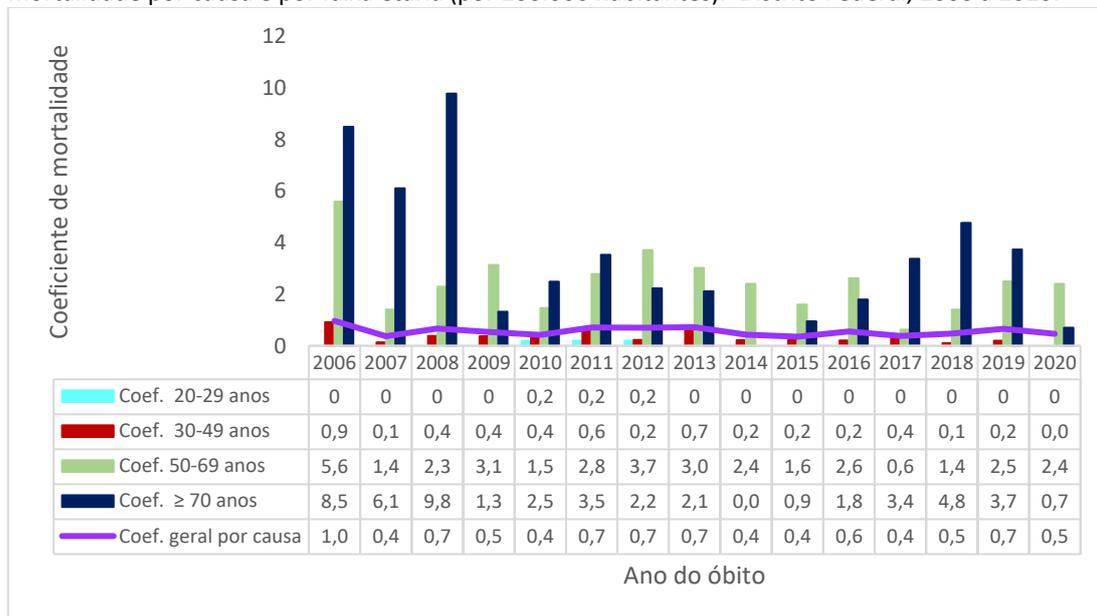
Figura 1. Distribuição dos óbitos por Hepatite C como causa básica de morte segundo coeficiente de mortalidade por causa e por sexo (por 100.000 habitantes). Distrito Federal, 2006 a 2020.



Fonte: SIM

Os mais elevados coeficientes de mortalidade foram encontrados nas faixas etárias a partir de 50 anos. Na faixa etária de 50 a 69 anos o maior coeficiente de mortalidade foi 5,6 óbitos por 100.000 habitantes em 2006 e o menor 0,6 óbito por 100.000 habitantes em 2017. Na faixa etária de 70 anos ou mais o maior coeficiente de mortalidade foi 9,8 óbitos por 100.000 habitantes em 2008 e o menor foi 0,7 óbito por 100.000 habitantes em 2020 (Figura 2).

Figura 2. Distribuição dos óbitos por Hepatite C como causa básica de morte segundo coeficiente de mortalidade por causa e por faixa etária (por 100.000 habitantes). Distrito Federal, 2006 a 2020.



Fonte: SIM

Quando foram analisados os óbitos por hepatite C conjuntamente com carcinoma de células hepáticas (CID 10 – C220), neoplasia maligna do fígado, não especificada (CID 10 – C229) e outros carcinomas especificados do fígado (CID 10 – C227) como causa básica, houve 314 registros no período e o maior coeficiente de mortalidade por causa foi 1,1 óbito por 100.000 habitantes em 2006 e o menor foi 0,5 óbito por 100.000 habitantes em 2007 (Tabela 11).

O coeficiente de mortalidade no sexo masculino apresentou variação de 1,8 óbito por 100.000 habitantes em 2006 e 0,3 óbito por 100.000 habitantes em 2007. O maior coeficiente de mortalidade no sexo feminino foi 0,6 óbito por 100.000 habitantes em 2007, 2008, 2010, 2011, 2012 e 2019 e o menor foi 0,3 óbito por 100.000 habitantes em 2020 (Tabela 11).

Na faixa etária de 50 a 69 anos o coeficiente de mortalidade variou entre 5,6 óbitos por 100.000 habitantes em 2006 e 1,8 óbito por 100.000 habitantes em 2007. Na faixa etária de 70 anos ou mais o maior coeficiente de mortalidade foi 12,7 óbitos por 100.000 habitantes em 2006 e o menor 1,3 óbito por 100.000 habitantes em 2009 (Tabela 11).

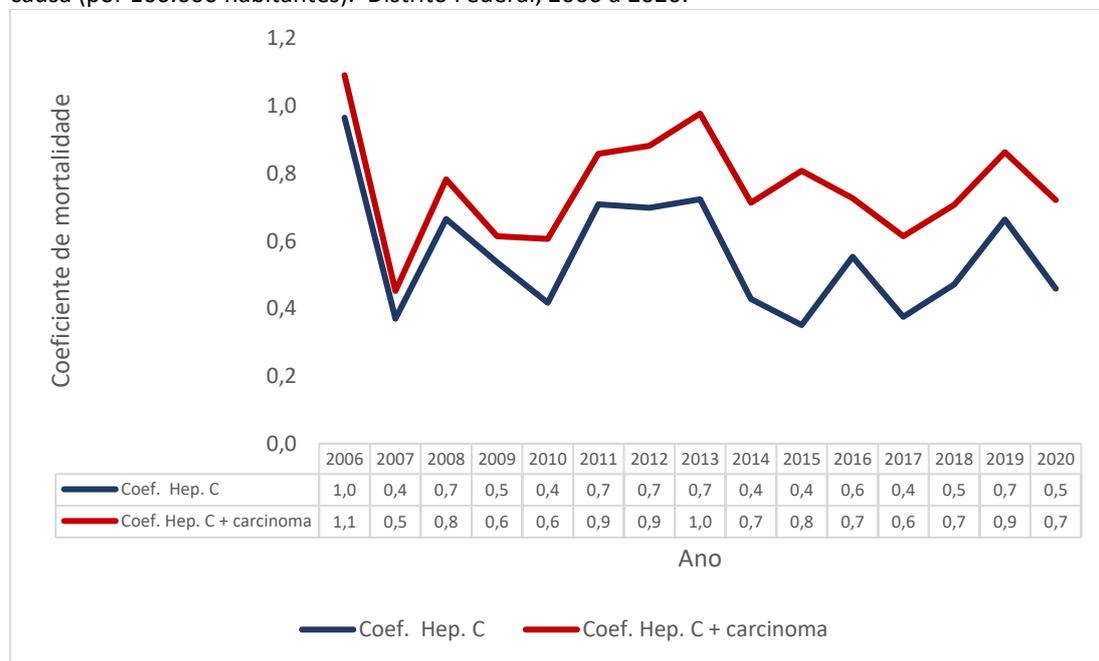
Tabela 11. Distribuição dos óbitos por Hepatite C como causa básica ou carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não especificada, ou outros carcinomas especificados do fígado, segundo ano de registro, coeficientes de mortalidade por causa e coeficiente de mortalidade por sexo e faixa etária. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Ano	Geral		Sexo masculino		Sexo feminino		20-29 anos		30-49 anos		50-69 anos		≥ 70 anos	
	N	Coef.	N	Coef.	N	Coef.	N	Coef.	N	Coef.	N	Coef.	N	Coef.
2006	26	1,1	20	1,8	6	0,5	1	0,2	6	0,9	13	5,6	6	12,7
2007	11	0,5	4	0,3	7	0,6	0	0	2	0,3	5	1,8	4	6,1
2008	20	0,8	12	1	8	0,6	0	0	3	0,4	9	2,9	8	11,2
2009	16	0,6	11	0,9	5	0,4	0	0	3	0,4	12	3,8	1	1,3
2010	16	0,6	8	0,6	8	0,6	1	0,2	3	0,4	8	2,3	4	5
2011	23	0,9	15	1,2	8	0,6	1	0,2	6	0,7	11	3,1	5	5,9
2012	24	0,9	16	1,2	8	0,6	1	0,2	3	0,3	17	4,5	3	3,3
2013	27	1	20	1,5	7	0,5	0	0	7	0,8	15	3,8	5	5,3
2014	20	0,7	12	0,9	8	0,5	0	0	2	0,2	16	3,8	2	2
2015	23	0,8	16	1,2	7	0,5	0	0	4	0,4	14	3,2	5	4,7
2016	21	0,7	14	1	7	0,5	0	0	2	0,2	17	3,7	2	1,8
2017	18	0,6	12	0,9	6	0,4	0	0	4	0,4	9	1,9	5	4,2
2018	21	0,7	15	1,1	6	0,4	0	0	1	0,1	12	2,4	8	6,4
2019	26	0,9	17	1,2	9	0,6	0	0	2	0,2	17	3,3	7	5,2
2020	22	0,7	18	1,2	4	0,3	0	0	0	0	19	3,5	3	2,1
Total	314	*	210	*	104	*	4	*	48	*	194	*	68	*

Fonte: SIM

Quando comparadas as diferenças brutas entre os coeficientes de mortalidade dos óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica com os coeficientes de mortalidade dos óbitos por Hepatite C como causa básica ou carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não especificada, ou outros carcinomas especificados do fígado observou-se que a diferença entre estes últimos indicadores e os primeiros variou entre 0,1 óbito por 100.000 habitantes (em 2006, 2007, 2008, 2009 e 2011) e 0,4 óbito por 100.000 habitantes (em 2015) (Figura 3).

Figura 3. Distribuição dos óbitos por Hepatite C como causa básica e dos óbitos por Hepatite C como causa básica ou carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não especificada, ou outros carcinomas especificados do fígado, segundo ano de registro e coeficientes de mortalidade por causa (por 100.000 habitantes). Distrito Federal, 2006 a 2020.



Fonte: SIM

As taxas globais de mortalidade por hepatite C como causa básica, para o sexo masculino e para as faixas etárias de 50 a 69 anos e 70 anos ou mais, apresentaram tendências estacionárias evidenciadas pelas taxas de incremento anuais. As tendências para o sexo feminino e para a faixa etária de 30 a 49 anos foram decrescentes. Para as taxas de mortalidade por hepatite C + carcinoma as tendências apresentaram-se da mesma maneira (Tabela 12).

Tabela 12. Taxa anual de incremento da mortalidade global e por subgrupos por Hepatite C como causa básica e da mortalidade por Hepatite C como causa básica ou carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não especificada, ou outros carcinomas especificados do fígado. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Variável	Taxa de incremento	IC 95%	Tendência
Mortalidade por hepatite C	-4,18	(-10,89 a 3,04)	Estacionária
Mortalidade por hepatite C no sexo masculino	1,67	(-9,62 a 14,37)	Estacionária
Mortalidade por hepatite C no sexo feminino	-6,24	(-10,05 a -2,27)	Decrescente
Mortalidade por hepatite C na faixa etária de 30 a 49 anos	-13,18	(-23,14 a -1,94)	Decrescente
Mortalidade por hepatite C na faixa etária de 50 a 69 anos	-8,58	(-20,09 a 4,59)	Estacionária
Mortalidade por hepatite C na faixa etária de 70 anos ou mais	-18,9	(-35,81 a 2,46)	Estacionária
Mortalidade por hepatite C + carcinoma	0,21	(-5,36 a 6,11)	Estacionária
Mortalidade por hepatite C + carcinoma no sexo masculino	7,92	(-0,23 a 16,73)	Estacionária
Mortalidade por hepatite C + carcinoma no sexo feminino	-4,95	(-8,24 a -1,54)	Decrescente
Mortalidade por hepatite C + carcinoma na faixa etária de 30 a 49 anos	-17,13	(-25,14 a -8,27)	Decrescente
Mortalidade por hepatite C + carcinoma na faixa etária de 50 a 69 anos	-1,36	(-9,35 a 7,33)	Estacionária
Mortalidade por hepatite C + carcinoma na faixa etária de 70 anos ou mais	-10,75	(-22,87 a 3,28)	Estacionária

Fonte: SIM.

5.5 Perfil sociodemográfico e assistencial dos casos

Ao analisar-se o perfil sociodemográfico dos pacientes que foram a óbito, destaca-se que a faixa etária de 50 a 69 anos foi a mais frequente tanto nos óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica (N=140 (61,1%)), quanto nos que tiveram a hepatite C como causa associada (N=138 (53,5%)), no entanto esse percentual é levemente maior no primeiro grupo, com uma diferença bruta de 7,6 pontos percentuais (Tabela 13).

Em relação à variável idade, entre os óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica a mediana foi de 58 anos, o IIQ 51-67 anos, o mínimo 22 anos e o máximo 96 anos; no sexo masculino a mediana foi de 56 anos, o IIQ 49-62 anos, o mínimo 29 anos e o máximo 96 anos; no sexo feminino a mediana foi 65 anos, o IIQ 58-73 anos, o mínimo 22 anos e o máximo 92 anos. Entre os óbitos que tiveram a hepatite C como causa associada a mediana foi 56 anos, o IIQ 48-66 anos, o mínimo 26 anos e o máximo 90 anos; no sexo masculino a mediana foi 55 anos, o IIQ 47-62 anos, o mínimo 26 anos e o máximo 88 anos; e no sexo feminino a mediana foi 63 anos, o IIQ 52-73 anos, o mínimo 27 anos e o máximo 90 anos (Dados não tabelados).

Em relação à variável sexo, o masculino predominou tanto nos óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica, quanto nos que tiveram a hepatite C como causa associada, porém neste último esse percentual foi 8,3 pontos percentuais maior do que nos óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica. A raça/cor branca predominou em ambos os grupos, sendo 0,8 ponto percentual maior no grupo de óbitos que tiveram a hepatite C como causa associada. Em relação a variável estado civil, o casado apresentou maior frequência (39,3%) entre os óbitos por hepatite C como causa básica e entre os óbitos que tiveram a hepatite C como causa associada mais frequentemente foi citado o estado civil solteiro (36,8%). Em relação à escolaridade, o superior incompleto foi mais frequente em ambos os grupos com 29,7% entre os óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica e 28,3% entre os óbitos que tiveram a hepatite C como causa associada. Vale

destacar que os campos das variáveis raça/cor, estado civil e escolaridade foram deixados em branco em algumas DO (Tabela 13).

Tabela 13. Distribuição dos pacientes que evoluíram a óbito com hepatite C, como causa básica de morte ou causa associada, segundo variáveis sociodemográficas Distrito Federal, 2006 a 2020.

VARIÁVEL	Hepatite C causa básica (229)		Hepatite C causa associada (258)	
	N	%	N	%
Faixa etária				
20-29 anos	3	1,3	5	1,9
30-49 anos	42	18,3	71	27,5
50-69 anos	140	61,1	138	53,5
≥ 70 anos	44	19,2	44	17,1
Sexo				
Masculino	146	63,8	186	72,1
Feminino	83	36,2	72	27,9
Raça/cor				
Branca	118	51,5	135	52,3
Preta	18	7,9	23	8,9
Amarela	1	0,4	1	0,4
Parda	89	38,9	97	37,6
Em branco	3	1,3	2	0,8
Estado civil				
Solteiro	66	28,8	95	36,8
Casado	90	39,3	72	27,9
Viúvo	24	10,5	26	10,1
Separado judicialmente	41	17,9	50	19,4
União consensual	2	0,9	9	3,5
Ignorado	5	2,2	4	1,6
Em branco	1	0,4	2	0,8
Escolaridade				
Sem escolaridade	2	0,9	0	0,0
1ª a 8ª série	47	20,5	60	23,3
Ensino médio	45	19,7	66	25,6
Superior incompleto	68	29,7	73	28,3
Superior completo	47	20,5	41	15,9
Ignorado	12	5,2	16	6,2
Em branco	8	3,5	2	0,8

Fonte: SIM

Nos dois grupos, a maioria dos óbitos ocorreu em hospital, recebeu assistência médica durante a doença que ocasionou a morte e não teve o diagnóstico confirmado por necrópsia. Vale ressaltar o alto percentual de registros em branco observado tanto na variável “assistência médica”, quanto na variável “diagnóstico confirmado por necrópsia”, alcançando 31,8% para esta última no grupo de óbitos que tiveram a hepatite C como causa associada (Tabela 14).

Tabela 14. Distribuição dos pacientes que evoluíram a óbito com hepatite C, como causa básica de morte ou causa associada, segundo perfil assistencial. Distrito Federal, 2006 a 2020.

VARIÁVEL	Hepatite C causa básica (229)		Hepatite C causa associada (258)	
	N	%	N	%
Local de ocorrência				
Hospital	214	93,4	241	93,4
Outros estab. de saúde	8	3,5	4	1,6
Domicílio	7	3,1	11	4,3
Via pública	0	0	1	0,4
Outros	0	0	1	0,4
Assistência médica				
Sim	157	68,6	171	66,3
Não	1	0,4	6	2,3
Ignorado	1	0,4	2	0,8
Em branco	70	30,6	79	30,6
Diagnóstico confirmado por necrópsia				
Sim	7	3,1	8	3,1
Não	164	71,6	167	64,7
Ignorado	1	0,4	1	0,4
Em branco	57	24,9	82	31,8

Fonte: SIM

Em relação ao local de residência, em ambos os grupos a região de saúde que registrou maior percentual de óbitos foi a região sudoeste com 28,8% e 29,1%, no grupo de óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica e no grupo de óbitos que tiveram a hepatite C como causa associada, respectivamente. Da mesma forma, em ambos os grupos, a região administrativa com maior percentual foi o plano piloto com 16,2% e 13,6%, no grupo de óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica e no grupo de

óbitos que tiveram a hepatite C como causa associada, respectivamente (Tabela 15).

Tabela 15. Distribuição dos pacientes que evoluíram a óbito com hepatite C, como causa básica de morte ou causa associada, segundo local de residência. Distrito Federal, 2006 a 2020.

RA de residência	Hepatite C causa básica (229)		Hepatite C causa associada (258)	
	N	%	N	%
Região Central	58	25,3	55	21,3
Cruzeiro	9	3,9	9	3,5
Lago Norte	5	2,2	4	1,6
Plano Piloto	37	16,2	35	13,6
Sudoeste/Octogonal	3	1,3	2	0,8
Varjão	0	0,0	0	0,0
Lago Sul	4	1,7	5	1,9
Região Centro-Sul	22	9,6	37	14,3
Candangolândia	1	0,4	2	0,8
SCIA/Estrutural	2	0,9	0	0,0
Guará	12	5,2	16	6,2
Núcleo Bandeirante	2	0,9	4	1,6
Park Way	0	0,0	4	1,6
Riacho Fundo I	3	1,3	6	2,3
Riacho Fundo II	2	0,9	4	1,6
SIA	0	0,0	1	0,4
Região Leste	4	1,7	15	5,8
Jardim Botânico	0	0,0	2	0,8
Itapoã	0	0,0	0	0,0
Paranoá	1	0,4	7	2,7
São Sebastião	3	1,3	6	2,3
Região Norte	21	9,2	22	8,5
Fercal	0	0,0	1	0,4
Planaltina	7	3,1	8	3,1
Sobradinho	5	2,2	7	2,7
Sobradinho II	9	3,9	6	2,3
Região Oeste	29	12,7	34	13,2
Brazlândia	5	2,2	2	0,8
Ceilândia	24	10,5	32	12,4
Região Sudoeste	66	28,8	75	29,1
Águas Claras	7	3,1	11	4,3
Recanto das Emas	16	7,0	10	3,9
Samambaia	11	4,8	19	7,4
Taguatinga	28	12,2	31	12,0
Vicente Pires	4	1,7	4	1,6
Região Sul	29	12,7	18	7,0
Gama	17	7,4	14	5,4
Santa Maria	12	5,2	4	1,6
Em Branco	0	0,0	2	0,8
Distrito Federal	229	100,0	258	100,0

Fonte: SIM

Em relação à variável ocupação, entre os óbitos por hepatite C como causa básica, a ocupação de “dona de casa” foi a mais frequente, com 13,5%. Entre os óbitos que tiveram a hepatite C como causa associada, foi a de vendedor e outros profissionais da área do comércio com 14,3% dos registros preenchidos. Ressalta-se também o alto percentual de registros em branco com 16,2% entre os óbitos por hepatite C como causa básica e 8,1% entre os óbitos que tiveram a hepatite C como causa associada (Tabela 16).

Tabela 16. Distribuição dos pacientes que evoluíram a óbito com hepatite C, como causa básica de morte ou causa associada, segundo ocupação. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Ocupação	Hepatite C causa básica		Hepatite C causa associada	
	N	%	N	%
Em branco	37	16,2	21	8,1
Dona de Casa	31	13,5	31	12,0
Aposentado/Pensionista	30	13,1	36	14,0
Vendedor e outros profissionais da área de comércio	26	11,4	37	14,3
Membro superior do poder público ou privado (Dirigente ou diretor)	18	7,9	14	5,4
Trabalhador da área administrativa	15	6,6	22	8,5
Trabalhador da construção civil e de serviços de reparação e manutenção	11	4,8	20	7,8
Motoristas e outros profissionais da área de transporte	11	4,8	11	4,3
Vigilante e porteiro	8	3,5	6	2,3
Profissional da área artística	7	3,1	4	1,6
Professor	4	1,7	8	3,1
Trabalhador da área de manutenção e limpeza de automóveis	4	1,7	10	3,9
Trabalhador da área de agropecuária, florestal e pesca	4	1,7	6	2,3
Desempregado crônico	4	1,7	3	1,2
Profissional de saúde	3	1,3	7	2,7
Empregado doméstico	3	1,3	5	1,9
Corretor de imóveis e de seguros	3	1,3	4	1,6
Estudante	3	1,3	0	0,0
Cozinheiro e garçom	2	0,9	4	1,6
Cabeleireiro e barbeiro	2	0,9	1	0,4
Ignorada	2	0,9	2	0,8
Membros das Forças Armadas, policiais e bombeiros	1	0,4	2	0,8
Profissionais da área de confecção de roupas	0	0,0	4	1,6
Total	229	100,0	258	100,0

Fonte: SIM

6. DISCUSSÃO

Da análise da qualidade do banco utilizado neste estudo observou-se que, de modo geral, as DO analisadas apresentaram uma ótima completitude, com exceção de alguns poucos campos dos quais se destacou a variável “tempo entre início da doença e a morte” com um percentual de completitude de apenas 0,6%. Esta variável poderia fornecer um dado bastante relevante para a análise da evolução clínica do paciente, da qualidade assistencial e, conseqüentemente, para a análise das causas de morte. Apesar da importância desse dado, essa baixa completitude alerta para a necessidade de treinamento dos médicos quanto ao preenchimento correto e completo da DO. Por outro lado, vale refletir, que talvez haja a necessidade de reformulação ou renomeação desse campo, uma vez que, muitas doenças crônicas são assintomáticas, dificultando a determinação do início da doença. Desse modo, um nome mais adequado para essa variável talvez fosse “tempo entre o diagnóstico da doença e a morte”.

Do total de óbitos descritos, 94% das DO tinham menção de hepatite C crônica e 6% de hepatite C aguda. Proporção que está alinhada com a história natural da doença descrita na literatura. Segundo Kamal, S.M., 2007 (89), a infecção pelo HCV é autolimitada e resolve-se espontaneamente ainda na fase aguda, em muitos pacientes, com algumas estimativas de resolução espontânea apontando para até 60% dos casos (89). A alta frequência de resolução espontânea na fase aguda e ou de cronificação do quadro explicam a baixa proporção de óbitos nessa fase da doença.

Vale dizer, no entanto, que das 29 DO com menção de hepatite C aguda, 11 continham o código K746, referente a “outras formas de cirrose hepática e as não especificadas” e cinco continham o código C220, referente a “carcinoma de células hepáticas”. A presença de códigos que fazem referência a processos crônicos levanta a hipótese de que parte dessas

menções de hepatite C aguda sejam devido a erros de codificação, o que reduziria ainda mais o percentual de óbitos por Hepatite C aguda.

Destaca-se que em um estudo realizado no Município de São Paulo com óbitos registrados no período de 2003 a 2008 encontrou-se que entre as mortes em que a hepatite C apareceu como causa básica 22,3% apresentavam a codificação para hepatite C aguda, percentual bem superior ao encontrado na presente pesquisa (90).

Em relação ao número de códigos da CID-10 nos atestados de óbitos, o registro de quatro códigos foi o mais frequente nesta pesquisa, demonstrando que a maioria dos óbitos foi determinada por mais de uma condição presente no momento da morte. Em alguns casos, a descrição de vários códigos na DO pode dificultar a identificação da doença que iniciou a cadeia de eventos e a seleção de uma única causa como causa básica de morte (71,91,92). Porém, neste estudo, os pesquisadores não podem afirmar se houve ou não essa dificuldade devido ao fato de não ter sido realizada uma análise de prontuários, de exames e do histórico de saúde dos participantes pelos pesquisadores. De acordo com Treloar, 1956, o próprio formato do atestado de óbito, com várias linhas para descrição das causas de morte, pressupõe a multiplicidade de causas envolvidas na morte (93).

Dados do presente trabalho mostraram que, do total de óbitos com menção de hepatite C no período analisado, apenas em 47,0% a infecção pelo HCV foi selecionada como causa básica. Desse modo, de acordo com Lenice Ishitani e Elizabeth França, 2001(72), é importante realizar a análise sob o enfoque das causas múltiplas de morte para a hepatite C, pois a razão menções/causa básica foi maior que dois (72), o que reforça a pertinência deste estudo ao abordar-se o tema para o sistema de saúde do Distrito Federal.

A análise dos óbitos com menção de hepatite C sob o enfoque das causas múltiplas de morte permitiu: identificar as causas de morte das pessoas que viviam com essa morbidade; dimensionar a real magnitude dessa doença no Distrito Federal; comparar quantas vezes a hepatite C foi apontada como básica e associada; levantar subsídios para analisar os efeitos

das regras de seleção da causa básica e possibilitou também identificar as causas contributórias mais comumente associadas à hepatite C como causa básica, assim como, as causas consequenciais ou complicações mais frequentes.

Observou-se que entre os óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica, a hepatite C crônica foi mencionada na parte II em 42 DO, verificando-se, portanto, que a causa básica selecionada pelo SCB foi diferente da que o médico pretendeu informar, demonstrando assim, um possível erro de preenchimento do atestado de óbito.

Além disso, nesta pesquisa, a insuficiência renal por vezes foi declarada como causa consequencial (24) outras como contribuinte (21), e o mesmo aconteceu com a síndrome hepatorenal por vezes declarada como causa consequencial (15) outras como contribuinte (2). Tal fato sugere que o preenchimento desses atestados pode não ter ocorrido de forma adequada, visto que, existe a possibilidade da insuficiência renal e da síndrome hepatorenal terem sido declaradas erroneamente como contribuintes, quando na verdade podem ter sido sempre consequenciais, em consonância com a fisiopatologia das complicações da hepatite C crônica.

Um estudo de A.E.S. Sehdev e G.M. Hutchins, de 2001 (94), realizado a partir da análise de 494 atestados de óbitos por diversas causas, constatou que mais de 40% das DO continham causas de morte preenchidas incorretamente, sendo que alguns dos erros mais comumente cometidos pelos médicos foram listar as causas básicas e imediatas de morte fora de ordem e colocar causas básicas ou imediatas de morte na parte II (94). Uma pesquisa realizada na Coreia do Sul, em 2019 (95), detectou que alguns erros frequentes foram: inclusão de condições secundárias como causa básica de morte; listar um intervalo de tempo incorreto na Parte I; listar apenas os códigos S00-T98 (dizem respeito a lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas) como causa básica sem os códigos V01-Y89 (referem-se a causas externas de morbidade e de mortalidade) na Parte I para morte não natural; e não listar outras condições significativas na Parte II (95).

Outros problemas descritos na literatura são: classificar incorretamente a etiologia das doenças hepáticas (96), codificar as causas de morte de maneira imprecisa (97), listar apenas o modo de morrer sem incluir a causa básica (por exemplo, parada cardiorrespiratória, insuficiência cardíaca e insuficiência respiratória); incluir condições secundárias sem uma causa de morte antecedente (por exemplo, embolia pulmonar, pneumonia por aspiração e coagulação intravascular disseminada); indicar uma sequência imprópria ou sequência de eventos implausíveis; listar uma relação causal incompatível, como duas ou mais causas de morte não relacionadas; listar mais de uma causa morte em uma única linha na Parte I (95).

Na atual pesquisa foram encontrados a maioria dos erros citados acima, porém, os mais comuns foram os seguintes: listar apenas o modo de morrer sem incluir a causa básica; incluir condições secundárias sem uma causa de morte antecedente; indicar uma sequência imprópria ou sequência de eventos implausíveis; listar mais de uma causa morte em uma única linha na Parte I; listar as causas básicas e imediatas de morte fora de ordem e colocar causas básicas ou imediatas de morte na parte II.

Neste trabalho, entre os óbitos que tiveram a hepatite C apenas como causa associada, vale destacar que houve uma DO na qual a causa básica selecionada foi “B942 (Sequelas de hepatite viral)” e uma outra DO na qual a causa selecionada foi “I850 (Varizes esofagianas sangrantes)”. Tendo em vista a definição de causa básica, é possível verificar que ambos os óbitos mereciam ser investigados, pois tanto “B942” quanto “I850” podem ser consequências da hepatite C.

Quando verificado no SIM o registro do óbito por B942 observou-se que na última linha preenchida da parte I da DO (linha C) estava escrito B182 (Hepatite viral crônica C) e que no campo “tempo entre início da doença e a morte” constavam seis anos e na sequência, na linha B, estava escrito N189 (Insuficiência renal crônica não especificada) e na linha A estava escrito N19 (Insuficiência renal não especificada) e E875 (Hiperpotassemia). Quando se digitam apenas estes códigos da CID no SCB o sistema aponta a “hepatite C crônica” como causa básica, no entanto, quando se acrescenta a informação

do tempo da doença (B182) o sistema descreve “sequelas de hepatite viral” como causa básica. Provavelmente o que fez com que o SCB trouxesse um código de sequela de hepatite viral para a causa básica foi a presença da informação sobre o tempo da doença, porém, com isso se perdeu a especificidade do vírus da hepatite C na informação final e, além disso, sabe-se que a evolução da hepatite C crônica é naturalmente lenta, e que, portanto, seis anos de duração não configura uma sequela.

Em relação ao óbito por I850, na última linha preenchida da parte I da DO (linha D) estava descrito **R092** (Parada respiratória), na sequência, na linha C, **R570** (Choque cardiogênico), na linha B, **R571** (Choque hipovolêmico) e na linha A, **I850** (Varizes esofagianas sangrantes), na parte II da DO estava descrito **B182** (Hepatite viral crônica C), verificando-se, portanto, um provável erro de preenchimento pelo médico que atestou o óbito.

Além disso, neste estudo, entre os óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica oito deles apresentaram o câncer de fígado (C220 ou C229) como causa contribuinte. E entre os óbitos que tiveram a hepatite C apenas como causa associada quatro apresentaram o câncer hepático (C220 ou C229) como causa contribuinte. Ou seja, nas 12 DO o código do câncer foi citado na parte II do atestado, no entanto, o seletor de causa básica selecionou o câncer em alguns atestados e em outros selecionou a hepatite C.

Vale ressaltar que, entre os oito óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica e o câncer de fígado (C220 ou C229) como causa contribuinte, em dois deles tanto o código de câncer de fígado (C220 ou C229) quanto o código de hepatite C crônica (B182) estavam descritos na linha II. Além disso, entre os quatro óbitos que tiveram a hepatite C apenas como causa associada e o câncer hepático (C220 ou C229) como causa contribuinte, em dois deles tanto o código de câncer de fígado (C220 ou C229) quanto o código de hepatite C crônica (B182) estavam descritos na linha II. Ou seja, em quatro DO tanto o código do câncer de fígado quanto o código de hepatite C crônica foram citados na parte II do atestado, no entanto, o seletor de causa básica

selecionou o câncer em dois atestados e nos outros dois selecionou a hepatite C.

Segundo Treloar, 1956 (93), a necessidade de selecionar uma única causa para fins de tabulação, quando várias são informadas, tornou-se um problema na visão desse autor, pois leva à utilização de regras e instruções algumas vezes arbitrárias (78,93). Ademais, de acordo com Lenice Ishitani e Elizabeth França, 2001 (72), no processo de seleção da causa básica de morte há vários problemas como o fato de que as causas básicas identificadas segundo as regras de seleção muitas vezes são diferentes das que o médico pretendia informar ou o fato de que mesmo quando as regras de seleção são aplicadas, a causa de morte selecionada não é a patologia que iniciou a sequência de eventos que desencadearam a morte (72).

Na presente pesquisa observou-se que, entre os óbitos que tiveram a hepatite C apenas como causa associada, as causas básicas mais frequentemente selecionadas foram “carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não especificada” (C220 + C229), “doença pelo HIV resultando em outras infecções” (B200 + B203 + B207 + B227 + B238) e “cirrose hepática alcoólica” (K703). Entre os óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica, as causas consequenciais mais frequentes foram “outras formas de cirrose hepática e as não especificadas” (K746), “septicemia” (A418 + A419) e “insuficiência hepática aguda, crônica ou sem outras especificações” (K720 + K721 + K729).

De maneira semelhante, o carcinoma de células hepáticas, a cirrose hepática e a doença hepática relacionada ao álcool também estiveram entre as causas mais frequentes de um estudo realizado nos Estados Unidos, em 2010 (97), que detectou que, entre os óbitos por hepatite C, as causas múltiplas de morte (causas básicas, intermediárias, imediatas e contribuintes) mais frequentemente mencionadas foram fibrose, cirrose e outras doenças hepáticas (48,4%), câncer de fígado, incluindo carcinoma hepatocelular e câncer de ducto biliar intra-hepático (17,0%), doença hepática relacionada ao álcool (16,5%), transtornos mentais relacionados a substâncias (14,0%),

parada cardíaca e fibrilação ventricular (10,6%), diabetes mellitus sem complicações (10,2%) e hipertensão essencial (9,8%) (97).

Vale ressaltar que a presença da cirrose e da insuficiência hepática entre as causas consequenciais mais frequentes entre os óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica ratifica a descrição da literatura em relação a história natural da doença que cita essas patologias como consequências da doença hepática causada pelo HCV.

Entre os óbitos que tiveram a hepatite C apenas como causa associada, observou-se que a causa básica mais frequente foi o câncer de fígado, com 84 óbitos que tiveram o C220 (Carcinoma de células hepáticas) ou o C229 (Neoplasia maligna do fígado, não especificada) como causa básica. Vale dizer que, mesmo quando se preenche a parte I do atestado com uma sequência natural de eventos como B182 (Hepatite viral crônica C) na linha C, K746 (Outras formas de cirrose hepática e as não especificadas) na linha B e C220 (Carcinoma de células hepáticas) na linha A, o SCB seleciona o C220 como causa básica e na explicação descreve que B182 não causa C220 e que K746 não causa C220. Além disso, descreve também que foi utilizada a regra 2 para selecionar a causa básica, regra esta que, como citado anteriormente, diz que quando não houver sequência de eventos que termine na afecção mencionada em primeiro lugar no atestado, a causa básica selecionada deverá ser a afecção mencionada na primeira linha da parte I da DO (67). O mesmo acontece quando se substitui o código C220 pelo código C229 (Neoplasia maligna do fígado, não especificada). Ou seja, de acordo com a CID-10 a hepatite C não causa câncer de fígado (C220 ou C229) e devido a isso, mesmo quando a hepatite C é declarada adequadamente como causa básica (última linha preenchida da parte I), ela é descartada pelo SCB em favor do câncer. No entanto, como descrito anteriormente, dados da literatura revelam que o hepatocarcinoma pode ser uma consequência da hepatite C crônica e que, portanto, caso a relação causa e consequência seja indicada pelo médico atestante por meio da maneira de preenchimento da DO, tendo em vista o conceito de causa básica, essa última doença deveria ser selecionada como tal. Ressalta-se, no entanto, que a temporalidade dos

eventos não fica, em geral, expressa no preenchimento da DO, o que pode restringir as interpretações de direção causal entre os dois eventos.

Um estudo de caso-controle realizado nos Estados Unidos concluiu que o HCV está associado ao aumento do risco de cânceres do fígado (razão de chances ajustada [aOR] = 31,5; intervalo de confiança [IC] de 95%, 29,0-34,3) na população idosa dos EUA, mas também a outros tipos de câncer, principalmente, cânceres do ducto biliar intra-hepático (aOR, 3,40; 95% CI, 2,52-4,58); ducto biliar extra-hepático (aOR, 1,90; 95% CI, 1,41-2,57); e linfoma difuso de grandes células B (aOR, 1,57; IC 95%, 1,34-1,84) (98).

Verificou-se, portanto, que a hepatite C crônica pode ter sido subestimada como causa básica em detrimento do câncer de fígado (C220 ou C229) nos óbitos em que houve a indicação da relação de causa e consequência, pelo médico atestante, entre hepatite C crônica e hepatocarcinoma.

Neste trabalho outras causas básicas frequentemente selecionadas entre os óbitos que tiveram a hepatite C apenas como causa associada foram a cirrose hepática alcoólica (K703), insuficiência hepática alcoólica (K704) e hepatite alcoólica (K701), entretanto, sabe-se que a ação do HCV também pode ter contribuído para o desenvolvimento da doença hepática nesses pacientes. Desse modo, pode haver um erro ao atribuir-se o dano hepático a uma causa ou a outra, isoladamente. O ideal seria a existência de um código na CID-10 que descrevesse a patologia devido uma ação conjunta do álcool e do HCV, pois mesmo que se substituísse os códigos referentes ao álcool por um código referente a alguma doença hepática não especificada, se perderia uma informação conhecida que melhora a qualidade das estatísticas de mortalidade.

Um artigo de revisão, de 2011, dos autores Moysés Mincis e Ricardo Mincis (99), abordou a associação entre álcool e vírus C descrevendo que o consumo crônico de bebidas alcoólicas pode modificar a história natural da hepatite crônica pelo HCV, acelerando a fibrose, elevando o risco de cirrose e carcinoma hepatocelular, visto que o etanol favorece a replicação do vírus e agrava a lesão pela hepatite C por causar danos aditivos. Por outro lado, a

hepatite C pode agravar e influenciar na evolução da doença hepática alcoólica (DHA) (99). Dessa maneira, a infecção concomitante pelo HCV e o abuso de álcool atuam sinergicamente causando doença hepática mais grave (100).

Um estudo realizado na Califórnia, em 2005, relatou maior mortalidade hospitalar em pacientes com alcoolismo e com infecção por HCV em comparação com pacientes com alcoolismo e sem HCV (4,4% vs 2,4%, valor - $p < 0,01$) (101). Uma pesquisa de 2002, realizada na Inglaterra, relacionou um aumento acentuado na mortalidade (243%) em usuários de álcool de forma abusiva ao aumento da prevalência de HCV no mesmo período (102). Um trabalho de 2011 mostrou que os pacientes com hepatite alcoólica aguda positivos para HCV tinham oito vezes a chance de morrer em comparação com pacientes com hepatite alcoólica aguda negativos para HCV (103).

Alguns dos mecanismos potenciais de dano hepático pelos efeitos combinados do HCV e do álcool são: (i) alteração da imunidade mediada por células, pois tanto o álcool quanto o HCV podem alterar a diferenciação e a função das células dendríticas hospedeiras. O álcool modifica a função de apresentação de antígenos e diminui a resposta do hospedeiro a peptídeos virais nas células hepáticas. O consumo de álcool pode, portanto, favorecer a evasão do HCV da resposta imune; (ii) aumento do estresse oxidativo, visto que o álcool regula positivamente a expressão da ciclooxigenase 2 (COX-2), que está intimamente relacionada ao aumento do estresse oxidativo e à produção de radicais livres de oxigênio. O HCV também aumenta a expressão de COX-2; assim, esta via comum pode ampliar o dano hepático; e (iii) aumento da replicação viral, pois evidências recentes sugeriram que o miR-122 facilita a replicação do HCV e que o álcool induz a regulação positiva desse micro-RNA, promovendo assim a replicação do HCV (104).

Observou-se, que a hepatite C pode estar sendo subestimada como causa básica em favor das doenças hepáticas alcoólicas devido à ausência de um código da CID que descreva uma doença hepática por associação entre HCV e álcool.

Em relação ao coeficiente de mortalidade por hepatite C na faixa etária de 70 anos ou mais os maiores valores foram registrados em 2006, 2007 e 2008, o que pode estar relacionado a um efeito de coorte de uma população infectada décadas atrás quando não havia tratamento adequado e que se acumularam nesses anos.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde cerca de 30% das mortes devidas à hepatite viral C são atribuíveis a complicações da infecção crônica por HCV por cirrose descompensada e carcinoma hepatocelular. Por esse motivo, a OMS trabalha com o indicador de mortalidade relacionada ao HCV e, portanto, inclui no cálculo do coeficiente, os óbitos por CHC e cirrose descompensada, além dos óbitos por HCV como causa básica (4). Visando a alcançar a eliminação das hepatites virais como problema de saúde pública até 2030, a OMS estabeleceu como meta relativa: reduzir, em comparação com 2015, a mortalidade associada às infecções pelos vírus hepatotrópicos em 65% até 2030 (105); e como meta de impacto absoluto: obter a taxa de mortalidade anual relacionada ao HCV ≤ 2 por 100.000 habitantes (4).

Vale ressaltar que, ao ajustar o tradicional coeficiente de mortalidade por HCV, criando o indicador de mortalidade relacionada ao HCV e incluindo no cálculo deste último os óbitos por cirrose e CHC, a OMS, de certa forma, concorda com os autores que afirmam que as estatísticas de mortalidade baseadas na causa básica apresentam algumas limitações, conforme foi descrito anteriormente nessa dissertação.

No presente estudo, quando foram analisados os óbitos por hepatite C conjuntamente com carcinoma de células hepáticas (CID 10 – C220), neoplasia maligna do fígado, não especificada (CID 10 – C229) e outros carcinomas especificados do fígado (CID 10 – C227) como causa básica, verificou-se que o maior coeficiente de mortalidade geral relacionada ao HCV foi 1,1 óbito por 100.000 habitantes em 2006 e o menor foi 0,5 óbito por 100.000 habitantes em 2007, portanto, durante todo o período estudado esse indicador apresentou valores inferiores a 2 por 100.000 habitantes, atendendo, portanto, à meta absoluta estabelecida pela OMS. Em relação à meta relativa, de 2015 a 2017 o coeficiente apresentou queda, (0,8; 0,7 e 0,6

por 100.000 habitantes, respectivamente), em 2018 e 2019 apresentou elevação (0,7 e 0,9 por 100.000 habitantes, respectivamente), voltando a reduzir em 2020 (0,7 por 100.000 habitantes). Quando realizada a análise de série temporal de todo o período do estudo, tanto o coeficiente de mortalidade geral por hepatite C, quanto o coeficiente de mortalidade geral por hepatite C + carcinoma apresentaram tendências estacionárias. No entanto, com a incorporação dos Antivirais de Ação Direta no tratamento da hepatite C no SUS, desde 2015, que apresentam altas taxas (> 90%) de RVS (40,57,106), a expectativa é de que daqui há alguns anos essas tendências tornem-se decrescentes e que os coeficientes de mortalidade atendam a meta relativa da OMS de reduzir a mortalidade associada às infecções pelos vírus hepatotrópicos em 65% até 2030.

Quanto ao perfil sociodemográfico dos óbitos, tanto no grupo que teve a hepatite C como causa básica, quanto no grupo que teve como causa associada, o maior percentual de pessoas tinha entre 50 e 69 anos, era do sexo masculino, da raça branca e possuía ensino superior incompleto.

Um estudo semelhante realizado com óbitos do município de São Paulo registrados no período de 2002 a 2016 detectou que, das pessoas falecidas com hepatite C como causa básica, 55,10% eram do sexo masculino, 76,02% da raça/cor branca e 48,90% tinham menos de oito anos de escolaridade. A idade média de óbito foi de 61,72 anos, no sexo masculino foi 58,51 anos e no sexo feminino 65,64 anos (107). Uma outra pesquisa, do tipo coorte, realizada no Estados Unidos da América, de 2006 a 2010, mostrou média de idade de 57 anos para os óbitos por hepatite C (108). Um trabalho de 2017, realizado na Itália, mostrou que a taxa de mortalidade associada à infecção pelo HCV aumentou exponencialmente com a idade em ambos os sexos, com um pico sendo observado na faixa etária de 50 a 54 anos (96).

É possível verificar que o perfil dos óbitos por hepatite C do município de São Paulo e do DF apresentam semelhanças no que tange ao sexo e raça, no entanto diferem na escolaridade. Os dados do estudo realizado na Itália também são consistentes com os encontrados nesta pesquisa. No que se

refere a média de idade, no presente estudo não foi indicado calcular as médias, devido a distribuição das idades não aderir à normalidade.

O atual trabalho apresentou como limitações as tipicamente relacionadas aos estudos de mortalidade com uso de dados secundários derivados das declarações de óbito, como as que são consequências do preenchimento inadequado da DO e do subregistro de mortes. Como fortalezas houve o fato de que o banco do SIM, de maneira geral, apresentou uma ótima completitude da maioria das variáveis e a qualificação dos atestados de óbitos por uma equipe treinada da SES-DF. Na prática, os dados muitas vezes são revisados e causas não determinadas no preenchimento da DO pelo médico atestante são apresentadas no SIM após revisão cuidadosa do prontuário de saúde do paciente.

Em síntese, erros de preenchimento do atestado de óbito, inexistência de código da CID-10 para determinadas associações, classificação incorreta da etiologia das doenças hepáticas estão entre alguns dos motivos que afetaram as análises das causas dos óbitos levando a uma subestimação da verdadeira carga de mortalidade associada à hepatite C.

Os dados sugerem que a carga atual de doenças relacionadas ao HCV ainda é significativa na mortalidade de pessoas acima de 50 anos no DF, especialmente nas regiões de saúde Sudoeste e Central. No entanto, com a recente disponibilidade de medicamentos seguros e eficazes para abordagem do paciente com HCV espera-se mudar esse quadro epidemiológico em anos futuros.

O presente estudo traz como inovação a abordagem das causas múltiplas de morte para óbitos com menção de hepatite C de pessoas que viviam no DF. Esse novo olhar contribuiu para a produção de dados mais acurados sobre mortes por HCV e para aprofundar o conhecimento sobre as causas de morte, básicas e associadas, de pessoas que viviam com hepatite C, possibilitando o acúmulo de conhecimentos que favorecem ao delineamento de ações e adoção de medidas, por parte dos gestores e profissionais da saúde, no intuito de minimizar as complicações relacionadas ao HCV que resultam em morte no Distrito Federal.

7. CONCLUSÕES

Este estudo identificou que tanto o coeficiente de mortalidade geral por hepatite C (indicador tradicional) quanto o coeficiente de mortalidade geral relacionada ao HCV (indicador adaptado da OMS) apresentaram valores inferiores a dois por 100.000 habitantes durante todo o período analisado, atendendo, portanto, à meta absoluta estabelecida pela OMS. Além disso, a análise de série temporal mostrou que os dois tipos de indicadores apresentaram tendências estacionárias de mortalidade geral, do sexo masculino e das faixas etárias de 50 a 69 anos e 70 anos ou mais; e tendências decrescentes do sexo feminino e da faixa etária de 30 a 49 anos no Distrito Federal no período de 2006 a 2020.

A hepatite C foi submensurada como causa básica de morte, reafirmando a importância do uso da metodologia de análise das causas múltiplas de morte para um melhor dimensionamento da magnitude da doença no DF.

O trabalho permitiu aprofundar o conhecimento sobre a mortalidade por hepatite C, uma vez que, a tabulação por causas múltiplas possibilitou identificar as causas de morte das pessoas que viviam com hepatite C no Distrito Federal, assim como, identificar as causas contributórias mais comumente associadas à hepatite C como causa básica, e as causas consequenciais ou complicações mais frequentes, permitindo dessa maneira, uma melhor compreensão do processo determinante da morte por essa doença.

Este estudo também mostrou que, embora seja mais simples e exija menos tempo e recursos, o método convencional das estatísticas de mortalidade, ou seja, pela perspectiva da tabulação por causa básica, propicia uma análise epidemiológica limitada de uma doença. A alta proporção de DO com mais de um diagnóstico encontrada nesta pesquisa retrata a perda de

informações de mortalidade que ocorre quando a análise não é feita por causas múltiplas.

A pesquisa reforça a necessidade de um trabalho contínuo de qualificação dos dados de mortalidade para que haja maior precisão na determinação da causa básica de óbito e causas múltiplas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Diagnóstico de hepatites virais. TELELAB diagnóstico e monitoramento; 2014. 19 p.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais. 2^a. Brasília; 2018. 121 p.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Hepatite C [Internet]. [cited 2023 Jan 9]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/hepatites-virais/hepatite-c#:~:text=Hepatite C%2C o que é,segunda a forma mais comum.>
4. World Health Organization. Interim Guidance For Country Validation of Viral Hepatitis Elimination. 2021. 1–96 p.
5. World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021 [Internet]. Vol. 53, Who. 2021. 1689–1699 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>
6. Organization WH. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: Web Annex 1- Key data at a glance. Who [Internet]. 2021;53(9):1689–99. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>
7. Flower B, Du Hong D, Vu Thi Kim H, Pham Minh K, Geskus RB, Day J, et al. Seroprevalence of Hepatitis B, C and D in Vietnam: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Reg Heal - West Pacific* [Internet]. 2022;24:100468. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100468>
8. Mohamoud YA, Riome S, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of hepatitis C virus in the Arabian Gulf countries: Systematic review and meta-analysis of prevalence. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2016;46:116–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.03.012>
9. Bigna JJ, Amougou MA, Asangbeh SL, Kenne AM, Nansseu JR. Seroprevalence of hepatitis C virus infection in Cameroon: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):e015748.
10. Stockdale AJ, Mitambo C, Everett D, Geretti AM, Gordon MA. Epidemiology of hepatitis B, C and D in Malawi: systematic review. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1–10.
11. Mahmud S, Akbarzadeh V, Abu-Raddad LJ. The epidemiology of hepatitis C virus in Iran: Systematic review and meta-analyses. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-18296-9>
12. Mohamoud YA, Mumtaz GR, Riome S, Miller DW, Abu-Raddad LJ. The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: A systematic review and data synthesis. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1).
13. Elbahrawy A, Ibrahim MK, Eliwa A, Alborai M, Madian A, Aly HH. Current situation of viral hepatitis in Egypt. *Microbiol Immunol*.

- 2021;65(9):352–72.
14. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais. 2022;Número esp.
 15. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, Pereira GFM, de Almeida EC, Vivaldini S, et al. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2019;23(3):182–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.04.010>
 16. DF. Informativo Epidemiológico das Hepatites virais B, C e D no Distrito Federal entre 2017 a 2021. 2022;
 17. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA N.º 263, DE 5 DE FEVEREIRO DE 2002 [Internet]. [cited 2023 Jan 24]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2002/prt0263_05_02_2002.html
 18. BRASIL. Ministério da Saúde. Institucional — Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. [cited 2023 Jan 24]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/composicao/institucional>
 19. BRASIL. Ministério da Saúde. Composição — Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. [cited 2023 Jan 24]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/composicao>
 20. BRASIL. Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro de 2023. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2023/decreto/D11358.htm. Acesso em: 01/03/2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 1]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2023/decreto/D11358.htm
 21. Brasil. Guia de Vigilância em Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 5. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021. 1.126 p.
 22. Federal D. Decreto 39546 de 19/12/2018 [Internet]. [cited 2023 Jan 25]. Available from: https://www.sinj.df.gov.br/sinj/Norma/c7d8594440ea48969cee564fafa77865/Decreto_39546_19_12_2018.html
 23. Garcia FB, Gomide GPM, Pereira GA, Moraes-Souza H. Importância dos testes sorológicos de triagem e confirmatórios na detecção de doadores de sangue infectados pelo vírus da hepatite C. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2008 [cited 2023 Mar 5];30(3):218–22. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbhh/a/DdxLsQBGr6CSyvw3zfFhQ/?lang=pt>
 24. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 158, de fevereiro de 2016. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0158_04_02_2016.html. Acessado em: 05/03/2023. [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 5]. Available from:

- https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0158_04_02_2016.html
25. BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2022. 252 p.
 26. Mesquita F. Redução de danos. *BIS Bol do Inst Saúde*. 2020;21(2):10–7.
 27. Brasil. Decreto Nº 9.761, de 11 de abril de 2019. [Internet]. Presidência da República. 2019 [cited 2023 Jun 13]. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/decreto/d9761.htm
 28. Brasil. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.; 2022. 211 p. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view
 29. Basyte-Bacevice V, Kupcinskis J. Evolution and Revolution of Hepatitis C Management: From Non-A, Non-B Hepatitis Toward Global Elimination. 1989; Available from: www.karger.com/ddi
 30. FERREIRA VL, PONTAROLO R. Contextualização E Avanços No Tratamento Da Hepatite C: Uma Revisão Da Literatura. *Visão Acadêmica*. 2017;18(1):78–96.
 31. Li H, Huang M-H, Jiang J-D, Peng Z-G. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018;24(47):5297–311. Available from: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i47.5297>
 32. Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, Rahal P, Ruiz-Tovar K, Yamasaki L, et al. Hepatitis C virus molecular evolution: Transmission, disease progression and antiviral therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):15992–6013.
 33. Lopes C, Teles S, Espírito Santo M, Lampe E, Rodrigues F, Castro A, et al. Prevalência, fatores de risco e genótipos da hepatite C entre usuários de drogas. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2009;43:43–50. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/rsp/v43s1/743.pdf>
 34. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Bazzi AM, Alfouzan WA, Alsuliman SA, Aldrazi FA, et al. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment. *J Infect Public Health*. 2020 May 1;13(5):773–83.
 35. Ringehan M, McKeating JA, Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2017 Oct 19 [cited 2023 Jan 29];372(1732). Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2016.0274>
 36. Santos NS de O, Romanos MTV, Wigg MD. *Virologia Humana* [Internet]. 3ª edição. Koogan G, editor. Rio de Janeiro; 2015. 1308 p. Available from: <https://www.grupogen.com.br/virologia-humana-9788527737746>

37. Brasil. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções [Internet]. 2019. p. 68. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>
38. Brasil. MINISTÉRIO DA SAÚDE GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE 5ª edição revisada e atualizada [Internet]. 2022. 1–1126 p. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf
39. Diaz-Soto MP, Garcia-Tsao G. Management of varices and variceal hemorrhage in liver cirrhosis: a recent update. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022;15(X):1–12.
40. Li DK, Chung RT. Impact of hepatitis C virus eradication on hepatocellular carcinogenesis. *Cancer* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Oct 21];121(17):2874–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.29528>
41. Axley P, Ahmed Z, Ravi S, Singal AK. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 23];6(1):79–84. Available from: <http://www.jcthn.com>
42. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014 Nov 1;61(1):S58–68.
43. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and Application of a Numerical Scoring System for Assessing Histological Activity in Asymptomatic Chronic Active Hepatitis. 1981 [cited 2023 Jan 23];1(5):431. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.1840010511>
44. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1995 [cited 2023 Mar 5];19(12):1409–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7503362/>
45. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* [Internet]. 1991 [cited 2023 Mar 5];13(3):372–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1808228/>
46. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 1995 [cited 2023 Mar 5];22(6):696–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7560864/>
47. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24(2):289–93.
48. Dhiria S, Ward SC, Thung SN. Liver pathology of hepatitis C, beyond grading and staging of the disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Jan 28 [cited 2023 Jan 23];22(4):1357–66. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i4/1357.htm>
49. Santos NS de O, Romanos MTV, Wigg MD. *Virologia Humana*. 3rd ed. Koogan G, editor. Rio de Janeiro; 2015. 1308 p.
50. Mohamed AA, Elbedewy TA, El-Serafy M, El-Toukhy N, Ahmed W, El Din ZA. Hepatitis C virus: A global view. *World J Hepatol* [Internet].

- 2015 Nov 11 [cited 2022 Oct 21];7(26):2676. Available from: [/pmc/articles/PMC4651911/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2676/)
51. Randazzo C, Licata A, Almasio PL, Randazzo C, Licata A, Almasio PL. Liver Biopsy - Indications, Procedures, Results. Liver Biopsy - Indic Proced Results [Internet]. 2012 Nov 21 [cited 2023 Jan 23]; Available from: <https://www.intechopen.com/state.item.id>
 52. Bateson MC, Hopwood D, Duguid HLD, Bouchier IAD. A comparative trial of liver biopsy needles. *J Clin Pathol*. 1980;33(2):131–3.
 53. Colombo M, Del Ninno E, de Franchis R, De Fazio C, Festorazzi S, Ronchi G, et al. Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy: Superiority of the Tru-Cut over the Menghini needle for diagnosis of cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988;95(2):487–9.
 54. Lupsor M, Stefanescu H, Feier D, Badea R, Lupsor M, Stefanescu H, et al. Non-Invasive Evaluation of Liver Steatosis, Fibrosis and Cirrhosis in Hepatitis C Virus Infected Patients Using Unidimensional Transient Elastography (Fibroscan®). Liver Biopsy - Indic Proced Results [Internet]. 2012 Nov 21 [cited 2023 Jan 23]; Available from: <https://www.intechopen.com/state.item.id>
 55. Morikawa H, Morikawa H. Real-Time Tissue Elastography and Transient Elastography for Evaluation of Hepatic Fibrosis. Liver Biopsy - Indic Proced Results [Internet]. 2012 Nov 21 [cited 2023 Jan 23]; Available from: <https://www.intechopen.com/state.item.id>
 56. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol* [Internet]. 2018 Feb 2 [cited 2022 Oct 21];10(2):186. Available from: [/pmc/articles/PMC5838439/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)
 57. Axley P, Ahmed Z, Ravi S, Singal AK. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2018 Mar 3 [cited 2022 Oct 21];6(1):79. Available from: [/pmc/articles/PMC5863002/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111111/)
 58. Brasil. Manual de Procedimentos do Sistema de Informações sobre Mortalidade. Saúde M da, Saúde FN de, editors. Brasília; 2001. 36 p.
 59. Apresentação - SIM - CGIAE - DAENT - SVS/MS [Internet]. [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://svs.aids.gov.br/daent/cgiae/sim/apresentacao/>
 60. Brasil. A declaração de óbito: documento necessário e importante. 3. ed. Saúde M da, Medicina CF de, Doenças CB de C de, editors. Brasília; 2009. 38 p.
 61. Brasil. Manual de Instruções para o Preenchimento da Declaração de Óbito. Saúde M da, editor. Brasília; 2011. 54 p.
 62. França E, Teixeira R, Ishitani L, Duncan BB, Cortez-Escalante JJ, Morais Neto OL de, et al. Causas mal definidas de óbito no Brasil: método de redistribuição baseado na investigação do óbito. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2014 Aug;48(4):671–81. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102014000400671&lng=en&tlng=en
 63. Laurenti R, Jorge MHP de M. Atestado de óbito: aspectos médicos, estatísticos, éticos e jurídicos [Internet]. Conselho Regional de

- Medicina do Estado de São Paulo. São Paulo; 2015. 154 p. Available from: http://www.cremesp.org.br/pdfs/atestado_de_obito.pdf
64. Mello Jorge MHP, Laurenti R, Di Nubila HBV. O óbito e sua investigação: reflexões sobre alguns aspectos relevantes Death and its epidemiological investigation: considerations about some relevant aspects. *Rev Bras Epidemiol.* 2010;13(4):561–76.
 65. Chiavegatto Filho ADP, Laurenti R, Gotlieb SLD, Jorge MHP de M. Desnutrição como causa básica ou associada de morte: análise da qualidade de informação em mulheres em idade fértil. *Rev Bras Epidemiol [Internet].* 2007 Mar [cited 2021 Aug 2];10(1):30–8. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbepid/a/qLpmB7TPHHypGYbw3ttqTsy/?lang=pt>
 66. Laurenti R. A análise da mortalidade por causa básica e por causas múltiplas. *Rev Saude Publica [Internet].* 1974 Dec [cited 2021 Aug 10];8(4):421–35. Available from: <http://www.scielo.br/j/rsp/a/HPtmvBN7jhQ6BgwdZD88BfD/abstract/?lang=pt>
 67. CID-10/ Organização Mundial de Saúde; tradução Centro Colaborador da OMS para a Família de Classificações Internacionais em Português - 8. ed. rev. e ampl., 3ª reimp. - São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2018. 10ª Revisão. V. 2.
 68. Laurenti R, Mello MHP De, Gotlieb SLD. Mortalidade segundo causas : considerações sobre a fidedignidade dos dados. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 2008;23(5):349–56.
 69. Martins RC, Buchalla CM. Codificação e seleção automáticas das causas de morte : adaptação para o uso no Brasil do software Iris. 2015;18(4):883–93.
 70. Laurenti R, Jorge MHP de M, Gotlieb SLD. Informação em mortalidade: o uso das regras internacionais para a seleção da causa básica TT - Mortality information: the use of international rules for the selection of the underlying cause. *Rev Bras Epidemiol [Internet].* 2009;12(2):195–203. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2009000200009&lang=pt%5Cnhttp://www.scielosp.org/pdf/rbepid/v12n2/09.pdf
 71. Santo AH. Causas múltiplas de morte: formas de apresentação e métodos de análise [Internet]. [São Paulo]: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo; 1989 [cited 2023 Jan 21]. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6132/tde-06012014-142830/>
 72. Ishitani LH, França E. Uso das causas múltiplas de morte em saúde pública. *Inf Epidemiológico do Sus.* 2001;10(4):163–75.
 73. Chamblee RF, Evans MC. New dimensions in cause of death statistics. *Am J Public Health.* 1982;72(11):1265–70.
 74. Santo AH. Equivalência entre revisões da Classificação In-ternacional de Doenças: causas de morte Bridge-coding between revisions of the

- International Classification of Diseases: causes of death. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2000 [cited 2023 Jan 30];34 (1):21–8. Available from: www.fsp.usp.br/rsp
75. Organization PAH. Revisión de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-9 Y CIE-10): impacto en las estadísticas de salud. *OPS Boletín Epidemiológico*;17(2),1996 [Internet]. 1996 [cited 2023 Jan 22]; Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/46281>
 76. Ruiz M, Cirera Suárez L, Pérez G, Borrell C, Audica C, Moreno C, et al. Comparability between the ninth and tenth revisions of the International Classification of Diseases applied to coding causes of death in Spain. *Gac Sanit*. 2002;16(6):526–32.
 77. Redelings MD, Sorvillo F, Simon P. A comparison of underlying cause and multiple causes of death: US vital statistics, 2000-2001. *Epidemiology*. 2006;17(1):100–3.
 78. Laurenti R, Buchalla CM. A elaboração de estatísticas de mortalidade segundo causas múltiplas. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2000 Dec [cited 2021 Aug 10];3(1–3):21–8. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbepid/a/TWPvqtPQrM79mdXHvwZ5Y4j/?format=html&lang=pt>
 79. Rezende EM, Ishitani LH, Santo AH, Martins EF. Mortalidade Relacionada À Insuficiência Renal Crônica No Brasil: Um Estudo Usando Causas Múltiplas De Morte. *Rev Ibero-Americana Humanidades, Ciências e Educ*. 2021;7(4):29–38.
 80. Santo AH, Pinheiro CE. Reavaliação Do Potencial Epidemiológico Das Causas Múltiplas De Morte No Brasil, 2015. *Rev Ibero-Americana Humanidades, Ciências e Educ*. 2022;8(1):1620–39.
 81. Israel RA, Rosenberg HM, Curtin LR. Analytical potential for multiple cause-of-death data. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1986 Aug 1 [cited 2023 Jan 21];124(2):161–79. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/124/2/161/125145>
 82. Koch TM. Multiple and Underlying Causes of Death using Montana Death Certificates, 1999-2014. *Mont Dep Public Heal Hum Serv* [Internet]. 2015; Available from: https://dphhs.mt.gov/Portals/85/publichealth/documents/Epidemiology/VSU/VSU_Multiple_Cause_2017.pdf
 83. Santo AH, Escobar Pinheiro C. Tabulador de causas múltiplas de morte. *Rev Bras Epidemiol*. 1999;2(1/2).
 84. Guia de referência da CID-11 [Internet]. [cited 2022 Nov 25]. Available from: <https://icdcdn.who.int/icd11referenceguide/en/html/index.html#coding-instructions-for-mortality-multiple-cause-coding-and-other-specific-instructions>
 85. Distrito Federal. Informe epidemiológico. Secretaria de Saúde do Distrito Federal, editor. Brasília; 2021. 28 p.
 86. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais 2021. Brasília; 2021. 84 p.
 87. Ripsa. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e

- aplicações. 2ª. Saúde OP-A da, editor. Brasília; 2008. 349 p.
88. Rocha MS, Oliveira GP de, Aguiar FP, Saraceni V, Pinheiro RS. Do que morrem os pacientes com tuberculose: causas múltiplas de morte de uma coorte de casos notificados e uma proposta de investigação de causas presumíveis. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2015 Apr [cited 2021 Jul 20];31(4):709–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00101214>
 89. Kamal SM. Acute hepatitis C: Prospects and challenges. <http://www.wjgnet.com/> [Internet]. 2007 [cited 2023 Jan 30];13(48):6455–7. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v13/i48/6455.htm>
 90. Koizumi IK. Estimativa da prevalência da Hepatite C , no Município de São Paulo , 2003 a 2008 , usando o método de captura-recaptura. Universidade São Paulo; 2010. 145 p.
 91. Mackenbach JP, Kunst AE, Lautenbach H, Bijlsma F, Oei YB. Competing Causes of Death: An Analysis using Multiple-Cause-of-Death Data from The Netherlands. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1995 Mar 1 [cited 2023 Jan 29];141(5):466–75. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/141/5/466/174626>
 92. Westerling R. Small-Area Variation in Multiple Causes of Death in Sweden—A Comparison with Underlying Causes of Death. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1995 Jun 1 [cited 2023 Jan 29];24(3):552–8. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article/24/3/552/644773>
 93. Treloar AE. THE ENIGMA OF CAUSE OF DEATH. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1956 Dec 8 [cited 2023 Jan 29];162(15):1376–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/319133>
 94. Sehdev AES, Hutchins GM. Problems with proper completion and accuracy of the cause-of-death statement. *Arch Intern Med*. 2001;161(2):277–84.
 95. Lee H, Kim SH, Choi B, Ock M, Park EJ. Concordance between the underlying causes of death on death certificates written by three emergency physicians. *Clin Exp Emerg Med* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 30];6(3):218–25. Available from: <http://www.ceemjournal.org/journal/view.php?doi=10.15441/ceem.18.050>
 96. Fedeli U, Grande E, Grippo F, Frova L. Mortality associated with hepatitis C and hepatitis B virus infection: A nationwide study on multiple causes of death data. *World J Gastroenterol*. 2017;23(10):1866–71.
 97. Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, Holmberg SD. Causes of death and characteristics of decedents with viral hepatitis, United States, 2010. *Clin Infect Dis*. 2014;58(1):40–9.
 98. Mahale P, Torres HA, Kramer JR, Hwang LY, Li R, Brown EL, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study. *Cancer* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Feb 4];123(7):1202–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.30559>

99. Mincis M, Mincis R. Álcool e o Fígado. *Rev GED - Gastroenterologia Endosc Dig.* 2011;30(4):152–62.
100. Shoreibah M, Anand BS, Singal AK. Alcoholic hepatitis and concomitant hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Sep 14 [cited 2023 Jan 30];20(34):11929–34. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i34/11929.htm>
101. Tsui JI, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Seal K, Gonzales R. Hepatitis C and hospital outcomes in patients admitted with alcohol-related problems. *J Hepatol* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2023 Feb 1];44(2):262–6. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827805005209/fulltext>
102. Henry JA, Moloney C, Rivas C, Goldin RD. Increase in alcohol related deaths: is hepatitis C a factor? *J Clin Pathol* [Internet]. 2002 Sep 1 [cited 2023 Feb 1];55(9):704–7. Available from: <https://jcp.bmj.com/content/55/9/704>
103. Singal AK, Sagi S, Kuo YF, Weinman S. Impact of hepatitis C virus infection on the course and outcome of patients with acute alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Feb 1];23(3):204–9. Available from: https://journals.lww.com/eurojgh/Fulltext/2011/03000/Impact_of_hepatitis_C_virus_infection_on_the.2.aspx
104. Novo-Veleiro I, Novo-Veleiro I, Alvela-Suárez L, Chamorro AJ, Chamorro AJ, González-Sarmiento R, et al. Alcoholic liver disease and hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1411–20.
105. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. *Glob Hepar Program Dep HIV/AIDS.* 2016;(June):56.
106. Brasil. Ministério da Saúde. Brasil avança no combate à hepatite C. [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/outubro/brasil-avanca-no-combate-a-hepatite-c>
107. Sato APS, Koizumi IK, de Oliveira Farias NS, da Silva CRC, Cardoso MRA, Figueiredo GM. Tendência de mortalidade por hepatites B e C no município de São Paulo, 2002–2016. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2020 Dec 4 [cited 2023 Jan 16];54:1–10. Available from: <http://www.scielo.br/j/rsp/a/rFLJ5G36cffiMKJKm8k7ssd/?lang=pt>
108. Mahajan R, Xing J, Liu SJ, Ly KN, Moorman AC, Rupp L, et al. Mortality Among Persons in Care With Hepatitis C Virus Infection: The Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS), 2006–2010. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Apr 15 [cited 2023 Jan 17];58(8):1055–61. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/58/8/1055/357542>

ANEXO 1

Esquemas terapêuticos para hepatite C disponíveis no SUS

5.2.1 Pacientes com idade maior ou igual 18 anos, não submetidos a tratamentos prévios com DAA

Quadro 12 – Tratamento da hepatite C aguda e crônica para pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, não submetidos a tratamentos prévios com DAA

INDICAÇÃO DO TEMPO DE TRATAMENTO POR MEDICAMENTO E CONDIÇÃO CLÍNICA						
		Pacientes não submetidos a tratamento prévio com DAA			Pacientes renais com depuração de creatinina inferior a 30mL/min não submetidos a tratamento prévio com DAA	
		Pacientes Iniciais sem cirrose	Pacientes Iniciais com cirrose Child-A	Pacientes Iniciais com cirrose Child-B ou C	Pacientes renais sem cirrose	Pacientes renais com cirrose Child-A
Genótipo 1a	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
	Elobasvir/grazoprevir	16 semanas	16 semanas	x	16 semanas	16 semanas
	Ledipasvir/sofosbuvir ² ± ribavirina ¹ OU	12 semanas ²	12 semanas	24 semanas ²	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
Genótipo 1b	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
	Elobasvir/grazoprevir OU	12 semanas	12 semanas	x	12 semanas	12 semanas
	Ledipasvir/sofosbuvir ² ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
Genótipo 2	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
Genótipo 3	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	24 semanas	24 semanas	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas	x	x
Genótipo 4	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	Elobasvir/grazoprevir	12 semanas	12 semanas	x	12 semanas	12 semanas
Genótipo 5	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x
	Sofosbuvir+daclatasvir ± ribavirina ¹ OU	12 semanas	12 semanas	24 semanas ²	x	x
Genótipo 6	Glecaprevir/pibrentasvir OU	8 semanas	12 semanas	x	8 semanas	12 semanas
	Velpatasvir/sofosbuvir ± ribavirina ³	12 semanas	12 semanas	24 semanas ³	x	x

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

¹ Em pacientes com cirrose Child-Pugh B e C, a dose inicial de ribavirina deve ser de 500mg ao dia, podendo ser aumentada conforme a tolerância do paciente e avaliação médica. A dose máxima não deve ultrapassar 11 mg/kg/dia. A adição de ribavirina, quando possível, é sempre recomendada em pacientes cirróticos e em todos aqueles com menor chance de resposta virológica: não respondedores aos esquemas com interferon, genótipo 3, sexo masculino, idade > 40 anos, ou a critério da equipe médica. Deve-se investigar intolerância prévia ou o risco de eventos adversos com ribavirina.

² Para o ledipasvir/sofosbuvir, o tempo de tratamento poderá ser reduzido para 8 semanas apenas para pacientes virgens de tratamento ("naive"), ou seja, pacientes nunca tratados anteriormente, com qualquer esquema terapêutico), com carga viral ≤ 6 milhões UI/mL, não afrodescendentes e/ou não coinfectados pelo HIV.

³ Pacientes com genótipos 1, 2, 4, 5 e 6 e com cirrose Child-B ou Child-C, sem contraindicação e tolerantes à ribavirina, poderão ter o tempo de tratamento diminuído para 12 semanas, desde que haja associação da ribavirina ao NSSA indicado.

5.2.2 Pacientes submetidos a tratamentos prévios com DAA

Quadro 13 – Tratamento da hepatite C para pacientes submetidos a tratamentos prévios com DAA

		PACIENTES SUBMETIDOS A TRATAMENTO PRÉVIO COM MEDICAMENTOS DE AÇÃO DIRETA (DAA)			
		Pacientes sem cirrose ou com cirrose Child-A sem tratamento prévio com NS5A, mas tratados com esquemas com simeprevir (genótipo 1), SOF+RBV* (genótipo 2) ou PR+SOF** (genótipo 3)	Pacientes com cirrose Child-B ou C sem tratamento prévio com NS5A, mas tratados com esquemas com simeprevir (genótipo 1), SOF+RBV* (genótipo 2) ou PR+SOF** (genótipo 3)	Pacientes sem cirrose ou com cirrose Child-A não respondedores a tratamento prévio com NS5A ou ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir	Pacientes com cirrose Child-B ou C não respondedores a tratamento prévio com NS5A
Genótipo 1a	Sofosbuvir+dacatasvir OU	24 semanas	24 semanas	x	x
	Ledipasvir/sofosbuvir OU	24 semanas	24 semanas	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	12 semanas ± sofosbuvir ¹	x	12 semanas + sofosbuvir ²	x
	Sofosbuvir/velpatasvir	24 semanas	24 semanas	x	24 semanas
Genótipo 1b	Sofosbuvir+dacatasvir OU	24 semanas	24 semanas	x	x
	Ledipasvir/sofosbuvir OU	24 semanas	24 semanas	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	12 semanas ± sofosbuvir ¹	x	12 semanas + sofosbuvir ²	x
	Velpatasvir/sofosbuvir	24 semanas	24 semanas	x	24 semanas
Genótipo 2	Sofosbuvir+dacatasvir OU	24 semanas	24 semanas	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	12 semanas	x	12 semanas + sofosbuvir	x
	Velpatasvir/sofosbuvir	24 semanas	24 semanas	x	24 semanas
Genótipo 3	Sofosbuvir+dacatasvir OU	24 semanas	24 semanas	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	16 semanas	x	12 semanas + sofosbuvir + ribavirina ³	x
	Velpatasvir/sofosbuvir	24 semanas	24 semanas	x	24 semanas
Genótipo 4	Sofosbuvir+dacatasvir OU	x	x	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	x	x	12 semanas + sofosbuvir	x
	Velpatasvir/sofosbuvir OU	x	x	x	24 semanas
Genótipo 5	Sofosbuvir+dacatasvir OU	x	x	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	x	x	12 semanas + sofosbuvir	x
	Velpatasvir/sofosbuvir	x	x	x	24 semanas
Genótipo 6	Sofosbuvir+dacatasvir OU	x	x	x	x
	Glecaprevir/pibrentasvir OU	x	x	12 semanas + sofosbuvir	x
	Velpatasvir/sofosbuvir	x	x	x	24 semanas

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

*SOF+RBV = sofosbuvir + ribavirina **PR+SOF = alfa interferona + ribavirina + sofosbuvir

¹ Nos casos de pacientes não respondedores a uso prévio de simeprevir + sofosbuvir, deve-se associar o sofosbuvir ao glecaprevir/pibrentasvir para o retratamento. Para os demais casos, a saber: SOF+RBV* (genótipo 2) ou PR+SOF** (genótipo 3), deve-se usar glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas sem necessidade de associação com sofosbuvir.

² Nos casos dos pacientes com genótipo 1 sem cirrose ou com cirrose Child-A não respondedores a tratamento prévio com NS5A ou ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir, o tratamento poderá ser feito por 16 semanas com glecaprevir/pibrentasvir, sem necessidade de associação com sofosbuvir.

³ Para pacientes com genótipo 3 sem cirrose ou com cirrose Child-A não respondedores a tratamento prévio com NS5A, o tratamento poderá ser feito por 16 semanas com glecaprevir/pibrentasvir+ribavirina, sem necessidade de associação com sofosbuvir.

A utilização adicional do uso de ribavirina nos esquemas de retratamento de pacientes com cirrose poderá ocorrer a critério do médico assistente.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, 2019.

5.2.3 Pacientes pediátricos com idade entre 3 e 17 anos

Quadro 14 – Tratamento da hepatite C aguda e crônica para pacientes pediátricos com idade entre 3 e 17 anos

Idade e faixa de peso	Genótipo	Esquema terapêutico	Tempo de tratamento para pacientes sem cirrose	Tempo de tratamento para pacientes com cirrose Child-A
Pacientes entre 3 e 11 anos	Genótipos 1, 4, 5 e 6	Alfapeguinterferona 2a (180µg/1,73m ²), por via subcutânea, uma vez por semana + ribavirina (15mg/kg/dia)	48 semanas	48 semanas
	Genótipos 2 e 3	Alfapeguinterferona 2a (180µg/1,73m ²), por via subcutânea, uma vez por semana + ribavirina (15mg/kg/dia)	24 semanas	24 semanas
Pacientes ≥12 anos e com peso ≥35kg	Genótipo 1	Ledipasvir/sofosbuvir	12 semanas	24 semanas
	Genótipos 2, 3, 4, 5 e 6	Sofosbuvir + ribavirina (15mg/kg/dia)	24 semanas	24 semanas

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, 2019.

ANEXO 2

Parecer consubstanciado do CEP

 <p style="font-size: small;">Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal</p>	<p>FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE/ FEPECS/ SES/ DF</p>	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Hepatites virais B e C: um estudo de causas múltiplas de óbitos		
Pesquisador: VANESSA CAVALCANTE DE SENA		
Área Temática:		
Versão: 2		
CAAE: 56610122.6.0000.5553		
Instituição Proponente: Diretoria de Vigilância Epidemiológica		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 5.373.529		
Apresentação do Projeto:		
1. Tipo de Projeto: Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo a partir de dados secundários de óbitos relacionados às hepatites B ou C.		
2. Instituição Proponente: Instituição Proponente: Diretoria de Vigilância Epidemiológica/SES-DF.		
3. Trata-se de um Estudo Multicêntrico?		
<input type="checkbox"/> Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não		
4. Se Multicêntrico, qual a origem? não se aplica.		
<input type="checkbox"/> Nacional <input type="checkbox"/> Internacional		
5. Se Internacional, qual o país de origem da Pesquisa? não se aplica.		
6. A pesquisa é patrocinada ou de financiamento próprio?		
<input type="checkbox"/> Patrocinada <input checked="" type="checkbox"/> Financiamento Próprio		
7. Se for pesquisa patrocinada, citar o(s) patrocinador (es): não se aplica.		
8. Qual o tamanho da amostra a ser estudada na SES-DF? 500		
Aqui citar o tamanho da amostra local, ou seja, mesmo que se trate de estudo multicêntrico, informar o nº de participantes que serão selecionados nas instituições da SES-DF		
<p>Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-907 UF: DF Município: BRASÍLIA Telefone: (61)2017-1145 E-mail: cep@fepecs.edu.br</p>		
Página 01 de 08		



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

FUNDAÇÃO DE ENSINO E
PESQUISA EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE/ FEPECS/ SES/ DF



Continuação do Parecer: 5.373.529

9. Citar TODOS os locais da SES-DF onde a pesquisa será realizada: Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo a partir de dados secundários que tem como objetivo geral descrever os óbitos com menção das hepatites B ou C na Declaração de Óbito, de residentes no Distrito Federal, no período de 2006 a 2020. Serão utilizados os bancos oficiais, não nominais, do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) disponíveis na base de dados da Gerência de Informação e Análise da Situação de Saúde (GIASS)-SES/DF.

10. Qual a População que será estudada:

RNs

Lactentes

Crianças

Adolescentes

Adultos

Idosos Serão todos os obitos (independente de faixa etária) ocorridos relacionados ao tema do estudo.

11. Envolve População em situação de vulnerabilidade? não.

12. Hipótese(s):

As causas múltiplas de óbito deveriam ser utilizadas para calcular os coeficientes de mortalidade por hepatites B e C ao invés da causa básica, uma vez que expressariam melhor o risco de morrer por essas doenças. As causas múltiplas de óbito não deveriam ser utilizadas para calcular os coeficientes de mortalidade por hepatites B e C ao invés da causa básica, uma vez que não expressariam melhor o risco de morrer por essas doenças. Tanto as causas múltiplas, quanto a causa básica de óbito podem ser utilizadas para calcular os coeficientes de mortalidade por hepatites B e C, uma vez que ambas expressam, de maneira adequada, o risco de morrer por essas doenças.

13. Critério de Inclusão: 14. Critério de Exclusão: Critérios de inclusão e exclusão

Serão considerados óbitos associados a hepatite B os que tiverem menção de algum dos seguintes códigos: B16.0 (hepatite aguda B com agente Delta – coinfeção – com coma hepático); B16.1 (hepatite aguda B com agente Delta – coinfeção – sem coma hepático); B16.2 (hepatite aguda B sem agente delta, com coma hepático); B16.9 (hepatite aguda B

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-907

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)2017-1145

E-mail: cep@fepecs.edu.br



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

FUNDAÇÃO DE ENSINO E
PESQUISA EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE/ FEPECS/ SES/ DF



Continuação do Parecer: 5.373.529

sem agente delta e sem coma hepático); B17.0 (superinfecção Delta aguda de portador de hepatite B); B18.0 (hepatite viral crônica B com agente Delta); B18.1 (hepatite crônica viral B sem agente delta). Serão considerados óbitos associados a hepatite C os que tiverem menção de algum dos seguintes códigos: B17.1 (hepatite aguda C) ou B18.2 (hepatite viral crônicaC).

15. Breve consideração sobre a metodologia (metodologia utilizada e descrição das etapas):

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo a partir de dados secundários de óbitos relacionados às hepatites B ou C. Serão utilizados os bancos oficiais, não nominais, do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) disponíveis na base de dados da Gerência de Informação e Análise da Situação de Saúde (GIASS). A base de dados será acessada mediante assinatura e entrega do termo de responsabilidade e posterior autorização pelo diretor da Diretoria de Vigilância Epidemiológica do DF (DIVEP).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Descrever os óbitos com menção das hepatites B ou C na Declaração de Óbito (DO), de residentes no Distrito Federal, no período de 2006 a 2020.

Objetivo Secundário:

- Descrever as causas básicas dos óbitos que tiveram a hepatite B ou C como causa associada;
- Descrever as causas associadas dos óbitos que tiveram as hepatites B ou C como causa básica;
- Descrever a série temporal do número de óbitos por ano e por causa básica e associada.
- Descrever o perfil sociodemográfico dos casos que evoluíram a óbito com menção das hepatites B ou C na Declaração de Óbito.
- Comparar o perfil dos casos que evoluíram a óbito tendo as hepatites B ou C como causa básica com o perfil dos casos que evoluíram a óbito tendo as hepatites B ou C como causa associada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-907
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)2017-1145 E-mail: oep@fepecs.edu.br



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE/ FEPECS/ SES/ DF



Continuação do Parecer: 5.373.529

A pesquisa não oferecerá riscos diretos para os pacientes, e não será utilizado nenhum dado que prejudique o anonimato dos indivíduos.
Serão respeitados o sigilo e confidencialidade dos dados pessoais que permitam quaisquer identificação da população considerada no estudo.

Benefícios:

Os benefícios coletivos serão evidenciados na medida em que o estudo contribuirá para a produção de dados mais acurados sobre mortes por hepatites B e C.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- 1.Ponderação entre os riscos e benefícios da pesquisa:apresentada,ajustado pela pesquisadora.
- 2.Relevância social:apresentada.
- 3.Processo de recrutamento: foi detalhada as informações que serão coletadas do Sistema de Informação de Mortalidade SIM.
- 4.Critérios para inclusão e exclusão de participantes na pesquisa:apresentado.
- 5.Processo de obtenção do TCLE: não se aplica.
- 6.Justificativa de Dispensa do TCLE:apresentada e aceita,considerando as justificativas apresentadas pela pesquisadora, em especial as características do sistema de informação que será utilizado.
- 7.Procedimentos efetivos para garantia do sigilo e confidencialidade:apresentado.
- 8.Proteção de participantes de pesquisa em situação de vulnerabilidade:não se aplica.
- 9.Orçamento para realização da pesquisa:apresentado.
- 10.Cronograma de Execução da pesquisa:apresentado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- 1.Carta de Resposta às Pendências:foi apresentada pela pesquisadora (ao final copiada),foram atendidas de forma satisfatória as 8 (oito) pendências registradas.
- 2.Documentos que se fizerem necessários, conforme solicitação do colegiado após apreciação ética (como por exemplo os currículos; o termo de anuência corrigido, entre outros):a pesquisadora atendeu a todos os quesitos estabelecidos.

Apresentada pela pesquisadora :

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP
Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-907
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)2017-1145 E-mail: oep@fepecs.edu.br



Secretaria de Estado de Saúde
do Distrito Federal

FUNDAÇÃO DE ENSINO E
PESQUISA EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE/ FEPECS/ SES/ DF



Continuação do Parecer: 5.373.529

Carta em Resposta às Pendências Apontadas pelo CEP/FEPECS Ao Comitê de Ética Em Pesquisa - CEP/FEPECS

Senhor(a) Coordenador(a):

Encaminhamos respostas às pendências apontadas no Parecer Consubstanciado

CEP/FEPECS nº 5.321.048 do Projeto de Pesquisa intitulado Hepatites virais B e C: um estudo de causas múltiplas de óbitos, CAAE nº 56610122.6.0000.5553, para análise deste Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

PENDÊNCIA 1: Folha de Rosto:

Não defina amostra populacional (a estimativa pode ser apresentada a partir de um cálculo amostral com estimativa calculada a partir dos índices epidemiológicos locais)

RESPOSTA 1: A amostra não foi definida porque não trabalharemos com amostra, e sim com a população fonte. Trabalharemos com TODOS os óbitos com menção de hepatite B ou C cadastrados no SIM local no período. A quantidade exata só saberemos quando coletarmos e tabularmos os dados, mas acredito que serão por volta de 500 óbitos. (Realizado alteração na folha de rosto, no formulário de informações básicas da Plataforma Brasil e no Projeto detalhado).

PENDÊNCIA 2: Quanto a metodologia apresentada:

Informa que utilizará uma base de dados da GIASS, onde tais dados estarão disponibilizados nos atestados de óbitos. No entanto, as variáveis de interesse (descritas no projeto) serão coletadas a partir de que sistema, a saber: "estado gravídico (no caso de mulheres), assistência médica durante a doença que ocasionou a morte, diagnóstico confirmado por necropsia e tempo aproximado entre o início da doença e a morte"? Informar se tais dados estão disponibilizados em uma base de dados legal, agrupados de forma agregada, ou se haverá alguma busca em uma base que não seja de acesso público.

RESPOSTA 2: A "base de dados da GIASS" mencionada é o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) local que alimenta o SIM federal. O SIM é alimentado com as informações provenientes da Declaração de Óbito (DO). Todas as variáveis de interesse (descritas no projeto) serão retiradas do SIM, pois constam na DO.

PENDÊNCIA 3: Quanto aos riscos:

Solicitação de dispensa de TCLE não constitui risco de pesquisa, retirar da redação do projeto. Os

Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP
Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-907
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)2017-1145 E-mail: cep@fepecs.edu.br

 <p style="font-size: small;">Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal</p>	<h2 style="margin: 0;">FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE/ FEPECS/ SES/ DF</h2>					
<p>Continuação do Parecer: 5.373.529</p>						
<p>riscos para a referida pesquisa devem ser descritos adequadamente, bem como a forma de minimizá-los, relacionados ao sigilo e confidencialidade dos dados pessoais que permitam quaisquer identificação da população considerada no estudo.</p> <p>RESPOSTA 3: Solicitação atendida. (Realizado alteração no formulário de informações básicas da Plataforma Brasil e no Projeto detalhado).</p>						
<p>PENDENCIA 4: 4. Fazer referência a orientadora Dra. Ana Cláudia Morais G. Figueredo na PB de Informações Básicas e no Projeto Brochura, uma vez que ela integra a equipe de pesquisa.</p> <p>RESPOSTA 4: Solicitação atendida. (Realizado alteração no formulário de informações básicas da Plataforma Brasil e no Projeto detalhado).</p>						
<p>PENDENCIA 5: 5. No projeto Brochura e na PB de Informações Básicas, o cronograma não foi devidamente preenchido. Existem campos deixados em branco, sem identificar o prazo das etapas do cronograma.</p> <p>RESPOSTA 5: Solicitação atendida. (Realizado alteração no formulário de informações básicas da Plataforma Brasil e no Projeto detalhado).</p>						
<p>PENDENCIA 6: 6. No projeto Brochura e na PB de Informações Básicas o Orçamento não foi detalhado. Ajustar e apresentar o Orçamento em consonância com o disposto da Norma Operacional CNS n 001 de 2013 (consultar o capítulo 3 da referida norma para descrever adequadamente o Orçamento da pesquisa)</p> <p>RESPOSTA 6: Solicitação atendida. (Realizado alteração no formulário de informações básicas da Plataforma Brasil e no Projeto detalhado).</p>						
<p>PENDÊNCIA 7: 7. No projeto Brochura, anexar o Roteiro para coleta de dados (informando que dados serão coletados do referido banco de dados)</p> <p>RESPOSTA 7: Solicitação atendida. (Realizado alteração no Projeto detalhado).</p>						
<p>PENDENCIA 8: 8. A solicitação de Dispensa de TCLE não veio assinado pela pesquisadora</p> <p>RESPOSTA 8: Solicitação atendida. Ela foi assinada e com meu carimbo de enfermeira.</p>						
<p>Atenciosamente,</p> <p>Nome do Pesquisador Responsável</p>						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="font-size: small;">Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP</td> </tr> <tr> <td style="font-size: small;">Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-907</td> </tr> <tr> <td style="font-size: small;">UF: DF Município: BRASILIA</td> </tr> <tr> <td style="font-size: small;">Telefone: (61)2017-1145 E-mail: cep@fepecs.edu.br</td> </tr> </table>			Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP	Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-907	UF: DF Município: BRASILIA	Telefone: (61)2017-1145 E-mail: cep@fepecs.edu.br
Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP						
Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-907						
UF: DF Município: BRASILIA						
Telefone: (61)2017-1145 E-mail: cep@fepecs.edu.br						
Página 06 de 08						

 <p style="font-size: small;">Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal</p>	<p>FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE/ FEPECS/ SES/ DF</p>											
<p>Continuação do Parecer: 5.373.529</p>												
<p>Recomendações:</p> <p>A pesquisadora deverá apresentar Relatório parcial e final de acordo com o calendário estabelecido, através da Plataforma Brasil.</p>												
<p>Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:</p> <p>Projeto aprovado.</p> <p>A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais. O pesquisador assume o compromisso de garantir o sigilo que assegure o anonimato e a privacidade dos participantes da pesquisa e de que os dados obtidos na mesma deverão ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo.</p> <p>Cabe, ainda, ao pesquisador:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; d) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; e) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e f) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados. <p>***Reiteramos os cuidados referentes a Pandemia (COVID-19), para que sejam obedecidas as orientações legais vigentes quanto a proteção do pesquisador e dos participantes de pesquisas).</p>												
<p>Considerações Finais a critério do CEP:</p>												
<p>Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Tipo Documento</th> <th style="width: 25%;">Arquivo</th> <th style="width: 25%;">Postagem</th> <th style="width: 25%;">Autor</th> <th style="width: 20%;">Situação</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>			Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação					
Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação								
<p>Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-907 UF: DF Município: BRASÍLIA Telefone: (61)2017-1145 E-mail: cep@fepecs.edu.br</p>												
<p style="font-size: x-small;">Página 07 de 08</p>												

	FUNDAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA EM CIÊNCIAS DA SAÚDE/ FEPECS/ SES/ DF			
Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal				
Continuação do Parecer: 5.373.529				
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1884865.pdf	13/04/2022 14:18:01		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	13/04/2022 14:16:45	VANESSA CAVALCANTE DE SENA	Aceito
Outros	Carta_de_resposta.pdf	13/04/2022 14:15:55	VANESSA CAVALCANTE DE SENA	Aceito
Outros	Dispensa_de_TCLE.pdf	13/04/2022 14:14:38	VANESSA CAVALCANTE DE SENA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_CEP_FINAL.pdf	13/04/2022 14:12:21	VANESSA CAVALCANTE DE SENA	Aceito
Outros	Nomeacao_do_Diretor.pdf	08/02/2022 15:47:46	VANESSA CAVALCANTE DE SENA	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento.pdf	08/02/2022 15:46:28	VANESSA CAVALCANTE DE SENA	Aceito
Outros	Curriculo_do_orientador.pdf	31/01/2022 17:16:06	VANESSA CAVALCANTE DE SENA	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso.pdf	31/01/2022 17:14:46	VANESSA CAVALCANTE DE SENA	Aceito
Outros	Termo_de_anuencia_institucional.pdf	17/01/2022 16:24:36	VANESSA CAVALCANTE DE SENA	Aceito
Situação do Parecer: Aprovado				
Necessita Apreciação da CONEP: Não				
BRASILIA, 27 de Abril de 2022				
<hr/> Assinado por: Maria Cristina de Paula Scanduzzi (Coordenador(a))				
Endereço: SMHN 03, Conjunto A, Bloco 1, Edifício FEPECS, Térreo, Sala CEP Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-907 UF: DF Município: BRASILIA Telefone: (61)2017-1145 E-mail: cep@fepecs.edu.br				
Página 08 de 08				

APÊNDICE 1

Versão preliminar do Artigo a ser submetido à revista *Cadernos de Saúde Pública*

RESUMO

O coeficiente de mortalidade da hepatite C é calculado a partir da causa básica e este indicador é utilizado para estimar o risco de morrer por essa doença, no entanto, não reflete totalmente sua contribuição na mortalidade, uma vez que essa patologia é mencionada na Declaração de Óbito (DO) como causa associada em muitos óbitos em que a morte é atribuída a outras causas básicas. Tendo em vista que, no Distrito Federal (DF), de 2017 a 2021, mais de 65,1% dos óbitos de pacientes com hepatites virais foram atribuídos a outras causas básicas, esse estudo justificou-se pela necessidade de se ampliar o olhar para esse tema. Tratou-se de um estudo epidemiológico descritivo com o objetivo de descrever os óbitos com menção da hepatite C na DO, de residentes no DF, ocorridos no período de 2006 a 2020. Foram utilizados os bancos oficiais, não nominais, do Sistema de Informação sobre Mortalidade. Foram utilizados os *softwares* *TabWin*, Microsoft Excel e Stata e as estimativas populacionais da Companhia de Planejamento do Distrito Federal e realizada a regressão linear de Prais-Winsten. Entre 2006 e 2020, foram registrados 487 óbitos com menção de hepatite C. Destes, 229 (47,0%) tiveram a hepatite C como causa básica e 258 (53,0%) tiveram a hepatite C apenas como causa associada. As taxas de mortalidade geral por hepatite C como causa básica e as por hepatite C + carcinoma apresentaram tendências estacionárias. Este estudo evidenciou que a hepatite C foi submensurada como causa básica de morte e também a necessidade de capacitar os profissionais que preenchem as DO e de revisar as regras de seleção da causa básica e o sistema SCB.

ARTIGO

INTRODUÇÃO

A hepatite C é um processo inflamatório do fígado causado pelo vírus da hepatite C (HCV) (3). Após a infecção pelo HCV, as respostas imunes se iniciam (31), e, caso falhem em eliminar o vírus durante a fase aguda, ocorre a fase crônica da doença (31). Na ausência de tratamento, em média, 20% dos pacientes com infecção crônica evoluem para cirrose ao longo do tempo (37).

Uma vez estabelecido o diagnóstico de cirrose hepática, o risco anual para o surgimento de carcinoma hepatocelular (CHC) é de 1% a 5% (37). O risco anual de descompensação hepática - quadro de desequilíbrio das funções do fígado, após desenvolvimento da cirrose, caracterizado por hemorragia varicosa, ascite e/ou encefalopatia hepática, todos causados pela hipertensão portal (39) - é de 3% a 6% dos casos. Após um primeiro episódio de descompensação hepática, o risco de óbito, nos 12 meses seguintes, é de 15% a 20% (42).

As estatísticas de mortalidade são mundialmente apresentadas segundo a causa básica de morte (66), que é conceituada como “*(a) a doença ou lesão que iniciou a cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente à morte, ou (b) as circunstâncias do acidente ou violência que produziram a lesão fatal*” (67), no entanto, todas as causas presentes no momento do óbito ou que tenham contribuído para o mesmo devem ser mencionadas na DO (63).

Segundo Laurenti R. (66) (1974), várias pesquisas evidenciavam que, apesar de ser adotado um modelo único de atestado de óbito e uma definição exata de causa básica, as estatísticas de mortalidade não eram, naquele

período estudado, ainda completamente acuradas. Isso se devia ao fato de, diversas vezes, não ser informada a verdadeira causa básica ou então, mesmo sendo declarada, não era citada de forma adequada na DO.

O problema da acurácia das estatísticas de mortalidade permanece até hoje, sendo descrito por Laurenti R, Mello Jorge MHP e Gotlieb SLD em 2008 (68), quando relataram que mesmo com a existência de uma definição de causa básica, de regras para sua seleção e de um modelo de atestado de óbito (parte da declaração das causas) padronizados internacionalmente, as estatísticas de causas de morte não são, ainda, completamente exatas.

A análise, o estudo ou mesmo uma simples tabulação dos vários agravos ou condições de saúde e suas complicações presentes no momento da morte, informadas na declaração de óbito, denominam-se estudos de “causas múltiplas de morte” (78).

As causas múltiplas de morte são definidas como o conjunto de todas as causas - básica e associadas - mencionadas na DO. As causas associadas (não-básicas), por sua vez, são constituídas pelas causas consequenciais e as contribuintes (79,80).

As consequenciais são aquelas que sucedem a causa básica, ou seja, são todas as complicações ou consequências da causa básica. Estas são declaradas nas linhas da Parte I do atestado de óbito, acima da causa básica. Causas contribuintes são os outros estados patológicos que contribuíram para a morte, mas que não fazem parte da cadeia iniciada pela básica, e que, no atestado, são informadas na Parte II (78–80).

No Distrito Federal, de 2017 a 2021, segundo o SIM, ocorreram 109 (34,9%) óbitos que tiveram as hepatites virais como causa básica. No entanto, no mesmo período, foram registrados 203 (65,1%) óbitos tendo as hepatites virais como causas associadas (16), desse modo, faz-se necessário verificar a acurácia dessa classificação. A causa básica é utilizada para calcular o coeficiente de mortalidade por hepatite C (86), indicador que serve para estimar o risco de morrer por essa doença e dimensionar a sua magnitude como problema de saúde pública (87). Esse indicador, no entanto, não reflete totalmente a contribuição da hepatite C na mortalidade da população, uma

vez que essa doença é mencionada na DO como causa associada em uma grande proporção de óbitos em que a morte é atribuída a outras causas básicas. Tendo em vista que, no Distrito Federal, de 2017 a 2021, mais de 65,1% dos óbitos de pacientes com hepatites virais foram atribuídos a outras causas básicas (16), esse estudo justificou-se pela necessidade de ampliar o olhar para esse tema, de modo a levantar hipóteses que sirvam de subsídio para que outros estudos verifiquem se as causas básicas indicadas, de fato, correspondem à real causa básica do óbito, assim como identificar de que maneira os pacientes com hepatites virais estão morrendo.

MÉTODOS

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico predominantemente descritivo, com níveis de análise individuado e ecológico, das mortes por hepatite viral C, no período de 2006 a 2020, compreendendo registros de óbitos de residentes no Distrito Federal.

População de estudo

Pessoas que foram a óbito entre 1º. de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2020 com menção de hepatite C na declaração de óbito e que residiam no Distrito Federal.

Critérios de inclusão

Para inclusão neste estudo foram definidos como óbitos por hepatite C aqueles que apresentavam os seguintes códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) em qualquer linha da DO: **B17.1** (hepatite aguda C) ou **B18.2** (hepatite viral crônica C).

Fonte dos dados

Foram utilizados dados secundários a partir de bancos oficiais, não nominais, do Sistema de Informações sobre Mortalidade disponíveis na base de dados da Gerência de Informação e Análise da Situação de Saúde (GIASS), gestor distrital do SIM.

Manejo e análise dos dados

Para extração e análise dos dados foram utilizados os *softwares* *TabWin*, versão 4.1.5, acrescido do módulo SQL (Structured Query Language) e o *software* Microsoft Excel, versão 2019.

Foram calculados os coeficientes de mortalidade por hepatite C, geral e específicos por sexo e faixa etária, para cada ano do estudo. Foram utilizadas as estimativas populacionais da Companhia de Planejamento do Distrito Federal (Codeplan).

Para a análise de tendência temporal foram realizadas a transformação logarítmica dos coeficientes de mortalidade e a regressão linear de Prais-Winsten, medindo assim, os valores de beta (b1) e os intervalos de confiança (b1 mínimo e b1 máximo) a 95% (IC95%). Após esta etapa, a Variação Percentual Anual (APC) foi calculada pela fórmula: $[(-1+10b1)*100\%]$ com respectivos intervalos de confiança de 95% $[(-$

$1+10b1\text{mínimo})*100\%$; $[(-1+10b1\text{máximo})*100\%]$. A tendência foi crescente quando APC e IC 95% foram positivos; foi decrescente quando APC e IC 95% foram negativos e; estacionária quando o APC apresentou valores negativos ou positivos e o IC 95% incluiu o valor zero.

Para verificar a autocorrelação foi aplicado o teste de Durbin-Watson. As análises foram feitas com o Stata, versão 17, número de série: 301706385466.

Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (FEPECS/SES/DF) - Parecer no 5.373.529, de 27 de abril de 2022.

RESULTADOS

Panorama geral da distribuição dos óbitos

Entre 2006 e 2020, foram registrados no SIM 487 óbitos com menção de hepatite C, em qualquer linha da DO, entre pessoas residentes no DF. Dos 487 óbitos, 229 (47,0%) tiveram a hepatite C como causa básica e 258 (53,0%) tiveram a hepatite C apenas como causa associada.

Do total de óbitos analisados, 458 (94%) foram referentes à hepatite C crônica e 29 (6%) à hepatite C aguda. A razão entre frequência de menções e frequência de causa básica da hepatite C crônica e aguda foram de 2,1 e 2,2, respectivamente.

Hepatite C como causa básica

Nas 229 DO em que a hepatite C é registrada como causa básica, houve a menção de 666 causas consequenciais. Analisando-se tais menções, observou-se que as mais frequentes foram “outras formas de cirrose hepática e as não especificadas” (K746), “septicemia” (A418 + A419) e “insuficiência hepática aguda, crônica ou sem outras especificações” (K720 + K721 + K729), com 142 (21,3%), 73 (11,0%) e 60 (9,0%) menções, respectivamente. A tabela 1 detalha as 20 causas consequenciais mais frequentes.

Tabela 1. Distribuição das Declarações de Óbito com Hepatite C como causa básica de morte segundo as vinte causas consequenciais mais frequentes, conforme a CID 10. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Hepatite C como causa básica de morte (229)			
Descrição	Código da CID-10	N	%
Outras formas de cirrose hepática e as não especificadas	K746	142	21,3
Septicemia	A419 + A418	73	11,0
Insuficiência hepática aguda ou crônica ou sem outras especificações	K720 + K721 + K729	60	9,0
Choque cardiogênico ou hipovolêmico ou não especificado	R570 + R571 + R578 + R579	42	6,3
Hematêmese	K920	37	5,6
Outros sintomas e sinais gerais especificados	R688	33	5,0
Pneumonias bacterianas ou não especificadas	J158 + J159 + J189	30	4,5
Insuficiência renal aguda, crônica ou não especificada	N179 + N189 + N19	24	3,6
Varizes esofagianas	I850 + I859	23	3,5
Insuficiência respiratória aguda ou não especificada	J960 + J969	19	2,9
Síndrome hepatorenal	K767	15	2,3
Peritonite aguda ou sem outras especificações	K650 + K659	13	2,0
Hemorragia gastrointestinal, sem outra especificação	K922	13	2,0
Doença hepática, sem outra especificação	K769	8	1,2
Pneumonite devida a alimento ou vômito	J690	7	1,1
Hipertensão portal	K766	7	1,1
Ascite	R18X	7	1,1
Reação anormal em paciente ou complicação tardia, causadas por intervenção cirúrgica	Y830 + Y839	7	1,1
Acidose	E872	5	0,8
Insuficiência cardíaca não especificada	I509	5	0,8
Outras causas	*	96	14,4

Total	*	666	100,0
--------------	----------	------------	--------------

Fonte: SIM

*Diversos códigos da CID-10.

Dentre as causas contribuintes mencionadas nos atestados de óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica, as mais frequentes foram “Diabetes mellitus não-insulino-dependente ou não especificado” (E112 + E119 + E142 + E148 + E149), “Insuficiência renal aguda, crônica ou não especificada” (N179 + N189 + N19) e “hipertensão essencial (primária)” (I10), com 21 (10,3%), 21 (10,3%) e 18 (8,9%) menções, respectivamente.

Hepatite C como causa associada

Na análise dos 258 óbitos que tiveram a hepatite C como causa associada observou-se que as causas básicas mais frequentemente selecionadas pelo SCB foram “carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não especificada” (C220 + C229), “doença pelo HIV resultando em outras infecções” (B200 + B203 + B207 + B227 + B238) e “cirrose hepática alcoólica” (K703), com 84 (32,6%), 50 (19,4%) e 20 (7,8%) menções, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição das Declarações de Óbito de Hepatite C como causa associada de morte segundo as vinte causas básicas mais frequentes, selecionadas pelo SCB, por CID 10. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Hepatite C como causa associada de morte (258)			
Descrição	Código da CID-10	N	%
Carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não especificada	C220 + C229	84	32,6
Doença pelo HIV resultando em outras infecções	B200 + B203 + B207 + B227 + B238	50	19,4
Cirrose hepática alcoólica	K703	20	7,8
Diabetes mellitus	E101 + E107 + E112 + E115 + E142 + E145 + E149	8	3,1
Doença renal hipertensiva com insuficiência renal	I120	5	1,9
Insuficiência renal crônica ou não especificada	N189 + N19	5	1,9
Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico	I64	4	1,6
Doença pulmonar obstrutiva crônica	J440 + J449	4	1,6
Infecção por coronavírus de localização não especificada	B342	3	1,2
Hemorragia intracerebral não especificada	I619	3	1,2
Outras quedas no mesmo nível	W185 + W189	3	1,2
Doença de Chagas (crônica) com comprometimento do aparelho digestivo	B573	2	0,8
Neoplasia maligna do reto	C20	2	0,8
Neoplasia maligna do pâncreas, não especificado	C259	2	0,8
Neoplasia maligna da mama, não especificada	C509	2	0,8
Linfoma não-Hodgkin de tipo não especificado	C859	2	0,8
Anemia falciforme sem crise	D571	2	0,8
Infarto agudo do miocárdio não especificado	I219	2	0,8
Insuficiência cardíaca congestiva ou não especificada	I500 + I509	2	0,8
Insuficiência hepática alcoólica	K704	2	0,8
Outras causas	*	51	19,8
Total	*	258	100,0

Fonte: SIM

*Diversos códigos da CID-10.

As causas contribuintes mais comumente mencionadas nos atestados de óbitos que tiveram a hepatite C como causa associada foram “hepatite C aguda ou crônica” (B171 + B182), “doença pelo HIV resultando em outras infecções virais” (B203 + B24) e “transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool ou outras drogas” (F101 + F102 + F142 + F172 +

F179 + F197), com 151 (41,3%), 24 (6,6%) e 24 (6,6%) menções, respectivamente.

Indicadores de mortalidade, descrição e análise da série temporal

O maior coeficiente de mortalidade geral da hepatite C como causa básica foi 1,0 óbito por 100.000 habitantes registrado em 2006 e o menor foi 0,4 óbito por 100.000 habitantes registrado em 2007, 2010, 2014, 2015 e 2017. O maior coeficiente de mortalidade para o sexo masculino foi 1,6 óbito por 100.000 habitantes em 2006 e o menor 0,2 óbito por 100.000 habitantes em 2007. O maior coeficiente de mortalidade para o sexo feminino foi 0,6 óbito por 100.000 habitantes em 2007 e o menor foi 0,2 óbito por 100.000 habitantes em 2020 (Figura 1).

Figura 1. Distribuição dos óbitos por Hepatite C como causa básica de morte segundo coeficiente de mortalidade geral por causa e por sexo (por 100.000 habitantes). Distrito Federal, 2006 a 2020.



Fonte: SIM

Os mais elevados coeficientes de mortalidade foram encontrados nas faixas etárias a partir de 50 anos. Na faixa etária de 50 a 69 anos o maior coeficiente de mortalidade foi 5,6 óbitos por 100.000 habitantes em 2006 e o menor 0,6 óbito por 100.000 habitantes em 2017. Na faixa etária de 70 anos ou mais o maior coeficiente de mortalidade foi 9,8 óbitos por 100.000 habitantes em 2008 e o menor foi 0,7 óbito por 100.000 habitantes em 2020.

Quando foram analisados os óbitos por hepatite C conjuntamente com carcinoma de células hepáticas (CID 10 – C220), neoplasia maligna do fígado, não especificada (CID 10 – C229) e outros carcinomas especificados do fígado (CID 10 – C227) como causa básica, houve 314 registros no período e o maior coeficiente de mortalidade geral por causa foi 1,1 óbito por 100.000 habitantes em 2006 e o menor foi 0,5 óbito por 100.000 habitantes em 2007 (Tabela 3).

O coeficiente de mortalidade no sexo masculino apresentou variação de 1,8 óbito por 100.000 habitantes em 2006 e 0,3 óbito por 100.000 habitantes em 2007. O maior coeficiente de mortalidade no sexo feminino foi 0,6 óbito por 100.000 habitantes em 2007, 2008, 2010, 2011, 2012 e 2019 e o menor foi 0,3 óbito por 100.000 habitantes em 2020 (Tabela 3).

Na faixa etária de 50 a 69 anos o coeficiente de mortalidade variou entre 5,6 óbitos por 100.000 habitantes em 2006 e 1,8 óbito por 100.000 habitantes em 2007. Na faixa etária de 70 anos ou mais o maior coeficiente de mortalidade foi 12,7 óbitos por 100.000 habitantes em 2006 e o menor 1,3 óbito por 100.000 habitantes em 2009 (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos óbitos por Hepatite C como causa básica ou carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não especificada, ou outros carcinomas especificados do fígado, segundo ano de registro, coeficientes de mortalidade geral por causa e coeficiente de mortalidade por sexo e faixa etária. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Ano	Geral		Sexo masculino		Sexo feminino		20-29 anos		30-49 anos		50-69 anos		≥ 70 anos	
	N	Coef.	N	Coef.	N	Coef.	N	Coef.	N	Coef.	N	Coef.	N	Coef.
2006	26	1,1	20	1,8	6	0,5	1	0,2	6	0,9	13	5,6	6	12,7
2007	11	0,5	4	0,3	7	0,6	0	0	2	0,3	5	1,8	4	6,1
2008	20	0,8	12	1	8	0,6	0	0	3	0,4	9	2,9	8	11,2
2009	16	0,6	11	0,9	5	0,4	0	0	3	0,4	12	3,8	1	1,3
2010	16	0,6	8	0,6	8	0,6	1	0,2	3	0,4	8	2,3	4	5
2011	23	0,9	15	1,2	8	0,6	1	0,2	6	0,7	11	3,1	5	5,9
2012	24	0,9	16	1,2	8	0,6	1	0,2	3	0,3	17	4,5	3	3,3
2013	27	1	20	1,5	7	0,5	0	0	7	0,8	15	3,8	5	5,3
2014	20	0,7	12	0,9	8	0,5	0	0	2	0,2	16	3,8	2	2
2015	23	0,8	16	1,2	7	0,5	0	0	4	0,4	14	3,2	5	4,7
2016	21	0,7	14	1	7	0,5	0	0	2	0,2	17	3,7	2	1,8
2017	18	0,6	12	0,9	6	0,4	0	0	4	0,4	9	1,9	5	4,2
2018	21	0,7	15	1,1	6	0,4	0	0	1	0,1	12	2,4	8	6,4
2019	26	0,9	17	1,2	9	0,6	0	0	2	0,2	17	3,3	7	5,2
2020	22	0,7	18	1,2	4	0,3	0	0	0	0	19	3,5	3	2,1
Total	314	*	210	*	104	*	4	*	48	*	194	*	68	*

Fonte: SIM

Quando comparados os coeficientes de mortalidade dos óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica com os coeficientes de mortalidade dos óbitos por Hepatite C como causa básica ou carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não especificada, ou outros carcinomas especificados do fígado observou-se que a diferença entre estes últimos indicadores e os primeiros variou entre 0,1 óbito por 100.000 habitantes (em 2006, 2007, 2008, 2009 e 2011) e 0,5 óbito por 100.000 habitantes (em 2015).

As taxas de mortalidade por hepatite C como causa básica, geral, para o sexo masculino e para as faixas etárias de 50 a 69 anos e 70 anos ou mais, apresentaram tendências estacionárias evidenciadas pelas taxas de incremento anuais. As tendências para o sexo feminino e para a faixa etária de 30 a 49 anos foram decrescentes. Para as taxas de mortalidade por

hepatite C + carcinoma as tendências apresentaram-se da mesma maneira (Tabela 4).

Tabela 4. Taxa anual de incremento acerca da mortalidade por Hepatite C como causa básica e da mortalidade por Hepatite C como causa básica ou carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não especificada, ou outros carcinomas especificados do fígado e subgrupos. Distrito Federal, 2006 a 2020.

Variável	Taxa de incremento	IC 95%	Tendência
Mortalidade geral por hepatite C	-4,18	(-10,89 a 3,04)	Estacionária
Mortalidade por hepatite C no sexo masculino	1,67	(-9,62 a 14,37)	Estacionária
Mortalidade por hepatite C no sexo feminino	-6,24	(-10,05 a -2,27)	Decrescente
Mortalidade por hepatite C na faixa etária de 30 a 49 anos	-13,18	(-23,14 a -1,94)	Decrescente
Mortalidade por hepatite C na faixa etária de 50 a 69 anos	-8,58	(-20,09 a 4,59)	Estacionária
Mortalidade por hepatite C na faixa etária de 70 anos ou mais	-18,9	(-35,81 a 2,46)	Estacionária
Mortalidade geral por hepatite C + carcinoma	0,21	(-5,36 a 6,11)	Estacionária
Mortalidade por hepatite C + carcinoma no sexo masculino	7,92	(-0,23 a 16,73)	Estacionária
Mortalidade por hepatite C + carcinoma no sexo feminino	-4,95	(-8,24 a -1,54)	Decrescente
Mortalidade por hepatite C + carcinoma na faixa etária de 30 a 49 anos	-17,13	(-25,14 a -8,27)	Decrescente
Mortalidade por hepatite C + carcinoma na faixa etária de 50 a 69 anos	-1,36	(-9,35 a 7,33)	Estacionária
Mortalidade por hepatite C + carcinoma na faixa etária de 70 anos ou mais	-10,75	(-22,87 a 3,28)	Estacionária

Fonte: SIM

DISCUSSÃO

Observou-se que entre os óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica, a hepatite C crônica foi mencionada na parte II em 42 DO, verificando-se, portanto, que a causa básica selecionada pelo SCB foi diferente da que o médico pretendeu informar, demonstrando assim, um possível erro de preenchimento do atestado de óbito.

Um estudo de A.E.S. Sehdev e G.M. Hutchins, de 2001 (94), realizado a partir da análise de 494 atestados de óbitos por diversas causas, constatou que mais de 40% das DO continham causas de morte preenchidas incorretamente, sendo que alguns dos erros mais comumente cometidos pelos médicos foram listar as causas básicas e imediatas de morte fora de ordem e colocar causas básicas ou imediatas de morte na parte II (94).

Na presente pesquisa observou-se que, entre os óbitos que tiveram a hepatite C apenas como causa associada, as causas básicas mais frequentemente selecionadas foram “carcinoma de células hepáticas ou neoplasia maligna do fígado, não especificada” (C220 + C229), “doença pelo HIV resultando em outras infecções” (B200 + B203 + B207 + B227 + B238) e “cirrose hepática alcoólica” (K703). E entre os óbitos que tiveram a hepatite C como causa básica, as causas consequenciais mais frequentes foram “outras formas de cirrose hepática e as não especificadas” (K746), “septicemia” (A418 + A419) e “insuficiência hepática aguda, crônica ou sem outras especificações” (K720 + K721 + K729).

De maneira semelhante, o carcinoma de células hepáticas, a cirrose hepática e a doença hepática relacionada ao álcool também estiveram entre as causas mais frequentes de um estudo transversal realizado nos Estados Unidos, em 2010 (97), que detectou que, entre os óbitos por hepatite C, as causas múltiplas de morte (causas básicas, intermediárias, imediatas e contribuintes) mais frequentemente mencionadas foram fibrose, cirrose e outras doenças hepáticas (48,4%), câncer de fígado, incluindo carcinoma

hepatocelular e câncer de ducto biliar intra-hepático (17,0%), doença hepática relacionada ao álcool (16,5%), transtornos mentais relacionados a substâncias (14,0%), parada cardíaca e fibrilação ventricular (10,6%), diabetes mellitus sem complicações (10,2%) e hipertensão essencial (9,8%) (97).

Entre os óbitos que tiveram a hepatite C apenas como causa associada, observou-se que a causa básica mais frequente foi o câncer de fígado, com 84 óbitos que tiveram o C220 (Carcinoma de células hepáticas) ou o C229 (Neoplasia maligna do fígado, não especificada) como causa básica. Vale dizer que, mesmo quando se preenche a parte I do atestado com uma sequência natural de eventos como B182 (Hepatite viral crônica C) na linha C, K746 (Outras formas de cirrose hepática e as não especificadas) na linha B e C220 (Carcinoma de células hepáticas) na linha A, o SCB seleciona o C220 como causa básica e na explicação descreve que B182 não causa C220 e que K746 não causa C220. Além disso, descreve também que foi utilizada a regra 2 para selecionar a causa básica, regra esta que, como citado anteriormente, diz que quando não houver sequência de eventos que termine na afecção mencionada em primeiro lugar no atestado, a causa básica selecionada deverá ser a afecção mencionada na primeira linha da parte I da DO (67). O mesmo acontece quando se substitui o código C220 pelo código C229 (Neoplasia maligna do fígado, não especificada). Ou seja, de acordo com a CID-10 a hepatite C não causa câncer de fígado (C220 ou C229) e devido a isso, mesmo quando a hepatite C é declarada adequadamente como causa básica (última linha preenchida da parte I), ela é descartada pelo SCB em favor do câncer. No entanto, como descrito anteriormente, dados da literatura revelam que o hepatocarcinoma é uma consequência da hepatite C crônica e que, portanto, de acordo com o conceito de causa básica essa última doença deveria ser selecionada como tal.

Um estudo de caso-controle realizado nos Estados Unidos concluiu que o HCV está associado ao aumento do risco de cânceres do fígado (razão de chances ajustada [aOR] = 31,5; intervalo de confiança [IC] de 95%, 29,0-34,3) na população idosa dos EUA, mas também a outros tipos de câncer,

principalmente, cânceres do ducto biliar intra-hepático (aOR, 3,40; 95% CI, 2,52-4,58); ducto biliar extra-hepático (aOR, 1,90; 95% CI, 1,41-2,57); e linfoma difuso de grandes células B (aOR, 1,57; IC 95%, 1,34-1,84) (98).

Verificou-se, portanto, que a hepatite C crônica foi pode ter sido subestimada como causa básica em detrimento do câncer de fígado (C220 ou C229) nos óbitos em que houve a indicação da relação de causa e consequência, pelo médico atestante, entre hepatite C crônica e hepatocarcinoma.

Neste trabalho outras causas básicas frequentemente selecionadas entre os óbitos que tiveram a hepatite C apenas como causa associada foram a cirrose hepática alcoólica (K703), insuficiência hepática alcoólica (K704) e hepatite alcoólica (K701), entretanto, sabe-se que a ação do HCV também contribuiu para o desenvolvimento da doença hepática nesses pacientes. Desse modo, pode haver um erro ao atribuir-se o dano hepático a uma causa ou a outra, isoladamente. O ideal seria a existência de um código na CID-10 que descrevesse a patologia devido uma ação conjunta do álcool e do HCV, pois mesmo que se substituísse os códigos referentes ao álcool por um código referente a alguma doença hepática não especificada, se perderia uma informação conhecida que melhora a qualidade das estatísticas de mortalidade.

Um artigo de revisão, de 2011, dos autores Moysés Mincis e Ricardo Mincis (99), abordou a associação entre álcool e vírus C descrevendo que o consumo crônico de bebidas alcoólicas pode modificar a história natural da hepatite crônica pelo HCV, acelerando a fibrose, elevando o risco de cirrose e carcinoma hepatocelular, visto que o etanol favorece a replicação do vírus e agrava a lesão pela hepatite C por causar danos aditivos. E que, por outro lado, a hepatite C pode agravar e influenciar na evolução da doença hepática alcoólica (DHA) (99). Dessa maneira, a infecção concomitante pelo HCV e o abuso de álcool atuam sinergicamente causando doença hepática mais grave (100).

Um estudo realizado na Califórnia, em 2005, relatou maior mortalidade hospitalar em pacientes com alcoolismo e com infecção por HCV em

comparação com pacientes com alcoolismo e sem HCV (4,4% vs 2,4%, valor - $p < 0,01$) (101). Uma pesquisa de 2002, realizado na Inglaterra, relacionou um aumento acentuado na mortalidade (243%) em usuários de álcool de forma abusiva ao aumento da prevalência de HCV no mesmo período (102). Um trabalho de 2011 mostrou que os pacientes com hepatite alcoólica aguda positivos para HCV tinham oito vezes a chance de morrer em comparação com pacientes com hepatite alcoólica aguda negativos para HCV (103).

Observou-se, mais uma vez, que a hepatite C pode estar sendo subestimada como causa básica em favor das doenças hepáticas alcoólicas devido à ausência de um código da CID que descreva uma doença hepática por associação entre HCV e álcool.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde cerca de 30% das mortes devido a hepatite viral C são atribuíveis a complicações da infecção crônica por HCV por cirrose descompensada e carcinoma hepatocelular. Por esse motivo, a OMS trabalha com o indicador de mortalidade relacionada ao HCV e, portanto, inclui no cálculo do coeficiente, os óbitos por CHC e cirrose descompensada, além dos óbitos por HCV como causa básica (4). Visando a alcançar a eliminação das hepatites virais como problema de saúde pública até 2030, a OMS estabeleceu como meta relativa: reduzir, em comparação com 2015, a mortalidade associada às infecções pelos vírus hepatotrópicos em 65% até 2030 (105); e como meta de impacto absoluto: obter a taxa de mortalidade anual relacionada ao HCV ≤ 2 por 100.000 habitantes (4).

No presente estudo, quando foram analisados os óbitos por hepatite C conjuntamente com carcinoma de células hepáticas (CID 10 – C220), neoplasia maligna do fígado, não especificada (CID 10 – C229) e outros carcinomas especificados do fígado (CID 10 – C227) como causa básica, verificou-se que o maior coeficiente de mortalidade geral relacionada ao HCV foi 1,1 óbito por 100.000 habitantes em 2006 e o menor foi 0,5 óbito por 100.000 habitantes em 2007, portanto, durante todo o período estudado esse indicador apresentou valores inferiores a dois por 100.000 habitantes, atendendo, portanto, à meta absoluta estabelecida pela OMS. Em relação à meta relativa, de 2015 a 2017 o coeficiente apresentou queda, (0,8; 0,7 e 0,6

por 100.000 habitantes, respectivamente), em 2018 e 2019 apresentou elevação (0,7 e 0,9 por 100.000 habitantes, respectivamente), voltando a reduzir em 2020 (0,7 por 100.000 habitantes). E quando realizada a análise de série temporal de todo o período do estudo, tanto o coeficiente de mortalidade geral por hepatite C, quanto o coeficiente de mortalidade geral por hepatite C + carcinoma apresentaram tendências estacionárias. No entanto, com a incorporação dos Antivirais de Ação Direta no tratamento da hepatite C no SUS, desde 2015, que apresentam altas taxas (> 90%) de RVS (40,57,106), a expectativa é de que daqui há alguns anos essas tendências tornem-se decrescentes e que os coeficientes de mortalidade atendam a meta relativa da OMS de reduzir a mortalidade associada às infecções pelos vírus hepatotrópicos em 65% até 2030.

O presente estudo traz como inovação a abordagem das causas múltiplas de morte para óbitos com menção de hepatite C de pessoas que viviam no DF. Esse novo olhar contribuiu para a produção de dados mais acurados sobre mortes por HCV e para aprofundar o conhecimento sobre as causas de morte, básicas e associadas, de pessoas que viviam com hepatite C, possibilitando o acúmulo de conhecimentos que favorecem ao delineamento de ações e adoção de medidas, por parte dos gestores e profissionais da saúde, no intuito de minimizar as complicações relacionadas ao HCV que resultam em morte no Distrito Federal.

O atual trabalho apresentou como limitações as tipicamente relacionadas aos estudos de mortalidade com uso de dados secundários, como as que são consequências do preenchimento inadequado da DO e do subregistro de mortes. E como fortalezas houve o fato de que o banco do SIM, de maneira geral, apresentou uma ótima completitude da maioria das variáveis e a qualificação dos atestados de óbitos por uma equipe treinada da SES-DF.

CONCLUSÕES

Este estudo identificou que tanto o coeficiente de mortalidade geral por hepatite C (indicador tradicional) quanto o coeficiente de mortalidade geral relacionada ao HCV (indicador adaptado da OMS) apresentaram valores inferiores a dois por 100.000 habitantes durante todo o período analisado, atendendo, portanto, à meta absoluta estabelecida pela OMS. Além disso, a análise de série temporal mostrou que os dois tipos de indicadores apresentaram tendências estacionárias de mortalidade geral, do sexo masculino e das faixas etárias de 50 a 69 anos e 70 anos ou mais; e tendências decrescentes do sexo feminino e da faixa etária de 30 a 49 anos no Distrito Federal no período de 2006 a 2020. Com a introdução dos novos antivirais de ação direta para o tratamento da hepatite C, caminha-se para a eliminação dessa doença como problema de saúde pública.

A presente pesquisa evidenciou que a hepatite C foi submensurada como causa básica de morte, reafirmando a importância do uso da metodologia de análise das causas múltiplas de morte para um melhor dimensionamento da magnitude da doença no DF. Mostrou também a necessidade de mais capacitação para os profissionais que preenchem as DO e de revisão das regras de seleção da causa básica e do sistema SCB para que estes aproximem-se mais da verdadeira causa que deu origem aos demais eventos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Diagnóstico de hepatites virais. TELELAB diagnóstico e monitoramento; 2014. 19 p.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais. 2ª. Brasília; 2018. 121 p.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Hepatite C [Internet]. [cited 2023 Jan 9].

Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/hepatites-virais/hepatite-c#:~:text=Hepatite C%2C o que é,segunda a forma mais comum.>

4. World Health Organization. Interim Guidance For Country Validation of Viral Hepatitis Elimination. 2021. 1–96 p.
5. World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021 [Internet]. Vol. 53, Who. 2021. 1689–1699 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>
6. Organization WH. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: Web Annex 1- Key data at a glance. Who [Internet]. 2021;53(9):1689–99. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>
7. Flower B, Du Hong D, Vu Thi Kim H, Pham Minh K, Geskus RB, Day J, et al. Seroprevalence of Hepatitis B, C and D in Vietnam: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Reg Heal - West Pacific* [Internet]. 2022;24:100468. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100468>
8. Mohamoud YA, Riome S, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of hepatitis C virus in the Arabian Gulf countries: Systematic review and meta-analysis of prevalence. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2016;46:116–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.03.012>
9. Bigna JJ, Amougou MA, Asangbeh SL, Kenne AM, Nansseu JR. Seroprevalence of hepatitis C virus infection in Cameroon: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):e015748.
10. Stockdale AJ, Mitambo C, Everett D, Geretti AM, Gordon MA. Epidemiology of hepatitis B, C and D in Malawi: systematic review. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1–10.
11. Mahmud S, Akbarzadeh V, Abu-Raddad LJ. The epidemiology of hepatitis C virus in Iran: Systematic review and meta-analyses. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-18296-9>
12. Mohamoud YA, Mumtaz GR, Riome S, Miller DW, Abu-Raddad LJ. The epidemiology of hepatitis C virus in Egypt: A systematic review and data synthesis. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1).
13. Elbahrawy A, Ibrahim MK, Eliwa A, Alboraie M, Madian A, Aly HH. Current situation of viral hepatitis in Egypt. *Microbiol Immunol*. 2021;65(9):352–72.
14. BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais. 2022;Número esp.
15. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, Pereira GFM, de Almeida EC, Vivaldini S, et al. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2019;23(3):182–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.04.010>
16. DF. Informativo Epidemiológico das Hepatites virais B, C e D no Distrito Federal entre 2017 a 2021. 2022;

17. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA N.º 263, DE 5 DE FEVEREIRO DE 2002 [Internet]. [cited 2023 Jan 24]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2002/prt0263_05_02_2002.html
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Institucional — Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. [cited 2023 Jan 24]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/composicao/institucional>
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Composição — Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. [cited 2023 Jan 24]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/composicao>
20. BRASIL. Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro de 2023. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2023/decreto/D11358.htm. Acesso em: 01/03/2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 1]. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2023/decreto/D11358.htm
21. Brasil. Guia de Vigilância em Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 5. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2021. 1.126 p.
22. Federal D. Decreto 39546 de 19/12/2018 [Internet]. [cited 2023 Jan 25]. Available from: https://www.sinj.df.gov.br/sinj/Norma/c7d8594440ea48969cee564fafa77865/Decreto_39546_19_12_2018.html
23. Garcia FB, Gomide GPM, Pereira GA, Moraes-Souza H. Importância dos testes sorológicos de triagem e confirmatórios na detecção de doadores de sangue infectados pelo vírus da hepatite C. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2008 [cited 2023 Mar 5];30(3):218–22. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbhh/a/DdxLsQBGrcr6CSyvw3zfFhQ/?lang=pt>
24. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 158, de fevereiro de 2016. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0158_04_02_2016.html. Acessado em: 05/03/2023. [Internet]. 2016 [cited 2023 Mar 5]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0158_04_02_2016.html
25. BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2022. 252 p.
26. Mesquita F. Redução de danos. *BIS Bol do Inst Saúde*. 2020;21(2):10–7.
27. Brasil. Decreto Nº 9.761, de 11 de abril de 2019. [Internet]. Presidência da República. 2019 [cited 2023 Jun 13]. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-

- 2022/2019/decreto/d9761.htm
28. Brasil. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.; 2022. 211 p. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view
 29. Basyte-Bacevice V, Kupcinskis J. Evolution and Revolution of Hepatitis C Management: From Non-A, Non-B Hepatitis Toward Global Elimination. 1989; Available from: www.karger.com/ddi
 30. FERREIRA VL, PONTAROLO R. Contextualização E Avanços No Tratamento Da Hepatite C: Uma Revisão Da Literatura. *Visão Acadêmica*. 2017;18(1):78–96.
 31. Li H, Huang M-H, Jiang J-D, Peng Z-G. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018;24(47):5297–311. Available from: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i47.5297>
 32. Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, Rahal P, Ruiz-Tovar K, Yamasaki L, et al. Hepatitis C virus molecular evolution: Transmission, disease progression and antiviral therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):15992–6013.
 33. Lopes C, Teles S, Espírito Santo M, Lampe E, Rodrigues F, Castro A, et al. Prevalência, fatores de risco e genótipos da hepatite C entre usuários de drogas. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2009;43:43–50. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/rsp/v43s1/743.pdf>
 34. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Bazzi AM, Alfouzan WA, Alsuliman SA, Aldrazi FA, et al. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment. *J Infect Public Health*. 2020 May 1;13(5):773–83.
 35. Ringehan M, McKeating JA, Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2017 Oct 19 [cited 2023 Jan 29];372(1732). Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2016.0274>
 36. Santos NS de O, Romanos MTV, Wigg MD. *Virologia Humana* [Internet]. 3ª edição. Koogan G, editor. Rio de Janeiro; 2015. 1308 p. Available from: <https://www.grupogen.com.br/virologia-humana-9788527737746>
 37. Brasil. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfeções [Internet]. 2019. p. 68. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>
 38. Brasil. MINISTÉRIO DA SAÚDE GUIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE 5ª edição revisada e atualizada [Internet]. 2022. 1–1126 p. Available from: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5e_d_rev_atual.pdf
 39. Diaz-Soto MP, Garcia-Tsao G. Management of varices and variceal hemorrhage in liver cirrhosis: a recent update. *Therap Adv*

- Gastroenterol. 2022;15(X):1–12.
40. Li DK, Chung RT. Impact of hepatitis C virus eradication on hepatocellular carcinogenesis. *Cancer* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Oct 21];121(17):2874–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.29528>
 41. Axley P, Ahmed Z, Ravi S, Singal AK. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 23];6(1):79–84. Available from: <http://www.jcthnet.com>
 42. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014 Nov 1;61(1):S58–68.
 43. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and Application of a Numerical Scoring System for Assessing Histological Activity in Asymptomatic Chronic Active Hepatitis. 1981 [cited 2023 Jan 23];1(5):431. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.1840010511>
 44. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1995 [cited 2023 Mar 5];19(12):1409–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7503362/>
 45. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol* [Internet]. 1991 [cited 2023 Mar 5];13(3):372–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1808228/>
 46. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 1995 [cited 2023 Mar 5];22(6):696–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7560864/>
 47. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24(2):289–93.
 48. Dhingra S, Ward SC, Thung SN. Liver pathology of hepatitis C, beyond grading and staging of the disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Jan 28 [cited 2023 Jan 23];22(4):1357–66. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i4/1357.htm>
 49. Santos NS de O, Romanos MTV, Wigg MD. *Virologia Humana*. 3rd ed. Koogan G, editor. Rio de Janeiro; 2015. 1308 p.
 50. Mohamed AA, Elbedewy TA, El-Serafy M, El-Toukhy N, Ahmed W, El Din ZA. Hepatitis C virus: A global view. *World J Hepatol* [Internet]. 2015 Nov 11 [cited 2022 Oct 21];7(26):2676. Available from: </pmc/articles/PMC4651911/>
 51. Randazzo C, Licata A, Almasio PL, Randazzo C, Licata A, Almasio PL. Liver Biopsy - Indications, Procedures, Results. *Liver Biopsy - Indic Proced Results* [Internet]. 2012 Nov 21 [cited 2023 Jan 23]; Available from: <https://www.intechopen.com/state.item.id>
 52. Bateson MC, Hopwood D, Duguid HLD, Bouchier IAD. A comparative trial of liver biopsy needles. *J Clin Pathol*. 1980;33(2):131–3.
 53. Colombo M, Del Ninno E, de Franchis R, De Fazio C, Festorazzi S, Ronchi G, et al. Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy:

- Superiority of the Tru-Cut over the Menghini needle for diagnosis of cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988;95(2):487–9.
54. Lupsor M, Stefanescu H, Feier D, Badea R, Lupsor M, Stefanescu H, et al. Non-Invasive Evaluation of Liver Steatosis, Fibrosis and Cirrhosis in Hepatitis C Virus Infected Patients Using Unidimensional Transient Elastography (Fibroscan®). *Liver Biopsy - Indic Proced Results* [Internet]. 2012 Nov 21 [cited 2023 Jan 23]; Available from: <https://www.intechopen.com/state.item.id>
 55. Morikawa H, Morikawa H. Real-Time Tissue Elastography and Transient Elastography for Evaluation of Hepatic Fibrosis. *Liver Biopsy - Indic Proced Results* [Internet]. 2012 Nov 21 [cited 2023 Jan 23]; Available from: <https://www.intechopen.com/state.item.id>
 56. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol* [Internet]. 2018 Feb 2 [cited 2022 Oct 21];10(2):186. Available from: </pmc/articles/PMC5838439/>
 57. Axley P, Ahmed Z, Ravi S, Singal AK. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: A Narrative Review. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2018 Mar 3 [cited 2022 Oct 21];6(1):79. Available from: </pmc/articles/PMC5863002/>
 58. Brasil. Manual de Procedimentos do Sistema de Informações sobre Mortalidade. Saúde M da, Saúde FN de, editors. Brasília; 2001. 36 p.
 59. Apresentação - SIM - CGIAE - DAENT - SVS/MS [Internet]. [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://svs.aids.gov.br/daent/cgiae/sim/apresentacao/>
 60. Brasil. A declaração de óbito: documento necessário e importante. 3. ed. Saúde M da, Medicina CF de, Doenças CB de C de, editors. Brasília; 2009. 38 p.
 61. Brasil. Manual de Instruções para o Preenchimento da Declaração de Óbito. Saúde M da, editor. Brasília; 2011. 54 p.
 62. França E, Teixeira R, Ishitani L, Duncan BB, Cortez-Escalante JJ, Morais Neto OL de, et al. Causas mal definidas de óbito no Brasil: método de redistribuição baseado na investigação do óbito. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2014 Aug;48(4):671–81. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102014000400671&lng=en&tlng=en
 63. Laurenti R, Jorge MHP de M. Atestado de óbito: aspectos médicos, estatísticos, éticos e jurídicos [Internet]. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. São Paulo; 2015. 154 p. Available from: http://www.cremesp.org.br/pdfs/atestado_de_obito.pdf
 64. Mello Jorge MHP, Laurenti R, Di Nubila HBV. O óbito e sua investigação: reflexões sobre alguns aspectos relevantes Death and its epidemiological investigation: considerations about some relevant aspects. *Rev Bras Epidemiol*. 2010;13(4):561–76.
 65. Chiavegatto Filho ADP, Laurenti R, Gotlieb SLD, Jorge MHP de M. Desnutrição como causa básica ou associada de morte: análise da qualidade de informação em mulheres em idade fértil. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2021 Aug 2];10(1):30–8. Available

- from:
<http://www.scielo.br/j/rbepid/a/qLpmB7TPHHypGYbw3ttqTsy/?lang=pt>
66. Laurenti R. A análise da mortalidade por causa básica e por causas múltiplas. *Rev Saude Publica* [Internet]. 1974 Dec [cited 2021 Aug 10];8(4):421–35. Available from:
<http://www.scielo.br/j/rsp/a/HPtmvBN7jhQ6BgwdZD88BfD/abstract/?lang=pt>
 67. CID-10/ Organização Mundial de Saúde; tradução Centro Colaborador da OMS para a Família de Classificações Internacionais em Português - 8. ed. rev. e ampl., 3ª reimp. - São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2018. 10ª Revisão. V. 2.
 68. Laurenti R, Mello MHP De, Gotlieb SLD. Mortalidade segundo causas : considerações sobre a fidedignidade dos dados. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2008;23(5):349–56.
 69. Martins RC, Buchalla CM. Codificação e seleção automáticas das causas de morte : adaptação para o uso no Brasil do software Iris. 2015;18(4):883–93.
 70. Laurenti R, Jorge MHP de M, Gotlieb SLD. Informação em mortalidade: o uso das regras internacionais para a seleção da causa básica TT - Mortality information: the use of international rules for the selection of the underlying cause. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2009;12(2):195–203. Available from:
http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2009000200009&lang=pt%5Cnhttp://www.scielo.org/pdf/rbepid/v12n2/09.pdf
 71. Santo AH. Causas múltiplas de morte: formas de apresentação e métodos de análise [Internet]. [São Paulo]: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo; 1989 [cited 2023 Jan 21]. Available from:
<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6132/tde-06012014-142830/>
 72. Ishitani LH, França E. Uso das causas múltiplas de morte em saúde pública. *Inf Epidemiológico do Sus*. 2001;10(4):163–75.
 73. Chamblee RF, Evans MC. New dimensions in cause of death statistics. *Am J Public Health*. 1982;72(11):1265–70.
 74. Santo AH. Equivalência entre revisões da Classificação In-ternacional de Doenças: causas de morte Bridge-coding between revisions of the International Classification of Diseases: causes of death. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2000 [cited 2023 Jan 30];34 (1):21–8. Available from:
www.fsp.usp.br/rsp
 75. Organization PAH. Revisión de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-9 Y CIE-10): impacto en las estadísticas de salud. *OPS Boletín Epidemiológico*;17(2),1996 [Internet]. 1996 [cited 2023 Jan 22]; Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/46281>
 76. Ruiz M, Cirera Suárez L, Pérez G, Borrell C, Audica C, Moreno C, et al. Comparability between the ninth and tenth revisions of the International Classification of Diseases applied to coding causes of

- death in Spain. *Gac Sanit.* 2002;16(6):526–32.
77. Redelings MD, Sorvillo F, Simon P. A comparison of underlying cause and multiple causes of death: US vital statistics, 2000-2001. *Epidemiology.* 2006;17(1):100–3.
78. Laurenti R, Buchalla CM. A elaboração de estatísticas de mortalidade segundo causas múltiplas. *Rev Bras Epidemiol [Internet].* 2000 Dec [cited 2021 Aug 10];3(1–3):21–8. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbepid/a/TWPvqtPQrM79mdXHvwZ5Y4j/?format=html&lang=pt>
79. Rezende EM, Ishitani LH, Santo AH, Martins EF. Mortalidade Relacionada À Insuficiência Renal Crônica No Brasil: Um Estudo Usando Causas Múltiplas De Morte. *Rev Ibero-Americana Humanidades, Ciências e Educ.* 2021;7(4):29–38.
80. Santo AH, Pinheiro CE. Reavaliação Do Potencial Epidemiológico Das Causas Múltiplas De Morte No Brasil, 2015. *Rev Ibero-Americana Humanidades, Ciências e Educ.* 2022;8(1):1620–39.
81. Israel RA, Rosenberg HM, Curtin LR. Analytical potential for multiple cause-of-death data. *Am J Epidemiol [Internet].* 1986 Aug 1 [cited 2023 Jan 21];124(2):161–79. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/124/2/161/125145>
82. Koch TM. Multiple and Underlying Causes of Death using Montana Death Certificates, 1999-2014. *Mont Dep Public Heal Hum Serv [Internet].* 2015; Available from: https://dphhs.mt.gov/Portals/85/publichealth/documents/Epidemiology/VSU/VSU_Multiple_Cause_2017.pdf
83. Santo AH, Escobar Pinheiro C. Tabulador de causas múltiplas de morte. *Rev Bras Epidemiol.* 1999;2(1/2).
84. Guia de referência da CID-11 [Internet]. [cited 2022 Nov 25]. Available from: <https://icdcdn.who.int/icd11referenceguide/en/html/index.html#coding-instructions-for-mortality-multiple-cause-coding-and-other-specific-instructions>
85. Distrito Federal. Informe epidemiológico. Secretaria de Saúde do Distrito Federal, editor. Brasília; 2021. 28 p.
86. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais 2021. Brasília; 2021. 84 p.
87. Ripsa. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações. 2ª. Saúde OP-A da, editor. Brasília; 2008. 349 p.
88. Rocha MS, Oliveira GP de, Aguiar FP, Saraceni V, Pinheiro RS. Do que morrem os pacientes com tuberculose: causas múltiplas de morte de uma coorte de casos notificados e uma proposta de investigação de causas presumíveis. *Cad Saude Publica [Internet].* 2015 Apr [cited 2021 Jul 20];31(4):709–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00101214>
89. Kamal SM. Acute hepatitis C: Prospects and challenges. <http://www.wjgnet.com/> [Internet]. 2007 [cited 2023 Jan 30];13(48):6455–7. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007->

- 9327/full/v13/i48/6455.htm
90. Koizumi IK. Estimativa da prevalência da Hepatite C , no Município de São Paulo , 2003 a 2008 , usando o método de captura-recaptura. Universidade São Paulo; 2010. 145 p.
 91. Mackenbach JP, Kunst AE, Lautenbach H, Bijlsma F, Oei YB. Competing Causes of Death: An Analysis using Multiple-Cause-of-Death Data from The Netherlands. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1995 Mar 1 [cited 2023 Jan 29];141(5):466–75. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/141/5/466/174626>
 92. Westerling R. Small-Area Variation in Multiple Causes of Death in Sweden—A Comparison with Underlying Causes of Death. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1995 Jun 1 [cited 2023 Jan 29];24(3):552–8. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article/24/3/552/644773>
 93. Treloar AE. THE ENIGMA OF CAUSE OF DEATH. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1956 Dec 8 [cited 2023 Jan 29];162(15):1376–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/319133>
 94. Sehdev AES, Hutchins GM. Problems with proper completion and accuracy of the cause-of-death statement. *Arch Intern Med*. 2001;161(2):277–84.
 95. Lee H, Kim SH, Choi B, Ock M, Park EJ. Concordance between the underlying causes of death on death certificates written by three emergency physicians. *Clin Exp Emerg Med* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 30];6(3):218–25. Available from: <http://www.ceemjournal.org/journal/view.php?doi=10.15441/ceem.18.050>
 96. Fedeli U, Grande E, Grippo F, Frova L. Mortality associated with hepatitis C and hepatitis B virus infection: A nationwide study on multiple causes of death data. *World J Gastroenterol*. 2017;23(10):1866–71.
 97. Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, Holmberg SD. Causes of death and characteristics of decedents with viral hepatitis, United States, 2010. *Clin Infect Dis*. 2014;58(1):40–9.
 98. Mahale P, Torres HA, Kramer JR, Hwang LY, Li R, Brown EL, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study. *Cancer* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Feb 4];123(7):1202–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.30559>
 99. Mincis M, Mincis R. Álcool e o Fígado. *Rev GED - Gastroentereologia Endosc Dig*. 2011;30(4):152–62.
 100. Shoreibah M, Anand BS, Singal AK. Alcoholic hepatitis and concomitant hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Sep 14 [cited 2023 Jan 30];20(34):11929–34. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i34/11929.htm>
 101. Tsui JI, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Seal K, Gonzales R. Hepatitis C and hospital outcomes in patients admitted with alcohol-related problems. *J Hepatol* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2023 Feb 1];44(2):262–6. Available from: <http://www.journal-of->

- hepatology.eu/article/S0168827805005209/fulltext
102. Henry JA, Moloney C, Rivas C, Goldin RD. Increase in alcohol related deaths: is hepatitis C a factor? *J Clin Pathol* [Internet]. 2002 Sep 1 [cited 2023 Feb 1];55(9):704–7. Available from: <https://jcp.bmj.com/content/55/9/704>
 103. Singal AK, Sagi S, Kuo YF, Weinman S. Impact of hepatitis C virus infection on the course and outcome of patients with acute alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Feb 1];23(3):204–9. Available from: https://journals.lww.com/eurojgh/Fulltext/2011/03000/Impact_of_hepatitis_C_virus_infection_on_the.2.aspx
 104. Novo-Veleiro I, Novo-Veleiro I, Alvela-Suárez L, Chamorro AJ, Chamorro AJ, González-Sarmiento R, et al. Alcoholic liver disease and hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1411–20.
 105. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. *Glob Hepat Program Dep HIV/AIDS*. 2016;(June):56.
 106. Brasil. Ministério da Saúde. Brasil avança no combate à hepatite C. [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2020/outubro/brasil-avanca-no-combate-a-hepatite-c>
 107. Sato APS, Koizumi IK, de Oliveira Farias NS, da Silva CRC, Cardoso MRA, Figueiredo GM. Tendência de mortalidade por hepatites B e C no município de São Paulo, 2002–2016. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2020 Dec 4 [cited 2023 Jan 16];54:1–10. Available from: <http://www.scielo.br/j/rsp/a/rFLJ5G36cffiMKJKm8k7ssd/?lang=pt>
 108. Mahajan R, Xing J, Liu SJ, Ly KN, Moorman AC, Rupp L, et al. Mortality Among Persons in Care With Hepatitis C Virus Infection: The Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS), 2006–2010. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Apr 15 [cited 2023 Jan 17];58(8):1055–61. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/58/8/1055/357542>