

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

LARISSA FESTA

Mortalidade por hepatite C crônica no Brasil no período de 2000 a 2019:
análise das causas múltiplas de morte

São Paulo
2023

LARISSA FESTA

**Mortalidade por hepatite C crônica no Brasil no período de 2000 a 2019:
análise das causas múltiplas de morte**

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Saúde Coletiva

Orientadora: Profa. Dra. Gerusa Maria
Figueiredo

São Paulo

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Festa, Larissa

Mortalidade por hepatite C crônica no Brasil no período de 2000 a 2019 : análise das causas múltiplas de morte / Larissa Festa. -- São Paulo, 2023.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Saúde Coletiva.

Orientadora: Gerusa Maria Figueiredo.

Descritores: 1.Hepatite C 2.Mortalidade 3.Causas de morte 4.Estudos de séries temporais 5.Distribuição espacial 6.Brasil

USP/FM/DBD-498/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Festa L. Mortalidade por hepatite C crônica no Brasil no período de 2000 a 2019: análise das causas múltiplas de morte [mestrado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. (a). Dr. (a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. (a). Dr. (a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. (a). Dr. (a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Ao meu pai Eduardo, motivo de inspiração para ingressar na pós-graduação.

À minha mãe Elaine, pelo incentivo constante aos meus estudos.

Ao meu irmão Marcelo, meu melhor amigo.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Geresa Maria Figueiredo, minha estimada orientadora, expresso profundos agradecimentos pela generosa oportunidade concedida, pela notável paciência em suas orientações, constante disponibilidade e pela amizade que compartilhamos.

Ao Dr. Heitor Franco de Andrade Júnior, expresso minha sincera gratidão por, nos momentos de cansaço e incerteza, sempre me incentivar com suas palavras de afeto e sabedoria.

Ao Alec Brian Lacerda, estimado colega de profissão, dirijo meus agradecimentos pela generosidade em compartilhar seus ensinamentos e pela parceria valiosa durante esta importante etapa da minha trajetória acadêmica.

Ao meu namorado, Luiz Gustavo, dedico meus agradecimentos pela paciência e compreensão demonstradas ao longo de todo o período de realização deste estudo. Suas palavras de incentivo e apoio nos momentos de dificuldade foram verdadeiros alentos.

Às queridas amigas Lilith e Tenili, expresso minha gratidão por acreditarem em mim e por sempre me cercarem com alegria e esperança.

A todos os meus amigos, manifesto minha gratidão pelo apoio e pelos momentos felizes compartilhados ao longo destes anos. Vocês foram essenciais neste processo.

“Não esqueça que a realidade é mutante, não esqueça que o novo pode surgir e, de todo modo, vai surgir”.

(Edgar Morin)

RESUMO

Festa L. Mortalidade por hepatite C crônica no Brasil no período de 2000 a 2019: análise das causas múltiplas de morte [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: a hepatite C representa um desafio premente de saúde pública em escala global, destacando-se como a principal causa de óbito entre as hepatites virais no Brasil. As estatísticas convencionais de mortalidade, que se concentram apenas na causa básica de morte, podem oferecer uma visão limitada da complexidade dessa condição e não capturar integralmente a extensão real da mortalidade por hepatite C. Até o momento, não há um estudo abrangendo todo o território brasileiro que analise a mortalidade por hepatite C considerando as causas múltiplas de morte registradas na Declaração de Óbito (DO). **Objetivo:** descrever e analisar os óbitos por hepatite C crônica (HCC), como causa básica e causas múltiplas de morte no Brasil, no período de 2000 a 2019. **Métodos:** estudo ecológico, com dados extraídos do Sistema de Informação sobre Mortalidade. Foram realizadas as análises descritivas das causas de morte e das variáveis sociodemográficas dos óbitos. Utilizou-se a regressão linear de Prais-Winsten para analisar as tendências temporais das taxas de mortalidade por HCC, por região e sexo. Realizou-se a distribuição espacial das taxas de mortalidade por HCC por estados. **Resultados:** ocorreram 33.115 óbitos com a HCC mencionada em qualquer linha da DO, no período de 2000 a 2019, sendo 25.390 (76,67%) com HCC mencionada como causa básica de morte. Foi encontrada subenumeração da mortalidade por HCC em 30,42%, ao serem considerados os 7.725 óbitos nos quais a doença foi mencionada como causa associada de morte. Destes, a neoplasia maligna do fígado foi relatada como causa básica em 6.510 óbitos (84,27%). Quando a HCC foi causa básica de morte, doenças do aparelho digestivo foram frequentemente associadas a esses óbitos. Do total de óbitos por HCC como causas múltiplas, houve predominância de indivíduos: do sexo masculino; de raça/cor branca; com 60 anos ou mais de idade e com 12 anos ou mais de estudo. As tendências temporais da mortalidade por HCC no Brasil mostraram-se estacionárias, tanto como causa básica de morte, com taxas de 0,23 (2000) para 0,50 (2019), quanto como causas múltiplas de morte, com taxas de 0,27 (2000) para 0,72 (2019). Entretanto, a análise temporal por região e a distribuição espacial por estado, revelaram heterogeneidade da mortalidade por hepatite C no território. Nordeste, Centro-Oeste e Norte apresentaram as menores taxas de mortalidade, porém mostraram tendências crescentes. Em contrapartida, as regiões Sul e Sudeste, que compreenderam os estados com as maiores taxas de mortalidade, apresentaram tendências estacionárias. As tendências não se alteraram quando analisadas por sexo. **Conclusão:** observou-se uma subenumeração da mortalidade por HCC no Brasil, no período de 2000 a 2019, devido à inadequada classificação das causas de morte na DO. A hepatite C foi frequentemente mencionada como causa associada de morte em óbitos ocasionados por doenças decorrentes desta enfermidade. A análise das causas múltiplas de morte neste estudo proporcionou uma compreensão mais abrangente da dimensão da mortalidade por HCC no país. Destaca-se a importância de revisar os processos de preenchimento e codificação das causas de morte, visando aprimorar o indicador de mortalidade da hepatite C.

Palavras-chave: Hepatite C. Mortalidade. Causas de morte. Estudos de séries temporais. Distribuição espacial. Brasil.

ABSTRACT

Festa L. Mortality from chronic hepatitis C in Brazil from 2000 to 2019: analyzing multiple causes of death [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Introduction: hepatitis C is an urgent challenge to public health on the global scale, and stands out as the main cause of death among viral hepatitis types in Brazil. Conventional mortality statistics that concentrate only on underlying cause of death may offer a limited view of the complexity of this condition and not fully capture the true extent of mortality from this disease. So far, no study covering the entire country has analyzed mortality from hepatitis C considering the multiple causes of death recorded on Brazilian death certificates. **Objective:** to describe and analyze deaths from chronic hepatitis C (HCC) as an underlying cause and among multiple causes of death in Brazil from 2000 to 2019. **Methods:** this ecological study used data extracted from the Mortality Information System and descriptively analyzed causes of death and sociodemographic variables for the deceased. Prais-Winsten linear regression was used to assess temporal trends in HCC mortality rates by region and by sex, while the spatial distribution of HCC mortality rates was determined by state. **Results:** during 2000–2019 there were 33,115 deaths with HCC listed on any line of the death certificate, and 25,390 (76.67%) with HCC mentioned as the underlying cause. We found HCC mortality was under-enumerated by 30.42%, considering that 7,725 death certificates mentioned this disease as an associated cause. Of these, liver cancer was reported as the underlying cause of 6,510 deaths (84.27%). When HCC was listed as the underlying cause, illnesses of the digestive tract were often associated with these deaths. The total number of deaths in which HCC was one of the multiple causes listed occurred predominantly in men, white people, aged 60 or over and with 12 or more years of education. Temporal trends for HCC mortality in Brazil as an underlying cause were steady, with rates of 0.23 (2000) to 0.50 (2019), as well as for HCC as an associated cause, with rates of 0.27 (2000) to 0.72 (2019). However, temporal analysis by region and spatial distribution by state revealed heterogeneous mortality from hepatitis C in the country: mortality rates were lowest in the Northeast, Midwest, and North, although increasing trends were identified, while trends were stable in the South and Southeast, the regions with highest mortality rates from this disease. These trends did not differ when analyzed by sex. **Conclusion:** an under-enumeration of mortality from HCC in Brazil was observed from 2000 to 2019, due to the inadequate classification of causes of death on the deaths certificates. Hepatitis C was frequently mentioned as an associated cause of death in deaths caused by diseases resulting from this condition. Analysis of multiple causes of death in this study improves understanding of the scale of HCC mortality. Reviewing the processes of completing death certificates and coding causes is strongly recommended to obtain a more precise indicator of hepatitis C mortality.

Keywords: Hepatitis C. Mortality. Causes of death. Time series studies. Spatial distribution. Brazil.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 - Fluxograma das etapas de elaboração do banco de dados e seleção da população de estudo	43
Gráfico 1 - Evolução do tipo de tratamento para hepatite C, segundo taxas de resposta virológica sustentada, em uma linha do tempo	25
Gráfico 2 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, Brasil, 2000 a 2019	49
Gráfico 3 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, Brasil, região Norte, 2000 a 2019	50
Gráfico 4 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, Brasil, região Nordeste, 2000 a 2019	50
Gráfico 5 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, Brasil, região Centro-Oeste, 2000 a 2019	51
Gráfico 6 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, Brasil, região Sudeste, 2000 a 2019	51
Gráfico 7 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, Brasil, região Sul, 2000 a 2019	52
Gráfico 8 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, segundo sexo, Brasil, 2000 a 2019	53
Gráfico 9 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, segundo sexo, Brasil, região Norte, 2000 a 2019	54
Gráfico 10 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, segundo sexo, Brasil, região Nordeste, 2000 a 2019	54
Gráfico 11 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, segundo sexo, Brasil, região Centro-oeste, 2000 a 2019	55
Gráfico 12 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, segundo sexo, Brasil, região Sudeste, 2000 a 2019	56
Gráfico 13 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, segundo sexo, Brasil, região Sul, 2000 a 2019	56

LISTA DE MAPAS

Mapa 1 - Brasil, segundo Unidades Federativas e Grandes Regiões, 2022	36
Mapa 2 - Distribuição espacial das taxas padronizadas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica de morte, segundo estado de residência do óbito, Brasil, 2000 a 2019	60
Mapa 3 - Distribuição espacial das taxas padronizadas de mortalidade por hepatite C crônica como causas múltiplas de morte, segundo estado de residência do óbito, Brasil, 2000 a 2019...	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das Declarações de Óbito por hepatite C crônica como causas múltiplas de morte segundo a completude por variável, Brasil, 2000 a 2019	44
Tabela 2 - Distribuição dos óbitos por hepatite C crônica como causa associada de morte segundo causas básicas registradas, conforme capítulos da CID-10, Brasil, 2000 a 2019	44
Tabela 3 - Distribuição dos óbitos por hepatite C crônica como causa associada de morte segundo as causas básicas dos três capítulos da CID-10 mais frequentes, Brasil, 2000 a 2019	45
Tabela 4 - Distribuição dos óbitos por hepatite C crônica como causa básica de morte segundo as menções de causas associadas de morte, conforme capítulos da CID-10, Brasil, 2000 a 2019	46
Tabela 5 - Distribuição dos óbitos por hepatite C crônica como causa básica de morte segundo as menções de causas associadas de morte mais frequentes do capítulo XI da CID-10, Brasil, 2000 a 2019	47
Tabela 6 - Características sociodemográficas dos óbitos por hepatite C crônica, segundo tipo de menção de causa de morte na Declaração de Óbito, Brasil, 2000 a 2019	48
Tabela 7 - Variação percentual anual das taxas de mortalidade por hepatite C crônica, como causa básica e causas múltiplas de morte, segundo região, Brasil, 2000 a 2019	52
Tabela 8 - Variação percentual anual das taxas de mortalidade por hepatite C crônica, como causa básica e causas múltiplas de morte, segundo região e sexo, Brasil, 2000 a 2019	57

LISTA DE SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
Anti-VHC	Anticorpo contra o Vírus da Hepatite C
CB	Causa Básica de Morte
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CID	Classificação Internacional de Doença
CM	Causas Múltiplas de Morte
DAA	<i>Direct-Acting Antivirals</i>
DALYs	Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DF	Distrito Federal
DO	Declaração de Óbito
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
VHB	Vírus da Hepatite B
HCC	Hepatite C Crônica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSH	Homens que fazem Sexo com Homens
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IFN-PEG	Interferon-Alfa Peguilhado
IFN- α	Interferon alfa
IP	Inibidores de Protease
LNH	Linfoma não Hodgkin
MS	Ministério da Saúde

OMS	Organização Mundial da Saúde
PEG	Poli(Etileno Glicol
PEP	Profilaxia Pós-Exposição
PIB	Produto Interno Bruto
PNHV	Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais
PrEP	Profilaxia Pré-Exposição
PVHIV	Pessoas Vivendo com o Vírus da Imunodeficiência Humana
RBV	Ribavirina
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	<i>Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction</i>
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
SCB	Seletor de Causa Básica
SIM	Sistema de Informações de Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIS	Sistemas de Informações em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
UDI	Usuário de Droga Injetável
UF	Unidade Federativa
VHC	Vírus da Hepatite C
VPA	Variação Percentual Anual

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 EPIDEMIOLOGIA	14
1.2 O VÍRUS DA HEPATITE C	15
1.3 MODOS DE TRANSMISSÃO E FATORES DE RISCO	16
1.4 HISTÓRIA NATURAL	17
1.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	18
1.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	22
1.7 TRATAMENTO	23
1.8 PREVENÇÃO E CONTROLE	25
1.9 O SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE	27
1.9.1 Declaração de Óbito	28
1.10 CAUSAS MÚLTIPLAS DE MORTE	29
2 JUSTIFICATIVA	33
3 OBJETIVOS	34
3.1 GERAL	34
3.2 ESPECÍFICOS	34
4 MÉTODOS	35
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	35
4.2 POPULAÇÃO	35
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	35
4.4 CARACTERIZAÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO	36
4.5 FONTES DOS DADOS	37
4.6 CONSTRUÇÃO DO BANCO DE DADOS	37
4.7 VARIÁVEIS ESTUDADAS	37

4.8 ANÁLISES DOS DADOS	38
4.8.1 Análise descritiva	38
4.8.2 Análise de séries temporais	38
4.8.3 Distribuição espacial	40
4.9 ASPECTOS ÉTICOS	41
4.10 APOIO FINANCEIRO	41
5 RESULTADOS	42
5.1 ANÁLISE DESCRITIVA	42
5.1.1 Panorama geral da distribuição dos óbitos	42
5.1.2 Perfil sociodemográfico dos óbitos	47
5.2 ANÁLISE DE SÉRIES TEMPORAIS	49
5.2.1 Geral	49
5.2.2 Específica por sexo	53
5.3 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL	58
6 DISCUSSÃO	62
7 CONCLUSÕES	74
REFERÊNCIAS	75
ANEXOS	88
APÊNDICE	90

1 INTRODUÇÃO

As hepatites virais são responsáveis por uma carga substancial de doenças e pela alta mortalidade por câncer de fígado e cirrose (1). A infecção causada pelo vírus da hepatite C (VHC) configura-se como um notável desafio de saúde pública em nível mundial e nacional, representando uma questão relevante dentro do escopo do Sistema Único de Saúde (SUS), no Brasil (2). Em escala global, estima-se que 56,8 milhões de pessoas estavam vivendo com a infecção pelo VHC em 2020, ocorrendo cerca de 1,5 milhão de novos casos a cada ano. Essa condição resulta na ocorrência de aproximadamente 300 mil óbitos ao ano, destacando a relevância crítica de abordagens eficazes na prevenção, diagnóstico e tratamento dessa enfermidade (1,3).

1.1 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da hepatite C no mundo apresenta variação. Estima-se que apenas 30 países concentram 80% da carga global de pessoas vivendo com a infecção pelo VHC (4, 3). A região oriental do Mediterrâneo e as regiões europeias detêm as maiores prevalências, com 1,4% e 1,2%, respectivamente, enquanto os países do sudeste da Ásia, das regiões das Américas e da África apresentam as prevalências mais baixas, com valores, respectivamente, de 0,5%, 0,6% e 0,7% (3).

No Brasil, um estudo com abordagem de modelagem matemática identificou que, em 2017, a prevalência estimada de detecção positiva do material genético do vírus da hepatite C (VHC-RNA+) foi de 0,31% no país, ou seja, aproximadamente 632 mil pessoas portadoras da infecção (5). Os casos de hepatite C no Brasil são notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), sendo o instrumento de coleta de dados a Ficha de Investigação e Notificação de Hepatites Virais (6). A partir de 2015, houve uma mudança na definição de caso confirmado de hepatite C, passando a considerar qualquer caso com resultados positivos para marcadores de anticorpo contra o VHC (anti-VHC) ou VHC-RNA, resultando na maior sensibilidade na notificação de casos. Em 2022, a taxa de detecção de casos confirmados de hepatite C no país foi de 6,6 por 100 mil habitantes (2).

No período de 2000 a 2022, o SINAN registrou 298.738 casos confirmados de hepatite C, e destes, 57,4% ocorreram em indivíduos do sexo masculino e 42,6% no sexo feminino, sendo, a razão de sexos em 2022, de 1,2, ou seja, média de doze casos em homens para dez casos em mulheres. Em relação à idade, o maior percentual dos casos notificados de hepatite C ocorreu na faixa etária acima de 60 anos (23,3%). No que concerne às regiões, o Sudeste e Sul do país apresentaram, no período, as maiores proporções dos casos notificados, com 62,2% e 26,2%,

respectivamente. Na região Nordeste a proporção foi de 5,0%, no Centro-Oeste de 3,9% e no Norte de 2,7% (2).

Em 2015, aproximadamente 2,3 milhões de pessoas em todo o mundo estavam infectadas tanto pelo VHC quanto pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (1). No Brasil, do total de casos de hepatite C notificados em 2022, 7,3% apresentaram coinfeção com o HIV (2).

Os indivíduos com infecção pelo VHC têm sido associados a um maior risco de morte, principalmente em decorrência de complicações no fígado, como cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC), sendo a hepatite C uma das principais causas de transplante hepático. (1,7). Dados publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) revelaram que as hepatites B e C causaram 1,1 milhão de mortes em 2019. Deste total de mortes, 290 mil foram decorrentes da infecção pelo VHC, nas quais 77 mil ocorreram na região do Pacífico Ocidental, 64 mil na Europa, 45 mil na África, 38 mil na região sudeste da Ásia, 31 mil nas Américas e 31 mil na região Oriental do Mediterrâneo (1).

No Brasil, o número de óbitos devido à hepatite C vem aumentando ao longo dos anos, apesar da tendência de estabilização do coeficiente de mortalidade no país nos últimos dez anos. Em 2021, o coeficiente de mortalidade por hepatite C foi de 0,5 óbito por 100 mil habitantes (2). No período de 2000 a 2021 ocorreram 65.061 óbitos por hepatite C como causas múltiplas de morte (CM). Deste total, em 52,2% dos óbitos esta etiologia foi registrada como causa básica de morte (CB) e em 47,8% dos óbitos foi registrada como causa associada de morte. Quando observada a distribuição dos óbitos com causa básica hepatite C entre as regiões, 54,0% foram ocorreram no Sudeste, 23,1% no Sul, 10,7% no Nordeste, 4,9% no Norte e 4,3% no Centro-Oeste. O sexo masculino é o mais atingido pela mortalidade como consequência da infecção pelo VHC. Em 2021 o coeficiente de mortalidade entre os homens foi de 0,6 óbito a cada 100 mil habitantes, enquanto que o coeficiente observado entre as mulheres foi de 0,4 (2).

1.2 O VÍRUS DA HEPATITE C

O vírus da hepatite C pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Hepacivirus*, e é o agente etiológico da hepatite C anteriormente denominada hepatite Não-A-Não-B (8,9). O VHC caracteriza-se como um vírus de cadeia positiva, esférico, envelopado e com diâmetro de 55 a 65 nanômetros. O vírus é constituído por um ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, com polaridade positiva (8). O VHC é um vírus de tropismo hepático, e, portanto, sua replicação ocorre principalmente no citoplasma dos hepatócitos (10).

O VHC apresenta uma considerável variabilidade genética. Até o momento, existem oito genótipos e mais de 80 subtipos descritos (11,12). No mundo, 44% das infecções

correspondem ao genótipo 1, sendo este o mais prevalente, seguido pelos genótipos 3 (25%) e 4 (15%) (11). O mesmo padrão de distribuição mundial dos genótipos é observado no Brasil, com maiores prevalências dos genótipos 1 (64,9%) e 3 (30,2%) (13).

1.3 MODOS DE TRANSMISSÃO E FATORES DE RISCO

A transmissão do VHC ocorre principalmente por exposição percutânea, por meio do contato com o sangue contaminado. Este contato pode ocorrer através do compartilhamento de agulhas e seringas e/ou reutilização e falha de esterilização de equipamentos médicos, odontológicos, de manicures e de tatuadores (4,7). Os usuários de drogas injetáveis (UDI) configuram-se como um grupo de risco para a hepatite C, visto que, o uso de drogas injetáveis de forma insegura representa um dos principais contribuintes para epidemia de hepatite C em todo o mundo (1). Globalmente, estima-se que 52,3% (IC 95%: 42,4%; 62,1) dos UDI são positivos para anticorpos do VHC (14). Projeções modeladas sugerem que, se houvesse a eliminação do risco aumentado de transmissão de VHC entre UDI, 43% (IC95%: 25,0; 67,0) das novas infecções teriam sido evitadas desde 2018 até 2030 (15).

A transfusão sanguínea configurou-se como principal fator de risco de infecção pelo VHC até a década de 90, devido à ausência de triagem sorológica em bancos de sangue (16). No Brasil, em 1993 ocorreu a implantação da obrigatoriedade dos testes para detecção de anti-VHC, possibilitando o reconhecimento dos portadores do vírus (17). Porém, a transmissão iatrogênica causada pela triagem inadequada de doações de sangue e produtos sanguíneos ainda continua sendo um problema em alguns países de baixa e média renda (16).

As transmissões pelas vias vertical e sexual também ocorrem (18,19). Aproximadamente 4% a 7% das mães infectadas pelo VHC transmitem o vírus para seus recém-nascidos (18). Quanto à transmissão do vírus através de relações sexuais, ocorre quando estas são realizadas sem proteção (19). Esse modo de transmissão configura-se como um importante fator de risco para a hepatite C, principalmente em homens que fazem sexo com homens (HSH) e que são HIV positivos. Um estudo de revisão sistemática e metanálise, ao analisar publicações realizadas entre 2000 e 2015, concluiu que, dos 38 estudos transversais considerados, a prevalência agrupada do VHC foi substancialmente mais elevada em HSH soropositivos para o HIV (8,3%, IC 95%: 6,7%; 9,9) quando comparada aos HSH HIV negativos (1,5%, IC 95% 0,8–2,1) (20).

Estudos recentes sugerem que esse cenário tem se agravado devido à falta de conscientização sobre os fatores de risco da infecção pelo VHC (21-23). Homens que fazem sexo com homens que usam a profilaxia pré-exposição (PrEP) para evitar a transmissão do HIV

correm o risco de contrair o VHC, uma vez que compartilham práticas de risco semelhantes aos HSH que são HIV positivos. Dados clínicos e comportamentais de indivíduos HSH com infecção pelo VHC, obtidos em um estudo de coorte prospectiva realizado na Inglaterra, revelaram que, ao realizar a análise filogenética, os HSH que usam PrEP e aqueles que são HIV positivos estão envolvidos nas mesmas redes de transmissão do VHC (21).

No Brasil, são escassas as informações sobre a origem provável ou a maneira como o VHC é transmitido, devido à elevada porcentagem de casos em que esse dado não é registrado na ficha de notificação. Entre 2000 e 2022, dos 123.188 casos de hepatite C com fonte de infecção conhecida, o uso de drogas representou a maior parcela, com 27,0% das ocorrências (2).

1.4 HISTÓRIA NATURAL

A hepatite C caracteriza-se por sua evolução lenta e silenciosa. O período de incubação do VHC varia de 15 a 150 dias e a transmissibilidade dos indivíduos infectados ocorre desde sete dias antes do início dos sintomas, mantendo-se enquanto a carga viral continuar detectável (24). No entanto, estima-se que, em média 30% dos infectados eliminam o vírus de forma espontânea do organismo, geralmente dentro de um período de até seis meses (25).

A infecção pelo VHC consiste em um processo inflamatório do fígado que pode se manifestar nas formas aguda ou crônica. A fase aguda compreende o período dos primeiros seis meses de infecção, na qual, se houver manifestações clínicas, estas podem ocorrer em 2 a 26 semanas após a exposição, com duração máxima de 12 semanas. A fase crônica caracteriza-se pela duração da infecção por seis meses ou mais (16).

A falência hepática fulminante na infecção aguda pelo VHC é extremamente rara, e quase a totalidade dos óbitos ocorre devido a complicações da fase crônica (26). Ocorre cronificação em 70% a 80% dos casos (10). Nos indivíduos cronicamente infectados a inflamação hepática acarreta no desenvolvimento de cirrose em aproximadamente 10 a 20% dos pacientes com mais de 20 a 30 anos de infecção pelo vírus (16). De maneira geral, uma vez que a cirrose se desenvolve, existem riscos anuais de cerca de 3% para a descompensação hepática e de cerca de 2% para o carcinoma hepatocelular (4).

As coinfeções com o vírus da hepatite B (VHB) e/ou com o HIV são fatores que contribuem para que a progressão da lesão hepática se agrave, bem como o abuso do álcool e de drogas hepatotóxicas. Características do hospedeiro, como fatores hormonais e genéticos desempenham um papel na forma como a hepatite C se desenvolve, sendo aceito que a fibrose ocasionada pelo VHC costuma progredir mais rapidamente no sexo masculino (4,27). Além

disso, a idade na qual o paciente contrai a infecção também desempenha um papel significativo. Indivíduos com mais de 40 anos no momento da infecção enfrentam um prognóstico menos favorável (28).

1.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A hepatite C é frequentemente assintomática em seu estágio inicial. Mais de 70% dos infectados não apresentam sintomas na fase aguda da infecção pelo VHC. Quando presentes, os sintomas associados à infecção aguda incluem icterícia, febre, dor de cabeça, mal-estar, anorexia, náusea, vômito, diarreia e dor abdominal (4).

No entanto, ao atingir a fase crônica da doença, ao longo do tempo o VHC pode causar danos ao fígado, acarretando no seu comprometimento. Inicialmente, o vírus ocasiona a inflamação hepática e esteatose (acúmulo de gordura no fígado). Todavia, a principal consequência dessa infecção reside no desenvolvimento de fibrose hepática, uma condição caracterizada pelo acúmulo de tecido cicatricial no fígado (29). A fibrose pode evoluir para estágios mais avançados, como a cirrose, que é uma condição crítica que aumenta o risco de desenvolvimento de hepatocarcinoma, uma forma potencialmente fatal de câncer hepático (30).

A cirrose, que pode ser o estágio final de uma doença hepática crônica, configura-se como um processo difuso de fibrose e alteração da estrutura normal do tecido hepático, com a formação de nódulos anormais. Esses nódulos, caracterizados como regenerativos, são circundados por tecido fibroso. Esse processo afeta todo o fígado e é considerado geralmente irreversível se não for tratado, especialmente quando é resultado da infecção pelo VHC (29). A cirrose pode ser clinicamente classificada como compensada (assintomática) ou descompensada. A forma descompensada é caracterizada pela presença de complicações graves, como sangramento varicoso, ascite e encefalopatia hepática, as quais surgem devido às principais consequências da cirrose: hipertensão portal (aumento da pressão nos vasos sanguíneos do fígado) e insuficiência hepática (31). O tempo médio para a descompensação é de cerca de seis anos (29).

Na cirrose, é elevada a pressão nos sinusoides hepáticos, capilares que se localizam entre grupos de hepatócitos pelos quais o sangue flui em direção a uma veia terminal. Enquanto no fígado saudável a vasculatura intra-hepática é complacente e o gradiente de pressão venosa hepática é de aproximadamente 5 mmHg, no fígado afetado pela cirrose a arquitetura dos sinusoides é distorcida por nódulos regenerativos e fibrose, levando a um aumento da resistência intra-hepática, hipertensão portal e esplenomegalia (29). A complicação da cirrose que resulta mais diretamente da hipertensão portal é o desenvolvimento de vias colaterais

portossistêmicas, sendo as mais relevantes as que se formam pela dilatação das veias coronárias e gástricas e constituem as varizes gastroesofágicas. Quando a pressão nessas varizes excede a capacidade elástica da parede do vaso, ocorre sangramento varicoso (29,31).

Ainda, a hipertensão portal provoca uma cascata de distúrbios na circulação esplâncnica e sistêmica caracterizada por vasodilatação, retenção de sódio e água e expansão do volume plasmático. Tais distúrbios desempenham papel fundamental na causa da ascite. A ascite é o acúmulo de líquido intraperitoneal que pode ser complicada por uma infecção denominada peritonite bacteriana espontânea e também por insuficiência renal funcional (síndrome hepatorenal) (29,31). As prevalências de infecções bacterianas e de lesões renais agudas em pacientes hospitalizados por cirrose variam de 25% a 46% e de 30% a 50%, respectivamente (31,32). O principal mecanismo implicado na peritonite bacteriana espontânea, uma infecção do líquido ascítico, ocorre por translocação bacteriana, ou a migração de bactérias do lúmen intestinal para os linfonodos mesentéricos e outros locais extraintestinais (29). Quanto à síndrome hepatorenal, os mecanismos patogênicos envolvem distúrbios na função circulatória devido a uma acentuada vasodilatação arterial esplâncnica que desencadeia a ativação de fatores vasoconstritores (31,32).

A encefalopatia hepática, por sua vez, é a manifestação neuropsiquiátrica da cirrose caracterizada por uma disfunção cerebral causada pela insuficiência hepática, desvio portossistêmico ou ambos. O desvio portossistêmico ocorre devido a comunicações vasculares entre o sistema venoso portal e sistêmico, permitindo que o sangue portal acesse a circulação sistêmica sem passar pelo fígado. Nesse contexto, a amônia, uma toxina normalmente removida pelo fígado, desempenha um papel fundamental em sua patogênese, acumulando-se na circulação sistêmica, devido ao desvio de sangue através de vias colaterais portossistêmicas e à diminuição do metabolismo hepático. A presença de grandes quantidades de amônia no cérebro danifica as células cerebrais de suporte, conhecidas como astrócitos, ocasionando alterações estruturais características da encefalopatia hepática (29). Manifestações evidentes de encefalopatia hepática desenvolvem-se em 30 a 45% dos pacientes com cirrose (33)

O surgimento de quaisquer dessas complicações clinicamente detectáveis representa a transição de um estágio de cirrose compensada para um estágio descompensado. Ademais, o carcinoma hepatocelular pode acelerar o curso da hepatite C, independentemente do estágio em que a cirrose se encontra (29). O CHC é responsável por cerca de 90% de todos os cânceros primários do fígado e, seu desenvolvimento é um processo complexo e gradual de múltiplas etapas que envolvem diversas alterações nas vias celulares e moleculares responsáveis pelo controle do crescimento celular (31,34). As manifestações destas alterações podem ser

visualizadas por meio de lesões precursoras, conhecidas como nódulos displásicos, que acompanham o CHC. Esses nódulos são diferentes dos nódulos regenerativos benignos geralmente associados à cirrose, pois apresentam um alto índice de crescimento celular e exibem características clonais, indicando que as células estão se multiplicando de forma descontrolada (35).

Nesse processo da cirrose descompensada, embora as manifestações clínicas mais comuns da hepatite C crônica digam respeito ao órgão alvo, qual seja o fígado, existem numerosas manifestações extra-hepáticas atribuíveis à infecção pelo VHC, de baixos a elevados graus de associação (36-38). Acredita-se que o aumento da mortalidade por todas as causas em pacientes com infecção pelo VHC esteja relacionado em grande parte às manifestações extra-hepáticas (37). Estima-se que 74% dos portadores da hepatite C em sua forma crônica podem apresentar algumas das manifestações que atingem outros sistemas do organismo (36). A gama de manifestações extra-hepáticas é ampla e inclui doenças endócrinas, metabólicas, reumáticas, imunes, digestivas, renais, hematológicas, cardiovasculares, dermatológicas, neurológicas e até neoplásicas (36-40).

Dentre as manifestações extra-hepáticas dos casos de HCC, a crioglobulinemia mista representa a condição mais comum e amplamente investigada. A crioglobulinemia é caracterizada pela presença de crioglobulinas, imunoglobulinas circulantes que precipitam à medida que o soro é resfriado abaixo da temperatura corporal, que podem induzir vasculite sistêmica, afetando principalmente a pele, as articulações, o sistema nervoso periférico e os rins. As crioglobulinas mistas circulantes podem ser detectadas em 40% a 60% dos pacientes cronicamente infectados pelo VHC (39).

A HCC também está associada a distúrbios linfoproliferativos de células B (40). Acredita-se que a expansão clonal de células B em resposta a antígenos virais e a produção de complexos imunes desempenhem um papel fundamental na patogênese dessas condições imunomediadas. Em pacientes com VHC foram encontradas expansões clonais de células B, especialmente em casos de linfoma não-Hodgkin (LNH), o que sugere uma forte relação entre essas doenças (40,41). Em uma metanálise de estudos de caso-controle, o risco relativo combinado de todos os LNH entre os sujeitos positivos para VHC foi de 2,5 (IC95%: 2,1; 3,0) (42).

Distúrbios metabólicos como diabetes mellitus tipo 2 e disfunções da tireoide também se configuram como manifestações extra-hepáticas da HCC. Os danos à tireoide ocorrem especialmente em situações de crioglobulinemia, podendo manifestar-se como tireoidite

autoimune, variando da forma subclínica, hipotireoidismo, e até desenvolvimento de neoplasia maligna (37,43).

Numerosos estudos têm apontado para um aumento no risco de desenvolvimento de diabetes mellitus em pacientes com infecção crônica pelo VHC quando comparados a indivíduos não infectados (44-46). Especificamente em pacientes com infecção pelo genótipo 1 do VHC, o mais prevalente, há uma associação documentada com resistência à insulina e esteatose hepática (41). Uma metanálise de estudos que incluíram um total de 61.843 pacientes com VHC e 202.130 indivíduos não infectados como controles, revelou que a prevalência de diabetes mellitus tipo 2 foi de cerca de 15% (IC 95%: 13–18%) entre os pacientes com VHC, em comparação com 10% (IC 95%: 6–15%) nos controles não infectados. Essa análise demonstrou que o risco de desenvolver diabetes tipo 2 foi 1,5 vezes maior em pacientes com hepatite C (OR: 1,58, IC 95%: 1,30–1,86) (47).

A hepatite C tem sido identificada como um fator de risco para o desenvolvimento de diversas doenças cardiovasculares, incluindo aterosclerose carotídea, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral isquêmico (48,49). Embora os mecanismos patogênicos da associação entre a infecção pelo VHC e as doenças cardiovasculares permaneçam incertos, existem hipóteses de que esse vírus pode impulsionar a aterogênese e suas complicações por meio de mecanismos biológicos diretos e indiretos. Estes mecanismos incluem a replicação dentro das paredes arteriais, esteatose e fibrose hepática, desequilíbrio de citocinas, estresse oxidativo, entre outros fatores metabólicos (50). Estima-se que globalmente, 1,5 milhão (IC 95%: 0,9–2,1) DALYs por ano (anos de vida perdidos ajustados por incapacidade, do inglês *Disability Adjusted Life Years*) foram perdidos devido a doenças cardiovasculares associadas à hepatite C (49). No entanto, pesquisas recentes indicam que a administração de tratamento antiviral para a hepatite C também pode contribuir para a redução de ocorrências de eventos cardiovasculares (37).

Distúrbios neuropsiquiátricos independentes da encefalopatia hepática podem ocorrer em até 50% dos pacientes com infecção crônica pelo VHC (51). A desregulação das vias metabólicas nas células infectadas, alterações nos circuitos de neurotransmissores e inflamação cerebral são mecanismos propostos para explicar como esses distúrbios se desenvolvem na presença do vírus. As manifestações neurológicas mais comuns incluem eventos cerebrovasculares, encefalopatia, mielite e encefalomielite. Comprometimentos cognitivos também são observados, sendo a fadiga crônica e a depressão as principais manifestações (39,51).

Doenças mediadas pelo sistema imunológico, como a síndrome de Sjögren, o líquen plano, a porfiria cutânea tardia, a púrpura, a artrite e as artralguas, também foram documentadas na literatura com associação à hepatite C (47, 52). A conexão potencial entre a síndrome de Sjögren e o VHC é suportada pela presença do vírus nas glândulas salivares humanas, onde ele é capaz de se replicar. De acordo com resultados de estudo de revisão sistemática, o risco relativo para síndrome de Sjögren em pacientes com VHC é de 2,29 (IC 95%: 0,19%; 27,09) em comparação com indivíduos não infectados. Artrite e as artralguas podem se manifestar como consequência desta síndrome. Quanto ao líquen plano, resultados do mesmo estudo sugerem que tal patologia seja consequência de uma resposta imune aos antígenos do VHC pelo hospedeiro, com sua manifestação relacionada a um risco duas vezes maior em pacientes com hepatite C (RR=2,27; IC 95%: 1,41%; 5,66) A porfiria cutânea tardia, intimamente associada à infecção crônica pelo VHC, apresentou um risco aumentado de oito vezes entre os infectados (OR = 8,53; IC 95%: 4,15%; 17,52) (47).

1.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Nas últimas duas décadas, graças aos avanços nas tecnologias de detecção e nas abordagens médicas, os métodos diagnósticos utilizados para a hepatite C passaram por consideráveis evoluções que permitiram a melhor compreensão da doença (53). Devido à evolução lenta e em geral com sintomas inespecíficos, a hepatite C é frequentemente diagnosticada em sua fase crônica, geralmente através de exames sorológicos de rotina ou no momento da doação de sangue (54).

A testagem para a infecção pelo VHC deve ser priorizada para as populações-chave que possuem prevalência e incidência elevadas. Dentre elas, indivíduos com antecedente de transfusão de sangue, hemoderivados ou órgãos antes de 1993, indivíduos com infecção por HIV e indivíduos que tenham usado drogas injetáveis no passado, devem passar por exames pelo menos uma vez. Aqueles que afirmam continuar fazendo uso de drogas injetáveis e homens que mantêm relações sexuais com outros homens, especialmente aqueles que vivem com o HIV, devem ser submetidos a exames a cada 6 a 12 meses (4,53,54).

Os testes sorológicos caracterizam-se como os procedimentos frequentemente utilizados para identificar indivíduos infectados com VHC. Estes testes possibilitam a detecção de anticorpos no soro ou plasma de 4 a 6 semanas após a infecção. Os dois testes sorológicos, usualmente realizados para o diagnóstico da hepatite C, são os testes rápidos e os imunoensaios. Os testes de imunocromatografia de fluxo, por serem mais simples, podem ser realizados em ambulatorios, possibilitando seu uso em ações e campanhas de rua. Já os imunoensaios, como

os do tipo ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), devem ser realizados exclusivamente em ambiente laboratorial. Ambos os testes possuem excelentes sensibilidade e especificidade (53-56). Entretanto, um resultado reagente para o anticorpo não é suficiente para diferenciar entre uma infecção resolvida naturalmente e uma infecção ativa. Portanto, para o diagnóstico laboratorial da infecção pelo VHC, um resultado positivo para o anticorpo anti-VHC requer complementação por meio de um teste direto para detecção do vírus (54).

O desenvolvimento de testes que empregam técnicas de biologia molecular, denominados testes moleculares ou testes de carga viral, como a reação em cadeia da polimerase mediada por transcrição reversa (*Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR), trouxeram alta precisão e aumento da acurácia diagnóstica da hepatite C. Tais testes possibilitam a determinação do genótipo do vírus através da quantificação e da qualificação do RNA, tornando viável o monitoramento da resposta ao tratamento e a confirmação da resposta virológica sustentada (RVS) (55). Ainda, visto que nem todos os pacientes com hepatite C recém-adquirida apresentam resultados positivos para anticorpos anti-VHC, o método de biologia molecular é especialmente útil para o diagnóstico desses casos (53).

A reinfeção pelo VHC pode ocorrer após o vírus ter sido eliminado pelo organismo de forma espontânea ou devido ao tratamento. Isso pode acontecer quando uma pessoa é exposta novamente ao vírus e possui fatores de risco para a infecção. O diagnóstico da reinfeção é feito ao se observar o reaparecimento do RNA ou do antígeno central do VHC após atingir a RVS. Além disso, o diagnóstico requer evidências de que a nova infecção é causada por um genótipo diferente ou por uma cepa distinta e não relacionada ao mesmo genótipo da infecção inicial, o que é confirmado por meio de sequenciamento e análise filogenética (53).

De acordo com o Ministério da Saúde, a definição de hepatite C crônica se dá por: anti-VHC reagente por mais de seis meses e confirmação diagnóstica com VHC-RNA detectável por mais de seis meses (54).

1.7 TRATAMENTO

O tratamento da hepatite C visa à obtenção da RVS que se caracteriza pela ausência de material genético do vírus na 12^a ou 24^a semana após o término da terapia medicamentosa e equivale a cura da doença (53,54).

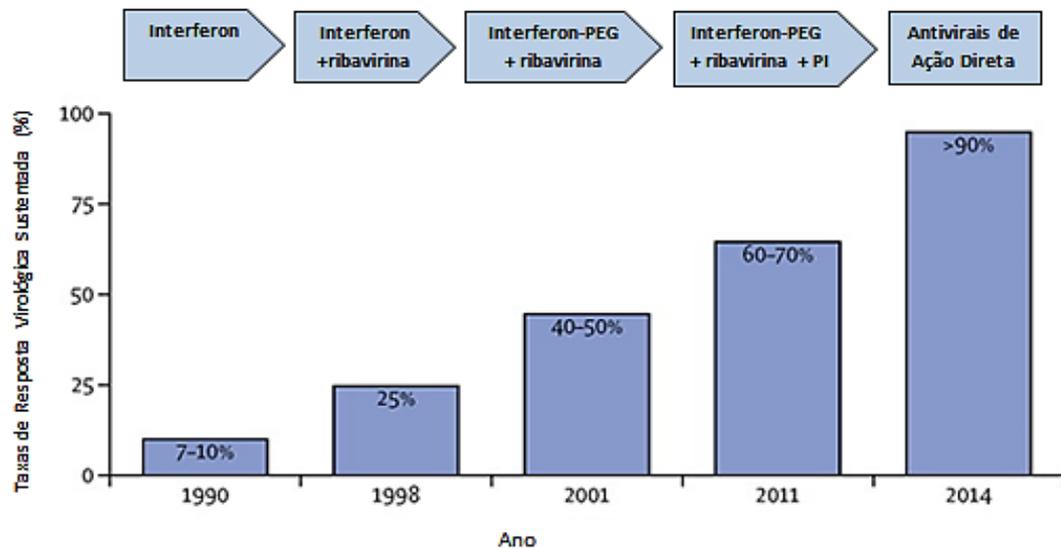
No passado, o tratamento da forma crônica da doença era realizado com a monoterapia interferon-alfa (IFN- α), a primeira droga utilizada. Este tratamento configurou-se como um importante componente potencial da prevenção secundária de morbimortalidade da infecção pelo VHC, sendo esta a única forma de tratamento disponível para os casos crônicos na época

(57-59). Porém, a terapia apenas com IFN- α teve sucesso limitado, visto que a taxa de RVS alcançada foi de 7 a 10% (57).

Dessa forma, na década de 90 foi adotada a terapia do IFN- α associado à ribavirina (RBV) um antiviral sintético análogo à guanosina, que potencializa a atividade antiviral do IFN- α . Esta forma de tratamento foi capaz de aumentar a taxa da RVS para 25% (57,60). Em 2001, foi desenvolvido o interferon-alfa peguilado (IFN-PEG), no qual uma molécula de poli(etileno glicol) (PEG) é ligada ao IFN- α recombinante, resultando em uma molécula ativa, com meia-vida mais longa, administrado por via subcutânea (61). Este, associado à ribavirina, administrada por via oral, promoveu o aumento da duração da ação, elevando a eficácia terapêutica à taxas de RVS de 40 a 50% (57,60). O adicional de inibidores de protease (IP) à terapia de IFN-PEG e RBV elevou ainda mais as taxas de RVS, alcançando 60 a 70%, sendo este o esquema de tratamento padrão para HCC até 2011 (57,62). Porém, esta terapia combinada causava efeitos colaterais frequentes e era contraindicada para muitos casos de indivíduos com a doença avançada (57).

Posteriormente, estudos com uso de antivirais de ação direta (DAAs, do inglês *Direct-Acting Antivirals*) livres de interferon, impulsionaram de forma significativa os avanços no tratamento da HCC (63). Estes antivirais são medicações orais que inibem a replicação do vírus no organismo (53,63). Segundo dados publicados pela OMS, entre 2015 e 2019, mundialmente 9,4 milhões de pessoas diagnosticadas com infecção pelo VHC foram tratadas com DAAs (1). No Brasil, faz-se o uso de DAAs desde 2015 para indivíduos com hepatite C com qualquer estágio de fibrose hepática. Os DAAs adotados pelo Ministério da Saúde, para uso no país são: daclatasvir, sofosbuvir, glecaprevir, pibrentasvir, velpatasvir, ledipasvir, elbasvir, grazoprevir e ribavirina. Estes medicamentos estão disponíveis no SUS e possuem alta efetividade terapêutica mensurada pela resposta RVS, com uma taxa de cura das pessoas com infecção por HCC superior a 90% (53,54,63). O Gráfico 1 ilustra os tipos de tratamento e suas respectivas taxas de RVS.

Gráfico 1 - Evolução do tipo de tratamento para hepatite C, segundo taxas de resposta virológica sustentada, em uma linha do tempo.



Fonte: Adaptado de Webster, Klenerman e Dusheiko (2015) (57).

Os esquemas de tratamento da hepatite C, descritos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, variam de acordo com: o genótipo do VHC; a idade do indivíduo; se este já foi submetido a tratamento prévio com DAAs e se possui anemia. Porém, em média, a administração de medicamentos é realizada de 8 a 12 semanas. Ademais, embora os eventos adversos relacionados ao uso dos DAAs aconteçam em menor número, os indivíduos não estão isentos de apresentá-los, sendo crucial que seja feito o acompanhamento dos pacientes em tratamento (54).

1.8 PREVENÇÃO E CONTROLE

Diferentemente das hepatites A e B, até o momento ainda não há uma vacina para prevenir a hepatite C. Portanto, as principais medidas preventivas concentram-se em evitar o contato com sangue infectado. Algumas medidas de prevenção e controle são: o não compartilhamento de objetos que possam ter entrado em contato com sangue, tais como seringas, agulhas, alicates e escova de dente; realizar a esterilização eficaz de materiais utilizados em todos os procedimentos médicos, odontológicos e de uso de tatuadores e manicures (64).

Logo, ao considerar que o uso de drogas injetáveis está entre os principais contribuintes para o número de pessoas infectadas pelo VHC em todo o mundo, faz-se necessária a conscientização e implementação de políticas públicas universais voltadas à minimização de risco de contato com sangue contaminado em decorrência do compartilhamento de objetos utilizados para esta finalidade (1, 65). Ainda, considerando que a transmissão também ocorre

pelas vias sexual e vertical, o uso de preservativo nas relações sexuais e a realização do acompanhamento pré-natal em gestantes devem ser incentivados (4, 64).

Para caminhar em direção à eliminação da hepatite C, a Assembleia Mundial da Saúde adotou a Estratégia do Setor de Saúde Global para hepatites virais, com diretrizes que visam a eliminação destas hepatites como uma ameaça à saúde pública até 2030. Tais diretrizes têm como metas para a hepatite C a redução de novas infecções pelo VHC em 80% e a redução da mortalidade em 65%, em comparação com a linha de base de 2015, visando atingir taxas nacionais de mortalidade de até 2 óbitos por 100 mil habitantes por ano (66).

Em 2022, o “*Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030*”, documento publicado pela OMS, forneceu orientações ao setor da saúde na implementação de respostas estrategicamente focadas para atingir as metas de eliminação das hepatites virais (67). As propostas sugerem simplificar e descentralizar a prestação de serviços nos sistemas de saúde de cada país, visando tornar mais acessíveis e disponíveis os tratamentos para hepatite viral, facilitando o acesso da população aos cuidados necessários. Outro aspecto importante é a revisão e reforma de legislações que podem ser prejudiciais à prestação de serviços para hepatite viral, aliadas à eliminação de políticas que criam barreiras para a implementação de intervenções e serviços baseados em evidências, de modo que seja priorizado o embasamento de práticas de saúde em conhecimento científico sólido. Ainda, a OMS preconiza que seja realizada a articulação entre os serviços de hepatite viral e outras áreas da saúde, como aquelas que se concentram em câncer, saúde materna e cuidados de saúde infantil, de modo a propiciar ações mais efetivas na promoção da saúde (67).

No Brasil, o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV), criado em 2002 pelo Ministério da Saúde, visa, dentre outros objetivos, promover a vigilância epidemiológica das hepatites virais no país (68). A portaria nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 estabelece que as hepatites virais devem ser notificadas de forma compulsória, por meio da Ficha de Notificação e Investigação das Hepatites Virais (6). Atualmente, a coordenação das ações de vigilância epidemiológica da hepatite C no Brasil é feita pelo Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Essas ações são baseadas em diretrizes e protocolos estabelecidos pela OMS e adaptadas à realidade brasileira, que visam a identificação de casos, monitoramento da prevalência e avaliação das ações de prevenção e controle da doença (69).

Países com baixa e média renda, como o Brasil, enfrentam barreiras que dificultam o processo de eliminação da hepatite C. Essas barreiras podem ser percebidas no baixo nível de

detecção de casos, devido à insuficiente realização de diagnósticos ou a não realização em momento oportuno (70). Estima-se que, no mundo, apenas 21% dos portadores de VHC sabem que estão infectados (1). Ainda, devido à pandemia de COVID-19 (infecção respiratória aguda causada pelo coronavírus SARS-CoV-2), a realização de testes diagnósticos e ações voltadas à prevenção da hepatite C estão entre os serviços de saúde que foram mais afetados. A COVID-19 desencadeou globalmente uma série de desafios operacionais nos sistemas de saúde, acarretando o redirecionamento de recursos e a suspensão temporária ou intermitente de serviços não relacionados à pandemia (1,71).

Segundo Lombardi e Mondelli (2019) (70), para que a meta de eliminação do VHC estabelecida pela OMS seja alcançada, é necessário que os países, principalmente os altamente endêmicos, cumpram as etapas interconectadas que compõem a cascata do cuidado da hepatite C. Tais etapas implicam em aumentar a conscientização da população sobre a doença, melhorar os acessos ao diagnóstico e ao tratamento, e, em última análise, reduzir o impacto global dessa condição. Nesse sentido, a formulação de mais políticas públicas que promovam a ampliação da detecção de casos e o acesso ao tratamento adequado, aliadas à melhoria da coleta de dados sobre mortalidade, a fim de aprimorar a obtenção de indicadores confiáveis, são processos cruciais para que o Brasil possa alcançar a eliminação da hepatite C (70). Além disso, é relevante destacar que o desenvolvimento de uma vacina contra o VHC continua sendo um componente de extrema importância na agenda relacionada às hepatites virais (72).

1.9 O SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE

Os Sistemas de Informação em Saúde (SIS) são instrumentos cruciais que, por meio do processamento de dados provenientes de estabelecimentos de saúde e outras fontes, desempenham um papel de extrema importância que contribui para a gestão dos serviços de saúde em todas as esferas. O Brasil possui uma ampla rede de SIS, com grande parte de suas informações publicamente acessíveis por meio do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) (73).

O Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) foi desenvolvido e implantado no Brasil em 1975, idealizado como um dos componentes primordiais para a criação de um sistema de vigilância epidemiológica no país. Anteriormente à implantação deste sistema oficial, os dados sobre óbitos ocorridos nos estados brasileiros eram publicados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (74,75). Desde então, o SIM caracteriza-se como um sistema confiável e completo que abrange todo o território nacional. Tem como objetivo captar dados de óbitos do país, sendo estes dados disponibilizados em livre acesso para toda a população de

forma *on-line* desde 1979. Tais dados permitem a elaboração de indicadores de mortalidade por causas específicas, que fornecem informações acerca do perfil epidemiológico do país e subsidiam políticas e ações em saúde em todas as instâncias do SUS (74,75).

A cobertura e a qualidade do SIM apresentam variabilidade regional no país. Estudo utilizando dados de óbitos de residentes no Brasil, ocorridos entre 2000 e 2016, concluiu que houve melhora na cobertura de notificação dos óbitos em todo o território nacional. Em 2000, as coberturas estimadas para o sexo masculino e feminino, foram, respectivamente, de 90,7% e 89,4% e, em 2016 essas coberturas aumentaram para 97,2% e 96,7% (76). De maneira geral, os estados das regiões Sul e Sudeste possuem maior percentual de cobertura quando comparados aos estados das demais regiões. No entanto, Nordeste e Norte apresentaram avanço na cobertura do registro de óbitos nas últimas três décadas (77).

No que tange à qualidade dos dados do sistema, o desafio preponderante reside na falta de precisão das notificações das causas de morte, com a persistente questão do uso excessivo de "códigos não específicos", também conhecidos como "*garbage codes*". Esse problema, caracterizado pelo uso de causas de morte pouco específicas ou mal definidas, permanece como uma preocupação não apenas no cenário brasileiro, mas também em nível global, visto que prejudicam a qualidade das estatísticas de mortalidade (78,79). No Brasil, a proporção de óbitos ainda categorizados como "códigos não específicos" é considerada significativa, embora tenha sido registrada uma redução de 42,7% em 2000 para 34,3% em 2016 (76).

1.9.1 Declaração de Óbito

A Declaração de Óbito (DO) (Anexo A) é o documento padrão oficial para a atestação do óbito no Brasil, com a finalidade da coleta de dados relacionados ao óbito, tanto para fins estatísticos quanto para fins legais. Dessa forma, os dados que alimentam o SIM são captados por meio da DO, sendo este documento composto de três vias autocopiativas, fornecido pelo Ministério da Saúde e distribuído pelas Secretarias Estaduais e Municipais de saúde conforme fluxo padronizado para todo o país (80).

O preenchimento da DO é de competência do médico, conforme estipulado pela legislação vigente no país, o qual é responsável por fornecer todas as informações contidas neste documento. A DO em vigor atualmente, atualizada pela última vez em 2014, é composta por nove blocos de informações, totalizando 59 campos, abrangendo os seguintes aspectos: identificação do indivíduo, local de residência, circunstâncias do óbito, óbitos fetais ou de menores de um ano de idade, detalhes sobre as condições e causas do óbito, eventos

relacionados a causas externas e informações cartoriais e referentes a localidades sem presença médica (80).

O Bloco V corresponde às informações sobre as condições e causas do óbito. Estas informações devem ser preenchidas no campo 40 da DO, dividido em duas partes nas quais o médico deve descrever as causas da morte em sequência lógica de eventos, anotando, preferencialmente, apenas um diagnóstico por linha. Na parte I, composta pelas linhas A, B, C e D, devem ser declaradas as condições que se originaram da causa básica de morte, sendo chamadas de causas consequenciais de morte. A última linha preenchida deve conter a causa básica de morte, não necessariamente restrita à linha D. Na parte II, devem ser registradas as condições que contribuíram para a morte, mas que não fazem parte da cadeia das causas consequenciais, sendo denominadas causas contribuintes de morte (80). Todas as condições que contribuíram no curso do processo de óbito (causas contribuintes) ou que foram complicações da causa básica (causas consequenciais), exceto a causa básica, são denominadas causas associadas de morte (81).

1.10 CAUSAS MÚLTIPLAS DE MORTE

Discussões acerca das definições das causas de morte remontam ao século XIX, período em que ainda não havia um consenso internacional entre os países sobre os critérios a serem adotados para a seleção da doença que deveria ser reconhecida como a causa do óbito (82). Apenas em 1948, na Sexta Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças, foi definido que a causa que seria tabulada nas estatísticas de mortalidade seria chamada de causa básica de morte. A causa básica de morte foi estabelecida com base na ideia de que, do ponto de vista da prevenção da morte, é crucial interromper a cadeia de eventos em algum ponto ou implementar medidas de tratamento. Além disso, a abordagem mais eficaz da saúde pública é a prevenção da causa que desencadeia a morte, a fim de evitar que ela tenha efeito (82). A OMS define causa básica de morte como: “ (a) doença ou lesão que iniciou a sucessão de eventos patológicos que levou diretamente à morte, ou (b) as circunstâncias do acidente ou violência que produziu a lesão fatal” (83).

Embora o médico seja responsável pelo preenchimento das informações das causas de morte na DO, não é de sua competência realizar a codificação das doenças ou agravos. Essa tarefa é atribuída a um profissional capacitado que utiliza a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde para esse fim. O codificador tem a responsabilidade de codificar todas as causas de morte descritas na DO, seguindo as diretrizes estabelecidas pela OMS conhecidas como "Regras para Seleção e Codificação das Causas de

Morte" (84). Além disso, em 1994, o SIM introduziu um módulo chamado Seletor de Causa Básica (SCB) para auxiliar no processo de codificação das causas básicas com base nos diagnósticos fornecidos pelo médico na DO. Esse módulo adota as mesmas regras e continua em funcionamento atualmente, representando um avanço importante na tecnologia de codificação das causas de morte (74).

A décima revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde estabelece as diretrizes acerca das causas de morte:

Segundo a CID-10¹ (1995 apud Laurenti et al; 2009, p. 195-203) (85,86) “estas regras são de dois tipos, a saber: Regras de Seleção e Regras de Modificação da causa básica. As primeiras 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. A Regra de Seleção 1 é 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 a causa básica é a primeira informada na Parte I da DO. Após selecionar a causa básica, por qualquer um desses procedimentos, é possível aplicar a Regra de Seleção 3, que consiste em ligar a causa básica selecionada à outra causa que seria antecedente, e esta passa a ser a nova causa básica da morte. As Regras de Modificação são aquelas aplicadas em casos onde não se aceita a causa básica selecionada e se escolhe outra, que, assim, modifica a causa básica. As Regras de Modificação são seis, a saber: Regra A, que é aplicada no caso de Senilidade e outras causas mal definidas; Regra B, no caso das Afecções Triviais; Regra C, quando houver associação de causas; Regra D, para a especificidade; Regra E, para estádios precoces e tardios de doença; e Regra F, quando houver sequelas”.

Embora tenha sido estabelecida a prática de atribuir apenas uma causa de óbito para a elaboração das estatísticas de mortalidade, essas estatísticas podem não captar a complexidade das circunstâncias envolvidas nos óbitos atuais (82). A abordagem de definir uma única causa de morte era apropriada para descrever os padrões de mortalidade no início do século passado, quando a maioria das mortes ocorria devido a doenças agudas infecciosas ou eventos violentos (87). Os avanços nos campos da ciência e tecnologia na área da saúde provocaram uma transição epidemiológica, ocasionando a mudança no padrão das doenças, que passaram a ser influenciadas por um conjunto de fatores muito mais complexo (88). Desta maneira, tornou-se evidente que o uso exclusivo de uma única causa de morte para descrever a mortalidade apresenta limitações, uma vez que são negligenciadas, em prol da causa principal, outras condições mencionadas na DO que desempenham um papel significativo no processo patológico que leva ao óbito (87).

¹ Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde -10. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 1995; v2

Ademais, erros no preenchimento e/ou posicionamento das causas de morte, ou no processo de codificação da causa básica, são problemas que concernem às estatísticas de mortalidade que consideram somente uma causa (84,89). Segundo Ishitani e França (2001) (81), o preenchimento correto da sequência de eventos que levaram ao óbito muitas vezes é desconhecido pelos médicos, resultando em informações incorretas e não identificação da verdadeira causa básica de morte. E, mesmo quando as regras de seleção são aplicadas pelos codificadores, a causa de morte selecionada pode não corresponder à patologia inicial (84,85). Doenças crônicas como a diabetes e a hipertensão, mesmo quando mencionadas corretamente como causas básicas, são desconsideradas em favor de outras com maior prioridade, de acordo com as regras de seleção, prejudicando a avaliação dos programas específicos para o controle dessas doenças (81).

Dessa forma, tendo-se em vista as limitações apresentadas, estudos que abarcam as causas múltiplas de morte, ou seja, que aproveitam todas as causas mencionadas na DO, básica e associadas, são considerados mais vantajosos quando comparados com aqueles que consideram apenas a causa básica de morte. Este método possibilita a compreensão do papel das doenças não fatais como contribuintes para o óbito, por meio da análise conjunta das doenças, visto que muitas vezes os óbitos resultam de uma interação sinérgica entre duas ou mais condições de saúde. Além disso, permite a identificação de óbitos nos quais as doenças foram registradas de maneira inadequada na DO, com base no histórico clínico do paciente. Portanto, estatísticas de mortalidade que fazem uso das causas múltiplas de morte, aprimoram a análise da mortalidade relacionada ao problema em estudo, proporcionando uma visão mais precisa da situação e desempenhando um papel significativo na avaliação e no planejamento das ações de saúde pública (81,82).

Estudos que empregaram a metodologia de causas múltiplas de morte destacaram sua promissora utilidade na análise de diversas doenças crônicas. Concluíram que, em termos gerais, abordagens tradicionais que se fundamentam em causas únicas de morte subestimaram a complexidade da variedade de fatores contribuintes para as causas de morte das doenças em estudo (90-93). Sato e colaboradores (2020) (94) perceberam a necessidade de utilizar as causas múltiplas de morte em seu estudo sobre a mortalidade por hepatite C no município de São Paulo, devido à frequência com que a esta enfermidade estava associada a óbitos que tinham outra causa básica. Dentre os registros de óbitos com menção de hepatite C como causa associada, as neoplasias e as doenças infecciosas e parasitárias representavam as duas maiores categorias de causas básicas (94).

Nos Estados Unidos da América (EUA), em uma coorte baseada em registros eletrônicos de saúde de pacientes com HCC, acompanhados entre 2011 e 2017, foram analisadas as causas múltiplas de morte registradas nos atestados de óbito dos pacientes que foram a óbito no período de estudo. Foi observado que a hepatite C estava registrada em alguma das linhas de causas de morte em apenas 27% dos atestados dos pacientes infectados. Além disso, a hepatite C foi mencionada em apenas 50% dos falecidos por carcinoma hepatocelular e em menos da metade dos óbitos por cirrose descompensada (95).

É fundamental destacar que o uso das causas múltiplas de morte não está isento de limitações. A dependência da maneira como os médicos relatam as causas associadas ao preencher a DO, bem como o fato de que apenas as causas mencionadas explicitamente neste documento são consideradas para análise, sem buscar informações adicionais em registros de históricos médicos ou autópsias, configuram-se como algumas das principais limitações dos estudos que abarcam causas múltiplas de morte (81,96).

2 JUSTIFICATIVA

O indicador de mortalidade por hepatite C no Brasil, documentado periodicamente pelo Ministério da Saúde no Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, considera apenas a causa básica de morte para o cálculo dos coeficientes (2). A elaboração deste estudo foi motivada pela necessidade de conhecer, descrever e analisar a mortalidade por hepatite C crônica no Brasil, quando consideras as causas múltiplas de morte.

A análise de todas as causas de morte descritas na Declaração de Óbito possibilita o conhecimento da real magnitude da mortalidade da doença em estudo (81,82). No âmbito da hepatite C, justifica-se o emprego deste método devido ao frequente posicionamento desta doença como causa associada de morte. De acordo com a OMS, em muitos casos, quando pessoas com doença hepática grave causada pela hepatite C morrem de problemas relacionados ao fígado ou a outros órgãos, a infecção viral não é identificada como a causa básica de morte. Isso significa que essas mortes são atribuídas apenas à causa terminal, o que faz com que a carga global da hepatite C seja subestimada (7).

Outro fator relevante diz respeito a este estudo considerar somente os óbitos decorrentes da forma crônica da hepatite C, visto que, esta é a principal forma clínica dos casos notificados no SINAN (77,4%) (2). No Brasil, os registros oficiais das taxas de mortalidade por hepatite C consideram os óbitos decorrentes das formas aguda e crônica da doença. No entanto, considerar a forma aguda pode distorcer a interpretação derivada de tal indicador nacional, isto porque, de acordo com a literatura, o óbito neste estágio é incomum no curso clínico desta hepatite viral (26).

O Brasil, sendo um país de vasta extensão territorial e heterogeneidade nas condições de saúde, apresenta um contexto único para o estudo da tendência e distribuição da mortalidade resultante da infecção pelo VHC ao longo de um período de duas décadas. Dessa forma, os resultados das análises deste estudo, que considera as causas múltiplas de morte, podem subsidiar iniciativas no campo da saúde pública que visem à implementação de ações direcionadas à redução do ônus da hepatite C em termos de mortalidade.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Descrever e analisar os óbitos por hepatite C crônica no Brasil, como causa básica e como causas múltiplas de morte, no período de 2000 a 2019.

3.2 ESPECÍFICOS

- Identificar as doenças mencionadas como causa básica e como causas associadas nos óbitos por HCC no âmbito das causas múltiplas de morte;
- Descrever as características sociodemográficas dos óbitos por HCC como causa básica e como causas múltiplas de morte;
- Analisar as tendências temporais das taxas de mortalidade por HCC como causa básica e como causas múltiplas de morte;
- Verificar a distribuição espacial das taxas de mortalidade por HCC como causa básica e como causas múltiplas de morte, nos quinquênios 2000 - 2004; 2005 - 2009; 2010 - 2014; 2015 - 2019.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo ecológico descritivo e analítico, com análise temporal e distribuição espacial dos óbitos por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, no Brasil, no período de 2000 a 2019.

4.2 POPULAÇÃO

Óbitos de residentes no Brasil, maiores de um ano de idade, ocorridos no período de 1º de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2019, com menção de hepatite C crônica na Declaração de Óbito.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para inclusão neste estudo, foram definidos como óbitos por hepatite C crônica aqueles que continham o código B18.2 da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde -10ª Revisão (CID-10) (97), em qualquer linha das partes I e II do campo 49 do Bloco V (Condições e causas do óbito) da DO.

Para a análise de causas múltiplas de morte, este estudo considerou como óbito com menção à HCC como causa associada, apenas os que apresentaram como causa básica doenças de manifestações clínicas hepáticas e extra-hepáticas que pertençam à história natural da hepatite C. Esta restrição foi feita com o objetivo de evitar a superestimativa dos óbitos por HCC como causa associada. Portanto, foram consideradas as seguintes doenças, com seus respectivos códigos da CID-10: fibrose e cirrose hepáticas (K74-K74.6), insuficiência hepática (K72-K72.9), neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra hepáticas (C22-C22.9), esteatose (K76.0), tireoidite de Hashimoto (E06.3), neoplasia maligna da glândula tireóide (C73) diabetes mellitus tipo 2 (E11, E12, E13, E14), transtornos nutricionais e metabólicos (E90), artrite (M13.9), artralgia (M25.5), síndrome de Sjogren (M35.0), insuficiência renal crônica (N18-N18.9), síndrome nefrótica (N04-N04.9), crioglobulinemia mista (D89.1), linfomas não Hodgkin de células B (C85-C85.9), trombocitopenia (D69.5-D69.6); púrpura (D69-D69.9), porfiria cutânea tardia (E80.1), líquen plano (L43-L43.9), aterosclerose (I65.2,I70-I70.9), insuficiência cardíaca (I50-I50.9), acidente vascular cerebral isquêmico (I64), fadiga crônica (G93.3), síndromes de encefalopatia, mielite e encefalomielite (G93.4, G04.9), depressão (F32-F32.9) e hemorragia gastrointestinal (K92.2).

4.4 CARACTERIZAÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO

A área de estudo corresponde ao Brasil, que conta com divisão política e administrativa em 26 estados, um Distrito Federal e 5.570 municípios. O território é dividido em cinco Grandes Regiões (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste), e possui área de 8.510.418 km², com população estimada de 203 milhões de habitantes. Dentre as regiões, a Norte possui a maior extensão territorial, com 3.850.593 km², o que corresponde a 45% de todo o território nacional. O Brasil tem como capital Brasília e como estado mais populoso São Paulo, localizado na região Sudeste, com 44,4 milhões de habitantes (98). O país contava com um Produto Interno Bruto (PIB) per capita, em 2021, de 42.247,52 reais e apresentou taxa de analfabetismo de 5,6% em 2022. Em 2021, o Brasil apresentou taxa de mortalidade infantil de 11,2 óbitos a cada mil nascidos vivos (99).

Mapa 1 - Brasil, segundo Unidades Federativas e Grandes Regiões, 2022.



Legenda

- Limite de Estado
- Limite do País
- ★ Capital de Estado
- ★ Capital de País

Região

- Norte
- Nordeste
- Sudeste
- Sul
- Centro-Oeste

Fonte: IBGE - Brasil, 2022.

4.5 FONTES DOS DADOS

Os dados dos óbitos de residentes no Brasil foram extraídos dos registros das Declarações de Óbito não identificadas, provenientes do Sistema de Informação sobre Mortalidade e acessíveis no *site* do DATASUS (100). Os dados da população residente no Brasil foram obtidos por meio das estimativas populacionais do IBGE, disponíveis no respectivo *site* (101).

4.6 CONSTRUÇÃO DO BANCO DE DADOS

Dado que não há um repositório de dados dedicado somente aos óbitos por hepatite C em nível nacional, a fase inicial deste estudo envolveu a criação de um banco de dados. Inicialmente foram baixados os arquivos das DO, para todas as causas de morte, de residentes em cada um dos 26 estados do Brasil e no Distrito Federal, para cada ano do estudo no período de 2000 a 2019, no *site* do DATASUS. Os arquivos baixados no formato de base de dados compactada, formato DBC, foram convertidos para o formato DBF, com o uso do *software* TABWIN, a fim de viabilizar o manejo dos dados no *software* Microsoft Excel.

No Excel foram selecionados os óbitos com hepatite C crônica registrada como causa básica e como causas associadas. Nos óbitos nos quais a HCC foi mencionada como causa associada, foi realizada a seleção apenas dos que continham como causa básica doenças pertencentes à história natural da hepatite C, conforme descritas nos critérios de inclusão. Em seguida, foi realizada a seleção das variáveis de interesse para o estudo. Foi criada uma variável denominada “causas múltiplas de morte” resultante da união de óbitos por HCC como causa básica de morte e de óbitos por HCC como causas associadas de morte. Dessa forma, foi constituído o banco de óbitos por HCC de residentes no Brasil, para o período de estudo.

4.7 VARIÁVEIS ESTUDADAS

As variáveis utilizadas foram: data do óbito, idade, faixa etária, sexo, raça/cor, escolaridade, Unidade Federativa de residência, região de residência, causa básica de morte, causas associadas de morte (linha A, linha B, linha C, linha D e Parte II) e causas múltiplas de morte.

4.8 ANÁLISES DOS DADOS

4.8.1 Análise descritiva

Foi realizada a análise de completude das seguintes variáveis de estudo: data do óbito, idade, sexo, raça/cor, escolaridade, causa básica de morte e causas associadas de morte (linha A, linha B, linha C, linha D e Parte II), por meio de frequências absolutas e relativas.

Em seguida, realizou-se a análise descritiva das doenças associadas à HCC como causa básica de morte e também das doenças como causa básica para quando a HCC foi mencionada como causa associada de morte, segundo capítulos da CID-10, por meio de frequências absolutas e relativas.

O perfil das características sociodemográficas dos óbitos por hepatite C crônica, como causa básica e como causas múltiplas de morte, foi analisado por meio de frequências absolutas e relativas das seguintes variáveis: sexo, faixa etária, raça/cor e escolaridade.

A variável faixa etária foi categorizada considerando a unidade de medida em anos de vida, da seguinte forma: ≤ 14 , 15 – 29; 30 – 39; 40 – 49; 50 – 59 e ≥ 60 . A variável sexo foi categorizada em masculino, feminino e branco/ignorado. A variável raça/cor foi categorizada em: branca, preta, parda, amarela, indígena e ignorado/branco. A variável escolaridade foi categorizada considerando a unidade de medida em anos de estudos, da seguinte forma: nenhuma, 1 – 3, 4 – 7, 8 – 11, ≥ 12 e ignorado/branco.

4.8.2 Análise de séries temporais

Foi realizada a análise de séries temporais das taxas anuais de mortalidade, padronizadas por sexo e idade, por hepatite C crônica como causa básica de morte e como causas múltiplas de morte, no período de 2000 a 2019, no Brasil, segundo região (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sul, Sudeste). Esta análise tem como objetivo central verificar as tendências da mortalidade por HCC quando consideradas as causas múltiplas de morte e quando considerada apenas a causa básica de morte.

A fim de anular o efeito das diferenças da mortalidade da hepatite C entre sexo e idade para a comparação entre as regiões do país, as taxas de mortalidade foram calculadas a partir da aplicação da padronização pelo método direto. Este método de padronização consiste em utilizar o total de óbitos e o total da população em estudo, distribuídos segundo faixa etária e sexo. Além disso, neste método é necessária a escolha de uma população padrão, utilizada no processo do cálculo para estimar os óbitos esperados, os quais supõem que a estrutura etária e a distribuição de sexo da população de estudo sejam semelhantes às da população padrão (102).

Neste estudo, foi considerada como população padrão a população do Brasil na metade do ano de 2010, segundo faixa etária e sexo. Para a padronização das taxas, os óbitos foram agrupados segundo faixa etária e sexo para cada uma das regiões e para o Brasil. Em seguida, foram calculados os óbitos esperados, conforme a seguinte fórmula:

$$\text{Óbitos esperados} = \frac{\text{Número de óbitos} * \text{população padrão}}{\text{População em estudo}}$$

Em seguida, o número de óbitos esperados para cada sexo e faixa etária foi somado, isso para cada região e ano do período, resultando no total de óbitos esperados. Por fim, as taxas padronizadas de mortalidade anuais foram calculadas considerando o total da população padrão e o total de óbitos esperados, para cada região e ano do período, multiplicado por 100.000, conforme a seguinte fórmula:

$$\text{Taxa padronizada de mortalidade} = \frac{\text{Total de óbitos esperados no ano}}{\text{Total da população padrão}} * 100.000$$

O processo de cálculo das taxas foi realizado separadamente para a HCC como causa básica e como causas múltiplas de morte. A título de comparação com as taxas padronizadas de mortalidade, as taxas brutas também foram calculadas, embora não tenham sido utilizadas na análise. Estas foram calculadas considerando o total da população em estudo e o total de óbitos, para cada região e ano do período, multiplicado por 100.000, conforme a seguinte fórmula:

$$\text{Taxa bruta de mortalidade} = \frac{\text{Total de óbitos no ano}}{\text{Total da população em estudo}} * 100.000$$

Para o cálculo das taxas padronizadas anuais de mortalidade por idade e específicas por sexo foi realizado o mesmo processo descrito anteriormente, porém foram realizados os cálculos considerando o número de óbito e a população por faixa etária, para cada sexo, feminino e masculino, calculados separadamente. Bem como realizado nas taxas de mortalidade gerais, para estas também foram calculadas as taxas brutas de mortalidade.

Para conduzir a análise das séries temporais da mortalidade por HCC, tanto como causa básica quanto como causas múltiplas de morte, adotou-se uma abordagem metodológica específica. Inicialmente, procedeu-se com a transformação logarítmica das taxas de mortalidade, visando adequar os dados ao contexto da análise temporal. Posteriormente, empregou-se a técnica de regressão linear generalizada, utilizando o método de Prais-Winsten. Devido aos dados utilizados neste estudo serem derivados de medidas que expressam

fenômenos populacionais, o efeito da dependência de uma medida seriada com seus próprios valores em momentos anteriores, denominado autocorrelação serial, poderia superestimar as medidas da análise (103). Por este motivo justifica-se o uso do método de Prais-Winsten, visto que este é um modelo de regressão linear especialmente delineado com o objetivo de reduzir a autocorrelação serial do fenômeno estudado. Esta redução ocorre por meio da estatística de Durbin e Watson, a qual é expressa em uma escala de 0 a 4, onde 0 indica máxima autocorrelação positiva, 2 indica a ausência de autocorrelação serial e 4 indica a máxima autocorrelação negativa (104).

Na análise de regressão, o logaritmo natural da taxa de mortalidade foi a variável dependente e o ano a variável independente. A reta de melhor ajuste entre os pontos da série temporal, ou o trecho para qual se pretende estimar a tendência, é definida pela equação a seguir, na qual β_0 representa a intersecção entre a reta e o eixo vertical e β_1 corresponde à inclinação da reta (103):

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X$$

A estimativa quantitativa das tendências temporais foi realizada por meio do cálculo da variação percentual anual (VPA) do inglês *Annual Percent Change* (APC), bem como o cálculo de intervalo de confiança (IC 95%), conforme a seguinte expressão (103):

$$VPA = [-1 + 10b_1] * 100\%$$

$$IC\ 95\% = [-1 + 10\ b_1\ \text{mínimo}] * 100\%; [-1 + 10\ b_1\ \text{máximo}] * 100\%$$

Os modelos de regressão de Prais-Winsten foram construídos no *software* Stata versão 15, considerando a significância estatística aferida pelo IC95% excluindo o zero. Dessa forma, segundo proposto por Antunes e Cardoso (2015) (103) a tendência é classificada como crescente quando o valor do VPA e o seu intervalo de confiança são positivos; a tendência é decrescente quando são negativos e, a tendência é estacionária quando o intervalo de confiança inclui o zero. Foram construídos, no *software* Microsoft Excel, gráficos de linhas para apresentar as séries temporais das taxas de mortalidade por HCC, como causas básica e como causas múltiplas de morte, para cada região e sexo.

4.8.3 Distribuição espacial

Foi realizada a distribuição espacial das taxas de mortalidade por hepatite C crônica, padronizadas por sexo e idade, por estados do Brasil, para causa básica de morte e para causas

múltiplas de morte, no período de 2000 a 2019, subdividido conforme os seguintes quinquênios: 2000 – 2004; 2005 – 2009; 2010 – 2014; 2015 – 2019.

A escolha em realizar a distribuição espacial por estado justifica-se pela possibilidade de obter resultados mais adequados de difusão espacial da doença no território, ao contrário do que seria obtido ao realizar a distribuição espacial por região, devido a maior extensão territorial das regiões quando comparadas aos estados.

As taxas de mortalidade foram calculadas por quinquênios, no período de 2000 a 2019 e padronizadas por sexo e idade, considerando a média dos óbitos e a média da população em cada período. Bem como descrito no processo de análise temporal, a padronização das taxas para a distribuição espacial também foi realizada pelo método direto, sendo a população padrão a do Brasil na metade do ano de 2010. O processo de cálculo das taxas foi realizado separadamente para hepatite C como causa básica e como causas múltiplas de morte.

Mapas foram gerados utilizando o *software* SIG QGIS versão 3.18.3, representando áreas por meio de cores, a fim de visualizar a distribuição espacial das taxas padronizadas de mortalidade por HCC, tanto como causa básica de morte quanto como causas múltiplas de morte, para cada quinquênio do período.

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

Foram empregados bancos de dados secundários de acesso público, sem o uso de informações que permitam a identificação dos indivíduos, em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, referente à pesquisa envolvendo seres humanos (ANEXO B).

4.10 APOIO FINANCEIRO

O estudo foi financiado pela CAPES/PROEX – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – por meio da bolsa de auxílio ao mestrado durante o período de 08/2021 a 07/2023.

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA

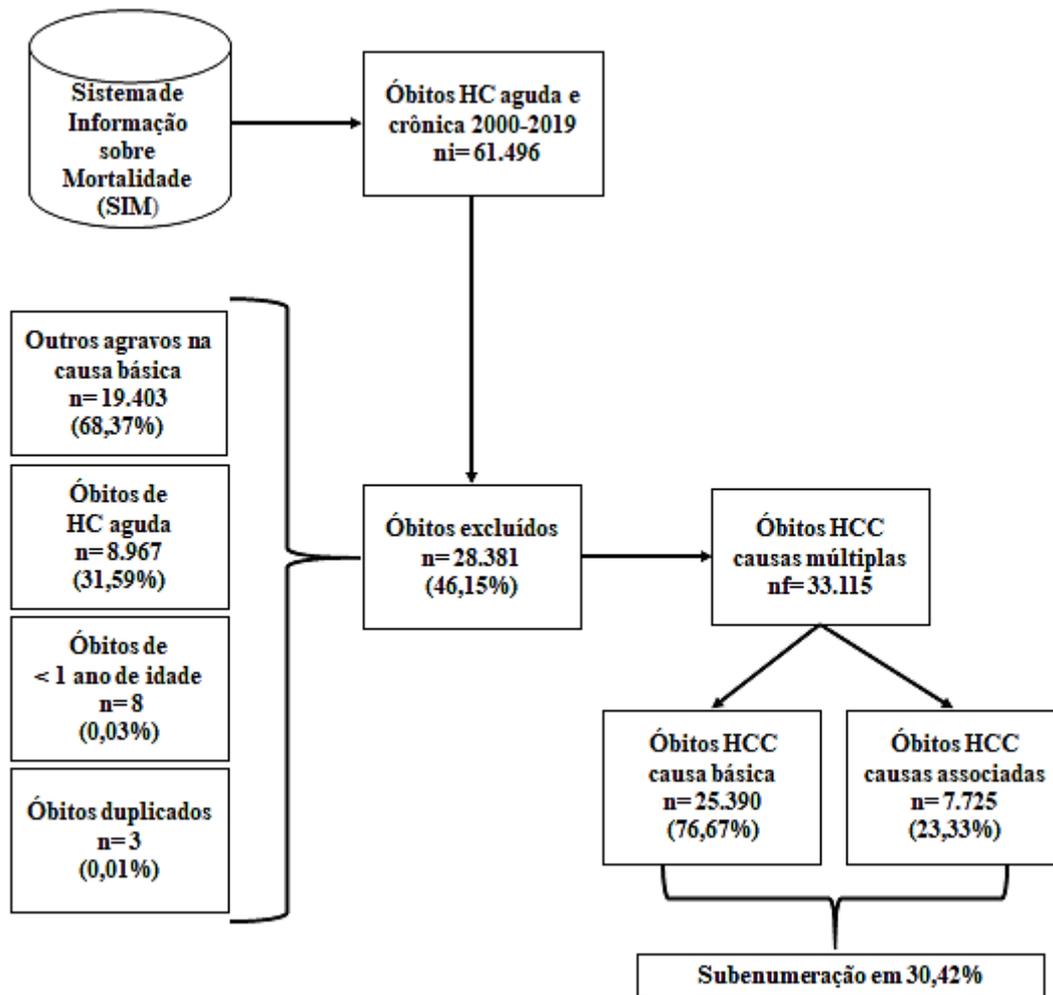
5.1.1 Panorama geral da distribuição dos óbitos

No período de 2000 a 2019, a partir de dados extraídos do SIM, ocorreram 61.496 óbitos por hepatite C, nas formas aguda ou crônica, registrados na Declaração de Óbito como causa básica ou como causas associadas de morte (causas consequenciais e causas contribuintes) (Figura 1).

A aplicação dos critérios de elegibilidade dos óbitos definidos neste estudo resultou na exclusão de 28.381(46,15%) óbitos. Destes, 19.403 (68,37%) correspondiam a óbitos que não se enquadravam nos critérios para que a HCC fosse considerada como causa associada de morte; 8.967 (31,59%) óbitos correspondiam à forma aguda da doença; 8 (0,03%) eram óbitos de menores de um ano de idade e, 3 (0,01%) eram óbitos que estavam registrados em duplicidade (Figura 1).

Logo, o banco de dados foi composto por 33.115 óbitos por HCC em qualquer linha da DO, sendo 25.390 (76,67%) óbitos com HCC registrada como causa básica de morte e 7.725 (23,33%) com HCC registrada como causa associada de morte. Ao calcular o percentual de representatividade da HCC como causa associada de morte em relação à HCC como causa básica de morte ($7.725/25.390*100$), observou-se que houve subenumeração da mortalidade por HCC como causa básica em 30,42% (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma das etapas de elaboração do banco de dados e seleção da população de estudo.



Nota: ni: n inicial, nf: n final.
Fonte: SIM – Brasil, 2021.

As variáveis da DO utilizadas neste estudo foram descritas segundo a completude, considerando a menção da hepatite C como causas múltiplas de morte. Observou-se que, nenhuma das variáveis apresentou completude abaixo de 50%, sendo “Data de óbito” e “Causa Básica” variáveis com ausência de dados ignorados ou em branco. As variáveis “Parte II” e “Linha D”, no entanto, apresentaram os menores percentuais de preenchimento, com 54% e 53,8%, respectivamente. Das variáveis sociodemográficas, “Escolaridade” apresentou menor completude, com 25,8% de campos em branco ou ignorado (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição das Declarações de Óbito por hepatite C crônica como causas múltiplas de morte segundo a completude por variável, Brasil, 2000 a 2019.

Variável	Ignorado/branco		Completude	
	n	%	n	%
Data de óbito	0	0	33.115	100,0
Causa Básica	0	0	33.115	100,0
Sexo	3	0	33.112	99,9
Idade	5	0	33.110	99,9
Raça/cor	1.297	3,9	31.818	96,1
Linha A	1.903	5,7	31.212	94,3
Linha B	2.114	6,4	31.001	93,6
Linha C	5.331	16,1	27.784	83,9
Escolaridade	8.551	25,8	24.564	74,2
Parte II	15.239	46,0	17.876	54,0
Linha D	15.301	46,2	17.814	53,8

Fonte: SIM – Brasil, 2021.

Dos 7.725 óbitos, nos quais a HCC estava registrada como causa associada de morte, mais da metade apresentou como causa básica as neoplasias (Capítulo II da CID-10, n=6.671, 86,36%), seguidos por doenças do aparelho circulatório (Capítulo IX da CID-10, n=374, 4,84%) e doenças do aparelho digestivo (Capítulo XI da CID-10, n=292, 3,78%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos óbitos por hepatite C crônica como causa associada de morte segundo causas básicas registradas, conforme capítulos da CID-10, Brasil, 2000 a 2019.

Capítulo e descrição CID-10	n	%
Capítulo II (Neoplasmas)	6.671	86,36
Capítulo III (Doenças do Sangue e dos Órgãos Hematopoiéticos e alguns Transtornos Imunitários)	40	0,52
Capítulo IV (Doenças Endócrinas, Nutricionais e Metabólicas)	101	1,31
Capítulo V (Transtornos mentais e Comportamentais)	1	0,01
Capítulo VI (Doenças do sistema nervoso)	14	0,18
Capítulo IX (Doenças do Aparelho Circulatório)	374	4,84
Capítulo XI (Doenças do Aparelho Digestivo)	292	3,78
Capítulo XIII (Doenças do Sistema Osteomuscular e do Tecido Conjuntivo)	1	0,01
Capítulo XIV (Doenças do Aparelho Geniturinário)	231	2,99
Total	7.725	100,00

Fonte: SIM – Brasil, 2021.

Dos três capítulos da CID-10 com as maiores proporções de registros de causa básica dos óbitos nos quais a HCC foi causa associada, foram descritas na Tabela 3 as doenças mais frequentes destes capítulos. Das neoplasias, destaca-se com 6.510 (84,27%) óbitos a neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas (C22 a C22.9). Entre as doenças do aparelho circulatório, a insuficiência cardíaca (I50 a I50.9) representa o agravo mais frequente com 144 (1,86%) óbitos, seguida por varizes esofágicas (I85 a I85.9) com 120 (1,55%) óbitos e acidente vascular cerebral isquêmico (I64) com 104 (1,35%) óbitos. Das doenças do aparelho digestivo, a doença que apresentou maior frequência foi a peritonite bacteriana espontânea (K65 a K65.9), causa básica em 218 (2,82%) óbitos, seguida por fibrose e cirrose hepáticas (K74 a K74.6) presente em 51 (0,66%) óbitos.

Tabela 3 - Distribuição dos óbitos por hepatite C crônica como causa associada de morte segundo as causas básicas dos três capítulos da CID-10 mais frequentes, Brasil, 2000 a 2019.

Capítulo, descrição e código da CID-10	n	%
Capítulo II – Neoplasias		
Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas - C22 a C22.9	6.510	84,27
Linfomas não Hodgkin de células B - C85 a C85.9	157	2,03
Neoplasia maligna da glândula tireoide - C73	4	0,05
Capítulo IX - Doenças do Aparelho Circulatório		
Insuficiência cardíaca - I50 a I50.9	144	1,86
Varizes esofágicas - I85 a I85.9	120	1,55
Acidente vascular cerebral isquêmico - I64	104	1,35
Varizes gástricas - I86.4	5	0,06
Aterosclerose - I65.2, I70 a I70.9	1	0,01
Capítulo XI- Doenças do Aparelho Digestivo		
Peritonite bacteriana espontânea K65 a K65.9	218	2,82
Fibrose e cirrose hepáticas K74 a K74.6	51	0,66
Insuficiência hepática - K72 a K72.9	16	0,21
Esteatose - K76.0	4	0,05
Hipertensão portal - K76.6	1	0,01
Síndrome hepatorenal - K76.7	1	0,01
Hemorragia gastrointestinal - K92.2	1	0,01
Demais Capítulos*	388	5,02
Total	7.725	100,0

Nota: *diversos códigos da CID-10.

Fonte: SIM – Brasil, 2021.

Dos 25.390 óbitos nos quais a HCC foi registrada como causa básica de morte, houve 81.206 menções de causas associadas, tanto consequenciais quanto contribuintes. As doenças mais comumente registradas como causa associada de morte corresponderam ao aparelho digestivo, com 36.995 (45,56%) menções, seguidas por sintomas, sinais e achados anormais não classificados em outra parte com 9.552 (11,76%) menções e doenças infecciosas e parasitárias com 7.151 (8,81%) menções (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos óbitos por hepatite C crônica como causa básica de morte segundo as menções de causas associadas de morte, conforme capítulos da CID-10, Brasil, 2000 a 2019.

Capítulo, descrição e código da CID-10	n	%
Capítulo I (Algumas Doenças Infecciosas e Parasitárias) - A00 a B99	7.151	8,81
Capítulo II (Neoplasias) - C00 a D48	1.671	2,06
Capítulo III (Doenças do Sangue e dos Órgãos Hematopoiéticos e Alguns Transtornos Imunitários) - D50 a D89	1.192	1,47
Capítulo IV (Doenças Endócrinas, Nutricionais e Metabólicas) - E00 a E90	3.096	3,81
Capítulo V (Transtornos Mentais e Comportamentais) - F00 a F99	1.775	2,19
Capítulo VI (Doenças do Sistema Nervoso) - G00 a G99	380	0,47
Capítulo VII (Doenças do Olho e Anexos) - H00 a H59	4	0,00
Capítulo VIII (Doenças do Ouvido e da Apófise Mastóide) - H60 a H95	1	0,00
Capítulo IX (Doenças do Aparelho Circulatório) - I00 a I99	5.966	7,35
Capítulo X (Doenças do Aparelho Respiratório) - J00 a J99	6.336	7,80
Capítulo XI (Doenças do Aparelho Digestivo) - K00 a K93	36.995	45,56
Capítulo XII (Doenças da Pele e do Tecido Subcutâneo) - L00 a L99	162	0,20
Capítulo XIII (Doenças do Sistema Osteomuscular e do Tecido Conjuntivo) - M00 a M99	112	0,14
Capítulo XIV (Doenças do Aparelho Geniturinário) - N00 a N99	4.535	5,58
Capítulo XVI (Algumas Afecções Originadas no Período Perinatal) - P00 a P96	2	0,00
Capítulo XVII (Malformações Congênitas, Deformidades e Anomalias Cromossômicas) - Q00 a Q99	27	0,03
Capítulo XVIII (Sintomas, Sinais e Achados Anormais, Não Classificados em Outra Parte) - R00 a R99	9.552	11,76
Capítulo XIX (Lesões, Envenenamento e Algumas Outras Consequências de Causas Externas) - S00 a T98	781	0,96
Capítulo XX (Causas Externas de Morbidade e de Mortalidade) - V01 a Y98	1.439	1,77
Capítulo XXI (Fatores que Influenciam o Estado de Saúde e o Contato com os Serviços De Saúde) - Z00 a Z99	29	0,04
Total	81.206*	100,00

Nota: *total de menções de doenças como causas associadas excluindo a hepatite C crônica.

Fonte: SIM – Brasil, 2021.

Dado que o capítulo XI da CID -10 (Doenças do Aparelho Digestivo) apresentou a maior frequência de menções de causas associadas quando a HCC foi causa básica, na Tabela 5 foram descritas as doenças mais frequentes deste capítulo. Do total de 36.995 menções de doenças que acometem o aparelho digestivo, foi observado que a fibrose e cirrose hepáticas (K74 a K74.6) apresentaram o maior número de menções como causas associadas, com 16.370 (44,25%) menções.

Tabela 5 - Distribuição dos óbitos por hepatite C crônica como causa básica de morte segundo as menções de causas associadas de morte mais frequentes do capítulo XI da CID-10, Brasil, 2000 a 2019.

Capítulo XI - Doenças do Aparelho Digestivo	n	%
Fibrose e cirrose hepáticas (K74 a K74.6)	16.370	44,25
Insuficiência hepática, não classificada em outra parte (K72 a K72.9)	8.594	23,23
Outras doenças do aparelho digestivo (K92 a K92.9)	5.169	13,97
Outras doenças do fígado (K76 a K76.9)	4.002	10,82
Peritonite (K65 a K65.9)	1.860	5,03
Demais doenças do capítulo*	1.000	2,70
Total	36.995	100,00

Nota: *diversos códigos da CID-10.

Fonte: SIM – Brasil, 2021.

5.1.2 Perfil sociodemográfico dos óbitos

A Tabela 6 apresenta os resultados obtidos do perfil sociodemográfico dos óbitos por hepatite C crônica, ocorridos entre 2000 e 2019, descritos segundo o tipo de menção como causa de morte na Declaração de Óbito.

Do total de 33.115 óbitos, destaca-se que 20.590 (62,2%) dos indivíduos correspondiam ao sexo masculino, enquanto 12.522 (37,8%) correspondiam ao sexo feminino. A proporção do sexo masculino é maior nos óbitos onde a HCC foi mencionada como causa associada, com 5.413 óbitos representando 70,1%, em comparação à menção como causa básica com 15.177 óbitos representando 59,8%. Destaca-se que três óbitos foram registrados com sexo ignorado.

Quanto à faixa etária, houve um predomínio de óbitos por HCC como causas múltiplas de morte na faixa etária de 60 anos ou mais, com 17.905 (54,1%) óbitos. A mesma característica foi observada quando analisadas as categorias de HCC mencionada como causa básica de morte, com 13.425 (52,9%) óbitos e como causas associadas de morte com 4.480 (58,0%) óbitos, tendo esta última categoria a maior proporção para a faixa etária em questão.

Em relação à raça/cor, nos óbitos por HCC como causas múltiplas de morte verificou-se a maioria de óbitos de raça branca, com 22.811 (68,9%) óbitos, seguida pela raça parda, com 6.721 (20,3%) óbitos, com proporções semelhantes para quando observado segundo cada tipo de menção da HCC como causa de morte.

Ao analisar o nível de escolaridade, 8.361 (25,3%) dos indivíduos que foram à óbito por HCC, registrada como causas múltiplas de morte, tinham 12 anos ou mais de estudos, porém, esta proporção foi maior dentre o total de óbitos por HCC registrada como causa associada de morte (30,3%).

Tabela 6 - Características sociodemográficas dos óbitos por hepatite C crônica, segundo tipo de menção de causa de morte na Declaração de Óbito, Brasil, 2000 a 2019.

Características sociodemográficas	Total de óbitos (CM) (n=33.115)		Hepatite C causa básica (n=25.390)		Hepatite C causa associada (n=7.725)	
	n	%	n	%	n	%
Sexo						
Feminino	12.522	37,8	10.210	40,2	2.312	29,9
Masculino	20.590	62,2	15.177	59,8	5.413	70,1
Ignorado/branco	3	0,0	3	0,0	0	0,0
Faixa Etária						
0 - 14	7	0,0	6	0,0	1	0,0
15 - 29	174	0,5	157	0,6	17	0,2
30 - 39	839	2,5	734	2,9	105	1,4
40 - 49	4.132	12,5	3.430	13,5	702	9,1
50 - 59	10.053	30,4	7.634	30,1	2.419	31,3
≥ 60	17.905	54,1	13.425	52,9	4.480	58,0
Ignorado/branco	5	0,0	4	0,0	1	0,0
Raça/cor						
Branca	22.811	68,9	14.497	68,9	5.314	68,8
Preta	2.012	6,1	1.473	5,8	539	7,0
Parda	6.721	20,3	5.221	20,6	1.500	19,4
Amarela	252	0,8	163	0,6	89	1,2
Indígena	22	0,1	19	0,1	3	0,0
Ignorado/branco	1.297	3,9	1.017	4,0	280	3,6
Escolaridade						
Nenhuma	797	2,4	636	2,5	161	2,1
1 a 3	2.338	7,1	1.882	7,4	456	5,9
4 a 7	6.635	20,0	5.417	20,3	1.488	19,3
8 a 11	6.433	19,4	4.909	19,3	1.524	19,7
12 mais	8.361	25,3	6.023	23,7	2.338	30,3
Ignorado/branco	8.551	25,8	6.793	26,8	1.758	22,8

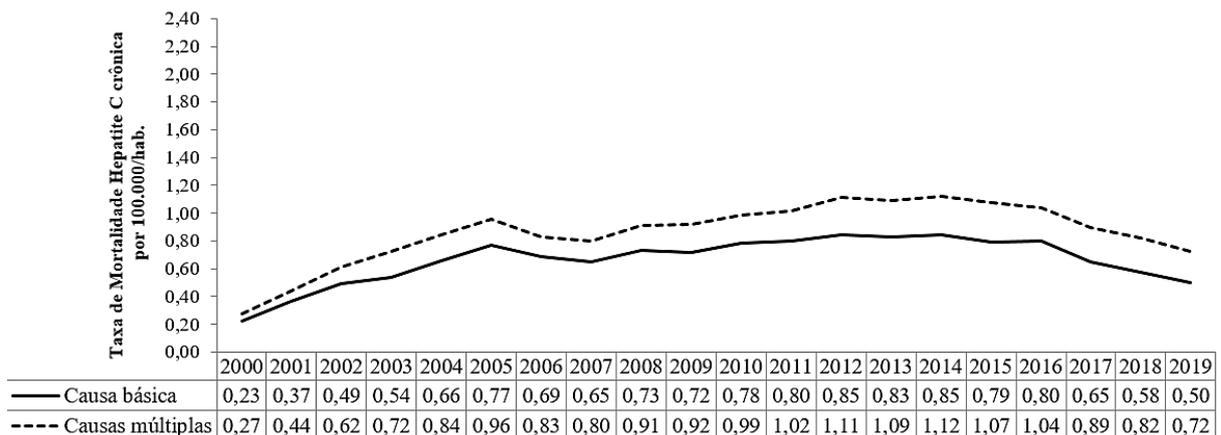
Fonte: SIM – Brasil, 2021.

5.2 ANÁLISE DE SÉRIES TEMPORAIS

5.2.1 Geral

No Brasil, a taxa de mortalidade como causa básica de morte foi de 0,23 óbito por 100.000 habitantes em 2000 para 0,50 óbito por 100.000 habitantes em 2019. Quanto às causas múltiplas de morte, a taxa aumentou de 0,27 óbito por 100.000 habitantes no início do período para 0,72 óbitos por 100.000 habitantes em 2019. Os picos de 0,85 óbito por 100.000 habitantes foram observados em 2012 e 2014 para causa básica e de 1,12 óbito por 100.000 habitantes em 2014 para causas múltiplas (Gráfico 2). No entanto, as tendências da mortalidade por HCC no Brasil foram estacionárias tanto para causa básica (4,22%; IC95%: -2,30; 11,17) quanto para causas múltiplas de morte (5,15%; IC95%: -1,26; 11,98) (Tabela 7).

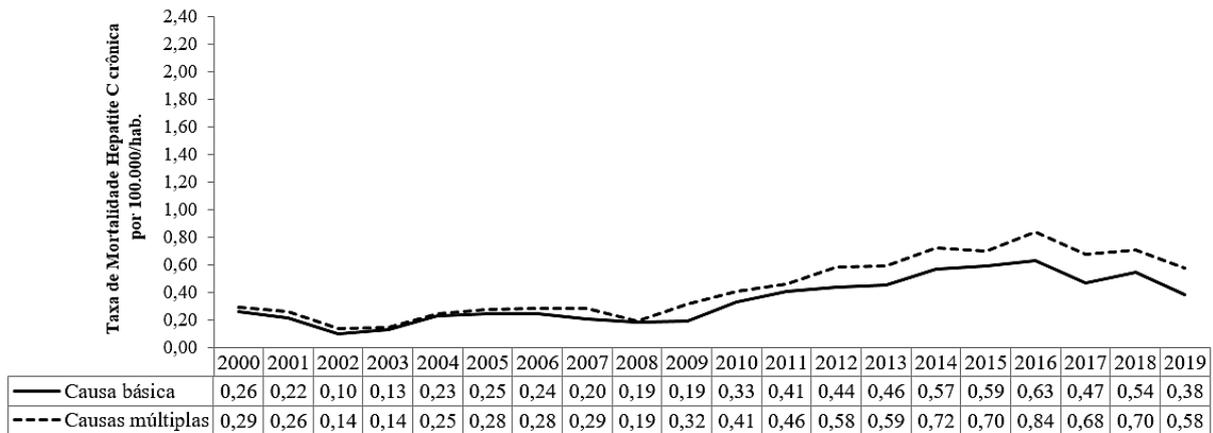
Gráfico 2 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, Brasil, 2000 a 2019.



Fonte: SIM – Brasil, 2021.

Na região Norte, as taxas de mortalidade por HCC apresentaram tendências crescentes em ambas as categorias. Houve aumento de 6,05% ao ano (IC95%: 1,97; 10,29) na categoria de causa básica, entre 2000 (0,26 óbito por 100.000 habitantes) e 2019 (0,38 óbito por 100.000 habitantes), e aumento de 7,41% ao ano (IC95%: 3,79; 11,15) na categoria de causas múltiplas de morte (Gráfico 3), (Tabela 7).

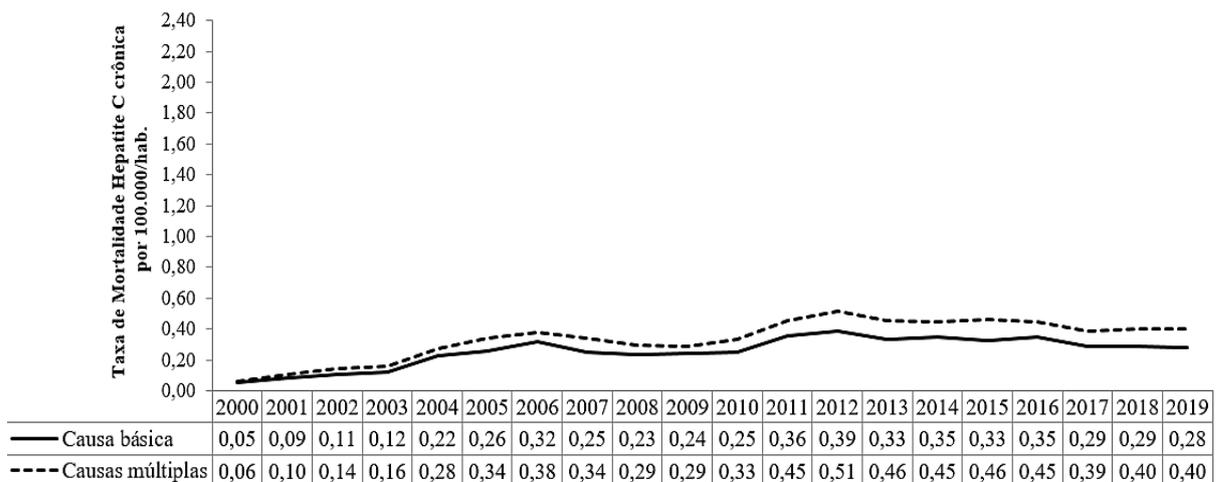
Gráfico 3 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, Brasil, região Norte, 2000 a 2019.



Fonte: SIM – Brasil, 2021.

A região Nordeste apresentou as menores taxas de mortalidade por HCC entre as regiões do país, entretanto, houve aumento ao longo dos anos do período. A taxa como causa básica de morte foi de 0,05 óbito por 100.000 habitantes em 2000 a 0,28 óbito por 100.000 habitantes em 2019, com tendência crescente de 8,99% ao ano (IC95%: 1,68; 16,83). Na categoria de causas múltiplas de morte foi observado aumento expressivo das taxas, partindo de um valor semelhante ao de causa básica no início do período, de 0,06 óbito por 100.000 habitantes, porém atingindo 0,40 óbito por 100.000 habitantes em 2019, com acréscimo anual de 9,86% (IC95%: 2,47; 17,78) (Gráfico 4), (Tabela 7).

Gráfico 4 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, Brasil, região Nordeste, 2000 a 2019.

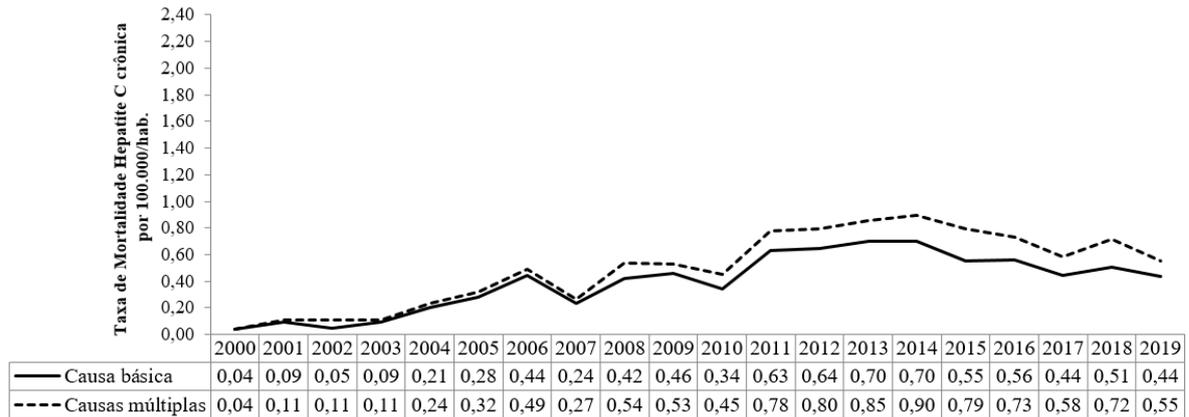


Fonte: SIM – Brasil, 2021.

Na região Centro-Oeste, as taxas de mortalidade por HCC de ambas as categorias de causas de morte apresentaram tendências crescentes, sendo a categoria de causas múltiplas com maior acréscimo anual, de 13,71% (IC95%: 6,11; 21,84), em comparação a causa básica, com

12,85% (IC95%: 4,79; 21,54). Em 2000, as taxas de mortalidade como causa básica e como causas múltiplas de morte foram semelhantes, de 0,04 óbito por 100.000 habitantes, e apresentaram aumento significativo em 2019, de 0,44 e 0,55 óbito por 100.000 habitantes, respectivamente (Gráfico 5), (Tabela 7).

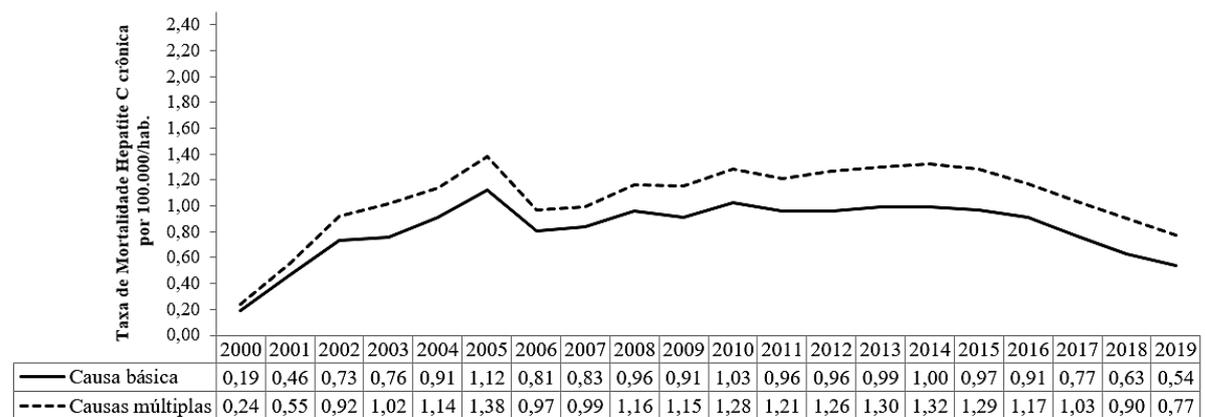
Gráfico 5 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, Brasil, região Centro-Oeste, 2000 a 2019.



Fonte: SIM – Brasil, 2021.

Na região Sudeste, as taxas de mortalidade por HCC apresentaram tendências estacionárias, tanto como causa básica de morte (4,67%; IC95%: -2,99; 12,94), quanto como causas múltiplas (5,03%; IC95%: -1,55; 12,05). A taxa de mortalidade por HCC como causa básica de morte foi de 0,19 óbito por 100.000 habitantes a 0,54 óbito por 100.000 habitantes em 2019. As taxas como causas múltiplas de morte variaram de 0,24 óbito por 100.000 habitantes (2000) para 0,77 óbito por 100.000 habitantes (2019) (Gráfico 6), (Tabela 7).

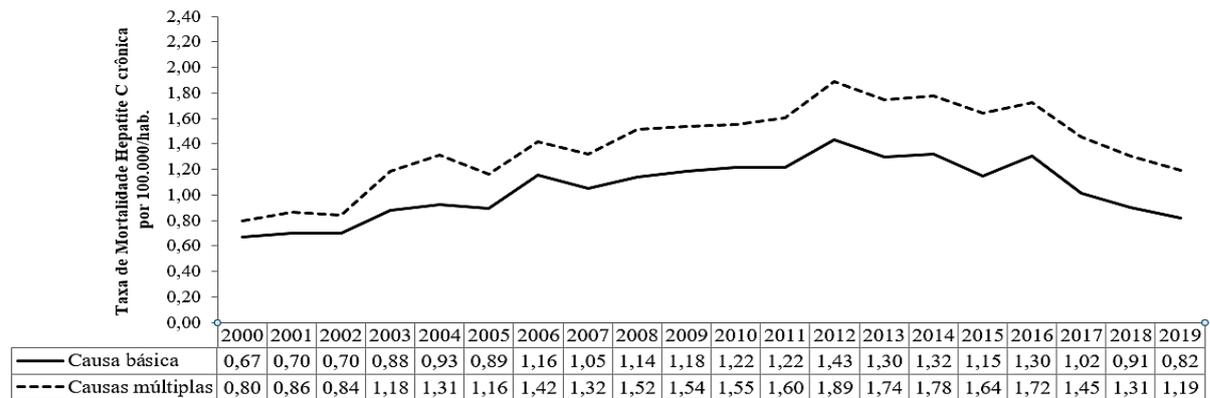
Gráfico 6 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, Brasil, região Sudeste, 2000 a 2019.



Fonte: SIM – Brasil, 2021.

A região Sul, por sua vez, apresentou as maiores taxas de mortalidade por HCC entre as regiões. A taxa como causa básica de morte foi de 0,67 óbito por 100.000 habitantes em 2000 a 0,82 óbito por 100.000 habitantes em 2019, com tendência estacionária durante o período (1,28%; IC95%: -2,43; 5,13). Na categoria de causas múltiplas de morte a taxa foi de 0,80 óbito por 100.000 habitantes em 2000 para 1,19 óbito por 100.000 habitantes em 2019, também com tendência estacionária (2,34%; IC95%: -1,19; 6,00) (Gráfico 7), (Tabela 7).

Gráfico 7 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, Brasil, região Sul, 2000 a 2019.



Fonte: SIM – Brasil, 2021.

Tabela 7 - Variação percentual anual das taxas de mortalidade por hepatite C crônica, como causa básica e causas múltiplas de morte, segundo região, Brasil, 2000 a 2019.

	Variação Percentual Anual	Intervalo de Confiança de 95%		Tendência
		mínimo	máximo	
Causa básica				
Brasil	4,22	-2,30	11,17	Estacionária
Norte	6,05*	1,97	10,29	Crescente
Nordeste	8,99*	1,68	16,83	Crescente
Centro-Oeste	12,85*	4,79	21,54	Crescente
Sudeste	4,67	-2,99	12,94	Estacionária
Sul	1,28	-2,43	5,13	Estacionária
Causas múltiplas				
Brasil	5,15	-1,26	11,98	Estacionária
Norte	7,41*	3,79	11,15	Crescente
Nordeste	9,86*	2,47	17,78	Crescente
Centro-Oeste	13,71*	6,11	21,84	Crescente
Sudeste	5,03	-1,55	12,05	Estacionária
Sul	2,34	-1,19	6,00	Estacionária

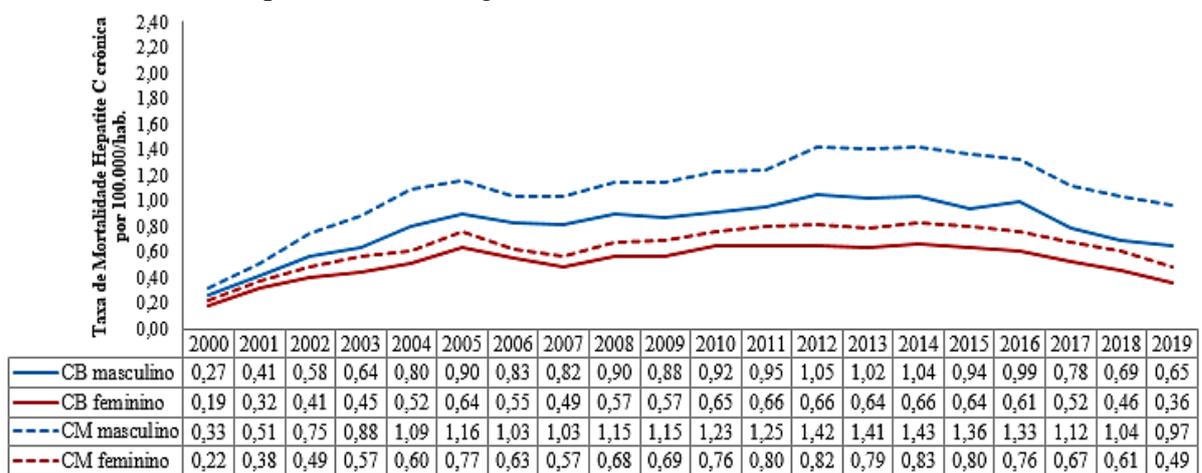
Nota: *valores com significância estatística.

Fonte: SIM – Brasil, 2021.

5.2.2 Específica por sexo

No Brasil, ao realizar a análise de séries temporais por sexo, foi observado que as taxas de mortalidade por HCC no sexo masculino foram mais altas ao longo de todo o período, com tendências estacionárias tanto para causa básica (4,67%; IC95%: -1,72; 11,48) quando para causas múltiplas de morte (5,76%; IC95%: -0,66; 12,58); nesta última, destaca-se a variação das taxas, de 0,33 óbito por 100.000 habitantes em 2000 para 0,97 óbito por 100.000 habitantes em 2019. No sexo feminino também foram encontradas tendências estacionárias para ambas as categorias, causa básica (3,49%; IC95%: -3,24; 10,70) e causas múltiplas (4,08%; IC95%: -2,18; 10,75) (Gráfico 8), (Tabela 8).

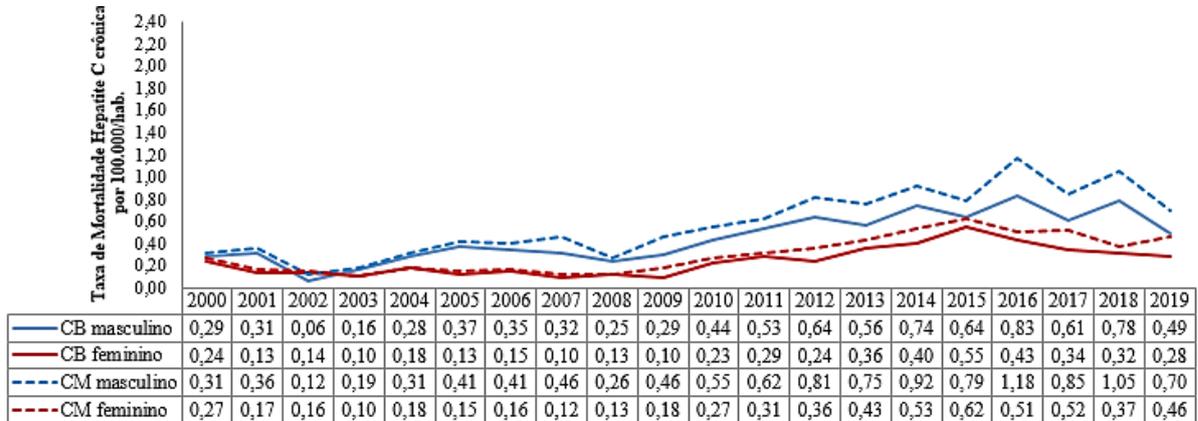
Gráfico 8 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, segundo sexo, Brasil, 2000 a 2019.



Fonte: SIM – Brasil, 2021.

Na região Norte, as taxas de mortalidade por HCC do sexo masculino variaram de 0,29 óbito por 100.000 habitantes em 2000 a 0,49 óbito por 100.000 habitantes em 2019 para causa básica, e de 0,31 óbito por 100.000 habitantes a 0,70 óbito por 100.000 habitantes para causas múltiplas, com tendências crescentes e acréscimos anuais de 8,08% (IC95%: 4,21; 12,10) e 8,84% (IC95%: 5,73; 12,04), respectivamente. Quanto ao sexo feminino, destaca-se a categoria de causas múltiplas, com taxas de 0,27 óbito por 100.000 habitantes no início do período (2000) a 0,46 óbito por 100.000 habitantes no final (2019), com acréscimo anual de 6,01% (IC95%: 0,87; 11,41) (Gráfico 9), (Tabela 8).

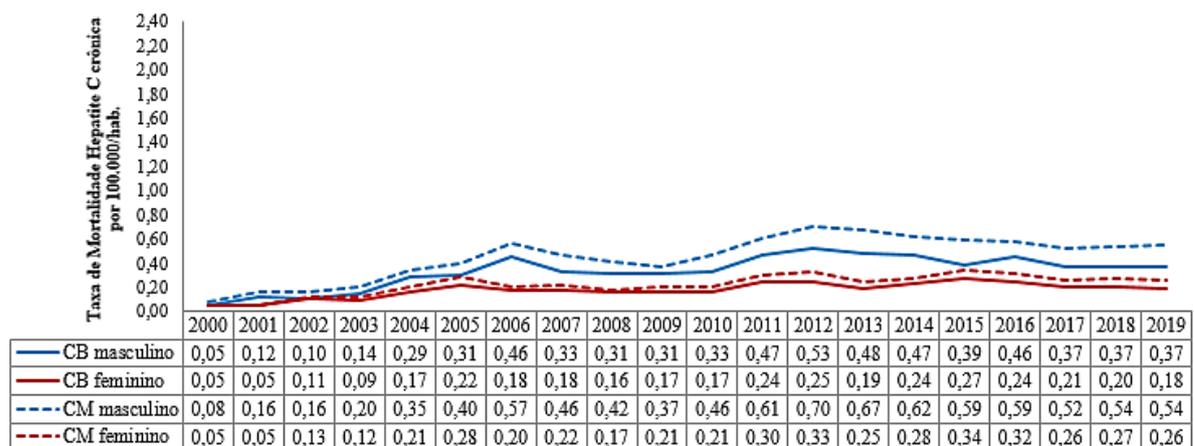
Gráfico 9 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, segundo sexo, Brasil, Região Norte, 2000 a 2019.



Fonte: SIM – Brasil, 2021.

Na análise temporal específica por sexo na região Nordeste, foram evidentes as taxas de mortalidade por HCC de 0,05 óbito por 100.000 habitantes em 2000 para causa básica no sexo masculino e para ambas as categorias do sexo feminino. Quanto ao sexo masculino da categoria de causas múltiplas, é possível observar um aumento expressivo de 0,08 óbito por 100.000 habitantes em 2000 a 0,54 óbito por 100.000 habitantes em 2019, com acréscimo anual de 10,06% (IC95%: 3,02; 17,58). No sexo feminino, os crescimentos anuais foram de 6,79% (IC95%: 1,85; 11,97) na categoria de causa básica e de 7,92% (IC95%: 2,85; 13,24) na categoria de causas múltiplas. (Gráfico 10), (Tabela 8).

Gráfico 10 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, segundo sexo, Brasil, região Nordeste, 2000 a 2019.

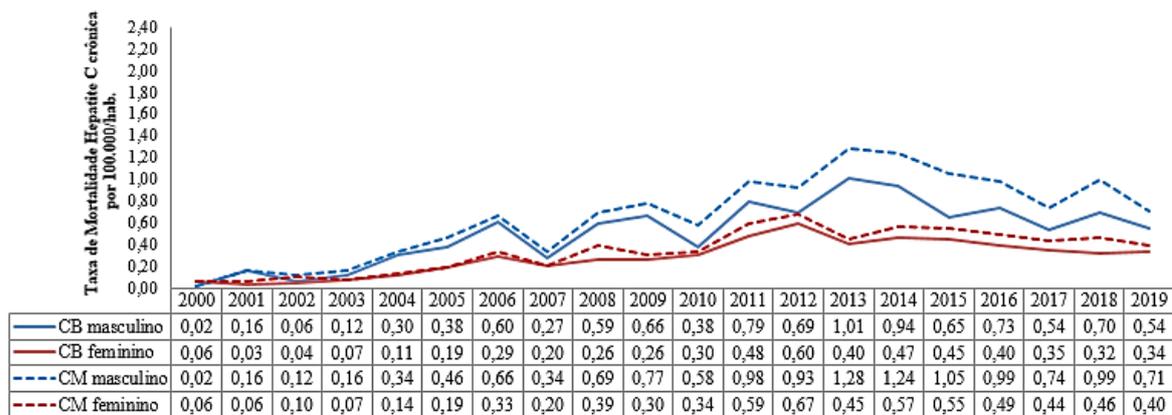


Fonte: SIM – Brasil, 2021.

Na região Centro-Oeste, na análise temporal por sexo foi possível observar taxas de mortalidade por HCC maiores para o sexo feminino em relação ao masculino no início do período, sendo de 0,06 óbito por 100.000 habitantes no feminino comparado a 0,02 óbito por 100.000 habitantes no masculino, para ambas as categorias (Gráfico 11). Nesta região, foram

observadas tendências crescentes da mortalidade por HCC, com os maiores valores de VPA dentre todas as demais regiões do país. No sexo masculino, houve acréscimo anual de 14,18% (IC95%: 6,54; 22,37) na categoria de causa básica de morte e de 15,58% (IC95%: 7,61; 24,13) na categoria de causas múltiplas. No sexo feminino, o acréscimo foi de 10,70% (IC95%: 1,90; 20,26) para causa básica e 11,50% (IC95%: 4,93; 18,48) para causas múltiplas de morte (Tabela 8).

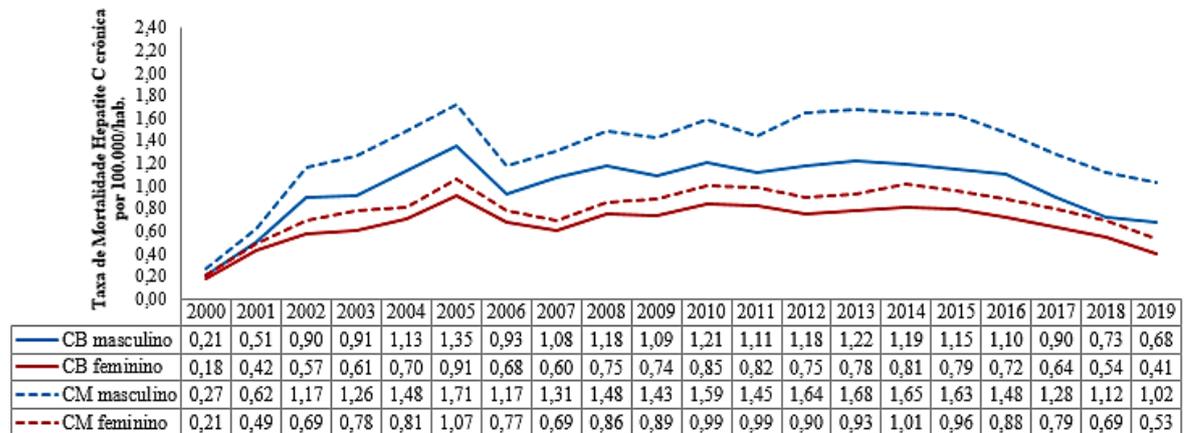
Gráfico 11 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, segundo sexo, Brasil, região Centro-Oeste, 2000 a 2019.



Fonte: SIM – Brasil, 2021.

Na região Sudeste, as taxas de mortalidade por HCC no sexo masculino variaram de 0,21 óbito por 100.000 habitantes em 2000 a 0,68 óbito por 100.000 habitantes em 2019 para causa básica e de 0,27 óbito por 100.000 habitantes em 2000 a 1,02 óbito por 100.000 habitantes em 2019 para causas múltiplas de morte, com tendências estacionárias ao longo do período, com VPA=5,19 (IC95%: -2,56; 13,56) e VPA=5,81 (IC95%: -1,37; 13,50), respectivamente. O sexo feminino apresentou pico de 1,07 óbito por 100.000 habitantes em 2005 na categoria de causas múltiplas e redução para 0,53 óbito por 100.000 habitantes em 2019, com tendências estacionárias para ambas as categorias de causas de morte, causa básica (3,13; IC95%: -2,33; 8,88) e causas múltiplas (3,44; IC95%: -1,42; 8,53) (Gráfico 12), (Tabela 8).

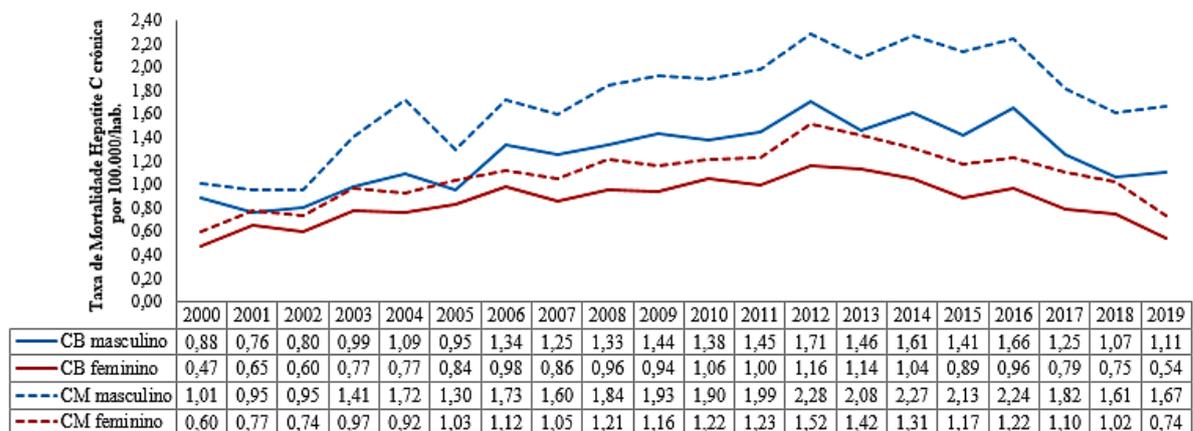
Gráfico 12 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, segundo sexo, Brasil, região Sudeste, 2000 a 2019.



Fonte: SIM – Brasil, 2021.

Na região Sul, as elevadas taxas de mortalidade por HCC foram evidentes em ambos os sexos, tanto para causa básica de morte quanto para causas múltiplas. No sexo masculino, destacam-se as altas taxas desde o início do período na categoria de causas múltiplas, com 1,01 óbitos por 100.000 habitantes em 2000, com pico de 2,28 óbitos por 100.000 habitantes em 2013, apresentando tendência crescente de 3,09 % ao ano (IC95%: 0,17; 6,09); em contrapartida a categoria de causa básica apresentou tendência estacionária (1,91%: IC95%: -1,03;4,94). As taxas do sexo feminino, por sua vez, foram mais altas na categoria de causas múltiplas de morte em relação à causa básica, porém ambas também apresentaram tendências estacionárias, com valores de VPA=1,34 (IC95%: -3,13; 6,00) e VPA=0,86 (IC95%: -3,96; 5,93), respectivamente (Gráfico 13), (Tabela 8).

Gráfico 13 - Série temporal das taxas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica e como causas múltiplas de morte, segundo sexo, Brasil, região Sul, 2000 a 2019.



Fonte: SIM – Brasil, 2021.

Tabela 8 - Variação percentual anual das taxas de mortalidade por hepatite C crônica, como causa básica e causas múltiplas de morte, segundo região e sexo, Brasil, 2000 a 2019.

	Variação Percentual Anual	Intervalo de Confiança de 95%		Tendência
		mínimo	Máximo	
Causa básica				
Sexo Masculino				
Brasil	4,67	-1,72	11,48	Estacionária
Norte	8,08*	4,21	12,1	Crescente
Nordeste	9,37*	2,68	16,49	Crescente
Centro-Oeste	14,18*	6,54	22,37	Crescente
Sudeste	5,19	-2,56	13,56	Estacionária
Sul	1,91	-1,03	4,94	Estacionária
Sexo Feminino				
Brasil	3,49	-3,24	10,7	Estacionária
Norte	5,34*	0,47	10,44	Crescente
Nordeste	6,79*	1,85	11,97	Crescente
Centro-Oeste	10,70*	1,9	20,26	Crescente
Sudeste	3,13	-2,33	8,88	Estacionária
Sul	0,86	-3,96	5,93	Estacionária
Causas múltiplas				
Sexo Masculino				
Brasil	5,76	-0,66	12,58	Estacionária
Norte	8,84*	5,73	12,04	Crescente
Nordeste	10,06*	3,02	17,58	Crescente
Centro-Oeste	15,58*	7,61	24,13	Crescente
Sudeste	5,81	-1,37	13,5	Estacionária
Sul	3,09*	0,17	6,09	Crescente
Sexo Feminino				
Brasil	4,08	-2,18	10,75	Estacionária
Norte	6,01*	0,87	11,41	Crescente
Nordeste	7,92*	2,85	13,24	Crescente
Centro-Oeste	11,5*	4,93	18,48	Crescente
Sudeste	3,44	-1,42	8,53	Estacionária
Sul	1,34	-3,13	6,00	Estacionária

Nota: *valores com significância estatística.

Fonte: SIM – Brasil, 2021.

5.3 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL

Ao realizar a distribuição espacial das taxas de mortalidade por hepatite C crônica no Brasil, observou-se que no período inicial de 2000 a 2004, as taxas mais elevadas estavam concentradas nas regiões Sul e Sudeste do país. Por outro lado, as taxas mais baixas foram observadas nos estados que predominantemente compõem as regiões Nordeste e Centro-Oeste. Quando a HCC foi causa básica de morte, os estados do Rio Grande do Sul (1,34 óbito por 100 mil habitantes) e de São Paulo (0,90 óbito por 100.000 habitantes) apresentaram as maiores taxas de mortalidade (Mapa 2). Em se tratando da distribuição espacial das taxas de mortalidade por HCC segundo causas múltiplas de morte, observou-se que neste mesmo período, além do Rio Grande do Sul (1,80 óbitos por 100.000 habitantes) e São Paulo (1,15 óbitos por 100.000 habitantes), o Rio de Janeiro (0,73 óbito por 100.000 habitantes) também apresentou taxa dentro a categoria mais alta do mapa. Na região Norte do país, destacaram-se os estados do Amazonas e Acre, com taxas entre 0,37 e 0,67 óbito por 100.000 habitantes. (Mapa 3).

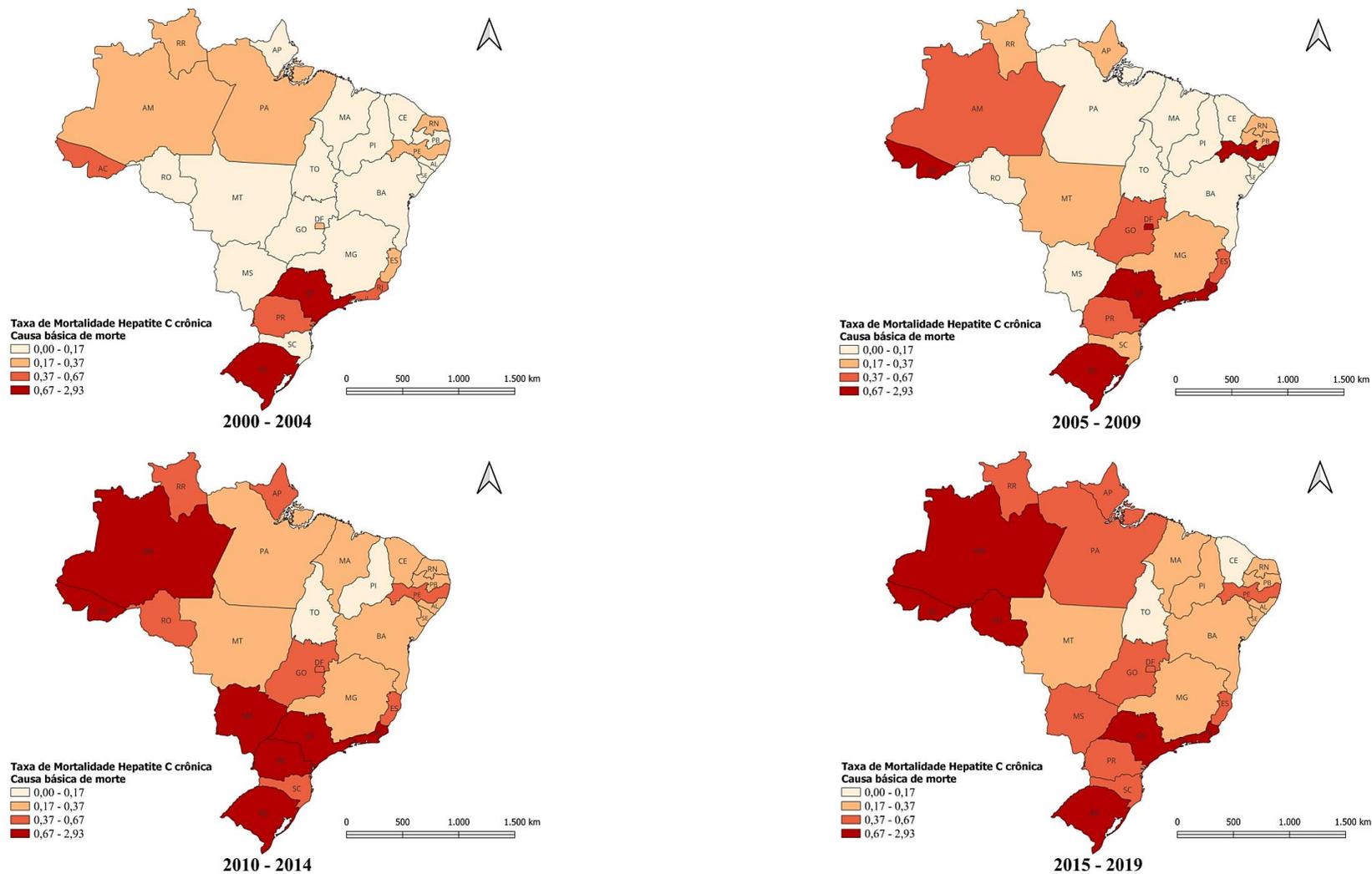
No período subsequente, de 2005 a 2009, os mapas evidenciaram o aumento das taxas de mortalidade decorrentes da HCC em grande parte dos estados brasileiros. O Rio Grande do Sul manteve a taxa mais elevada no país, de 1,85 óbito por 100.000 habitantes quando a HCC foi causa básica de morte e de 2,44 óbitos por 100.000 habitantes por HCC como causas múltiplas de morte, seguido por São Paulo e Rio de Janeiro. Neste período, destacaram-se os estados do Acre, Pernambuco e Distrito Federal, com taxas de mortalidade por HCC como causa básica de 0,82, 0,78 e 0,76 óbito por 100.000 habitantes, respectivamente e de 0,97, 1,01, e 0,93 óbito por 100.000 habitantes como causas múltiplas. Ainda, destacaram-se os estados de Goiás e Amazonas ao apresentarem um aumento nas taxas de mortalidade atingindo a faixa de 0,37 a 0,67 óbito por 100.000 habitantes. Apenas na distribuição das taxas considerando as causas múltiplas de morte observou-se o estado do Paraná com taxa de mortalidade dentro a categoria mais alta, com 0,72 óbito por 100.000 habitantes (Mapa 3).

No terceiro período considerado, de 2010 a 2014, observou-se um aumento nas taxas de mortalidade por HCC como causa básica de morte na maioria dos estados brasileiros, com valores variando entre 0,17 e 0,37 óbito por 100.000 habitantes, sendo esse aumento mais proeminente na região Nordeste do país. Nesse contexto, os estados do Rio Grande do Sul (2,16 óbitos por 100.000 habitantes) e São Paulo (1,27 óbitos por 100.000 habitantes) permaneceram como os que apresentaram as taxas de mortalidade mais elevadas por HCC. No entanto, é relevante destacar que, neste período, o Acre registrou uma taxa de mortalidade ligeiramente superior à do estado do Rio de Janeiro, com valores de 1,1 e 1,09 óbito por 100.000 habitantes,

respectivamente (Mapa 2). Ao verificar a distribuição das taxas de mortalidade por HCC como causas múltiplas de morte, foi observado que todos os estados pertencentes à região Sul e a maioria dos estados das regiões Sudeste e Norte apresentaram taxas de mortalidade por HCC situadas na faixa de 0,67 a 2,93 óbito por 100.000 habitantes. O estado do Rio Grande do Sul registrou a taxa mais elevada entre todos os períodos analisados, com 2,93 óbitos por 100.000 habitantes. Destaca-se, na região Centro-Oeste, o estado do Mato Grosso do Sul, que, no período anterior, apresentava uma taxa de apenas 0,13 óbitos por 100.000 habitantes, mas que neste período apresentou uma taxa de 1,05 óbitos por 100.000 habitantes. Entre os estados da região Norte, o Acre registrou a taxa mais alta, atingindo 1,36 óbito por 100.000 habitantes. Na região Nordeste, todos os estados, com exceção do Piauí, apresentaram taxas de mortalidade superiores a 0,17 óbito por 100.000 habitantes (Mapa 3).

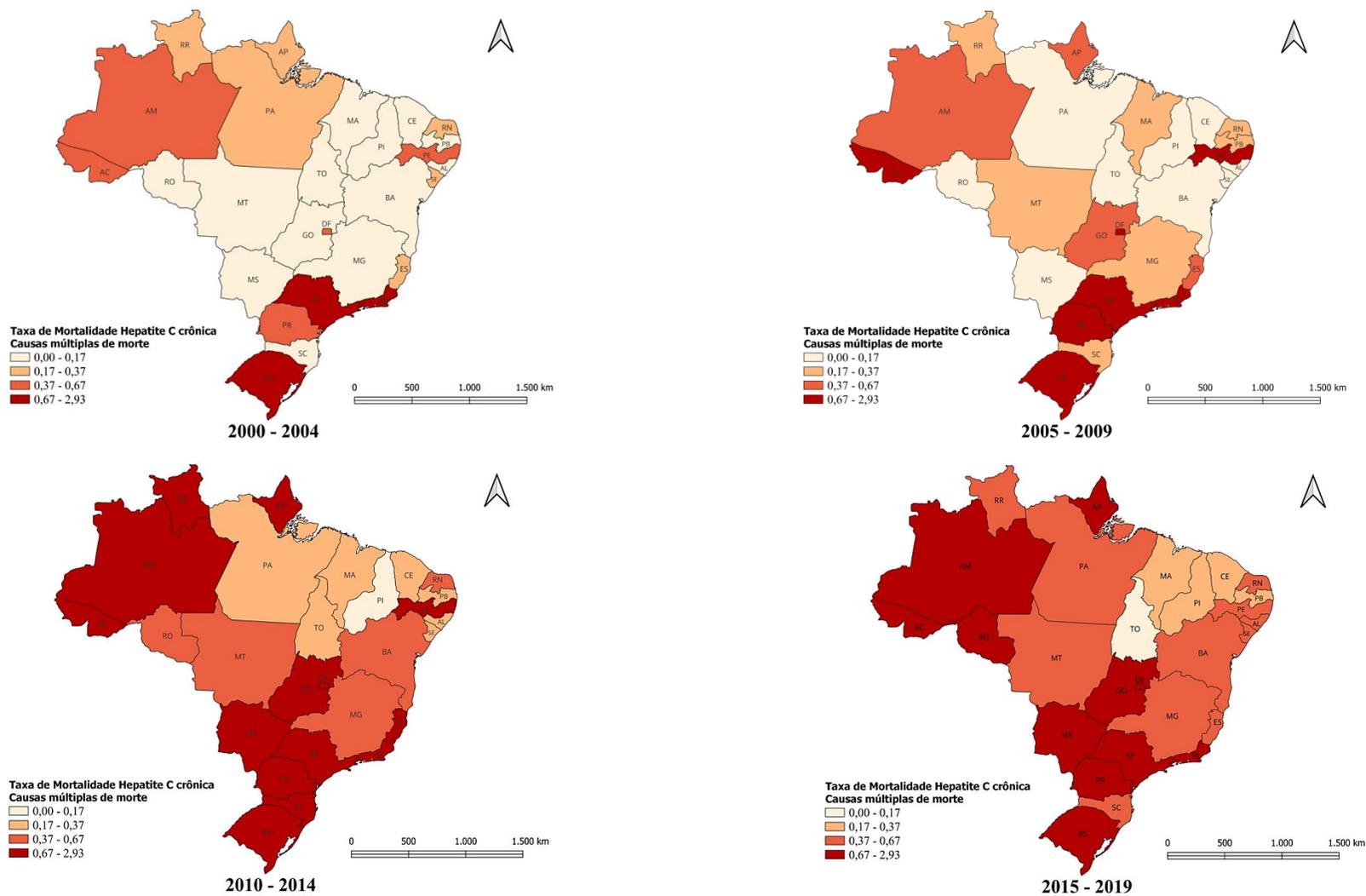
No último período, de 2015 a 2019, embora o cenário da distribuição das taxas de mortalidade por HCC não tenha sofrido consideráveis mudanças, foi possível observar em ambos os mapas uma diminuição nas taxas em alguns estados. Quando a HCC foi causa básica de morte essa redução foi evidenciada no Paraná e no Mato Grosso do Sul que apresentaram redução das taxas de mortalidade que variavam entre 0,67 e 2,93 óbitos por 100.000 habitantes no período anterior, para taxas entre 0,37 e 0,67 óbito por 100.000 habitantes (Mapa 2). No âmbito das causas múltiplas de morte, tal redução ocorreu com ênfase nos estados de Santa Catarina, Roraima, Pernambuco e Espírito Santo que registraram uma transição da categoria de taxas mais elevadas para a categoria de taxas situadas entre 0,37 e 0,67 óbito por 100.000 habitantes. No entanto, é importante observar que a região Norte do país apresentou um aumento nas taxas de mortalidade, com altas taxas evidentes da mortalidade por HCC como causas múltiplas de morte, com Acre e Rondônia com as maiores taxas da região de 1,01 óbito por 100.000 habitantes. De maneira geral, os estados do Rio Grande do Sul, São Paulo e Rio de Janeiro ainda permaneceram como os estados com as taxas de mortalidade por HCC mais elevadas em todo o país (Mapa 3).

Mapa 2 - Distribuição espacial das taxas padronizadas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica de morte, segundo estado de residência do óbito, Brasil, 2000 a 2019.



Fonte: SIM – Brasil, 2021.

Mapa 3 - Distribuição espacial das taxas padronizadas de mortalidade por hepatite C crônica como causas múltiplas de morte, segundo estado de residência do óbito, Brasil, 2000 a 2019.



Fonte: SIM – Brasil, 2021.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, a análise dos óbitos por hepatite C crônica ocorridos no Brasil, entre os anos 2000 e 2019, ao considerar as causas múltiplas de morte registradas nas Declarações de Óbito, proporcionou uma compreensão abrangente das tendências e distribuição da mortalidade por essa condição no país. A inclusão de 7.725 registros de óbitos, nos quais a HCC foi mencionada como causa associada de morte, evidenciou a subnumeração da mortalidade por essa condição em 30,42%, em comparação com os óbitos que tiveram esta hepatite viral mencionada exclusivamente como causa básica de morte.

O emprego da análise das causas múltiplas de morte no contexto da hepatite C também demonstrou sucesso em diversos cenários nacionais e internacionais, contribuindo para um conhecimento aprofundado da mortalidade relacionada a essa doença (94,95,105,106). Um estudo conduzido nos EUA, em Massachusetts, durante o período de 2002 a 2011, examinou os atestados de óbito de residentes, que mencionavam hepatite C e/ou HIV/AIDS. Nessa análise, todas as causas de morte listadas foram consideradas, revelando que a hepatite C foi frequentemente mencionada como uma causa associada à morte, em contraste com o HIV/AIDS, que foi predominantemente identificado como a causa básica de óbito (105).

A atribuição frequente da hepatite C como causa associada de morte pode, por vezes, ser contestável. A literatura que aborda a mortalidade associada à hepatite C tem enfatizado a questão recorrente da subidentificação dessa infecção viral como causa básica de óbito (94,95,105). Este fato pode ser justificado devido à complexidade na determinação da causa do óbito relacionada a esta enfermidade, uma vez que a fase crônica pode envolver uma série de manifestações no organismo. Embora o fígado seja o principal órgão afetado, diversas condições extra-hepáticas podem surgir como resultado da infecção pelo VHC (36-39). Como resultado, os indivíduos infectados podem sofrer os efeitos da infecção mesmo na ausência de uma doença hepática grave (95).

Entretanto, de acordo com a OMS, essa subidentificação persiste mesmo em casos envolvendo indivíduos com infecção pelo VHC que falecem em estágios terminais de complicações hepáticas, como cirrose descompensada e carcinoma hepatocelular (7). Estes achados ressaltam a importância de reconhecer que o método tradicional de estatísticas de mortalidade que se concentram apenas na causa básica de morte pode subestimar a carga que a mortalidade por hepatite C tem sobre a população (105).

Este contexto confirma o fato de que o registro das causas de morte na DO está sujeito a erros decorrentes de equívocos no preenchimento, posicionamento inadequado ou falhas na

codificação da causa básica (84,89). Tais erros de preenchimento são observados globalmente e podem ter implicações significativas, distorcendo a compreensão das verdadeiras causas de morte e comprometendo a qualidade das estatísticas vitais (107). Nos EUA, pesquisadores conduziram um estudo comparativo entre atestados de óbito clínicos e atestados baseados em autópsias, preenchidos separadamente em 494 casos no período de junho de 1995 a fevereiro de 1997. Constataram que, 41% dos atestados apresentavam preenchimento incorreto das causas de morte, sendo um dos principais erros a inadequada disposição das informações nas linhas da Parte I (108). No Brasil, em um estudo transversal e retrospectivo realizado na cidade de Belém, foi conduzida a análise de 800 declarações de óbito, revelando que 71,5% dessas declarações continham alguma imprecisão no preenchimento do campo relacionado à causa básica de morte (109). O erro mais comumente identificado consistiu na utilização de "*garbage codes*", que se referem a causas de morte que não fornecem informações específicas e precisas sobre a verdadeira causa do óbito (78,109).

Dentro desta mesma temática, pesquisas internacionais identificaram que fatores específicos relacionados aos profissionais responsáveis pelo preenchimento dos atestados de óbito, como idade avançada, status de formação e tipo de especialidade médica contribuem para as imprecisões frequentemente observadas na determinação da causa básica de morte (107,110). No contexto brasileiro, um estudo exploratório realizado em Belo Horizonte revelou que, entre 44 médicos, 68% relataram enfrentar dificuldades ao preencher adequadamente a DO. Destes, 11% mencionaram que a principal razão para suas dificuldades estava relacionada à falta de clareza nas instruções fornecidas para o preenchimento do documento (111).

Em se tratando da completude das variáveis empregadas no presente estudo, o uso de dados provenientes do SIM, um dos sistemas de informação em saúde mais antigos e estabelecidos do Brasil, desempenhou um papel relevante na asseguarção do elevado percentual de preenchimento das variáveis. Embora as variáveis "Parte II" e "Linha D" tenham apresentado os maiores percentuais de campos em branco e/ou ignorados, de maneira geral, as variáveis do banco de dados apresentaram excelente completude. No entanto, é relevante apontar que o preenchimento dessas duas variáveis em questão não é obrigatório em todos os casos. A descrição da sequência de eventos que levou ao óbito pode ser finalizada antes da linha D, e, além disso, o falecimento pode não envolver condições contribuintes que exijam descrição na Parte II.

As análises deste estudo se concentraram exclusivamente nos óbitos relacionados à fase crônica da hepatite C, permitindo uma avaliação mais precisa da mortalidade atribuível a essa doença no Brasil. Isso se deve ao fato de que a infecção aguda pelo VHC tende a ser

autolimitada e pode se resolver espontaneamente antes de evoluir para a fase crônica, sendo extremamente raros os óbitos por hepatite C na fase aguda (26). Entretanto, no processo de construção do banco de dados do presente estudo, foi excluída uma proporção substancial de óbitos correspondentes à forma aguda da hepatite C mencionada nas causas de morte, inclusive como causa básica. É relevante observar que, no Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais do Ministério da Saúde, tanto a forma aguda quanto a crônica são consideradas na elaboração das estatísticas de mortalidade desta enfermidade (2). A menção da hepatite C aguda como causa básica de morte na DO pode ser resultado de possíveis erros no preenchimento e/ou codificação. Todavia, é de extrema importância reconhecer a necessidade de realizar estudos específicos que elucidem as circunstâncias subjacentes a essa questão.

Atualmente, a OMS adota um indicador de mortalidade relacionado à hepatite C que incorpora no cálculo do coeficiente de mortalidade os óbitos por cirrose descompensada e carcinoma hepatocelular, uma vez que essas são as principais causas de morte decorrentes da infecção crônica pelo VHC (66). Neste estudo, foi confirmada a expressiva relação entre o câncer de fígado e a hepatite C. Nos casos em que a HCC foi registrada como causa associada aos óbitos, constatou-se que o CHC foi a doença mais frequentemente registrada como causa básica de morte (84,27%). De maneira semelhante, no município de São Paulo, foram encontrados resultados concordantes, visto que o CHC foi identificado como a causa básica em 59,9% dos óbitos em que a hepatite C foi mencionada como causa associada (94). Sob outra perspectiva, em um estudo que analisou os óbitos por CHC no Estado de São Paulo, no período de 2009 a 2017, dos 5.870 óbitos em que o câncer de fígado foi identificado como a causa básica de morte, 22% deles estavam associados à hepatite C (112).

No entanto, a alta proporção de óbitos por CHC em decorrência da infecção pelo VHC suscita a possibilidade de que as mortes por hepatite C estejam sendo consideravelmente subestimadas como causa básica em virtude do câncer de fígado. De acordo com Sena (2023) (106), essa subestimativa pode derivar de dois principais fatores. Em primeiro lugar, pode resultar da falta de reconhecimento da relação causal entre essas duas doenças por parte dos médicos no momento de preencher as causas de morte na DO. Além disso, pode também ser uma consequência do processo de codificação das causas de morte pelo SCB. Como enfatizado pela autora, as diretrizes do SCB não consideram a hepatite C como uma causa que pode provocar o câncer de fígado. Portanto, mesmo quando a hepatite C é devidamente declarada na sequência causal como causa básica, ela frequentemente é descartada pelo sistema em favor do diagnóstico de câncer (106). Esse cenário levanta preocupações significativas quanto à precisão

da documentação de óbitos relacionados à hepatite C e destaca a necessidade de aprimorar as regras de codificação para garantir o registro adequado dessas causas de morte.

Após o câncer de fígado, as doenças mais frequentes registradas como causa básica de morte, quando a hepatite C foi mencionada como causa associada, foram a peritonite bacteriana espontânea (2,82%), o linfoma não Hodgkin de células B (2,03%) e a insuficiência cardíaca (1,86%). Os óbitos atribuídos à peritonite bacteriana espontânea podem ser explicados pelo fato de que essa complicação pode se manifestar em pacientes com doença hepática devido à cirrose. Proporção semelhante foi encontrada em estudo de revisão sistemática que utilizou análises combinadas de dez artigos, abrangendo 1.713 casos de cirrose viral, representando oito países, no qual a prevalência de peritonite bacteriana espontânea em pacientes com cirrose relacionada à infecção pelo VHC foi de 4% (IC95%: 1,3; 11,5; I2 = 88,99%; $p < 0,001$) (113). Ainda, sabe-se que, o VHC também está associado a um risco aumentado de linfomas não Hodgkin de células B (42). Em uma coorte retrospectiva realizada no Taiwan, utilizando um banco de dados nacional, foi observado que a incidência de LNH em pacientes com hepatite C foi significativamente maior do que em pacientes da população geral (RR 2,36; IC 95%: 1,73; 3,22) (114).

Estes achados levantam a possibilidade de que os óbitos por peritonite bacteriana espontânea e LNH de células B, mesmo que ocorram em baixas proporções, também podem estar subestimando a mortalidade por hepatite C, devido à possível falta de associação causal entre estas doenças como consequências da infecção pelo VHC.

O fato de a insuficiência cardíaca ter aparecido neste estudo entre as causas básicas de morte dos óbitos nos quais a HCC foi causa associada, ainda que em baixa proporção, representa um problema no âmbito epidemiológico da saúde pública, visto que, este desfecho é classificado como um "*garbage code*" (78). Apesar de existirem evidências de que, em indivíduos com infecção pelo VHC, as doenças cardiovasculares, como aterosclerose carotídea, acidente vascular cerebral isquêmico e a própria insuficiência cardíaca sejam consideradas manifestações extra-hepáticas, não é apropriado registrá-las como a causa da morte quando elas são apenas complicações de uma condição subjacente mais complexa, que, neste caso, é a hepatite C.

A razão para o preenchimento incorreto da causa básica destes óbitos pode estar relacionada ao fato da insuficiência cardíaca ser uma condição que frequentemente leva à morte rapidamente, muitas vezes ocorrendo em menos de 24 horas após a entrada do paciente no estabelecimento de saúde. Além disso, a falta de acesso ao histórico do paciente, a possível recusa da família em permitir a autópsia médica ou o desconhecimento do médico sobre a

ligação entre a insuficiência cardíaca e a hepatite C, podem ser outros fatores que contribuem para que este desfecho seja considerado como causa básica de morte (79).

Conseqüentemente, o registro incorreto das doenças identificadas neste estudo como causa básica de morte, quando, na realidade, estas não desempenharam o papel principal no desencadeamento da série de eventos subsequentes, pode distorcer as estatísticas de mortalidade e prejudicar a compreensão precisa da verdadeira magnitude da mortalidade por hepatite C no país. Isso, por sua vez, compromete a avaliação adequada das condições de saúde da população e prejudica a formulação de políticas de saúde pública eficazes.

A fibrose e a cirrose hepáticas, principais complicações decorrentes da infecção pelo VHC, foram mencionadas neste estudo como causa básica de morte em apenas 0,66% dos óbitos. Em contrapartida, quando a HCC foi registrada como causa básica de morte, as causas associadas mais frequentes estavam vinculadas ao capítulo XI da CID-10, que abrange as doenças do aparelho digestivo (45,56%). Esse resultado confirma o que já é amplamente reconhecido na literatura: devido à afinidade do VHC pelo fígado, um órgão do sistema digestivo, as principais manifestações clínicas da doença estão relacionadas a esse órgão (10). Essas manifestações incluem condições como esteatose hepática, fibrose e cirrose hepáticas, insuficiência hepática e CHC (29). Destas doenças, os resultados evidenciaram que, a fibrose e cirrose hepáticas, foram as condições mais frequentemente associadas à HCC (44,25%). Essa proporção reflete o correto preenchimento da cadeia de eventos das causas de morte na DO, uma vez que aproximadamente 10 a 20% dos indivíduos cronicamente infectados pelo VHC desenvolvem cirrose como consequência da infecção (16).

É relevante salientar que, ao estabelecer os critérios de inclusão neste estudo, foi decidido não considerar as condições hepáticas associadas ao consumo de álcool, como a cirrose hepática alcoólica. Essa decisão visou evitar distorções nos resultados, uma vez que a cirrose alcoólica caracteriza-se como uma consequência do abuso no consumo de álcool. Embora haja registros na literatura que indicaram um aumento na mortalidade em indivíduos com infecção pelo VHC e que faziam uso abusivo de álcool, em comparação com aqueles que faziam uso abusivo de álcool, mas que não estavam infectados pelo VHC, esse agravamento não se insere na história natural da hepatite C, mas sim representa um fator contribuinte para que a progressão da lesão hepática se agrave (27, 115).

Nos 33.115 óbitos por hepatite C ocorridos no Brasil, no período de 2000 a 2019, o perfil sociodemográfico foi o mesmo, independentemente de a doença ter sido registrada como causa básica ou causa associada de morte. Houve predominância de indivíduos: do sexo masculino; de raça/cor branca; com idade igual ou superior a 60 anos; e com um nível de

escolaridade igual ou superior a 12 anos de estudo. Perfis análogos a este foram encontrados em demais localidades do país, como no Distrito Federal e no município de São Paulo (106,94).

No Distrito Federal, ao analisar os óbitos registrados entre 2006 e 2020 que faziam menção à hepatite C em qualquer linha da DO, também foi observado o predomínio do sexo masculino e da raça/cor branca. Além disso, a faixa etária mais afetada foi a de 50 a 69 anos e, a maioria das vítimas possuía ensino superior incompleto (106). No município de São Paulo, de 2002 a 2016, dos 3.194 óbitos por hepatite C registrada como causa básica, 55,10% eram homens, e houve uma predominância ainda maior de indivíduos de raça/cor branca (76,02%). No entanto, em relação à escolaridade, a maioria dos indivíduos tinham menos de 8 anos de estudo (48,90%), com apenas 13,02% tendo completado 12 anos ou mais de estudo (94).

O perfil dos óbitos, quanto ao sexo e a faixa etária, encontrado no presente estudo, também corrobora aos resultados encontrados em estudos internacionais (95,116,117). Na Europa, uma análise retrospectiva nacional da base populacional realizada na Polônia identificou que, dos óbitos por HCC registrados no período de 2009 a 2021, a maioria correspondeu ao sexo masculino e faixa etária entre 45 a 64 anos (116). Resultado semelhante foi encontrado nos EUA em 2010, em um estudo que analisou 18.473 óbitos notificados com hepatites virais. Foi identificado que, destes óbitos, a hepatite C foi a causa básica de aproximadamente 90%, afetando principalmente pessoas com idades entre 45 e 64 anos (117). Ainda, em uma coorte norte-americana que acompanhou 21.378 indivíduos com infecção crônica pelo VHC, entre 2011 e 2017, a idade média dos que faleceram foi de 60 anos (95).

A elevada ocorrência de óbitos por hepatite C entre a população idosa pode estar relacionada ao fato de que muitos desses indivíduos pertenceram à geração "*Baby Boomer*", compreendendo aqueles nascidos entre 1945 e 1965. Esse período foi marcado pelo aumento acentuado das taxas de natalidade após o término da Segunda Guerra Mundial, principalmente nos países participantes do conflito. O VHC foi amplamente identificado nessa geração, devido à maior suscetibilidade desse grupo à transmissão do vírus durante a juventude, particularmente nas décadas de 1970 e 1980. Isso se deve ao maior envolvimento desses indivíduos em práticas de risco, como o uso de drogas injetáveis, exposição a produtos de transfusão sanguínea antes da implementação de triagens rigorosas nos bancos de sangue e a participação em atividades sexuais de alto risco com múltiplos parceiros (118). No entanto, ainda são necessários estudos que investiguem a influência desse fenômeno em relação à hepatite C no contexto brasileiro.

Por outro lado, este estudo encontrou rara ocorrência de óbitos por HCC em indivíduos menores de 14 anos de idade. Este achado pode ser justificado pela natureza da doença, que tende a progredir lentamente no organismo. As complicações graves que podem levar ao óbito

geralmente se desenvolvem após décadas de infecção crônica (16). Retomando a pesquisa realizada no município de São Paulo, essa particularidade foi equivalente, uma vez que não houve registros de óbitos na faixa etária de menores de 15 anos (94).

O predomínio de óbitos em indivíduos de raça/cor branca evidencia vultosa disparidade em relação à demografia do Brasil, onde 56% da população se autodeclara como preta ou parda (119). Além disso, chama atenção a alta proporção de falecidos com 12 ou mais anos de estudo. A literatura aponta que o nível de escolaridade e a renda são fatores que estão associados às disparidades, raciais e étnicas, implícitas entre os indivíduos infectados pelo VHC (95,118). Reavendo os resultados do estudo conduzido por Spradling e colaboradores (2021) (95) nos EUA, ao analisar as mortes de infectados pelo VHC, identificou-se que os falecidos com menor probabilidade de ter a hepatite C documentada no atestado de óbito eram afro-americanos, pessoas de baixa renda e aqueles desprovidos de seguro de saúde privado. Essas características estão frequentemente associadas às disparidades enfrentadas por indivíduos pretos e pardos no acesso aos cuidados de saúde, tanto na atenção primária quanto na especializada. Essa discrepância pode levar a situações em que o diagnóstico da hepatite C é negligenciado no momento do óbito (95). No contexto brasileiro, embora os princípios de universalidade e integralidade preconizados pelo SUS inclinem-se a mitigar desigualdades raciais no acesso aos serviços de saúde, essas iniquidades ainda perduram (120).

A compreensão dos aspectos socioeconômicos, inerentes à mortalidade por hepatite C, é fundamental para direcionar ações que visem à redução de oportunidades perdidas de diagnóstico e tratamento. No entanto, é essencial ressaltar que existem evidências globais de mudanças na epidemiologia das infecções pelo VHC, particularmente em países desenvolvidos. Essas transformações estão, em grande parte, relacionadas ao aumento do uso de drogas injetáveis, o que possivelmente está contribuindo para o crescimento do número de casos e óbitos entre adultos jovens, independente da raça, etnia ou gênero (118).

As taxas de mortalidade por HCC como causas múltiplas de morte foram evidentemente maiores, durante todo o período analisado, quando comparadas às taxas por HCC como causa básica de morte. Tal resultado justifica-se devido à inclusão, no cálculo das taxas das causas múltiplas, de 7.725 óbitos nos quais a HCC foi mencionada como causa associada de morte. No Brasil, as taxas de mortalidade por HCC atingiram picos de 1,12 óbito por 100.000 habitantes em 2014, quando consideradas as causas múltiplas de morte, e de 0,85 óbito por 100.000 habitantes em 2012 e 2014, quando considerada a HCC mencionada apenas como a causa básica de morte. Dessa forma, durante todo o período, as taxas de mortalidade permaneceram dentro da meta estabelecida pela OMS, que é de até 2 óbitos por 100.000

habitantes por ano. Apesar desse cenário favorável, a OMS ainda ressalta a necessidade de os países alcançarem uma redução de 65% na taxa de mortalidade por hepatite C até 2030, visando a eliminação da doença. É fundamental enfatizar que a consecução da eliminação das hepatites virais demanda critérios amplos, indo além das metas relacionadas à mortalidade. Esses critérios englobam a redução de novas infecções, a ampliação do diagnóstico e tratamento, e o aprimoramento de medidas preventivas que evitem a transmissão dessas doenças (66).

No que diz respeito à distribuição espacial da mortalidade por hepatite C no Brasil, observou-se uma notável heterogeneidade geográfica. Os resultados indicaram que as taxas mais elevadas foram registradas nos estados das regiões Sul e Sudeste, com destaque para o Rio Grande do Sul, São Paulo e Rio de Janeiro. Em contrapartida, os estados localizados nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentaram taxas consideravelmente mais baixas. Essas descobertas são consistentes com os dados divulgados pelo Ministério da Saúde para o período de 2011 a 2021, que durante esse intervalo de tempo, revelaram coeficientes médios de mortalidade de 1,4 e 0,2 óbito por 100.000 habitantes para as regiões Sul e Nordeste, respectivamente (2).

Uma hipótese para explicar as elevadas taxas de mortalidade por hepatite C nas regiões Sul e Sudeste do Brasil está relacionada à concentração das principais áreas urbanas nessas localidades (119). Nas áreas urbanas, de modo geral, as pessoas têm um acesso mais amplo aos serviços de saúde, beneficiando-se da oferta e infraestrutura avançadas de equipamentos médicos, ao mesmo tempo em que demonstram maior consciência do seu estado de bem-estar e buscam de maneira mais expressiva serviços preventivos (121). Essa combinação de fatores sugere que a detecção e notificação de casos de hepatite C nessas regiões são mais eficientes, visto que, em 2018, as regiões Sul e Sudeste foram identificadas como as que apresentam as maiores taxas de detecção de hepatite C do país (122). Dessa forma, esses elementos podem resultar em uma aparente taxa de mortalidade mais elevada simplesmente porque há melhor captação e registro dos casos. Além disso, um fator adicional relevante a ser considerado é a alta prevalência de UDI em estados dessas regiões, uma vez que o possível compartilhamento de agulhas decorrente desta prática representa um comportamento de risco para a transmissão do VHC (123-125). Desde 1993, com a implementação da triagem sorológica em bancos de sangue para monitorar a hepatite C transmitida por transfusões sanguíneas, houve um aumento na proporção de novos casos entre os UDI (124). Dessa forma, ressalta-se a urgência em adotar estratégias mais eficazes especialmente voltadas para a prevenção e o tratamento da hepatite C nessas regiões.

No que concerne à região Norte do Brasil, a partir do segundo quinquênio do período de estudo, abrangendo o intervalo de 2005 a 2009, foram evidentes as taxas substancialmente elevadas de mortalidade por HCC estado do Acre. Em uma análise espacial dos óbitos ocorridos entre 2001 e 2020, foram identificados conglomerados espaciais com altas taxas de mortalidade para todas as formas de hepatites virais neste estado (126). Além disso, a documentação de uma significativa mortalidade por câncer de fígado no Acre durante o início da década de 2000, conforme evidenciado em um estudo sobre a mortalidade por neoplasias malignas, corrobora as elevadas taxas de mortalidade por HCC como causas múltiplas de morte, nesse mesmo estado (127).

Em relação às tendências de mortalidade identificadas ao longo do período analisado, houve tendência estacionária da mortalidade por hepatite C crônica no Brasil, tanto como causa básica quanto como causas múltiplas de morte. Embora o número de mortes em decorrência da infecção pelo VHC permaneça inaceitavelmente alto, com 290 mil óbitos ocorridos no mundo em 2019, a OMS relatou que houve pela primeira vez uma estabilização global da mortalidade nos últimos anos (1). No contexto brasileiro, dados oficiais nacionais também evidenciaram uma tendência de estabilização da mortalidade por hepatite C, durante o período de 2010 a 2020, respaldando os resultados encontrados no presente estudo (2).

Ao analisar as diferentes regiões do Brasil, verificou-se a presença de tendências estacionárias da mortalidade por HCC nas regiões Sul e Sudeste do país, independentemente da forma como esta doença foi registrada como causa de morte na DO. Essa mesma tendência foi corroborada por um estudo que utilizou uma abordagem semelhante de análise de regressão linear, realizado em todo o território brasileiro durante o período de 2001 a 2020, considerando apenas os casos em que a hepatite C foi identificada como a causa básica de morte (126).

Nos gráficos que ilustram as séries temporais da mortalidade por hepatite C crônica no Brasil e em suas regiões, é perceptível uma diminuição nas taxas de mortalidade a partir do ano de 2015. Essa queda coincide com a fase em que o tratamento da hepatite C sofreu uma mudança significativa, marcada pela introdução dos DAAs, que demonstram uma elevada eficácia terapêutica, apresentando taxas de cura superiores a 90% para indivíduos portadores da infecção pelo VHC (53).

Embora o período de análise após a implementação dos DAAs seja relativamente curto no contexto deste estudo, esse avanço da terapia antiviral pode ter contribuído para a estabilização da tendência de mortalidade por HCC no Brasil. Contudo, é fundamental ponderar que a introdução e consolidação de um novo regime terapêutico em um país de dimensões continentais, como o Brasil, podem demandar um prazo considerável. Não obstante, visto que

o tratamento está acessível gratuitamente para todos os cidadãos brasileiros afetados pelo VHC, há a perspectiva de que, no futuro, possamos testemunhar uma redução contínua nas taxas de mortalidade, o que se alinharia com as metas estabelecidas pela OMS em direção à eliminação da hepatite C (66). Nos EUA, a determinação dos DAAs como tratamento para a hepatite C teve início em 2011. A partir de 2013, o país experimentou uma diminuição constante na taxa de mortalidade desta doença, com uma variação média anual percentual oscilando entre 4,33% e 5,01% nos diferentes condados (128).

Embora os estados das regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste do Brasil tenham apresentado as menores taxas de mortalidade por HCC em comparação com as regiões Sul e Sudeste, identificaram-se tendências crescentes de mortalidade nessas áreas. Esses resultados coincidem com descobertas semelhantes em estudos anteriores (122,126). Sousa (2023) (126) relatou, no período de 2001 a 2020, um aumento significativo na mortalidade por hepatite viral crônica de 5,74% (IC95% 3,47; 8,06) na região Norte e 4,95% no Nordeste (IC95% 0,27; 9,85). Além disso, Brito (2022) (122), ao analisar a mortalidade por hepatite C no período de 2008 a 2018, identificou uma tendência significativa ($p < 0,001$) de crescimento na região Centro-Oeste, restrita a um período específico da série, de 2008 a 2013.

As tendências de aumento na mortalidade por hepatite C, especialmente nas regiões Norte e Nordeste, também podem estar potencialmente relacionadas à questão da urbanização. Contudo, nessas regiões, essa relação ocorre devido à menor urbanização, uma vez que mais de um quarto da população reside em áreas rurais (119). Historicamente, as áreas rurais enfrentam desafios no acesso aos serviços de saúde, frequentemente caracterizados por uma qualidade inferior em comparação com as áreas urbanas. Essa disparidade na disponibilidade de infraestrutura de saúde, juntamente com a escassez de programas de conscientização abrangentes e campanhas direcionadas de saúde pública nessas regiões geográficas, pode resultar em atrasos no diagnóstico preciso e na instituição de intervenções terapêuticas adequadas (121).

De acordo com a literatura, a mortalidade por hepatite C acomete predominantemente indivíduos do sexo masculino, conforme evidenciado neste estudo (28,94,106,116). Essa observação pode ser atribuída a diversos fatores. Além de o sexo masculino ser um fator de risco independente para a progressão da fibrose causada pelo VHC, os homens também apresentam maior propensão do que as mulheres a comportamentos de risco associados à infecção pelo vírus (27,129). Esses comportamentos englobam o consumo excessivo de álcool, práticas sexuais de risco e o uso de drogas (129). Outro fator contribuinte é a disparidade na busca por serviços de saúde entre os gêneros. De maneira geral, as mulheres procuram mais

assistência médica, principalmente para cuidados preventivos, enquanto os homens tendem a buscar ajuda especializada em estágios mais avançados das condições de saúde (120,121).

Na série histórica de 2000 a 2019, embora as taxas de mortalidade por HCC no sexo masculino tenham sido maiores quando comparadas ao sexo feminino, ao analisar as tendências da mortalidade, tanto para o Brasil quanto para as regiões, estas se mantiveram semelhantes para ambos os sexos, alinhando-se com as tendências gerais. Um cenário contrastante foi observado no mundo oriental, onde essas tendências foram de declínio (130,131). No Japão, entre 1998 e 2017, estudo observacional demonstrou que as tendências nas taxas de mortalidade decorrentes da infecção pelo VHC diminuíram de maneira acentuada, com declínio anual de 4,5% (IC95%: -5,3; -3,6) para os homens e de 2,7%, (IC 95%: -3,8; -1,6) para as mulheres (130). Já na China, durante o período de 1990 a 2019, as reduções na mortalidade por HCC foram mais pronunciadas nas mulheres, em 4% ao ano (IC95%: -4,39; -3,62), e de 2,42% ao ano (IC95%: -2,65; -2,18) para os homens (131). Essas descobertas refletem os progressos expressivos em relação às ações voltadas para o diagnóstico e tratamento oportunos, adotadas por esses países (1,131).

Dentre as potencialidades deste estudo, destaca-se a aplicação do modelo de regressão linear pelo método de Prais-Winsten para a análise das taxas de mortalidade por HCC. Esse método possibilitou a correção de um desafio inerente às séries temporais: a autocorrelação serial dos resíduos. Como salientado por Andrade e Antunes (2023) (132), "os eventos em um determinado momento no tempo são fortemente influenciados pelo que ocorreu nos momentos anteriores". Isso torna a utilização da regressão linear clássica insuficiente para analisar séries temporais. Nesse contexto, o modelo de regressão de Prais-Winsten tem ganhado destaque em estudos epidemiológicos, e seu uso tem aumentado consideravelmente desde que Antunes e Cardoso (2015) (103) descreveram a aplicação desse método especificamente para a detecção de tendências. Além disso, a eficácia desse método na análise de tendências temporais tem sido comprovada em diversos outros estudos no Brasil. A título de exemplo, tal método foi empregado para analisar a incidência de tuberculose no Amapá e também para verificar a tendência da mortalidade por câncer em cada região do país (133,134). No que se refere à hepatite C, Sena (2023) (106) aplicou o método de regressão linear de Prais-Winsten para analisar a tendência temporal da mortalidade por esta enfermidade no Distrito Federal.

Outra característica relevante deste estudo diz respeito à abordagem adotada para analisar as causas múltiplas de morte. Nesse contexto, a HCC foi considerada como causa associada apenas nos casos em que os óbitos tiveram como causa básica doenças hepáticas e extra-hepáticas relacionadas à hepatite C. Essa abordagem visou evitar a superestimativa dos

dados, garantindo que a causa direta da morte (causa básica) estivesse em conformidade com a sequência causal esperada na evolução natural da hepatite C.

Apesar de ser um estudo original e inovador que se concentra nas causas múltiplas de morte por hepatite C crônica em todo o território nacional, é essencial destacar algumas limitações deste trabalho. Este é um estudo observacional, com uso de dados secundários provenientes do SIM, e, embora este sistema possua uma excelente completude das variáveis, as DOs não estão isentas de erros no preenchimento de campos. Ainda que seja recomendado que os médicos descrevam as causas da morte, preferencialmente, com apenas um diagnóstico por linha, durante a criação do banco de dados observou-se que várias linhas continham diversos diagnósticos. Portanto, no processo de associação dos códigos da CID-10 às suas respectivas doenças, podem ter ocorrido equívocos pontuais, devido ao tratamento manual do substancial volume de dados.

Adicionalmente, a característica da infecção pelo VHC de progredir silenciosamente e de frequentemente demorar anos até causar danos significativos ao fígado que podem culminar na morte, torna possível que os indivíduos tenham adquirido a infecção em um local distinto daquele registrado como seu local de residência no momento do óbito. Portanto, é fundamental levar em consideração essas limitações ao interpretar os resultados e ao aplicar as conclusões obtidas de forma generalizada.

7 CONCLUSÕES

O presente estudo identificou uma subenumeração de 30,42% na mortalidade por hepatite C crônica no Brasil durante o período de 2000 a 2019, quando comparada à frequência dessa condição mencionada apenas como a causa básica de morte na Declaração de Óbito.

Ao considerar as causas múltiplas de morte, foi possível identificar que, entre as diversas manifestações de caráter hepático e extra-hepático que podem se desenvolver no curso clínico da hepatite C, a neoplasia maligna do fígado foi predominantemente registrada como causa básica dos óbitos nos quais a HCC foi mencionada como causa associada de morte.

No que diz respeito às características sociodemográficas dos óbitos, houve predominância de indivíduos do sexo masculino, que se encontravam na faixa etária de 60 anos ou mais, de raça/cor branca e com 12 anos ou mais de escolaridade.

As taxas de mortalidade por HCC foram mais elevadas em homens, superando as taxas observadas no sexo feminino durante todo o período analisado no país. As tendências temporais da mortalidade por HCC no Brasil mostraram-se estacionárias ao longo das duas décadas estudadas, independentemente de como a hepatite C foi mencionada na DO. Entretanto, a análise segundo regiões e estados revelou uma distribuição heterogênea da doença tanto no tempo quanto no espaço. Regiões como o Nordeste, Centro-Oeste e Norte apresentaram as menores taxas de mortalidade, mas mostraram tendência crescente. Em contrapartida, as regiões Sul e Sudeste, que compreenderam os estados com as maiores taxas de mortalidade por HCC, apresentaram tendências estacionárias.

Os resultados deste estudo contribuem para uma melhor compreensão da realidade da mortalidade pela forma crônica da hepatite C no Brasil. Ao incorporar, no cálculo das taxas de mortalidade, os óbitos nos quais a HCC foi erroneamente posicionada como causa associada de morte, as análises proporcionaram uma visão mais fidedigna e abrangente da mortalidade por esta enfermidade, em contraste com o método tradicional que considera apenas a causa básica de óbito. Deste modo, salienta-se a necessidade da revisão dos processos de preenchimento e codificação das causas de morte na DO, a fim de aprimorar o indicador de mortalidade da hepatite C no país. Em suma, esses achados sublinham a importância de futuras pesquisas que explorem as causas múltiplas de morte, não apenas no contexto da hepatite C, mas também para outras doenças de relevância para a saúde pública.

REFERÊNCIAS²

1. World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2023 June 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais [Internet]. Brasília, (DF); 2023 [cited 2023 June 15]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hepatites-virais/boletim-epidemiologico-hepatites-virais--2023.pdf/view>
3. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modeling study . Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 May;7(5):396-415.
4. Martinello M, Solomon SS, Terrault NA, Dore GJ. Hepatitis C. Lancet. 2023 Sep 23;402(10407):1085-1096.
5. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, Pereira GFM, Almeida EC, Vivaldini S, et al. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. Braz J Infect Dis. 2019 May-Jun;23(3):182-190.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Estadual de Saúde. Portaria nº. 204, de 17 de fevereiro 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html
7. World Health Organization. Global Hepatitis Report. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [cited 2023 Oct 3]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>
8. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989 Apr 21;244(4902):359-62.
9. Houghton M. Hepatitis C Virus: 30 Years after Its Discovery. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019 Dec 2;9(12):a037069.

² De acordo com Estilo Vancouver.

10. Li H, Huang MH, Jiang JD, Peng ZG. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. *World J Gastroenterol*. 2018 Dec;21;24(47):5297-5311.
11. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;2(3):161-176
12. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, Hyland RH, Stamm LM, Brainard DM, et al. Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes. *J Infect Dis*. 2018 Oct 20;218(11):1722-1729.
13. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2005 Jan;38(1):41–9.
14. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017 Dec;5(12):e1192-e1207. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2017 Nov 15.
15. Trickey A, Fraser H, Lim AG, Peacock A, Colledge S, Walker JG, et al. The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;4(6):435-444. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;4(6):e5.
16. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet*. 2019 Oct 19;394(10207):1451-1466.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.376 de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM, de 09.08.89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. Available from: http://redsang.ial.sp.gov.br/site/docs_leis/ps/ps29.pdf
18. Sperry AB, Bennett A, Wen J. Hepatitis B and C in Children. *Clin Liver Dis*. 2022 Aug;26(3):403-420..
19. Lloyd AR, Franco RA. Sexual Transmission of Viral Hepatitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2023 Jun;37(2):335-349.
20. Jin F, Matthews GV, Grulich AE. Sexual transmission of hepatitis C virus among gay and bisexual men: a systematic review. *Sex Health*. 2017 Feb;14(1):28-41.

21. Bradshaw D, Vasylyeva TI, Davis C, Pybus OG, Thézé J, Thomson EC, et al. Transmission of hepatitis C virus in HIV-positive and PrEP-using MSM in England. *J Viral Hepat.* 2020 Jul;27(7):721-730.
22. Hoornenborg E, Coyer L, Boyd A, Achterbergh RCA, Schim van der Loeff MF, Bruisten S, et al. High incidence of HCV in HIV-negative men who have sex with men using pre-exposure prophylaxis. *J Hepatol.* 2020 May;72(5):855-864.
23. Huang MH, Chen GJ, Sun HY, Chen YT, Su LH, Ho SY, et al. Risky sexual practices and hepatitis C viremia among HIV-positive men who have sex with men in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2023 Jun;56(3):566-574.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde – 5. ed [Internet]. Brasília, (DF); 2022 [cited 2023 Mar 8]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf
25. Aisyah DN, Shallcross L, Hully AJ, O'Brien A, Hayward A. Assessing hepatitis C spontaneous clearance and understanding associated factors-A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2018 Jun;25(6):680-698.
26. Liu CH, Kao JH. Acute hepatitis C virus infection: clinical update and remaining challenges. *Clin Mol Hepatol.* 2023 Jul;29(3):623-642.
27. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008 Aug;48(2):418-31.
28. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014 Nov;61(1 Suppl):58-68.
29. Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil medicine. 26th ed. Philadelphia: Elsevier, 2019. Chapter 144, Cirrhosis and Its Sequelae; p. 990-98.
30. Baskic D, Vukovic V, Popovic S, Jovanovic D, Mitrovic S, Djurdjevic P, et al. Chronic Hepatitis C: Conspectus of immunological events in the course of fibrosis evolution. *PLoS One.* 2019 Jul 18;14(7):e0219508. Erratum in: *PLoS One.* 2019 Aug 8;14(8):e0221142.
31. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2021 Oct 9;398(10308):1359-1376.

32. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Sep 13;4(1):23. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Oct 15;4(1):33.
33. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol*. 2020 Dec;73(6):1526-1547.
34. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jan;21;7(1):6.
35. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Rev Assoc Med Bras*. 2013 Sep;59(5):514–24.
36. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum*. 1999 Oct;42(10):2204-12.
37. Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, Roccatello D, Pozzato G, Nevola R, et al. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses*. 2021 Nov 9;13(11):2249.
38. Petta S, Craxì A. Extrahepatic Manifestations of Chronic Viral C Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Jun;49(2):347-360.
39. Cacoub P, Comarmond C. Considering hepatitis C virus infection as a systemic disease. *Semin Dial*. 2019 Mar;32(2):99-107.
40. Ferri C, Caracciolo F, La Civita L, Monti M, Longombardo G, Greco F, et al. Hepatitis C virus infection and B-cell lymphomas. *Eur J Cancer*. 1994;30A(10):1591-2
41. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2019. Chapter 154, Hepatitis C; p. 2040-71.
42. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Nov;15(11):2078-85.
43. Nazary K, Anwar S, Choudhary AY, Malla D, Hafizyar F, Talpur AS, et al. Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients With Hepatitis C. *Cureus*. 2021 Sep 26;13(9):e18289.

44. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med.* 2000 Oct 17;133(8):592-9.
45. Wang CS, Wang ST, Yao WJ, Chang TT, Chou P. Hepatitis C virus infection and the development of type 2 diabetes in a community-based longitudinal study. *Am J Epidemiol.* 2007 Jul 15;166(2):196-203.
46. Lin YJ, Shaw TG, Yang HI, Lu SN, Jen CL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection and the risk for diabetes: a community-based prospective study. *Liver Int.* 2017 Feb;37(2):179-186.
47. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology.* 2016 Jun;150(7):1599-1608
48. Petta S. Hepatitis C virus and cardiovascular: A review. *J Adv Res.* 2017 Mar;8(2):161-168.
49. Lee KK, Stelzle D, Bing R, Anwar M, Strachan F, Bashir S, et al. Global burden of atherosclerotic cardiovascular disease in people with hepatitis C virus infection: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct;4(10):794-804.
50. Adinolfi LE, Rinaldi L, Nevola R. Chronic hepatitis C, atherosclerosis and cardiovascular disease: What impact of direct-acting antiviral treatments? *World J Gastroenterol.* 2018 Nov;7;24(41):4617-4621.
51. Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, Restivo L, Guerrera B, Romano C, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. *World J Gastroenterol.* 2015
52. Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, Arcaini L, Roccatello D, Antonelli A, et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev.* 2016 Dec;15(12):1145-1160.
53. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020 Nov;73(5):1170-1218. Erratum in: *J Hepatol.* 2023 Feb;78(2):452.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para

- Hepatite C e Coinfecções [Internet]. Brasília, (DF); 2019 [cited 2023 Apr 10]. Available from: <http://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfeccoes>
55. Pawlotsky JM, Ramers CB, Dillon JF, Feld JJ, Lazarus JV. Simplification of Care for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Semin Liver Dis.* 2020 Nov;40(4):392-402.
 56. Cunningham EB, Wheeler A, Hajarizadeh B, French CE, Roche R, Marshall AD, et al. Interventions to enhance testing, linkage to care, and treatment initiation for hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 May;7(5):426-445. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Apr 7.
 57. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet.* 2015 Mar 21;385(9973):1124-35.
 58. Parekh PJ, Shiffman ML. The role of interferon in the new era of hepatitis C treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Aug;8(6):649-56.
 59. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature.* 2005 Aug 18;436(7053):967-72.
 60. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005 Sep;5(9):558-67.
 61. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Sep 22;358(9286):958-65.
 62. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002 Sep 26;347(13):975-82.
 63. Mayberry J, Lee WM. The Revolution in Treatment of Hepatitis C. *Med Clin North Am.* 2019 Jan;103(1):43-55.
 64. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. Plano para Eliminação da Hepatite C no Brasil [Internet]. Brasília, (DF); 2018 [cited 2023 Apr 15]. Available from: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2019/plano-para-eliminacao-da-hepatite-c-no-brasil/view>.
 65. Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan H, French C, et al. Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among

- people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis. *Addiction*. 2018 Mar;113(3):545-563.
66. World Health Organization. Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021[cited 2022 Dec 5]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240028395>
 67. World Health Organization. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis, and sexually transmitted infections for the period 2022-2030 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [cited 2023 Jan 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779>
 68. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Aconselhamento em Hepatites Virais [Internet]. Brasília, (DF); 2005 [cited 2023 Apr 15]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/politicas/hepatites_aconselhamento.pdf
 69. Brasil. Presidência da República. Secretaria Geral. Decreto nº 11.358 de 1º de janeiro de 2023. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções de Confiança do Ministério da Saúde e remaneja cargos em comissão e funções de confiança. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/srgtes/mnnp-sus/legislacao/decreto-11-358-de-1o-janeiro-de-2023/view>
 70. Lombardi A, Mondelli MU; ESCMID Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH). Hepatitis C: Is eradication possible? *Liver Int*. 2019 Mar;39(3):416-426.
 71. Silverio-Murillo A, Balmori de la Miyar JR, Martínez-Alfaro A. Non-COVID-19 deaths in times of pandemic. *J Public Health (Oxf)*. 2023 Jun 14;45(2):e196-e203.
 72. Page K, Melia MT, Veenhuis RT, Winter M, Rousseau KE, Massaccesi G, et al. Randomized Trial of a Vaccine Regimen to Prevent Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. 2021 Feb 11;384(6):541-549.
 73. Neto GCC, Chioro A. Afinal, quantos Sistemas de Informação em Saúde de base nacional existem no Brasil? *Cad Saúde Pública*. 2021;37(7):e00182119.
 74. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Manual de Procedimento do Sistema de Informações sobre Mortalidade [Internet]. Brasília, (DF); 2001 [cited 2023 Mar 10]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sis_mortalidade.pdf
 75. Mello Jorge MHP de, Laurenti R, Gotlieb SLD. O Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM: concepção, implantação e avaliação. In: A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde: produção e disseminação de informação sobre saúde no

- Brasil [Internet]. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2009 [cited 2022 Feb 14] Available from: <https://repositorio.usp.br/item/001737488>
76. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Saúde Brasil 2018 uma análise de situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas. Brasília (DF); 2019 [cited 2023 May 6]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2018_analise_situacao_saude_doencas_agravos_cronicos_desafios_perspectivas.pdf
 77. Queiroz BL, Freire FHM de A, Gonzaga MR, Lima EEC de. Estimativas do grau de cobertura e da mortalidade adulta (45q15) para as unidades da federação no Brasil entre 1980 e 2010. *Rev bras epidemiol.* 2017 May; 20:21–33.
 78. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016 Oct;8;388(10053):1459-1544. Erratum in: *Lancet.* 2017 Jan 7; 389(10064).
 79. Oliveira CM de, Ciríaco DL, Silva CF da, Barros HCS, Cunha CC da, França EB. Avaliação do impacto da investigação dos óbitos com códigos garbage na qualidade da informação sobre causas de morte no nordeste do Brasil. *Rev bras epidemiol.* 2019; 22: e19007. Supl.3.
 80. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Declaração de Óbito: manual de instruções para preenchimento [Internet] Brasília, (DF); 2022. [cited 2023 Mar 16]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/declaracao_obito_manual_preenchimento.pdf
 81. Ishitani LH, França E. Uso das causas múltiplas de morte em saúde pública. *Inf. Epidemiol. Sus.* 2001 10(4):163-75.
 82. Laurenti R, Mello Jorge MHP de. O Atestado de Óbito: aspectos médicos, estatísticos, éticos e jurídicos. São Paulo; Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo; 2015. 154 p.
 83. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde -10.ed São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 2011; v2
 84. Martins RC, Buchalla CM. Codificação e seleção automáticas das causas de morte: adaptação para o uso no Brasil do *software* Iris. *Rev bras epidemiol.* 2015 Oct;18(4):883–93.

85. Laurenti R, Jorge MHP de M, Gotlieb SLD. Informação em mortalidade: o uso das regras internacionais para a seleção da causa básica. *Rev bras epidemiol.* 2009 Jun;12(2):195–203.
86. Organização Mundial da Saúde. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde -10.ed* São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 1995; v2
87. Santo AH, Laurenti R. Estatísticas de mortalidade por causas múltiplas: novas perspectivas com o sistema ACME. *Rev Saúde Pública.* 1986 Oct;20(5):397–400.
88. Buchalla CM, Waldman EA, Laurenti R. A mortalidade por doenças infecciosas no início e no final do século XX no Município de São Paulo. *Rev bras epidemiol.* 2003 Dec;6(4):335–44.
89. Laurenti R. A análise da mortalidade por causa básica e por causas múltiplas. *Rev Saúde Pública* 1974. Oct;8(4):421–35.
90. Harding K, Zhu F, Alotaibi M, Duggan T, Tremlett H, Kingwell E. Multiple cause of death analysis in multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology.* 2020 Feb 25;94(8):e820-e829.
91. Nwancha AB, Alvarado E, Ma J, Gillum RF, Hughes K. Atherosclerotic Peripheral Artery Disease in the United States: Gender and Ethnic Variation in a Multiple Cause-of-Death Analysis. *Vasc Endovascular Surg.* 2020 Aug;54(6):482-486.
92. Obi J, Mehari A, Gillum R. Mortality Related to Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Co-morbidities in the United States, A Multiple Causes of Death Analysis. *COPD.* 2018 Apr;15(2):200-205.
93. Santo AH, Pinheiro CE, Jordani MS. Causas múltiplas de morte relacionadas à tuberculose no Estado de São Paulo, 1998. *Rev Saúde Pública.* 2003 Dec;37(6):714–21.
94. Sato APS, Koizumi IK, Farias NS de O, Silva CRC da, Cardoso MRA, Figueiredo GM, et al. Mortality trend due to Hepatitis B and C in the city of São Paulo, 2002–2016. *Rev Saúde Pública* 2020;54:124.
95. Spradling PR, Zhong Y, Moorman AC, Rupp LB, Lu M, Teshale EH, et al. The Persistence of Underreporting of Hepatitis C as an Underlying or Contributing Cause of Death, 2011-2017. *Clin Infect Dis.* 2021 Sep 7;73(5):891-894..
96. Israel RA, Rosenberg HM, Curtin LR. Analytical potential for multiple cause-of-death data. *Am J Epidemiol.* 1986 Aug;124(2):161-79.

97. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 2011; v1.
98. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Panorama Censo 2022 [homepage]. Rio de Janeiro: IBGE; 2022 [cited 2023 Nov 22]. Available from: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>
99. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Indicadores Sociais [homepage]. Rio de Janeiro: IBGE; 2022 [cited 2023 Nov 22]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/indicadores.html>
100. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Arquivo de dados do Sistema de Informação de Mortalidade do Brasil do período de 2000 a 2019. [internet] Brasília, DF; 2021 [cited 2021 Aug 8]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901&item=1&acao=26>
101. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da população [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2018 [cited 2021 Aug 5]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
102. Tavares R, Moraes CL. Comparações de coeficientes gerais de mortalidade: uma solução trivial para o problema da escolha da população-tipo. Rio de Janeiro: UERJ/IMS, 1994. 23p.
103. Antunes JLF, Cardoso MRA. Uso da análise de séries temporais em estudos epidemiológicos. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015 Jul;24(3):565–76.
104. Durbin J, Watson GS. Testing for serial correlation in least squares regression. I. *Biometrika*. 1950 Dec;37(3-4):409-28.
105. Myers RP, Krajden M, Bilodeau M, Kaita K, Marotta P, Peltekian K, et al. Burden of disease and cost of chronic hepatitis C infection in Canada. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014 May;28(5):243-50.
106. Sena, Vanessa Cavalcante de. Hepatite viral C: um estudo da mortalidade e das causas múltiplas de óbito no Distrito Federal [dissertação]. Brasília (Brasil): Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina; 2023.
107. Al Busaidi S, Al Alawi AM, Al Masruri R, Al Balushi S, Al-Badi A. Quality of death certification based on the documented underlying cause of death: A retrospective study. *J Forensic Leg Med*. 2023 Jul;97:102547.

108. Sehdev AES, Hutchins GM. Problems with proper completion and accuracy of the cause-of-death statement. *Arch Intern Med.* 2001 Jan; 22;161(2):277-84.
109. Silva JAC da, Yamaki VN, Oliveira JPS de, Teixeira RKC, Santos FAF, Hosoume VSN. Declaração de óbito, compromisso no preenchimento: avaliação em Belém - Pará, em 2010. *Rev Assoc Med Bras.* 2013Jul;59(4):335-40.
110. Stevens JD, Landes SD. Assessing state level variation in signature authority and cause of death accuracy, 2005-2017. *Prev Med Rep.* 2021 Jan;4;21:101309.
111. Mendonça FM, Drumond E, Cardoso AMP. Problemas no preenchimento da Declaração de Óbito: estudo exploratório. *Rev bras estud popul.* 2010 Jul;27(2):285-9.
112. Cavalcante, Débora Ferro. Mortalidade por carcinoma hepatocelular associado às hepatites virais B e C no Estado de São Paulo [dissertação na internet]. São Paulo (Brasil): Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública; 2020 [cited 2023 Aug 13]. Available from: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6143/tde-25092020-161955/pt-br.php>
113. Bello KE, Irekeola AA, Al-Mhanna SB, Oseni OM, Omebije AP, Shueb RH, et al. Prevalence of Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) in Hepatitis B (HBV), and Hepatitis C (HCV) Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel).* 2023 Jan 16;11(2):275.
114. Lai YR, Chang YL, Lee CH, Tsai TH, Huang KH, Lee CY. Risk of Non-Hodgkin Lymphoma among Patients with Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus in Taiwan: A Nationwide Cohort Study. *Cancers (Basel).* 2022 Jan 24;14(3):583.
115. Sinn DH, Kang D, Guallar E, Chang Y, Ryu S, Zhao D. Alcohol Intake and Mortality in Patients With Chronic Viral Hepatitis: A Nationwide Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2021 Feb 1;116(2):329-335.
116. Genowska A, Zarębska-Michaluk D, Strukcinskiene B, Razbadauskas A, Moniuszko-Malinowska A, Jurgaitis J, et al. Changing Epidemiological Patterns of Infection and Mortality Due to Hepatitis C Virus in Poland. *J. Clin. Med.* 2023, 12,3922.
117. 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 Jan;58(1):40-9.
118. Wu T, Konyn PG, Cattaneo AW, Saab S. New Face of Hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2019 Jul;64(7):1782-1788.

119. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico de 2010 [internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2010 [cited 2023 Nov 2]. Available from: <https://censo2010.ibge.gov.br/2010>.
120. Cobo B, Cruz C, Dick PC. Desigualdades de gênero e raciais no acesso e uso dos serviços de atenção primária à saúde no Brasil. *Ciênc saúde coletiva*. 2021Sep;26(9):4021–32.
121. Arruda NM, Maia AG, Alves LC. Desigualdade no acesso à saúde entre as áreas urbanas e rurais do Brasil: uma decomposição de fatores entre 1998 a 2008. *Cad Saúde Pública*. 2018;34(6):e00213816.
122. Brito RJVC de, Silva LF da, Santos MB, Moura PMMF de, Souza CDF de, Carmo RF do. A time series analysis of detection and mortality of hepatitis C in Brazil, 2008–2018. *BMC Infect Dis*. 2022 Jan 24;22(1):81.
123. Brasil. Ministério da Justiça e Segurança Pública. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. II Relatório Brasileiro sobre Droga. [Internet]. Brasília, (DF); 2021 [cited 2023 Oct 20]. Available from: <https://www.gov.br/mj/pt-br/assuntos/sua-protecao/politicas-sobre-drogas/arquivo-manual-de-avaliacao-e-alienacao-de-bens/SumarioExecutivoIIRelatrioBrasileirosobreDrogas.pdf>
124. Marchesini AM, Prá-Baldi ZP, Mesquita F, Bueno R, Buchalla CM. Hepatites B e C em usuários de drogas injetáveis vivendo com HIV em São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2007 Dec;41:57–63.
125. Pereira LM, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso MR, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013 Feb 1;13:60.
126. Sousa LF de O, Santos ER de S, Oliveira RM, Andrade RLB, Batista JFC, Lima SO. Hepatitis mortality in Brazil and regions, 2001–2020: temporal trend and spatial analysis. *Rev bras epidemiol*. 2023;26:e230029.
127. Nakashima J de P, Koifman S, Koifman RJ. Tendência da mortalidade por neoplasias malignas selecionadas em Rio Branco, Acre, Brasil, 1980-2006. *Cad Saúde Pública*. 2011 Jun;27(6):1165–74.
128. Hall EW, Schillie S, Vaughan AS, Jones J, Bradley H, Lopman B, et al. County-Level Variation in Hepatitis C Virus Mortality and Trends in the United States, 2005-2017. *Hepatology*. 2021 Aug;74(2):582-590.

129. Olmedo DB, Precioso PM, Lugdero-Correia A, Silva GD, Santos AMGD, Pôrto LC. Exposure source prevalence is associated with gender in hepatitis C virus patients from Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017 Sep;112(9):632-639.
130. Hagiya H, Koyama T, Deguchi M, Minato Y, Miura S, Funahashi T, et al. Trends in hepatitis C virus-associated mortality rates in Japan, 1998-2017. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Sep;36(9):2486-2492.
131. Yang J, Qi JL, Wang XX, Li XH, Jin R, Liu BY, et al. The burden of hepatitis C virus in the world, China, India, and the United States from 1990 to 2019. *Front Public Health*. 2023 Mar 2;11:1041201.
132. Andrade FR de, Antunes JLF. Time and memory in time series analysis. *Epidemiol Serv Saúde*. 2023;32(1):e2022867.
133. Giacomet CL, Santos MS, Berra TZ, Alves YM, Alves LS, Costa FBP da, et al. Temporal trend of tuberculosis incidence and its spatial distribution in Macapá – Amapá. *Rev Saúde Pública*. 2021;55:96.
134. Bigoni A, Cunha ARD, Antunes JLF. Redistributing deaths by ill-defined and unspecified causes on cancer mortality in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2021 Dec;17;55:106. Erratum in: *Rev Saude Publica*.2022Jan17;55:121err.

ANEXOS

ANEXO A - Declaração de Óbito em vigor no Brasil, 2022.


República Federativa do Brasil
Ministério da Saúde
 1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE

Declaração de Óbito

I	Identificação	1 Tipo de óbito <input type="checkbox"/> Fetal <input type="checkbox"/> Não Fetal	2 Data do óbito Hora	3 Cartão SUS	4 Naturalidade Município / UF, ex: Estreito e Umarizal - PR
	5 Nome do Falecido				
	6 Nome do Pai		7 Nome da Mãe		
II	Residência	8 Endereço (rua, praça, avenida, etc.) Número Complemento		9 CEP	
	10 Bairro/Distrito Código		11 Município de residência Código		12 UF
	13 Local de ocorrência do óbito <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Outros estab. saúde <input type="checkbox"/> Domicílio <input type="checkbox"/> Via pública <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> Ignorado				
III	Ocorrência	14 Endereço da ocorrência, se fora do estabelecimento ou da residência (rua, praça, avenida, etc.) Número Complemento		15 CEP	
	16 Bairro/Distrito Código		17 Município de ocorrência Código		18 UF
IV	Fetal ou menor que 1 ano	PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PARA ÓBITOS FETAIS E DE MENORES DE 1 ANO - INFORMAÇÕES SOBRE A MÃE			
	19 Idade (anos) 20 Escolaridade (última série concluída) Nível <input type="checkbox"/> Sem escolaridade <input type="checkbox"/> Fundamental I (1ª a 4ª Série) <input type="checkbox"/> Fundamental II (5ª a 8ª Série) <input type="checkbox"/> Médio (antigo 2º grau) <input type="checkbox"/> Superior incompleto <input type="checkbox"/> Superior completo		21 Ocupação habitual (informar anterior, se aposentado / desempregado) Código CBO 2002		
	22 Número de filhos vivos nascidos vivos <input type="checkbox"/> Ignorado	23 Nº de semanas de gestação <input type="checkbox"/> Ignorado	24 Tipo de gravidez <input type="checkbox"/> Única <input type="checkbox"/> Dupla <input type="checkbox"/> Tripla e mais <input type="checkbox"/> Ignorado	25 Tipo de parto <input type="checkbox"/> Vaginal <input type="checkbox"/> Cesáreo <input type="checkbox"/> Ignorado	26 Morte em relação ao parto <input type="checkbox"/> Antes <input type="checkbox"/> Durante <input type="checkbox"/> Depois <input type="checkbox"/> Ignorado
V	Condições e causas do óbito	27 ÓBITO DE MULHER EM IDADE FÉRTEL <input type="checkbox"/> A morte ocorreu <input type="checkbox"/> Não gravidez <input type="checkbox"/> Não aborto <input type="checkbox"/> De 43 dias a 1 ano após o parto <input type="checkbox"/> Ignorado <input type="checkbox"/> Não parto <input type="checkbox"/> Até 42 dias após o parto <input type="checkbox"/> Não ocorreu nestes períodos		28 ASSISTÊNCIA MÉDICA <input type="checkbox"/> Recebeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado	
	29 CAUSAS DA MORTE PARTE I Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte.		30 ANOTE SOMENTE UM DIAGNÓSTICO POR LINHA Tempo aproximado entre o início da doença e a morte CID		
	31 CAUSAS ANTECEDENTES Estados mórbidos, se existentes, que produziram a causa acima registrada, mencionando-se em outro lugar a causa básica.		32 DIAGNÓSTICO CONFIRMADO POR: <input type="checkbox"/> Necropsia? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado		
VI	Médico	33 Nome do Médico 34 CRM		35 Óbito atestado por Médico <input type="checkbox"/> Assistente <input type="checkbox"/> SVO <input type="checkbox"/> Substituto <input type="checkbox"/> Outros	
	36 Meio de contato (telefone, fax, e-mail, etc.)		37 Data do atestado		38 Assinatura
VII	Causas externas	39 PROVÁVEIS CIRCUNSTÂNCIAS DE MORTE NÃO NATURAL (informações de caráter estritamente epidemiológico) 40 Tipo <input type="checkbox"/> Acidente <input type="checkbox"/> Suicídio <input type="checkbox"/> Homicídio <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> Ignorado			
	41 Descrição sumária do evento, incluindo o tipo de local de ocorrência		42 Acidente do trabalho <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ignorado		43 Fonte de informação <input type="checkbox"/> Família <input type="checkbox"/> Boletim de Condição <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> Ignorado
VIII	Cartório	44 A OCORRÊNCIA FOR EM VIA PÚBLICA, ANOTAR O ENDEREÇO 45 Legradouro (rua, praça, avenida, etc.)		46 Código	
	47 Cartório Código		48 Registro		49 Data
IX	Localiz. do Médico	50 Declarante		51 Testemunhas A B	
	52 Município Código		53 UF		

Fonte: SIM – Brasil, 2021.

ANEXO B – Declaração referente aos aspectos éticos.


MEDICINA
 USP

FORMULÁRIO PARA INFORMAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA

São Paulo, 15 de março de 2022.

Nome do aluno (a) Larissa Festa

ORIENTADORA: Gerusa Maria Figueiredo

PROGRAMA: Saúde Coletiva

Nº DO PROJETO DE PESQUISA (PLATAFORMA BRASIL): _____

CAAE: _____

TÍTULO Mortalidade da hepatite C crônica no Brasil: análise das causas múltiplas.

SUBMETIDO/APROVADO PELO COMITÊ DE ÉTICA:

CEP/FMUSP ()

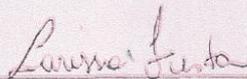
CEUA/FMUSP ()

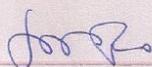
CAPPESQ ()

COMITÊ DE ÉTICA/HU ()

OUTROS: QUAL Banco de Dados

Declaro que estou ciente que todas as informações aqui registradas são de minha total responsabilidade e que são verdadeiras corretas e completas.


 Larissa Festa


 Profa. Dra. Gerusa Maria Figueiredo

Profa. Dra. Marcia Thereza Couto Falcão
 Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

Comissão de Pós-Graduação
 Av. Dr. Arnaldo, 455 – 1º andar, Prédio do Instituto Oscar Freire, CEP. 01246-003 – São Paulo

APÊNDICE

APÊNDICE A – Número e porcentagem dos óbitos por hepatite C crônica como causa básica de morte segundo região de residência e ano de ocorrência. Brasil, 2000 a 2019.

Ano	Brasil		Norte		Nordeste		Sudeste		Sul		Centro-Oeste	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2000	310	1,22	19	2,36	17	0,69	121	0,83	150	2,30	3	0,28
2001	517	2,04	16	1,99	32	1,30	304	2,09	157	2,41	8	0,74
2002	715	2,82	8	0,99	40	1,63	499	3,43	163	2,50	5	0,46
2003	811	3,19	12	1,49	46	1,87	530	3,65	214	3,28	9	0,84
2004	1.015	4,00	20	2,48	88	3,58	656	4,51	231	3,55	20	1,86
2005	1.225	4,82	24	2,98	106	4,32	835	5,74	230	3,53	30	2,79
2006	1.128	4,44	24	2,98	130	5,30	617	4,24	309	4,74	48	4,46
2007	1.106	4,36	21	2,61	107	4,36	661	4,55	291	4,47	26	2,42
2008	1.285	5,06	20	2,48	102	4,15	788	5,42	327	5,02	48	4,46
2009	1.303	5,13	21	2,61	106	4,32	771	5,30	349	5,36	56	5,20
2010	1.460	5,75	36	4,47	114	4,64	896	6,16	371	5,69	43	4,00
2011	1.550	6,10	45	5,58	168	6,84	870	5,98	384	5,89	83	7,71
2012	1.693	6,67	52	6,45	189	7,70	897	6,17	468	7,18	87	8,09
2013	1.712	6,74	54	6,70	166	6,76	956	6,58	436	6,69	100	9,29
2014	1.809	7,12	72	8,93	181	7,37	992	6,82	462	7,09	102	9,48
2015	1.736	6,84	74	9,18	175	7,13	993	6,83	411	6,31	83	7,71
2016	1.816	7,15	84	10,42	191	7,78	969	6,67	483	7,41	89	8,27
2017	1.533	6,04	66	8,19	163	6,64	841	5,78	391	6,00	72	6,69
2018	1.403	5,53	79	9,80	167	6,80	713	4,90	357	5,48	87	8,09
2019	1.263	4,97	59	7,32	167	6,80	629	4,33	331	5,08	77	7,16
Total	25.390	100,00	806	100,00	2.455	100,00	14.538	100,00	6.515	100,00	1.076	100,00

Fonte: SIM – Brasil, 2021.

APÊNDICE B - Número e porcentagem dos óbitos por hepatite C crônica como causas múltiplas de morte segundo região de residência e ano de ocorrência. Brasil, 2000 a 2019.

Ano	Brasil		Norte		Nordeste		Sudeste		Sul		Centro-Oeste	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2000	64	0,83	2	0,88	5	0,63	30	0,71	27	1,22	0	0,00
2001	104	1,35	3	1,33	7	0,89	57	1,35	36	1,63	1	0,34
2002	181	2,34	3	1,33	13	1,65	127	3,02	33	1,50	5	1,71
2003	269	3,48	1	0,44	14	1,77	179	4,25	73	3,31	2	0,68
2004	285	3,69	2	0,88	20	2,53	163	3,87	97	4,40	3	1,03
2005	301	3,90	3	1,33	33	4,18	191	4,53	70	3,17	4	1,37
2006	231	2,99	4	1,77	26	3,30	125	2,97	71	3,22	5	1,71
2007	247	3,20	8	3,54	36	4,56	125	2,97	74	3,35	4	1,37
2008	313	4,05	1	0,44	26	3,30	165	3,92	108	4,90	13	4,45
2009	352	4,56	13	5,75	23	2,92	203	4,82	104	4,71	9	3,08
2010	388	5,02	8	3,54	38	4,82	226	5,37	102	4,62	14	4,79
2011	414	5,36	6	2,65	45	5,70	224	5,32	121	5,49	18	6,16
2012	532	6,89	17	7,52	61	7,73	282	6,70	151	6,84	21	7,19
2013	546	7,07	16	7,08	63	7,98	293	6,96	152	6,89	22	7,53
2014	584	7,56	18	7,96	49	6,21	328	7,79	161	7,30	28	9,59
2015	631	8,17	13	5,75	72	9,13	329	7,81	180	8,16	37	12,67
2016	552	7,15	28	12,39	56	7,10	283	6,72	158	7,16	27	9,25
2017	573	7,42	28	12,39	58	7,35	296	7,03	168	7,62	23	7,88
2018	602	7,79	24	10,62	69	8,75	310	7,36	163	7,39	36	12,33
2019	556	7,20	28	12,39	75	9,51	276	6,55	157	7,12	20	6,85
Total	7.725	100,00	226	100,00	789	100,00	4.212	100,00	2.206	100,00	292	100,00

Fonte: SIM – Brasil, 2021.

APÊNDICE C – Taxas brutas e padronizadas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica de morte segundo região de residência e ano e ocorrência. Brasil, 2000 a 2019 (por 100.000 habitantes).

Ano	Brasil		Norte		Nordeste		Sudeste		Sul		Centro-Oeste	
	Taxa bruta	Taxa padronizada	Taxa bruta	Taxa padronizada								
2000	0,18	0,23	0,14	0,26	0,03	0,05	0,16	0,19	0,59	0,67	0,03	0,04
2001	0,29	0,37	0,12	0,22	0,06	0,09	0,41	0,46	0,61	0,70	0,07	0,09
2002	0,40	0,49	0,06	0,10	0,08	0,11	0,66	0,73	0,63	0,70	0,04	0,05
2003	0,45	0,54	0,08	0,13	0,09	0,12	0,69	0,76	0,81	0,88	0,07	0,09
2004	0,55	0,66	0,14	0,23	0,17	0,22	0,84	0,91	0,87	0,93	0,16	0,21
2005	0,66	0,77	0,16	0,25	0,20	0,26	1,06	1,12	0,86	0,89	0,23	0,28
2006	0,60	0,69	0,16	0,24	0,25	0,32	0,78	0,81	1,14	1,16	0,36	0,44
2007	0,58	0,65	0,14	0,20	0,20	0,25	0,82	0,83	1,06	1,05	0,19	0,24
2008	0,67	0,73	0,13	0,19	0,19	0,23	0,97	0,96	1,18	1,14	0,35	0,42
2009	0,67	0,72	0,13	0,19	0,20	0,24	0,94	0,91	1,25	1,18	0,40	0,46
2010	0,75	0,78	0,22	0,33	0,21	0,25	1,09	1,03	1,32	1,22	0,30	0,34
2011	0,79	0,80	0,27	0,41	0,31	0,36	1,05	0,96	1,36	1,22	0,57	0,63
2012	0,85	0,85	0,31	0,44	0,34	0,39	1,07	0,96	1,63	1,43	0,59	0,64
2013	0,85	0,83	0,32	0,46	0,30	0,33	1,13	0,99	1,51	1,30	0,67	0,70
2014	0,89	0,85	0,42	0,57	0,32	0,35	1,17	1,00	1,59	1,32	0,67	0,70
2015	0,85	0,79	0,42	0,59	0,31	0,33	1,16	0,97	1,41	1,15	0,54	0,55
2016	0,88	0,80	0,47	0,63	0,34	0,35	1,12	0,91	1,64	1,30	0,57	0,56
2017	0,74	0,65	0,37	0,47	0,28	0,29	0,97	0,77	1,32	1,02	0,45	0,44
2018	0,67	0,58	0,44	0,54	0,29	0,29	0,81	0,63	1,20	0,91	0,54	0,51
2019	0,60	0,50	0,32	0,38	0,29	0,28	0,71	0,54	1,10	0,82	0,47	0,44

Fonte: SIM – Brasil, 2021.

APÊNDICE D - Taxas brutas e padronizadas de mortalidade por hepatite C crônica como causas múltiplas de morte segundo região de residência e ano de ocorrência. Brasil, 2000 a 2019. (por 100.00 habitantes).

Ano	Brasil		Norte		Nordeste		Sudeste		Sul		Centro-Oeste	
	Taxa bruta	Taxa padronizada	Taxa bruta	Taxa padronizada								
2000	0,22	0,27	0,16	0,29	0,04	0,06	0,20	0,24	0,70	0,80	0,03	0,04
2001	0,35	0,44	0,14	0,26	0,08	0,10	0,48	0,55	0,75	0,86	0,07	0,11
2002	0,50	0,62	0,08	0,14	0,11	0,14	0,83	0,92	0,75	0,84	0,08	0,11
2003	0,60	0,72	0,09	0,14	0,12	0,16	0,92	1,02	1,09	1,18	0,09	0,11
2004	0,71	0,84	0,15	0,25	0,21	0,28	1,05	1,14	1,23	1,31	0,18	0,24
2005	0,82	0,96	0,18	0,28	0,27	0,34	1,31	1,38	1,12	1,16	0,26	0,32
2006	0,73	0,83	0,19	0,28	0,30	0,38	0,94	0,97	1,40	1,42	0,40	0,49
2007	0,71	0,80	0,19	0,29	0,27	0,34	0,98	0,99	1,33	1,32	0,22	0,27
2008	0,83	0,91	0,13	0,19	0,24	0,29	1,18	1,16	1,57	1,52	0,44	0,54
2009	0,86	0,92	0,21	0,32	0,24	0,29	1,19	1,15	1,63	1,54	0,46	0,53
2010	0,94	0,99	0,27	0,41	0,28	0,33	1,36	1,28	1,68	1,55	0,40	0,45
2011	0,99	1,02	0,31	0,46	0,39	0,45	1,32	1,21	1,78	1,60	0,70	0,78
2012	1,12	1,11	0,41	0,58	0,45	0,51	1,41	1,26	2,16	1,89	0,73	0,80
2013	1,12	1,09	0,41	0,59	0,41	0,46	1,48	1,30	2,04	1,74	0,81	0,85
2014	1,18	1,12	0,52	0,72	0,41	0,45	1,55	1,32	2,15	1,78	0,85	0,90
2015	1,16	1,07	0,50	0,70	0,44	0,46	1,54	1,29	2,02	1,64	0,78	0,79
2016	1,15	1,04	0,63	0,84	0,43	0,45	1,45	1,17	2,18	1,72	0,74	0,73
2017	1,01	0,89	0,52	0,68	0,38	0,39	1,31	1,03	1,89	1,45	0,60	0,58
2018	0,96	0,82	0,57	0,70	0,41	0,40	1,17	0,90	1,74	1,31	0,76	0,72
2019	0,86	0,72	0,47	0,58	0,42	0,40	1,03	0,77	1,62	1,19	0,60	0,55

Fonte: SIM – Brasil, 2021.

APÊNDICE E - Taxas brutas e padronizadas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica de morte segundo região de residência, sexo e ano de ocorrência. Brasil, 2000 a 2019. (por 100.00 habitantes).

Ano	Brasil				Norte				Nordeste				Sudeste				Sul				Centro-Oeste			
	Taxa bruta		Taxa padronizada		Taxa bruta		Taxa padronizada																	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
2000	0,21	0,14	0,27	0,19	0,18	0,11	0,29	0,24	0,04	0,03	0,05	0,05	0,18	0,15	0,21	0,18	0,78	0,41	0,88	0,47	0,02	0,03	0,02	0,06
2001	0,33	0,26	0,41	0,32	0,17	0,06	0,31	0,13	0,09	0,04	0,12	0,05	0,44	0,37	0,51	0,42	0,67	0,56	0,76	0,65	0,12	0,02	0,16	0,03
2002	0,48	0,33	0,58	0,41	0,04	0,07	0,06	0,14	0,08	0,08	0,10	0,11	0,81	0,51	0,90	0,57	0,73	0,53	0,80	0,60	0,05	0,03	0,06	0,04
2003	0,53	0,37	0,64	0,45	0,10	0,07	0,16	0,10	0,11	0,07	0,14	0,09	0,83	0,55	0,91	0,61	0,92	0,70	0,99	0,77	0,09	0,05	0,12	0,07
2004	0,68	0,43	0,80	0,52	0,18	0,10	0,28	0,18	0,22	0,13	0,29	0,17	1,04	0,65	1,13	0,70	1,03	0,71	1,09	0,77	0,23	0,08	0,30	0,11
2005	0,78	0,54	0,90	0,64	0,25	0,07	0,37	0,13	0,24	0,17	0,31	0,22	1,28	0,86	1,35	0,91	0,92	0,80	0,95	0,84	0,32	0,14	0,38	0,19
2006	0,72	0,48	0,83	0,55	0,22	0,09	0,35	0,15	0,36	0,14	0,46	0,18	0,90	0,66	0,93	0,68	1,33	0,96	1,34	0,98	0,49	0,23	0,60	0,29
2007	0,74	0,43	0,82	0,49	0,20	0,07	0,32	0,10	0,26	0,15	0,33	0,18	1,06	0,60	1,08	0,60	1,27	0,86	1,25	0,86	0,24	0,15	0,27	0,20
2008	0,82	0,52	0,90	0,57	0,18	0,08	0,25	0,13	0,25	0,13	0,31	0,16	1,19	0,76	1,18	0,75	1,38	0,98	1,33	0,96	0,51	0,19	0,59	0,26
2009	0,82	0,53	0,88	0,57	0,20	0,06	0,29	0,10	0,26	0,14	0,31	0,17	1,12	0,77	1,09	0,74	1,51	1,00	1,44	0,94	0,60	0,20	0,66	0,26
2010	0,88	0,62	0,92	0,65	0,30	0,14	0,44	0,23	0,28	0,14	0,33	0,17	1,27	0,91	1,21	0,85	1,50	1,14	1,38	1,06	0,35	0,25	0,38	0,30
2011	0,93	0,64	0,95	0,66	0,37	0,17	0,53	0,29	0,40	0,21	0,47	0,24	1,20	0,90	1,11	0,82	1,60	1,11	1,45	1,00	0,73	0,41	0,79	0,48
2012	1,04	0,66	1,05	0,66	0,46	0,16	0,64	0,24	0,46	0,22	0,53	0,25	1,30	0,85	1,18	0,75	1,95	1,33	1,71	1,16	0,67	0,51	0,69	0,60
2013	1,04	0,66	1,02	0,64	0,39	0,24	0,56	0,36	0,43	0,17	0,48	0,19	1,37	0,90	1,22	0,78	1,69	1,34	1,46	1,14	0,98	0,36	1,01	0,40
2014	1,09	0,70	1,04	0,66	0,56	0,27	0,74	0,40	0,43	0,22	0,47	0,24	1,37	0,97	1,19	0,81	1,92	1,27	1,61	1,04	0,92	0,42	0,94	0,47
2015	1,00	0,70	0,94	0,64	0,49	0,36	0,64	0,55	0,36	0,26	0,39	0,27	1,35	0,97	1,15	0,79	1,71	1,11	1,41	0,89	0,65	0,43	0,65	0,45
2016	1,09	0,68	0,99	0,61	0,65	0,30	0,83	0,43	0,44	0,24	0,46	0,24	1,34	0,91	1,10	0,72	2,05	1,24	1,66	0,96	0,76	0,38	0,73	0,40
2017	0,88	0,60	0,78	0,52	0,48	0,25	0,61	0,34	0,36	0,21	0,37	0,21	1,11	0,82	0,90	0,64	1,61	1,03	1,25	0,79	0,56	0,35	0,54	0,35
2018	0,80	0,55	0,69	0,46	0,63	0,23	0,78	0,32	0,38	0,21	0,37	0,20	0,92	0,71	0,73	0,54	1,38	1,02	1,07	0,75	0,75	0,33	0,70	0,32
2019	0,76	0,44	0,65	0,36	0,41	0,22	0,49	0,28	0,39	0,20	0,37	0,18	0,88	0,55	0,68	0,41	1,46	0,75	1,11	0,54	0,59	0,35	0,54	0,34

Nota: F: sexo feminino; M: sexo masculino.

Fonte: SIM – Brasil, 2021.

APÊNDICE F - Taxas brutas e padronizadas de mortalidade por hepatite C crônica como causas múltiplas de morte segundo região de residência, sexo e ano de ocorrência. Brasil, 2000 a 2019 (por 100.000 habitantes).

Ano	Brasil				Norte				Nordeste				Sudeste				Sul				Centro-Oeste			
	Taxa bruta		Taxa padronizada		Taxa bruta		Taxa padronizada																	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
2000	0,26	0,17	0,33	0,22	0,19	0,12	0,31	0,27	0,05	0,04	0,08	0,05	0,23	0,18	0,27	0,21	0,89	0,51	1,01	0,60	0,02	0,03	0,02	0,06
2001	0,41	0,30	0,51	0,38	0,20	0,08	0,36	0,17	0,12	0,04	0,16	0,05	0,54	0,43	0,62	0,49	0,84	0,66	0,95	0,77	0,12	0,03	0,16	0,06
2002	0,61	0,39	0,75	0,49	0,07	0,09	0,12	0,16	0,12	0,09	0,16	0,13	1,04	0,61	1,17	0,69	0,86	0,65	0,95	0,74	0,10	0,06	0,12	0,10
2003	0,73	0,46	0,88	0,57	0,11	0,07	0,19	0,10	0,15	0,09	0,20	0,12	1,14	0,71	1,26	0,78	1,30	0,88	1,41	0,97	0,13	0,05	0,16	0,07
2004	0,92	0,50	1,09	0,60	0,20	0,10	0,31	0,18	0,26	0,16	0,35	0,21	1,37	0,75	1,48	0,81	1,62	0,85	1,72	0,92	0,26	0,09	0,34	0,14
2005	1,00	0,65	1,16	0,77	0,28	0,08	0,41	0,15	0,31	0,22	0,40	0,28	1,62	1,01	1,71	1,07	1,26	0,98	1,30	1,03	0,38	0,14	0,46	0,19
2006	0,91	0,55	1,03	0,63	0,26	0,11	0,41	0,16	0,44	0,16	0,57	0,20	1,13	0,75	1,17	0,77	1,71	1,10	1,73	1,12	0,54	0,26	0,66	0,33
2007	0,92	0,51	1,03	0,57	0,29	0,08	0,46	0,12	0,36	0,18	0,46	0,22	1,29	0,68	1,31	0,69	1,62	1,05	1,60	1,05	0,29	0,15	0,34	0,20
2008	1,05	0,62	1,15	0,68	0,19	0,08	0,26	0,13	0,33	0,14	0,42	0,17	1,49	0,87	1,48	0,86	1,91	1,24	1,84	1,21	0,59	0,29	0,69	0,39
2009	1,07	0,64	1,15	0,69	0,31	0,12	0,46	0,18	0,30	0,18	0,37	0,21	1,47	0,92	1,43	0,89	2,04	1,22	1,93	1,16	0,70	0,23	0,77	0,30
2010	1,17	0,72	1,23	0,76	0,38	0,16	0,55	0,27	0,38	0,18	0,46	0,21	1,67	1,06	1,59	0,99	2,06	1,32	1,90	1,22	0,52	0,28	0,58	0,34
2011	1,22	0,78	1,25	0,80	0,43	0,19	0,62	0,31	0,52	0,26	0,61	0,30	1,56	1,08	1,45	0,99	2,20	1,38	1,99	1,23	0,90	0,49	0,98	0,59
2012	1,42	0,82	1,42	0,82	0,59	0,23	0,81	0,36	0,61	0,29	0,70	0,33	1,81	1,02	1,64	0,90	2,60	1,73	2,28	1,52	0,88	0,58	0,93	0,67
2013	1,44	0,81	1,41	0,79	0,53	0,29	0,75	0,43	0,60	0,23	0,67	0,25	1,89	1,08	1,68	0,93	2,41	1,68	2,08	1,42	1,23	0,40	1,28	0,45
2014	1,49	0,88	1,43	0,83	0,69	0,35	0,92	0,53	0,57	0,26	0,62	0,28	1,90	1,21	1,65	1,01	2,72	1,59	2,27	1,31	1,20	0,51	1,24	0,57
2015	1,46	0,87	1,36	0,80	0,59	0,41	0,79	0,62	0,55	0,33	0,59	0,34	1,92	1,17	1,63	0,96	2,59	1,46	2,13	1,17	1,04	0,52	1,05	0,55
2016	1,46	0,85	1,33	0,76	0,90	0,36	1,18	0,51	0,56	0,31	0,59	0,32	1,80	1,11	1,48	0,88	2,79	1,58	2,24	1,22	1,01	0,47	0,99	0,49
2017	1,26	0,77	1,12	0,67	0,67	0,37	0,85	0,52	0,51	0,26	0,52	0,26	1,60	1,02	1,28	0,79	2,33	1,45	1,82	1,10	0,76	0,44	0,74	0,44
2018	1,20	0,72	1,04	0,61	0,85	0,28	1,05	0,37	0,54	0,28	0,54	0,27	1,43	0,92	1,12	0,69	2,12	1,38	1,61	1,02	1,06	0,47	0,99	0,46
2019	1,14	0,59	0,97	0,49	0,58	0,35	0,70	0,46	0,56	0,28	0,54	0,26	1,34	0,73	1,02	0,53	2,24	1,03	1,67	0,74	0,78	0,41	0,71	0,40

Nota: F: sexo feminino; M: sexo masculino.

Fonte: SIM – Brasil, 2021.

APÊNDICE G - Taxas brutas e padronizadas de mortalidade por hepatite C crônica como causa básica de morte, segundo UF de residência e quinquênio de ocorrência, Brasil, 2000 a 2019 (por 100.000 habitantes).

UF	2000 - 2004		2005 - 2009		2010 - 2014		2015 - 2019	
	Taxa bruta	Taxa padronizada						
Acre	0,36	0,54	0,52	0,82	0,73	1,10	0,48	0,69
Alagoas	0,05	0,08	0,07	0,10	0,16	0,21	0,23	0,26
Amapá	0,04	0,03	0,09	0,19	0,31	0,58	0,23	0,38
Amazonas	0,16	0,31	0,28	0,48	0,52	0,86	0,53	0,77
Bahia	0,03	0,05	0,10	0,12	0,33	0,36	0,38	0,37
Ceará	0,03	0,03	0,11	0,13	0,17	0,19	0,15	0,15
Distrito Federal	0,19	0,31	0,55	0,77	0,56	0,66	0,46	0,48
Espírito Santo	0,15	0,19	0,41	0,46	0,64	0,64	0,47	0,41
Goiás	0,05	0,05	0,36	0,42	0,57	0,60	0,57	0,53
Maranhão	0,03	0,04	0,12	0,17	0,18	0,24	0,19	0,23
Mato Grosso	0,08	0,13	0,16	0,20	0,32	0,36	0,29	0,28
Mato Grosso do Sul	0,01	0,01	0,10	0,12	0,85	0,89	0,72	0,67
Minas Gerais	0,11	0,12	0,18	0,19	0,38	0,35	0,36	0,29
Pará	0,10	0,17	0,07	0,10	0,17	0,24	0,35	0,44
Paraíba	0,08	0,10	0,20	0,24	0,22	0,24	0,19	0,18
Paraná	0,41	0,47	0,58	0,61	0,81	0,75	0,64	0,53
Pernambuco	0,29	0,37	0,65	0,78	0,58	0,64	0,48	0,47
Piauí	0,04	0,06	0,12	0,15	0,10	0,11	0,25	0,25
Rio de Janeiro	0,58	0,60	1,11	1,04	1,31	1,09	1,11	0,81
Rio Grande do Norte	0,17	0,22	0,24	0,28	0,34	0,36	0,31	0,30
Rio Grande do Sul	1,34	1,35	2,06	1,86	2,70	2,16	2,54	1,81
Rondônia	0,08	0,12	0,09	0,14	0,43	0,51	0,68	0,72
Roraima	0,05	0,18	0,14	0,22	0,33	0,56	0,38	0,54
Santa Catarina	0,05	0,06	0,27	0,28	0,55	0,51	0,49	0,40
São Paulo	0,80	0,91	1,24	1,26	1,40	1,27	1,22	0,98
Sergipe	0,08	0,13	0,07	0,09	0,24	0,30	0,30	0,32
Tocantins	0,00	0,00	0,07	0,09	0,14	0,17	0,10	0,11

Fonte: SIM – Brasil, 2021.

APÊNDICE H - Taxas brutas e padronizadas de mortalidade por hepatite C crônica como causas múltiplas de morte, segundo UF de residência e quinquênio de ocorrência, Brasil, 2000 a 2019 (por 100.000 habitantes).

UF	2000 - 2004		2005 - 2009		2010 - 2014		2015 - 2019	
	Taxa bruta	Taxa padronizada						
Acre	0,39	0,60	0,61	0,97	0,92	1,37	0,72	1,02
Alagoas	0,06	0,09	0,10	0,13	0,24	0,31	0,34	0,38
Amapá	0,11	0,23	0,25	0,49	0,36	0,68	0,40	0,67
Amazonas	0,19	0,37	0,37	0,62	0,67	1,12	0,65	0,96
Bahia	0,05	0,07	0,13	0,16	0,44	0,49	0,54	0,52
Ceará	0,03	0,04	0,14	0,17	0,21	0,23	0,21	0,21
Distrito Federal	0,26	0,42	0,68	0,93	0,81	0,96	0,73	0,77
Espírito Santo	0,21	0,26	0,50	0,56	0,81	0,81	0,64	0,55
Goiás	0,05	0,06	0,41	0,48	0,67	0,70	0,73	0,69
Maranhão	0,04	0,07	0,13	0,18	0,23	0,31	0,26	0,32
Mato Grosso	0,08	0,13	0,19	0,23	0,43	0,48	0,40	0,39
Mato Grosso do Sul	0,03	0,03	0,12	0,14	1,01	1,06	0,91	0,85
Minas Gerais	0,13	0,14	0,23	0,23	0,49	0,45	0,51	0,41
Pará	0,11	0,19	0,09	0,13	0,21	0,30	0,47	0,60
Paraíba	0,09	0,11	0,24	0,28	0,26	0,29	0,22	0,22
Paraná	0,46	0,54	0,69	0,73	0,98	0,91	0,87	0,71
Pernambuco	0,37	0,47	0,83	1,01	0,80	0,88	0,67	0,66
Piauí	0,04	0,06	0,13	0,16	0,11	0,13	0,34	0,34
Rio de Janeiro	0,71	0,73	1,31	1,23	1,67	1,39	1,46	1,06
Rio Grande do Norte	0,19	0,25	0,30	0,36	0,41	0,45	0,41	0,40
Rio Grande do Sul	1,78	1,80	2,72	2,45	3,66	2,93	3,59	2,55
Rondônia	0,08	0,12	0,10	0,16	0,53	0,63	0,94	1,01
Roraima	0,05	0,18	0,14	0,22	0,54	0,96	0,42	0,60
Santa Catarina	0,06	0,08	0,32	0,34	0,72	0,67	0,78	0,64
São Paulo	1,02	1,16	1,52	1,56	1,82	1,66	1,66	1,33
Sergipe	0,12	0,17	0,09	0,12	0,28	0,34	0,36	0,39
Tocantins	0,00	0,00	0,07	0,09	0,15	0,19	0,14	0,15

Fonte: SIM – Brasil, 2021.