

<http://www.rsp.fsp.usp.br/>Revista de  
Saúde Pública

## Uso do *Coding Causes of Death in HIV* na classificação de óbitos no Nordeste do Brasil

Diana Neves Alves<sup>I</sup>, Cristiane Campello Bresani-Salvi<sup>I</sup>, Joanna d'Arc Lyra Batista<sup>II</sup>, Ricardo Arraes de Alencar Ximenes<sup>III,IV</sup>, Demócrito de Barros Miranda-Filho<sup>IV</sup>, Heloísa Ramos Lacerda de Melo<sup>V</sup>, Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque<sup>VI</sup>

<sup>I</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães. Fundação Oswaldo Cruz. Recife, PE, Brasil

<sup>II</sup> Universidade Federal da Fronteira Sul. Chapecó, SC, Brasil

<sup>III</sup> Departamento de Medicina Tropical. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE, Brasil

<sup>IV</sup> Faculdade de Ciências Médicas. Universidade de Pernambuco. Recife, PE, Brasil

<sup>V</sup> Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE, Brasil

<sup>VI</sup> Departamento de Saúde Coletiva. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães. Fundação Oswaldo Cruz. Recife, PE, Brasil

### RESUMO

**OBJETIVO:** Descrever o processo de codificação das causas de morte em pessoas vivendo com HIV/Aids, e classificar os óbitos como relacionados ou não relacionados à imunodeficiência aplicando o sistema *Coding Causes of Death in HIV (CoDe)*.

**MÉTODOS:** Estudo transversal, que codifica e classifica as causas dos óbitos ocorridos em uma coorte de 2.372 pessoas vivendo com HIV/Aids acompanhadas entre 2007 e 2012 em dois serviços de atendimento especializado em HIV em Pernambuco. As causas de óbito já codificadas a partir da Classificação Internacional de Doenças foram recodificadas e classificadas como óbitos relacionados e não relacionados à imunodeficiência pelo sistema *CoDe*. Foram calculadas as frequências dos códigos *CoDe* das causas do óbito em cada categoria de classificação.

**RESULTADOS:** Ocorreram 315 (13%) óbitos no período do estudo; 93 (30%) tinham como causa uma doença definidora de Aids da lista do *Centers for Disease Control and Prevention*. No total 232 óbitos (74%) foram relacionados à imunodeficiência após aplicar o *CoDe*. As infecções foram as causas mais comuns, tanto nos óbitos relacionados (76%) como não relacionados (47%) à imunodeficiência, seguindo-se de malignidades (5%) no primeiro grupo e de causas externas (16%), malignidades (12%) e doenças cardiovasculares (11%) no segundo. A tuberculose compreendeu 70% das infecções definidoras de imunodeficiência.

**CONCLUSÕES:** Infecções oportunistas e doenças do envelhecimento foram as causas mais frequentes de óbito, imprimindo carga múltipla de doenças aos serviços de saúde. O sistema *CoDe* aumenta a probabilidade de classificar os óbitos com maior precisão em pessoas vivendo com HIV/Aids.

**DESCRITORES:** Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, mortalidade. Causas de Morte. Infecções Oportunistas Relacionadas com a Aids, mortalidade.

#### Correspondência:

Diana Neves Alves  
Centro de Pesquisas Aggeu  
Magalhães – Fiocruz  
Av. Professor Moraes Rego, s/n  
Cidade Universitária  
50740-465 Recife, PE, Brasil  
E-mail: enf.diana.n@gmail.com

**Recebido:** 11 jul 2016

**Aprovado:** 18 out 2016

**Como citar:** Alves DN, Bresani-Salvi CC, Batista JDL, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, Melo HRL, et al. Uso do *Coding Causes of Death in HIV* na classificação de óbitos no Nordeste do Brasil. Rev Saude Publica. 2017;51:88.

**Copyright:** Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados.



## INTRODUÇÃO

A pandemia da Aids entre as décadas de 1970 e 1980 foi marcada pela emergência de doenças infecto-parasitárias oportunistas, anteriormente consideradas raras, assim como, pelo surgimento de novas doenças específicas da infecção pelo HIV e de seu tratamento<sup>6</sup>. A partir da década de 1990, após o advento da terapia antirretroviral combinada (TARV), ocorreu progressiva redução da mortalidade, diversificação das causas de óbito e aumento na frequência dos óbitos não relacionados à imunodeficiência<sup>18,19</sup>. No Brasil, essas mudanças iniciaram-se a partir de 1996<sup>1,18</sup>, quando a TARV foi introduzida no Sistema Único de Saúde (SUS). Contudo, as taxas de mortalidade entre pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) ainda são superiores às taxas da população geral, e as doenças relacionadas à imunodeficiência, lideradas pela tuberculose, continuam contribuindo com parcelas expressivas dos óbitos nos países desenvolvidos<sup>9,10</sup> e em desenvolvimento<sup>8,13</sup>.

A monitorização das causas de óbito relacionadas ou não à imunodeficiência é importante para que intervenções direcionadas aumentem a sobrevida de PVHA. Todavia, a heterogeneidade de métodos de codificação e classificação dificulta a compilação e a comparabilidade de estudos<sup>15</sup>. O sistema da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) da Organização Mundial da Saúde é amplamente utilizado, porém, não abrange algumas doenças definidoras de Aids e efeitos adversos da TARV<sup>1,10</sup>. Com essa preocupação, um consenso de especialistas lançou em 2004 o *Coding Causes of Death in HIV Protocol (CoDe)*<sup>4</sup>, um sistema internacional padronizado de codificação e classificação de óbitos. O *CoDe* compreende dois processos, o primeiro utiliza o *Case Report Form* para coletar dados sociodemográficos e clínicos do caso, e o segundo consiste em uma revisão pareada para determinar a sequência de eventos que levou à morte e classificar como óbito relacionado ou não à imunodeficiência, através do *Review Form*<sup>4</sup>.

Hernando et al.<sup>9</sup> aplicaram algoritmos baseados no *CoDe* e na CID-10. Esses autores relacionaram 53% dos óbitos à imunodeficiência em sua amostra ao utilizar o sistema *CoDe*; enquanto pela CID-10 o percentual seria 70%, uma vez que causas mal definidas, hepatites e infecções, particularmente pneumonias, são atribuídas ao HIV/Aids em óbitos de PVHA. Embora essas diferenças possam gerar vieses e erros de classificação, as ferramentas do *CoDe* não têm sido sistematicamente aplicadas na prática de pesquisa. Dois estudos utilizaram a metodologia *CoDe* para classificar os óbitos em PVHA no Sudeste do Brasil, ambos relatando tendência temporal de redução da mortalidade por causas relacionadas à Aids<sup>1,8</sup>.

Nós não encontramos publicações sobre a classificação e o perfil dos óbitos em PVHA no Nordeste do Brasil. No entanto, acreditamos que as infecções-Aids sejam causas expressivas de morte na nossa região, onde há baixa cobertura da TARV e índices endêmicos de tuberculose. Sendo assim, este estudo teve por objetivo descrever as causas de óbito entre pessoas vivendo com HIV/Aids em uma capital nordestina e classificá-las quanto a sua relação com imunodeficiência do HIV por meio do método *Coding Causes of Death in HIV Protocol*.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, que descreve e classifica as causas dos óbitos ocorridos em uma coorte de PVHA acompanhadas em dois serviços de atendimento especializado em HIV (SAE) do SUS da cidade do Recife, PE, responsáveis pelo atendimento de cerca de 70% das PVHA no estado à época do recrutamento. A população de estudo foi composta por uma coorte de 2.372 pacientes recrutados entre julho de 2007 e junho de 2010. Os participantes eram elegíveis caso tivessem sorologia para HIV reagentes e fossem pacientes dos SAE e tivessem mais de 17 anos. Não foram estabelecidos critérios de exclusão.

A informação sobre a causa básica, intermediária e contribuinte do óbito foi obtida a partir das informações constantes nas declarações de óbito registradas no Sistema de Informação de Mortalidade de Pernambuco (SIM-PE). A monitorização e identificação dos óbitos da

coorte no SIM foram feitas até dezembro de 2012, utilizando o *linkage* probabilístico através do programa RecLink III<sup>2</sup>. Um banco de dados foi elaborado com os óbitos da coorte e cada caso foi codificado e classificado como relacionado ou não relacionado à imunodeficiência, de acordo com o *CoDe Protocol*<sup>4</sup>.

O uso científico dos instrumentos do *CoDe* dispensa permissão ou pagamento de taxas. A produção de publicações com a metodologia *CoDe* é encorajada pela coordenação do Projeto *CoDe*, que solicita apenas que seja informado o seu uso na sessão de métodos, referenciando o *website*<sup>a</sup>. Como parte do presente estudo, os instrumentos do *CoDe* foram traduzidos por especialistas e suas respectivas instruções de preenchimento para a língua portuguesa, sendo disponibilizados para uso livre nos materiais suplementares: *Case Report Form* (Formulário para Relato de Caso de Óbito em HIV – ReCoDe) e *Review Form* (Formulário para Revisão e Codificação do Óbito em HIV – RevCoDe).

O presente estudo foi baseado em um banco de dados secundários contendo as causas do óbito registradas com códigos da CID-10, conforme foram capturadas no SIM-PE. Portanto, não aplicamos a etapa do *Case Report Form*, mas o traduzimos (ReCoDe) e o testamos em dois casos novos de óbito do HCP, com base em seus prontuários médicos e declaração de óbito. Tendo em vista o problema da subnotificação nos sistemas de informação em saúde e a epidemia de tuberculose na nossa região, adaptamos o ReCoDe com a inclusão de campos para coleta de dados sobre as causas de óbito constantes na declaração de óbito e no SIM (seção 5, Quadro 1) e sobre tratamento para tuberculose (seção 7, Quadro 2). Essas adaptações não descaracterizaram o conteúdo dos instrumentos originais, e foram devidamente informadas em adendos nas versões traduzidas (vide materiais suplementares)<sup>b</sup>.

Portanto, realizamos apenas a etapa do RevCoDe segundo julgamento clínico das causas imediata, intermediárias, contribuintes e básica constantes no banco de dados do estudo, sendo então atribuído para cada caso um código dentre as 30 categorias do sistema *CoDe*. O óbito foi codificado com *CoDe* 01 (Aids-doença ativa no momento) se uma causa intermediária, contribuinte ou básica foi uma infecção (*CoDe* 01.1) ou câncer (*CoDe* 01.2) constante na lista de doenças definidoras de Aids do *CoDe*. Outras infecções bacterianas que não se enquadraram no *CoDe* 01.1 foram codificadas como outras infecções bacterianas (*CoDe* 02.1) ou outras infecções bacterianas com sepse (*CoDe* 02.1.1), se houvesse alguma causa da CID-10 referindo-se a sepse. Óbitos descritos como devido à sepse ou septicemia, mas sem menção a condições definidoras de Aids ou infecções bacterianas não foram enquadrados no *CoDe* 01.1 ou 02.1.1, sendo codificados como outras infecções com sepse (*CoDe* 02.2.1).

Óbitos atribuídos à insuficiência hepática, cirrose ou neoplasia de fígado na causa básica foram classificados como hepatite viral crônica (*CoDe* 03) se houvesse menção às hepatites B ou C crônicas nas causas intermediárias. Caso contrário, os óbitos foram codificados como insuficiência hepática (*CoDe* 14). Óbitos descritos como devido à neoplasia e que não se enquadraram no *CoDe* 01.2 (câncer Aids) ou no grupo do *CoDe* 03 (hepatites virais crônicas) foram classificados como outros cânceres (*CoDe* 04).

O óbito foi codificado como *CoDe* 08 (doença cardíaca isquêmica), se a causa básica, intermediária ou contribuinte pertenceu ao grupo das doenças isquêmicas do coração do CID-10 (I20 a I25), ou se a causa básica foi uma doença cardíaca inespecífica, mas uma das causas intermediárias pertenceu a esse grupo da CID-10.

Óbitos com CID-10 de causas externas na causa básica foram classificados como acidente ou outra morte violenta (*CoDe* 16), porém quando houve menção a suicídio atribuiu-se o *CoDe* 17. Quando de acordo com CID-10 a causa foi doença pelo HIV não especificada, sem menção de outros diagnósticos, atribuímos o *CoDe* 91 (causas inclassificáveis). Óbitos descritos como devido a uma parada cardíaca ou insuficiência respiratória sem outras informações, ou aqueles com informações insuficientes para chegar a um consenso foram codificados como devido à causa desconhecida (*CoDe* 92).

<sup>a</sup> Centre of Excellence for Health, Immunity and Infections, Department of Infectious Diseases. CoDe documents. Copenhagen: CHIP [citado 15 jul 2017]. Disponível em: <http://www.chip.dk/Tools-Standards/CoDe/Documents>

<sup>b</sup> Materiais suplementares disponíveis em: <https://goo.gl/jf98w8>

Os óbitos por causas externas foram considerados definitivamente não relacionados à imunodeficiência, enquanto os casos que tinham uma condição definidora de Aids da lista do *CoDe* (lista modificada do *Centers for Disease Control and Prevention*)<sup>3</sup> ou linfoma de Hodgkin como causa básica, intermediária ou contribuinte foram classificados como definitivamente relacionados à imunodeficiência. Os demais casos foram todos considerados como mortes não súbitas e assim classificados como relacionados ou não à imunodeficiência a depender da contagem de linfócitos CD4 < ou ≥ 200 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente. Para esse fim, foi avaliada a contagem de linfócitos CD4 mais próxima da morte no ano que antecedeu o óbito. Os 10 casos que não possuíam informação sobre contagem de CD4 e os 47 casos cujo último resultado de CD4 datava mais de 365 dias antes da morte foram classificados apenas por meio de julgamento clínico das causas de óbito.

Dois revisores independentes (CCB e JDLB) preencheram os campos da causa intermediária, das quatro causas contribuintes e da causa básica do formulário RevCoDe, respectivamente, com a causa imediata, as duas causas intermediárias e duas causas contribuintes, e com a causa básica constante no SIM; e posteriormente procederam ao processo da classificação do óbito como relacionado e não relacionado à imunodeficiência caso a caso. As discordâncias entre os dois revisores (nove casos) foram encaminhadas a um terceiro (MFPMA) para a classificação final. Utilizando o programa Microsoft® Excel 2010, foram calculadas as frequências dos códigos *CoDe* das causas do óbito em cada categoria de classificação: relacionados e não relacionados à imunodeficiência.

Todos os participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para inclusão na coorte. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE 254/05).

## RESULTADOS

A população estudada incluiu 315 (13,3%) óbitos ocorridos em uma coorte de 2.372 PVHA. Foram classificados como relacionados à imunodeficiência 232 óbitos (73,6%), 93 dos quais (29,5%), com base na identificação de pelo menos uma doença definidora de Aids entre as causas básicas, intermediárias ou contribuintes registradas no SIM, e 139 conforme o algoritmo *CoDe*. No grupo de óbitos por imunodeficiência 40% dos pacientes possuíam idade ≥ 40 anos, enquanto entre os óbitos não relacionados à imunodeficiência esse percentual foi de 70%. Os pacientes do sexo masculino representaram 70% da população. Em ambos os grupos, aproximadamente a metade dos pacientes tinha renda mensal inferior a um salário mínimo, os não alfabetizados foram 80%, desempregados 80% e fumantes ou ex-fumantes 60%. Quanto ao uso de drogas, 30% dos pacientes consumiram álcool e 30% tinham histórico de uso de droga ilícita.

No grupo dos óbitos relacionados à imunodeficiência (Tabela 1), os cânceres Aids representaram 5,2% dos eventos; causas inclassificáveis ou desconhecidas (*CoDe* 91 e 92) corresponderam a 7,4%; e infecções Aids (31,5%) e não-Aids (44,4%) foram as causas mais frequentes. Códigos da CID-10 relacionados à tuberculose contribuíram com 68,5% dos óbitos por infecção Aids. As doenças infecciosas também foram as causas mais frequentes entre os 83 óbitos classificados como não relacionados à imunodeficiência (47%), seguidas de acidente ou outra morte violenta (15,7%), exceto suicídio. Os cânceres não-Aids corresponderam a 12%; as doenças cardiovasculares, a 10,8%; e as causas inclassificáveis ou desconhecidas, a 6% dos óbitos não relacionados à imunodeficiência, conforme a Tabela 2.

Códigos da CID-10 que se referem à infecção pelo HIV (B20 a B24) estavam registrados na causa básica de 251 óbitos (80%), 30 dos quais não foram relacionados à imunodeficiência após aplicarmos o algoritmo *CoDe*. Em 41 casos (13%) não havia registro de infecção pelo HIV em nenhuma causa de óbito do SIM (imediata, intermediárias, contribuintes e básica). Contudo, 11 desses casos foram relacionados à imunodeficiência após aplicado o algoritmo *CoDe*.

**Tabela 1.** Frequências das causas de óbito de acordo com o sistema *Coding Causes of Death in HIV Protocol* entre 232 óbitos relacionados à imunodeficiência de pessoas vivendo com HIV/Aids. Recife, PE, 2007–2012.

Causas de óbito CoDe	Causas básica de óbito CID-10	n	%
01 Aids (doença ativa em curso)	B22.0; B22.2; B22.7	8	3,4
01.1 Infecção-Aids	A41.9; B20; B20.0; B20.1; B20.2; B20.5; B20.6; B20.7; B20.8; B22.7	73	31,5
01.2 Câncer-Aids	B20.8; B21.0; B21.2; B22.7; C53.9; C85.9	12	5,2
02 Infecção (exceto 01.1)	-	-	-
02.1 Bacteriana	B20.1	1	0,4
02.1.1 Bacteriana com sepse	A41.9; B20.1; B20.7; B22.7; J18.2	43	18,5
02.2 Outras	B24	1	0,4
02.2.1 Outras com sepse	-	-	-
02.3 Etiologia desconhecida	A09; B20.7; B20.8; B20.9; B22.7	36	15,5
02.3.1 Desconhecida com sepse	B20.7; B22.7	22	9,5
03 Hepatite viral crônica (progressão de/complicação para)	-	-	-
03.1 HCV	-	-	-
03.1.1 HCV com cirrose	-	-	-
03.1.2 HCV com insuficiência hepática	B22.7	1	0,4
03.2 HBV	-	-	-
03.2.1 HBV com cirrose	-	-	-
03.2.2 HBV com insuficiência hepática	-	-	-
04 Câncer (exceto 01.2, 03, 03.1, 03.2)	B21.7; B21.8; B22.7; C21.1; C34.9; C80	7	3,0
05 Diabetes mellitus (complicação)	-	-	-
06 Pancreatite	-	-	-
07 Acidose láctica	-	-	-
08 IAM ou outras doenças isquêmicas do coração	-	-	-
08.1 IAM definitivo (Dundee 1)	-	-	-
08.2 IAM possível (Dundee 2/9)	-	-	-
08.3 Outras doenças isquêmicas do coração	-	-	-
09 AVC	-	-	-
10 Hemorragia gastrointestinal	K92.0	1	0,4
11 Hipertensão pulmonar primária	-	-	-
12 Embolia pulmonar	-	-	-
13 Doença pulmonar obstrutiva crônica	-	-	-
14 Insuficiência hepática (exceto 03, 03.1, 03.2)	-	-	-
15 Insuficiência renal	B24	2	0,9
16 Acidente ou outra morte violenta (não suicídio)	-	-	-
17 Suicídio	-	-	-
18 Eutanásia	-	-	-
19. Abuso de substâncias (ativo)			
19.1 Abuso crônico de álcool	K70.3	1	0,4
19.2 Uso crônico de droga intravenosa	-	-	-
19.3 Intoxicação aguda	-	-	-
Classificação geral quando a causa do óbito não pôde ser especificamente classificada			
20 Outras causas hematológicas	B22.7	1	0,4
21 Outras causas endócrinas	-	-	-
22 Outras causas psiquiátricas	-	-	-
23 Outras causas do SNC	-	-	-
24 Outras causas cardiovasculares	I50.0; I51.4; I51.7; I67.8	4	1,7
25 Outras causas respiratórias	-	-	-
26 Outras causas do sistema digestivo	K83.0	1	0,4
27 Outras causas dermatológicas ou motoras	-	-	-
28 Outras causas urogenitais	N12	1	0,4
29 Complicações obstétricas	-	-	-
30 Doenças congênitas	-	-	-
Causas de óbito inclassificáveis			
90 Outras causas	-	-	-
91 Causas inclassificáveis	B22.7; B23.8; B24	15	6,5
92 Causas desconhecidas	R98; Y34.9	2	0,9
Total	-	232	100

CoDe: *Coding Causes of Death in HIV Protocol*; PVHA: Pessoas vivendo com HIV/aids; CID-10: Décima Classificação Internacional de Doenças; HCV: Hepatite C Vírus; HBV: Hepatite B Vírus; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; AVC: Acidente Vascular Cerebral; SNC: Sistema Nervoso Central

**Tabela 2.** Frequências das causas de óbito de acordo com o sistema *Coding Causes of Death in HIV Protocol* entre 83 óbitos não relacionados à imunodeficiência em pessoas vivendo com HIV/Aids. Recife, PE, 2007–2012.

Causa de óbito CoDe	Causa básica do óbito CID-10	n	%
01 Aids (doença ativa em curso)	-	-	-
01.1 Infecção-Aids	-	-	-
01.2 Câncer-Aids	-	-	-
02 Infecção (exceto 01.1)	-	-	-
02.1 Bacteriana	M60.0	1	1,2
02.1.1 Bacteriana com sepse	B20.1; B20.7; G00.9; K65.0; K81.9	20	24,1
02.2 Outras	A91; B20.3	2	2,4
02.2.1 Outras com sepse	-	-	-
02.3 Etiologia desconhecida	B20.7; B20.8	12	14,5
02.3.1 Desconhecida com sepse	B20.7; J98.8	4	4,8
03 Hepatite viral crônica (progressão de/complicação para)	-	-	-
03.1 HCV	-	-	-
03.1.1 HCV com cirrose	-	-	-
03.1.2 HCV com insuficiência hepática	-	-	-
03.2 HBV	-	-	-
03.2.1 HBV com cirrose	-	-	-
03.2.2 HBV com insuficiência hepática	-	-	-
04 Câncer (exceto 01.2, 03, 03.1, 03.2)	B21.3; B21.8; C02.9; C21.1; C23; C34.9; C49.9; C50.9; C56	10	12,0
05 Diabetes mellitus (complicação)	E14.9	1	1,2
06 Pancreatite	-	-	-
07 Acidose láctica	-	-	-
08 IAM ou outras doenças isquêmicas do coração	I21.9	4	4,8
08.1 IAM definitivo (Dundee 1)	-	-	-
08.2 IAM possível (Dundee 2/9)	-	-	-
08.3 Outras doenças isquêmicas do coração	-	-	-
09 AVC	-	-	-
10 Hemorragia gastrointestinal	-	-	-
11 Hipertensão pulmonar primária	-	-	-
12 Embolia pulmonar	-	-	-
13 Doença pulmonar obstrutiva crônica	-	-	-
14 Insuficiência hepática (exceto 03, 03.1, 03.2)	K72.9; K76.9	2	2,4
15 Insuficiência renal	I12.0	1	1,2
16 Acidente ou outra morte violenta (não suicídio)	V09.3; X95.4; X95.9; X99.9; Y00.4; Y20.0; Y34.9	13	15,7
17 Suicídio	-	-	-
18 Eutanásia	-	-	-
19. Abuso de substâncias (ativo)	K70.1	1	1,2
19.1 Abuso crônico de álcool	-	-	-
19.2 Uso crônico de droga intravenosa	-	-	-
19.3 Intoxicação aguda	-	-	-
Classificação geral quando a causa do óbito não pôde ser especificamente classificada			
20 Outras causas hematológicas	-	-	-
21 Outras causas endócrinas	-	-	-
22 Outras causas psiquiátricas	-	-	-
23 Outras causas do SNC	B24	1	1,2
24 Outras causas cardiovasculares	B24; I11.9; I42.0; I50.0	5	6,0
25 Outras causas respiratórias	-	-	-
26 Outras causas do sistema digestivo	K29.1	1	1,2
27 Outras causas dermatológicas ou motoras	-	-	-
28 Outras causas urogenitais	-	-	-
29 Complicações obstétricas	-	-	-
30 Doenças congênitas	-	-	-
Causas de óbito inclassificáveis			
90 Outras causas	-	-	-
91 Causas inclassificáveis	B22.7; B24	3	3,6
92 Causa desconhecida	R98; Y34.0	2	2,4
Total	-	83	100

CoDe: *Coding Causes of Death in HIV Protocol*; PVHA: Pessoas Vivendo com HIV/Aids; CID-10: Décima Classificação Internacional de Doenças; HCV: Hepatite C Vírus; HBV: Hepatite B Vírus; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio; AVC: Acidente Vascular Cerebral; SNC: Sistema Nervoso Central

## DISCUSSÃO

Conseguimos classificar todos os 315 óbitos como relacionados ou não à imunodeficiência de PVHA, utilizando o algoritmo do *CoDe*<sup>4</sup>, apresentado aqui, traduzido para o português pela primeira vez. Vinte e dois óbitos receberam código *CoDe* de causa desconhecida ou inclassificável, refletindo informação insuficiente sobre a *causa mortis*. Menos da metade dos óbitos relacionados à imunodeficiência tinha uma condição definidora de Aids relatada no SIM. Por outro lado, um grande número de casos, que seria atribuído ao HIV/Aids, com base nos códigos da CID-10 registrados na causa básica, não foram relacionados à imunodeficiência do HIV pelo *CoDe*.

Nos últimos anos, o *CoDe* tem sido implementado em ensaios clínicos e coortes, com a utilização parcial ou completa de seu protocolo, especialmente em estudos europeus<sup>12</sup>, observando-se que os instrumentos de coleta de dados e o algoritmo de classificação, permitem avaliação acurada do óbito, e que seu sistema de codificação inclui um espectro adequado de causas de óbito em PVHA<sup>11</sup>. No Brasil, duas pesquisas utilizaram a metodologia *CoDe*, ambas no Sudeste do país<sup>18</sup>. Os estudos utilizando o *CoDe* relatam diminuição notável das taxas de morte por imunodeficiência em PVHA; mas indicam que essas ainda são as mais frequentes no Brasil<sup>1,8</sup> e em alguns países da Europa<sup>9,11</sup>, ainda que nesse continente os “óbitos não-Aids” sejam crescentes<sup>1,14,15,20</sup>. A redução das mortes devido à imunodeficiência do HIV tem sido atribuída à eficiência dos regimes de tratamento atuais; enquanto o grande número de óbitos por imunodeficiência que ocorre logo após o início da TARV tem sido associado a retardos no diagnóstico e tratamento<sup>1,15,19</sup>.

Em nossa coorte, apesar de a maioria dos pacientes estar em uso de TARV ao entrar no estudo, mais de 80% dos que morreram estavam fora de tratamento (dados não apresentados). Isso explicaria porque as infecções foram as causas específicas mais frequentes entre os óbitos, tanto relacionados à imunodeficiência (76%), como não relacionados (47%). Observamos que a tuberculose foi a infecção mais frequente entre os óbitos relacionados à imunodeficiência, concordando com estudos que a apontam como a causa líder de óbito entre as infecções oportunistas<sup>7</sup>, tendo em vista que a coinfeção HIV/tuberculose acelera a progressão de ambas as doenças<sup>5,13</sup>.

Por sua vez, destacamos cânceres (12%), causas externas (15%) e doenças cardiovasculares (11%) como importantes causas de óbito não relacionado à imunodeficiência. Esses resultados estão de acordo com as tendências crescentes de óbitos em PVHA causados por violências, acidentes<sup>1,15,16</sup> e doenças cardiovasculares<sup>1,8,11,15,19</sup>, tanto em países desenvolvidos<sup>1,11,15,19</sup>, como no Brasil<sup>1,8,18</sup>; assim como de cânceres não-Aids<sup>1,11,18,20</sup>, hoje a principal causa em alguns países desenvolvidos<sup>19</sup>. O rápido crescimento de causas externas em PVHA pode estar relacionado ao estilo de vida, como maior uso de álcool e de drogas ilícitas<sup>14</sup>. Por sua vez, o aumento da sobrevivência após a introdução do TARV levou ao envelhecimento e à exposição prolongada à baixa imunidade e inflamação crônicas, mecanismos implicados na carcinogênese<sup>1,14</sup> e nas lesões cardiovasculares de pacientes com HIV<sup>1,14</sup>.

Em realidades epidemiológicas como a nossa, com múltiplas causas de óbito em PVHA<sup>10</sup>, são necessários dados confiáveis e padronizados sobre a morte para que se possam comparar estudos e avaliar tendências ao longo do tempo. Para que a *causa mortis* seja corretamente estabelecida, informações clínicas são essenciais, tais como fatores de risco cardiovascular, uso de drogas, coinfeções e valores de carga viral e CD4. Ao usar a CID-10, o óbito é atribuído à infecção pelo HIV sem considerar dados clínicos do caso, podendo-se superestimar a letalidade da doença<sup>9</sup>. Diferentemente, o *CoDe* baseia-se na investigação do caso para estabelecer o nexo de causalidade com as doenças presentes no momento da morte (vide o ReCoDe), e aplica uma classificação baseada no *status* imune do paciente (vide o RevCoDe)<sup>10</sup>.

Contudo, ressaltamos que empregamos o *CoDe* parcialmente, pois não revisamos os casos. Nós apenas classificamos os óbitos com base nas causas provenientes das declarações de óbito, que são preenchidas por profissionais diversos não ligados à pesquisa. Isso pode ter

consistido em fonte de viés de informação. Em contrapartida, a utilização de um algoritmo de ligação de bancos de dados, o RecLink III<sup>2</sup>, nos permitiu monitorar o estado vital dos pacientes, impedindo a ocorrência de perdas. Por fim, conseguimos classificar todos os óbitos como relacionados ou não à imunodeficiência e constatamos que o algoritmo *CoDe* acrescenta informações essenciais para a classificação de óbitos em PVHA. Verificamos que menos de um terço dos casos seriam relacionados a condições definidoras de Aids com base na lista do CDC. Por outro lado, 80% dos óbitos seriam atribuídos ao HIV/Aids pela CID-10, enquanto 74% foram atribuídos à imunodeficiência do HIV pelo algoritmo *CoDe*.

Nossos achados enfatizam a complexidade do cenário epidemiológico em um país em desenvolvimento, onde infecções oportunistas coexistem com doenças do envelhecimento, imprimindo carga múltipla aos serviços de saúde especializados em PVHA. Nesse contexto, observamos que o sistema *CoDe* aumentou a chance de classificar os óbitos ocorridos na nossa população, e de atribuí-los à imunodeficiência quando comparado à lista de doenças definidoras de Aids, enquanto foi mais conservador do que a CID-10 para relacioná-los à imunodeficiência. Nosso estudo exemplifica erros de classificação que podem ocorrer em larga escala. Recomendamos que os instrumentos do *CoDe* traduzidos sejam validados em pesquisas de campo, para que sejam utilizados nos estudos sobre mortalidade em PVHA nos países de língua portuguesa, assim como na vigilância epidemiológica para subsidiar programas e políticas públicas.

## REFERÊNCIAS

1. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*. 2010;50(10):1387-96. <https://doi.org/10.1086/652283>
2. Camargo Jr KR, Coeli CM. Reclink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método *probabilistic record linkage*. *Cad Saude Publica*. 2000;16(2):439-47. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2000000200014>
3. Centers for Disease Control and Prevention [internet]. Atlanta: CDC; 2015 [citado 23 dez 2015]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/>
4. Centre for Health & Infectious Disease Research, Department of Infectious Diseases [Internet]. Copenhagen: University of Copenhagen; 2015 [citado 25 fev 2015]. Disponível em: <http://www.cphiv.dk/>
5. Diedrich CR, Flynn JL. HIV-1/*Mycobacterium tuberculosis* coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? *Infect Immun*. 2011;79(4):1407-17. <https://doi.org/10.1128/IAI.01126-10>
6. Fauci AS. 25 years of HIV/AIDS science: reaching the poor with research advances. *Cell*. 2007;131(3):429-32. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.10.019>
7. Geldmacher C, Ngwenyama N, Schuetz A, Petrovas C, Reither K, Heeregrave E, et al. Preferential infection and depletion of *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4 T cells after HIV-1 infection. *J Exp Med*. 2010;207(13):2869-81. <https://doi.org/10.1084/jem.20100090>
8. Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos DV, Velasque L, Moreira RI, et al. Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era. *PLoS One*. 2013;8(4):e59768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059768>
9. Hernando V, Sobrino-Vegas P, Burriel MC, Berenguer J, Navarro G, Santos I, et al. Differences in the causes of death of HIV-positive patients in a cohort study by data sources and coding algorithms. *AIDS*. 2012;26(14):1829-34. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328352ada4>
10. Kowalska JD, Mocroft A, Ledergerber B, Florence E, Ristola M, Bebovac J, et al. A standardized algorithm for determining the underlying cause of death in HIV infection as AIDS or non-AIDS related: results from the EuroSIDA study. *HIV Clin Trials*. 2011;12(2):109-17. <https://doi.org/10.1310/hct1202-109>
11. Kowalska JD, Friss-Moller N, Kirk O, Bannister W, Mocroft A, Sabin C, et al. The Coding Causes of Death in HIV (*CoDe*) Project: initial results and evaluation of methodology. *Epidemiology*. 2011;22(4):516-23. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31821b5332>



12. Lifson AR, Belloso WH, Carey C, Davey RT, Duprez D, El-Sadr WM, et al. Determination of the underlying cause of death in three multicenter international HIV clinical trials. *HIV Clin Trials*. 2008;9(3):177-85. <https://doi.org/10.1310/hct0903-177>
13. Marcy O, Laureillard D, Madec Y, Chan S, Mayaud C, Borand L, et al. Causes and determinants of mortality in HIV- infected adults with tuberculosis: an analysis from the CAMELIA ANRS 1295-CIPRA KH001 randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2014;59(3):435-45. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu283>
14. Marin B, Thiébaud R, Bucher HC, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009;23(13):1743-53. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32832e9b78>
15. Olsen CH, Friss-Moller N, Monforte A, Chene G, Davey R, De Wit S, et al. Pilot of the CoDe (Coding of Death) Project: a standardized approach to code causes of death in HIV infected individuals. In: 10. European AIDS Conference (EACS); 17-20 Nov 2005; Dublin, Ireland.
16. Pacheco AG, Tuboi SH, Faulhaber JC, Harrison LH, Schechter M. Increase in non-AIDS related conditions as causes of death among HIV-infected individuals in the HAART era in Brazil. *PLoS One*. 2008;3(1):e1531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001531>
17. Pacheco AG, Tuboi SH, May SB, Moreira LF, Ramadas L, Nunes EP, et al. Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(5):624-30. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181a4ecf5>
18. Paula AA, Schechter M, Tuboi SH, Faulhaber JC, Luz PM, Veloso VG, et al. Continuous increase of cardiovascular diseases, diabetes, and non-HIV related cancers as causes of death in HIV-infected individuals in Brazil: an analysis of nationwide data. *PLoS One*. 2014;9(4):e94636. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094636>
19. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends over time in underlying causes of death amongst HIV-positive individuals from 1999 to 2011. *Lancet*. 2014;384(9939):241-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60604-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60604-8)
20. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2013;14(4):195-207. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2012.01051.x>

**Financiamento:** Ministério da Saúde/Programa DST/AIDS/UNESCO (CSV 182/06 – Projeto ‘Estudo Clínico-Epidemiológico da Co-infecção HIV/Tuberculose em Recife’). Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – bolsas para JDLB, número 150425/2012-0; e para MFPMA, número 308491/2013-0).

**Contribuição dos Autores:** Concepção e planejamento do estudo: DNA, MFPMA, CCBS, JDLB, RAAX, DBMF, HRLM. Coleta, análise e interpretação dos dados: DNA, MFPMA, CCBS. Elaboração ou revisão do manuscrito: DNA, MFPMA, CCBS, JDLB, RAAX, DBMF, HRLM. Aprovação da versão final: DNA, MFPMA, CCBS, JDLB, RAAX, DBMF, HRLM. Responsabilidade pública pelo conteúdo do artigo: DNA, MFPMA, CCBS, JDLB, RAAX, DBMF, HRLM.

**Conflito de Interesses:** Os autores declaram não haver conflito de interesses.