

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

YASMIN FERREIRA MARTINS

**CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA EM PACIENTES HIV/AIDS  
SUBMETIDOS À AUTÓPSIA: UMA ABORDAGEM RETROSPECTIVA**

MANAUS

2023

YASMIN FERREIRA MARTINS

**CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA EM PACIENTES HIV/AIDS  
SUBMETIDOS À AUTÓPSIA: UMA ABORDAGEM RETROSPECTIVA**

Pesquisa apresentada como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, no Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas, nível Mestrado Acadêmico. Linha de Pesquisa: Pesquisa Clínica e Saúde Pública.

**ORIENTADOR:** PROF. DR. LUIZ CARLOS DE LIMA FERREIRA

**COORIENTADOR (a):** PROFA. DRA. TAYNNÁ VERNALHA ROCHA ALMEIDA

MANAUS

2023

## Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

M386c Martins, Yasmin Ferreira  
Correlação clínico-patológica em pacientes HIV/AIDS submetidos à autópsia: uma abordagem retrospectiva / Yasmin Ferreira Martins . 2023  
90 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Luiz Carlos de Lima Ferreira  
Coorientador: Taynná Vernalha Rocha Almeida  
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Amazonas.

1. HIV-Human Immunodeficiency Virus. 2. AIDS-Acquired Immunodeficiency Syndrome. 3. Autópsia. 4. Correlação. 5. Discordâncias. I. Ferreira, Luiz Carlos de Lima. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

## DEDICATÓRIA

*Dedico a minha família,  
amigos, orientadores e todos  
que contribuíram para a  
realização deste trabalho.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todas as coisas que vieram e o que há de vir.

Aos amigos que estiveram junto comigo nesta caminhada, especialmente a Eveny Perlize Melo Marinho e Rebecca Augusta de Araújo Pinto.

Agradeço à minha família, que sempre esteve ao meu lado, que me ama como sou e que sempre torceu por mim.

À Dra. Márcia da Costa Castilho, por meio da Gerência de Virologia da Fundação de Medicina Tropical (FMT-HVD), que me abriu as portas da pesquisa.

Aos meus orientadores Dr. Luiz Ferreira e Dra. Taynná Vernalha, bem como a Dra. Monique Freire dos Reis, colaboradora deste trabalho, por me aceitarem como sua aluna, por toda a paciência que tiveram e por acreditarem no meu potencial.

À Gerência de Anatomia Patológica da FMT-HVD.

À Universidade Federal do Amazonas e ao Programa de pós-graduação Ciências da saúde (PPGCIS).

Ao Programa Nacional de Cooperação Acadêmica na Amazônia (PROCAD).

Ao apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM).

À Escola de Saúde Pública de Manaus – ESAP, no âmbito da Secretaria Municipal de Saúde - SEMSA.

E a todos que direta e indiretamente ajudaram, apoiaram e me incentivaram na condução deste trabalho.

## **EPIGRAFE**

**“Um dia, quando olhares para  
trás, verás que os dias mais  
belos foram aqueles em que  
lutaste”.**

Sigmund Freud

## RESUMO

**Introdução:** Em pouco mais de 40 anos, a infecção pelo HIV passou de um agravo restrito a determinados grupos populacionais de risco para uma epidemia global, com grande impacto na saúde. Com o advento da terapia antirretroviral (TARV), houve mudanças ao longo do tempo nas causas de óbito e achados patológicos nos pacientes HIV/AIDS, com o aumento da prevalência de doenças graves não relacionadas à AIDS. A análise das taxas de concordância entre o diagnóstico *ante mortem* e o diagnóstico *post mortem* é um dos principais modos de avaliação da performance diagnóstica, bem como do monitoramento das mudanças nas causas de óbito nesta população, utilizando a autópsia como padrão-ouro. **Objetivo:** Avaliar a concordância geral entre os diagnósticos clínicos *ante mortem* de causas de óbito com os diagnósticos de autópsias, em pacientes HIV/AIDS submetidos à autópsia na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), de 2014 a 2019. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo, tendo como população de estudo pacientes HIV/AIDS acompanhados na FMT-HVD que evoluíram a óbito e foram submetidos a autópsia entre 2014 e 2019. Utilizou-se a concordância observada e índice Kappa para comparar os resultados do diagnóstico clínico *ante mortem* e da autópsia. As discordâncias identificadas foram categorizadas conforme a classificação de Goldman. **Resultados:** Cento e uma autópsias foram incluídas no estudo e um total de 48/101 casos (47,6%) foram identificados como casos de discordâncias de classe I, em que a autópsia revelou um diagnóstico diferente do diagnóstico clínico, com potencial impacto na sobrevida ou tratamento do paciente. Achados críticos como infecções não tratadas (37 de 48 casos; 77,1%), neoplasias não diagnosticadas (8 de 48 casos; 16,7%) e outras patologias (3 de 48 casos; 6,2%) foram categorizados nesta classe. Houve 36,7% de concordância geral na causa básica do óbito, e a maioria dos pacientes veio a óbito devido a doenças relacionadas a AIDS. **Conclusão:** A taxa geral de discordância clínico-patológica foi de 63,3%, o que demonstra que o exame de autópsia continua a ser uma ferramenta importante para determinar as causas de óbito, especialmente em pacientes acometidos pelo HIV, além de sua implicação para a pesquisa e para o ensino dos profissionais médicos.

**Palavras chaves:** HIV, AIDS, autópsia, correlação, discordâncias, Brasil.

## ABSTRACT

**Introduction:** In just over 40 years, HIV infection went from being a problem restricted to certain population groups at risk to a global epidemic, with a major impact on health. With the advent of antiretroviral therapy (ART), there have been changes over time in the causes of death and pathological findings in HIV/AIDS patients, with an increase in the prevalence of serious illnesses unrelated to AIDS. The analysis of concordance rates between ante-mortem diagnosis and post-mortem diagnosis is one of the main ways of evaluating diagnostic performance, as well as monitoring changes in causes of death in this population, using autopsy as the gold standard. **Objective:** To evaluate the general concordance between ante-mortem clinical diagnoses of causes of death and autopsy diagnoses, in HIV/AIDS patients subjected to autopsy at the Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), from 2014 to 2019. **Methodology:** This is a cross-sectional and retrospective study, with the study population being HIV/AIDS patients followed at FMT-HVD who died and underwent autopsy between 2014 and 2019. The observed concordance and Kappa index were used to compare the results of the ante-mortem clinical diagnosis and the autopsy. The discordances identified were categorized according to the Goldman classification. **Results:** One hundred and one autopsies were included in the study and a total of 48/101 cases (47.6%) were identified as cases of class I discordance, in which the autopsy revealed a diagnosis different from the clinical diagnosis, with potential impact on the patient survival or treatment. Critical findings such as untreated infections (37 of 48 cases; 77.1%), undiagnosed neoplasms (8 of 48 cases; 16.7%) and other pathologies (3 of 48 cases; 6.2%) were categorized in this class. There was 36.7% overall agreement on the underlying cause of death, and the majority of patients died from AIDS-related illnesses. **Conclusion:** The overall rate of clinical-pathological discordance was 63.3%, which demonstrates that the autopsy examination continues to be an important tool for determining the causes of death, especially in patients affected by HIV, in addition to its implications for research and for teaching medical professionals.

**Keywords:** HIV, AIDS, autopsy, correlation, discordances, Brazil.



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Taxa de detecção de AIDS (por 100 mil habitantes) segundo UF e capital de residência.....16
- Figura 2:** Taxa de mortalidade por AIDS no Amazonas (por 100 mil habitantes) no período de 2010 a 2021.....17
- Figura 3:** Instruções para preenchimento das causas de morte na DO .....24

## QUADROS

- Quadro 1.** Histórico e achados clínicos, diagnóstico *ante mortem* de causa básica de óbito em comparação ao diagnóstico *post mortem*, nos casos de classe I.....42

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Interpretação dos valores do índice Kappa.....	29
<b>Tabela 2:</b> Características sociodemográficas dos pacientes HIV/AIDS autopsiados na FMT-HVD, no período de 2014 a 2019.....	32
<b>Tabela 3:</b> Frequência dos sinais e sintomas na admissão hospitalar, tempo de internação e tratamento dos pacientes HIV/AIDS autopsiados na FMT-HVD, no período de 2014 a 2019.....	33
<b>Tabela 4:</b> Frequências de carga viral e CD4 dos 101 pacientes autopsiados na FMT-HVD entre 2014 a 2019.....	34
<b>Tabela 5:</b> Diagnósticos anatomopatológicos de causa básica de óbito em 101 pacientes HIV/AIDS autopsiados.....	35
<b>Tabela 6:</b> Resultado da classificação dos casos conforme critérios da classificação de Goldman.....	36
<b>Tabela 7:</b> Achados anatomopatológicos nos casos de discordâncias maiores de classe I.....	37
<b>Tabela 8:</b> Achados anatomopatológicos nos casos sem discordâncias (classe V).....	38
<b>Tabela 9:</b> Análise de concordância entre o diagnóstico clínico e da autópsia quanto a causa básica de óbito (CB) declarada.....	40
<b>Tabela 10:</b> Análise de concordância entre o diagnóstico clínico e da autópsia quanto a causa imediata de morte (CM) declarada.....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AIDS</b>	Acquired Immunodeficiency Syndrome
<b>BAAR</b>	Bacilo álcool-ácido resistente
<b>CB</b>	Causa básica de morte
<b>CDC</b>	Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos EUA
<b>CM</b>	Causa imediata de morte
<b>CMV</b>	Citomegalovírus
<b>CV</b>	Carga viral
<b>CD4</b>	Cluster of differentiation 4
<b>DATASUS</b>	Banco de Dados do Sistema Único de Saúde
<b>DO</b>	Declaração de óbito
<b>FMT-HVD</b>	Fundação de Medina Tropical- Dr. Heitor Vieira Dourado
<b>HAART</b>	Terapia antirretroviral altamente ativa
<b>HAS</b>	Hipertensão arterial sistêmica
<b>HBV</b>	Hepatitis B virus
<b>HCV</b>	Hepatitis C virus
<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus
<b>HSV</b>	Vírus herpes simplex
<b>LNH</b>	Linfoma não-Hodgkin
<b>PCJ</b>	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
<b>PVHIV</b>	Pessoas vivendo com HIV
<b>SEMSA</b>	Secretaria Municipal de Saúde de Manaus
<b>SIM</b>	Sistema de informação sobre mortalidade
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SK</b>	Sarcoma de Kaposi
<b>TARV</b>	Terapia Antirretroviral
<b>TB</b>	Tuberculose
<b>UDI</b>	Usuários de drogas injetáveis
<b>UF</b>	Unidades federativas
<b>UNAIDS</b>	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
<b>VZV</b>	Vírus varicela-zoster

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>14</b>
2.1. Epidemiologia do HIV/AIDS .....	14
2.1.1. HIV/AIDS no mundo .....	14
2.1.2. HIV/AIDS no Brasil .....	15
2.2. Importância da autópsia no diagnóstico das causas de morte.....	19
2.3. Declaração de óbito (DO) e o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) .....	24
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>26</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
4.1. Geral.....	27
4.2. Específicos .....	27
<b>5. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>28</b>
5.1. Tipo de estudo.....	28
5.2. População e local de estudo .....	28
5.3. Critérios de inclusão .....	28
5.4. Critérios de exclusão.....	28
5.5. Coleta de Dados .....	28
5.6. Análise dos dados .....	29
5.7. Aspectos éticos .....	30
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>31</b>
<b>7. DISCUSSÃO.....</b>	<b>50</b>
<b>8. CONCLUSÃO .....</b>	<b>58</b>
<b>9. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>59</b>
<b>10. ANEXOS .....</b>	<b>64</b>
10.1. Parecer substanciado do CEP.....	64
<b>11. APÊNDICES.....</b>	<b>65</b>
11.1. Dados de óbito dos pacientes atendidos na FMT-HVD no período de 2014 a 2019, disponibilizados pela ESAP/SEMSA .....	65
11.2. Relação das variáveis do banco de dados .....	66
11.3. Artigo.....	69

## 1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA ou AIDS, em inglês), causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), ganhou destaque mundial quando o Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos EUA (CDC) publicou um relatório, em 1981, sobre a morte de cinco homens por pneumonia, e logo a doença se tornou conhecida devido sua alta mortalidade e dificuldade no tratamento. Atualmente, porém, vivemos uma época com plena diminuição das taxas de mortalidade da AIDS pelo advento da Terapia Antirretroviral (TARV), mesmo que a mortalidade ainda seja alta atualmente. Com o advento da TARV, houve também mudanças ao longo do tempo nas causas de óbito e achados patológicos nos pacientes HIV/AIDS, com o aumento da prevalência de doenças graves não relacionadas à AIDS, incluindo distúrbios cardiovasculares, doenças hepáticas, distúrbios neurocognitivos e malignidades não relacionadas à AIDS (MASLIAH et al., 2000; MORGELLO et al., 2002; KRENTZ; KLIEWER; GILL, 2005).

A autópsia médico-científica tem sido utilizada como importante forma de investigação e controle de qualidade dos cuidados clínicos, além de ser fonte de informação para o avanço na qualidade de novos tratamentos e identificação de diagnósticos despercebidos pela equipe multiprofissional. A análise das taxas de concordância entre o diagnóstico em vida e o diagnóstico *post mortem* é um dos principais modos de avaliação da performance diagnóstica, a qual promove *feedback* educativo para a equipe de saúde que promoveu cuidados no final da vida do paciente. Desse modo, o estudo *post mortem* é importante na AIDS devido ao grande número de comorbidades que os pacientes podem desenvolver e, por muitas vezes passarem despercebidos diagnósticos que contribuem para o óbito destes pacientes. No entanto, as taxas de realização de autópsias no Brasil e no mundo têm declinado continuamente (FELIPE-SILVA; ISHIGAI; MAUAD, 2014; COX et al., 2010; FILHO, 2011; RAUT et al., 2016). Em especial, na população HIV/AIDS do estado do Amazonas, os dados relativos a achados de autópsias, bem como as taxas de concordância entre o diagnóstico clínico e o diagnóstico *post mortem*, são escassos.

Portanto, a determinação destas informações, especialmente em casos cuja cadeia patológica que levou ao óbito é pouco clara, é fundamental para obtenção de indicadores para a melhoria da assistência à saúde desta população, bem como auxiliar no planejamento de políticas públicas direcionadas a mesma.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1. Epidemiologia do HIV/AIDS

#### 2.1.1. HIV/AIDS no mundo

Em pouco mais de 40 anos, a infecção pelo HIV passou de um agravo restrito a determinados grupos populacionais de risco para uma pandemia global com grande impacto na saúde. Apesar dos inúmeros avanços no desenvolvimento de terapias eficazes e a evolução da ciência médica nos últimos anos, a epidemia de HIV continua sendo um dos maiores desafios das doenças infecciosas para a saúde pública. Desde seu início, estima-se que cerca de 84,2 milhões (64 milhões a 113 milhões) de pessoas foram infectadas por HIV e 40,1 milhões de pessoas morreram por doenças relacionadas à AIDS no mundo (UNAIDS, 2022). Em 2021, 38,4 milhões de pessoas no mundo viviam com HIV e 650.000 pessoas morreram de causas relacionadas à AIDS. As novas infecções por HIV foram reduzidas em 54% desde o pico, em 1996, em que cerca de 1,5 milhão de pessoas foram recém-infectadas em 2021 pelo HIV em comparação às 3,2 milhões em 1996. Além disso, desde 2010, novas infecções pelo HIV diminuíram de 2,2 milhões para 1,5 milhão em 2021, representando uma diminuição de 32% (UNAIDS, 2022). No entanto, embora as novas infecções pelo HIV tenham diminuído globalmente, a queda foi de apenas 3,6% em relação ao ano de 2020, sendo a menor queda anual registrada desde 2016. Na Europa Oriental, Ásia Central, Oriente Médio e o Norte da África e a América Latina, foram registrados aumentos nas infecções anuais por HIV entre 2015 a 2021. Nas regiões da Ásia e no Pacífico, os dados mostram que novas infecções por HIV estão aumentando novamente onde havia uma diminuição de casos na última década (UNAIDS, 2022).

Os impactos da epidemia de HIV são notavelmente agravados no contexto de populações socialmente vulneráveis, de modo que a dinâmica da epidemia no seu início, restrita a grupos de risco específicos, reflete agora os cenários de desigualdade social, econômica e de gênero das diferentes regiões do mundo. No ano de 2021, 54% de todas as pessoas vivendo com HIV eram mulheres e meninas e estas representaram 49% de todas as pessoas recém-infectadas. Na África Subsaariana, mulheres e meninas correspondem a 63% de todas as pessoas recém-infectadas por HIV e seis em cada sete novas infecções entre adolescentes com idade de 15 a 24 anos são meninas. Nesta região, que permanece sendo o epicentro da epidemia,

meninas adolescentes e mulheres jovens são três vezes mais propensas a adquirir HIV do que meninos adolescentes e homens jovens da mesma faixa etária. Os principais determinantes sociais da vulnerabilidade feminina ao HIV incluem a desigualdade entre os gêneros, pobreza e violência e estimativas globais baseadas em dados de 2000 a 2018 apontam que mais de uma em cada 10 mulheres casadas ou em parceria com idades entre 15 e 49 anos sofreram violência física e/ou sexual por parceiro íntimo, cenário que em áreas com alta prevalência de HIV, aumenta o risco de mulheres se infectarem (SABRI, 2018; UNAIDS, 2022; CAMPANY, AMARAL, DOS SANTOS, 2021).

Em 2021, 75% de todas as pessoas vivendo com HIV estavam acessando a terapia antirretroviral (TARV) e 76% de pessoas adultas vivendo com HIV tiveram acesso ao tratamento, assim como 52% de crianças com idade de 0 a 14 anos. Oitenta por cento de mulheres adultas tiveram acesso ao tratamento, entretanto, apenas 70% dos homens adultos também o tiveram. Em relação às mulheres grávidas vivendo com HIV, 81% tiveram acesso a antirretrovirais para prevenir a transmissão vertical. O número de pessoas em tratamento para HIV cresceu mais lentamente em 2021 e, aproximadamente 10 milhões de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) não têm acesso ao tratamento antirretroviral atualmente. Apenas metade das crianças que vivem com HIV têm acesso aos medicamentos, e a desigualdade na cobertura do tratamento para HIV entre crianças e adultos está aumentando (UNAIDS, 2022). Vale salientar que as crises socioeconômicas, políticas, e no sistema de saúde trazidas pela pandemia de COVID-19 nos últimos anos tiveram um impacto sobre as pessoas que vivem e são afetadas pelo HIV, fazendo retroceder a resposta global à pandemia de HIV/AIDS, impactando diretamente o acesso ao tratamento antirretroviral pelas PVHIV (UNAIDS, 2021; UNAIDS 2022).

### ***2.1.2. HIV/AIDS no Brasil***

De acordo com o Boletim Epidemiológico HIV/AIDS (BRASIL, 2022), de 1980 até junho de 2022 foram detectados 1.088.536 casos de HIV/AIDS no Brasil. Entre 2011 e 2021 foi observado um decréscimo na taxa de detecção de 26,5%, sendo esta redução mais expressiva no sexo feminino (43,6%) em comparação ao sexo masculino (16,2%). Nos últimos cinco anos há registro anual de 36,4 mil novos casos, em média, de AIDS, sendo que o número de casos vem diminuindo desde 2013, com uma taxa de detecção de casos de AIDS em 2022 de 16,5 / 100 mil habitantes. A distribuição proporcional dos casos de HIV/AIDS, identificados de 1980

até junho de 2022, demonstra uma concentração de casos nas regiões Sudeste e Sul, correspondendo respectivamente a 50,1% e 19,7% do total de casos, e as regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste correspondem a 16,7%, 7,1% e 6,3% do total dos casos, respectivamente (BRASIL, 2022).

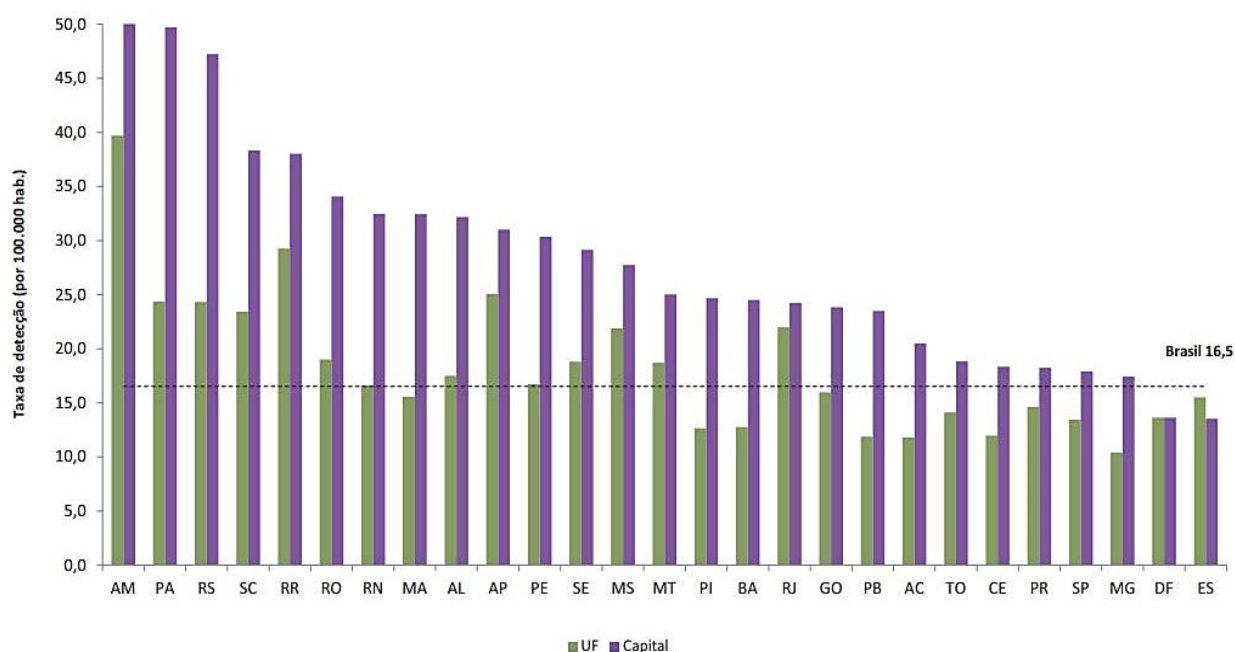
Nos últimos 15 anos foram notificados no Sinan 434.803 casos de infecção pelo HIV no Brasil, sendo 183.901 (42,3%) na região Sudeste, 89.988 (20,7%) na região Nordeste, 84.242 (19,4%) na região Sul, 42.957 (9,9%) na região Norte e 33.715 (7,7%) na região Centro-Oeste. No ano de 2021, foram notificados 40.880 casos de infecção pelo HIV, sendo 5.494 (13,4%) casos na região Norte, 10.896 (26,7%) no Nordeste, 13.926 (34,1%) no Sudeste, 6.899 (16,9%) no Sul e 3.665 (8,9%) no Centro-Oeste (BRASIL, 2022).

Desde o ano de 2014, observou-se uma diminuição na taxa de detecção de HIV/AIDS no Brasil, que passou de 21,9 casos por 100 mil habitantes para 14,5 casos por 100 mil habitantes em 2021, sendo o menor valor observado desde a década de 90. No ano de 2022, foi observado um aumento na taxa de detecção de casos de HIV/AIDS em relação ao ano anterior, com 16,5 casos por 100 mil habitantes. Embora se observe uma diminuição dos casos de HIV/AIDS em quase todo o país, principalmente nos últimos anos, cabe ressaltar que parte dessa redução mais recente pode estar relacionada à subnotificação de casos, em virtude da mobilização do sistema de saúde pública e profissionais de saúde ocasionada pela pandemia de COVID-19. Do mesmo modo, o incremento na taxa de detecção observado de 2021 para 2022 pode estar relacionado a recuperação gradual dos serviços de saúde em geral, em face da desaceleração da pandemia de COVID-19 (BRASIL, 2022).

Em relação a distribuição de casos de AIDS entre os sexos, de 1980 até junho de 2022, foram registrados 719.229 (66,1%) casos de AIDS em homens e 369.163 (33,9%) casos em mulheres. A razão observada entre o número de casos de AIDS em homens e mulheres mostrou um aumento na razão de sexos a partir do ano de 2010, chegando a 25 casos em homens para cada 10 casos em mulheres. Entre os homens, observou-se que a taxa de detecção de AIDS apresentou elevação entre 2006 e 2013, passando de 24,4 para 29,0 casos por 100 mil habitantes. No ano de 2022, a taxa de detecção de AIDS entre homens foi de 24,1 casos a cada 100 mil habitantes, e nas mulheres a taxa de detecção foi de 9,3 casos por 100 mil habitantes. Ademais, entre as mulheres, observa-se tendência de queda da taxa de detecção nos últimos anos, que passou de 16,4 casos por 100 mil habitantes em 2012, para 8,2 em 2021, representando uma redução de 50,0%. (BRASIL, 2022).



No ano de 2021, o ranking das Unidades Federativas (UF) referente às taxas de detecção de AIDS (Figura 1) mostrou que os estados do Amazonas (39,7/100 mil hab.), Roraima (29,3/100 mil hab.), Amapá (25,1/100 mil hab.), Pará (24,3/100 mil hab.) e Rio Grande do Sul (24,3/100 mil hab.) apresentaram as maiores taxas de detecção do país, com taxas superiores à média nacional. O estado de Minas Gerais foi o estado com a menor taxa, com 10,4 casos/100 mil habitantes. As regiões Sul e Sudeste, que historicamente apresentam um percentual maior de concentração casos de AIDS, nos últimos dez anos, apresentaram tendência de queda em suas taxas de detecção, com 41,8% e 38,1% de decréscimo, respectivamente. Em 2011, as taxas de detecção de AIDS dessas regiões foram de 35,1 e 23,4, passando para 20,4 e 14,5 casos por 100 mil habitantes em 2021. Já a região Norte apresentou um aumento de 21,0% no mesmo período, com variação entre 21,5 casos por 100 mil habitantes em 2011 e 26,0 casos por 100 mil habitantes em 2021 (BRASIL, 2022).



**Figura 1:** Taxa de detecção de AIDS (por 100 mil hab.) segundo UF e capital de residência. Brasil, 2021.  
**Fonte:** Sinan; Siscel/Siclom; SIM apud BRASIL, 2022.

Referente aos dados de notificação de óbitos, desde o início da pandemia de AIDS até dezembro de 2021, foram notificados no Brasil 371.744 óbitos tendo o HIV/AIDS como causa básica. Em 2021, foram registrados 11.238 óbitos por HIV/AIDS, sendo a distribuição proporcional por região de 37,8% no Sudeste, 22,9% no Nordeste, 20,3% no Sul, 12,0% no Norte e 7,0% no Centro-Oeste. Entre 2011 a 2021, o coeficiente de mortalidade padronizado para o Brasil apresentou queda, passando de 5,6 para 4,2 óbitos por 100 mil habitantes. Além

disso, durante este mesmo período, a maioria das UF apresentou redução deste coeficiente de mortalidade com exceção do Acre, Paraíba, Amazonas, Rondônia, Rio Grande do Norte, Piauí, Alagoas, Pará e Mato Grosso do Sul, que apresentaram um aumento em seus coeficientes (BRASIL, 2022).

Segundo dados de AIDS nos municípios brasileiros, no Amazonas foram notificados 23.356 casos de AIDS desde o início da epidemia até 2022, e entre os anos de 2010 a 2021 foram registrados 3.490 óbitos por AIDS no estado, que apresenta, desde 2013, taxas de mortalidade por 100 mil habitantes maiores que as apresentadas na região norte e no restante do país. Em 2021 a taxa bruta de mortalidade no estado foi de 8,2 / 100 mil habitantes, enquanto na região norte e no Brasil as taxas de mortalidade foram de 7,1 e 5,3 / 100 mil habitantes, respectivamente (Figura 2). Em relação a distribuição de casos entre os sexos, a taxa de detecção por 100 mil hab. de casos de AIDS foi de 59,3 em homens e 20,0 em mulheres no ano de 2022, e desde o início da epidemia o sexo masculino predomina no número de casos de AIDS notificados no estado, totalizando 16.336 casos. Na análise da categoria de exposição em indivíduos do sexo masculino, maiores de 13 anos de idade, dos casos de infecção pelo HIV notificados no Sinan em 2022, observa-se 86,8% dos casos decorrentes de exposição sexual, 4,2% de usuários de drogas injetáveis (UDI) e 2,1% de transmissão vertical. Referente a variável raça/cor autodeclarada dos casos de infecção pelo HIV, desde o início da epidemia, a raça/cor parda autodeclarada representa 72,6% dos casos notificados no Amazonas (BRASIL, 2022).



**Figura 2:** Taxa de mortalidade por AIDS no Amazonas (por 100 mil hab.) no período de 2010 a 2021.

**Fonte:** MS/SVSA/DVIAHV - Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissível.

Dados emitidos através da plataforma VigiWeb da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), centro de referência nacional e internacional para o tratamento de enfermidades tropicais, localizado na cidade de Manaus, capital do estado do Amazonas, mostraram que no período de 2016 a 2021, foram notificados 3.378 casos de infecção pelo HIV e 2.661 casos de AIDS, e para este mesmo período, foram registrados 1.360 óbitos por AIDS na FMT-HVD (VIGIWEB, FMT, 2022).

Diante deste cenário, a acurácia na definição das causas de óbito na população HIV/AIDS é importante para o monitoramento das doenças que acometem esta população, para a qualidade e fidedignidade das estatísticas de óbito.

## **2.2. Importância da autópsia no diagnóstico das causas de morte**

A autópsia ocupava um papel fundamental na medicina, até meados da década de 1960, sendo crucial para a descoberta, caracterização e compreensão das doenças. Era a principal ferramenta de pesquisa médica, educação e desenvolvimento profissional, em que o reconhecimento das discrepâncias entre os diagnósticos clínicos e de autópsia, era fundamental tanto para o aperfeiçoamento do conhecimento dos profissionais médicos quanto para promover a ciência médica. No entanto, o avanço dos métodos não invasivos de diagnóstico *in vivo*, principalmente a partir da década de 1970, especialmente com os métodos de diagnóstico por imagem, influenciou de forma significativa no declínio da realização de autópsias clínicas no mundo inteiro. Além disso, fatores como o desconhecimento por parte dos familiares dos pacientes, os custos do procedimento da autópsia, a menor proporção de médicos patologistas, aspectos filosóficos e culturais, e o receio dos familiares com a possível mutilação do corpo do falecido, são outros fatores que também podem explicar a progressiva redução das taxas de autópsia realizadas em centros hospitalares, fato que também representa a realidade brasileira (BLOKKER et al., 2016; OLUWASOLA et al., 2009; TURNBULL; OSBORN; NICHOLAS, 2015).

No Brasil, em 2014, foi publicado um estudo que avaliou a quantidade e distribuição das autópsias de caráter acadêmico no país, em 32 serviços acadêmicos, no período de 2003 a 2008. Cerca de 46,9% das instituições pesquisadas demonstraram uma queda no número de autópsias de caráter formativo no período do estudo e 75% das instituições afirmaram realizar

menos de 100 autópsias de pacientes adultos por ano. Além disso, demonstrou-se que somente 37,5% dos serviços tinham consciência de que as informações obtidas nas autópsias foram utilizadas para melhoria do cuidado médico nas instituições referidas, alertando a necessidade de tornar mais efetivo o diálogo entre o corpo clínico e a equipe patológica das instituições de ensino médico. O estudo ainda mostrou que a taxa de autópsia dos hospitais de ensino médico e serviços de patologia na década de 1990 era de 80% e, atualmente, esta taxa está em torno de 19,3% (FELIPE-SILVA; ISHIGAI; MAUAD, 2014).

Apesar do declínio das taxas de autópsias e do avanço no diagnóstico por imagem, estudos de achados de autópsia e de discrepâncias diagnósticas entre o diagnóstico *ante mortem* e *post mortem*, têm demonstrado que a taxa de diagnósticos significativos despercebidos pela equipe médica e identificados na autópsia pode variar entre 17% a 23,5%. Além disso, a importância da autópsia clínica não se restringe somente à melhoria das taxas de diagnóstico do serviço clínico em questão, mas também servem de extrema valia para a saúde pública, visto que quanto maior a acurácia das informações obtidas, temos um retrato mais fidedigno da avaliação geral da situação de saúde de uma determinada população. A análise das taxas de concordância entre o diagnóstico em vida e o diagnóstico *post mortem* é um dos principais modos de avaliação da performance diagnóstica e promove *feedback* educativo para a equipe médica que promoveu cuidados no final da vida do paciente (RAUT et al., 2016).

Em uma meta-análise sobre as discrepâncias dos diagnósticos clínicos e *post mortem*, entre 1980 e 2004, foi observado que as discrepâncias entre diagnósticos clínicos e *post-mortem* variaram de 15% a 41%, com taxa de 30% a 63% para a causa do óbito. Além disso, entre 45% a 76,5% de todas as autópsias revelaram pelo menos um achado clinicamente insuspeito, com a maioria dos estudos apresentando uma média de 50%. Este estudo mostrou que não houve diferença significativa entre as taxas de discrepância das autópsias realizadas entre médicos que tinham certeza do diagnóstico e dos que não tinham (ROULSON; BENBOW; HASLETON, 2005).

Goldman e colaboradores publicaram em 1983 um estudo que sugeriu um método de classificação de discordâncias diagnósticas entre o diagnóstico *ante mortem* e *post mortem* para avaliar a importância da autópsia frente ao avanço nos métodos diagnósticos nas décadas de 60, 70 e 80. Os autores dividiram as discordâncias diagnósticas em duas classes: se um diagnóstico importante na autópsia não tivesse sido feito clinicamente, ele era classificado como classe 1 ou classe 2. A classe 1 consistia em diagnósticos importantes, nos quais a detecção antes da

morte provavelmente levaria a uma mudança no manejo que poderia resultar em cura ou sobrevida prolongada. O diagnóstico foi perdido porque não havia suspeita ou porque os resultados dos testes foram inconclusivos, enganosos, mal interpretados ou ainda não disponíveis. A classe 2 consistia nos principais diagnósticos para os quais a detecção antes da morte provavelmente não levaria a uma mudança no manejo clínico porque não havia uma boa terapia disponível naquele momento; porque o paciente já havia recebido terapia adequada empiricamente, mesmo sem saber o diagnóstico; ou porque o paciente recusou avaliação ou terapia adicional. A partir disso, os autores demonstraram que entre as décadas de 1960 e 1980, houve um aumento de 8% para 11% das discordâncias de classe I, ou seja, aquelas que poderiam ter impacto reversível na sobrevida dos pacientes, e de 12% nas discordâncias de classe II, concluindo assim que apesar do avanço tecnológico a autópsia manteve a sua importância na validação e garantia de diagnósticos fidedignos visando a melhoria dos cuidados médicos (GOLDMAN et al., 1983).

Em um estudo mais recente que utilizou os critérios da classificação de Goldman para comparar os diagnósticos clínicos com os achados de autópsia em um hospital terciário nos Estados Unidos, foi observado uma taxa de discordâncias de classe 1 de 9,9%, e as infecções não tratadas representaram a maior parte destas discordâncias (45,5%). Isto mostra que apesar das investigações clínicas modernas, a autópsia continua a revelar achados insuspeitos pela equipe médica, devendo ser enfatizada sua importância na educação médica para que o número de discordâncias diagnósticas significativas possa ser cada vez mais reduzido e o atendimento ao paciente possa ser otimizado (MARSHALL; MILIKOWSKI, 2017).

Avaliando 45 estudos contendo 53 séries de autópsias num período de 40 anos, entre 1966 e 2002, Shojania e colaboradores encontraram uma tendência de queda nos níveis de discordâncias clínico-patológica com o avançar do tempo e que estudos que mostram taxas de discordâncias constantes ao longo do tempo se devem à seleção de pacientes com casos mais complexos, considerando o declínio das taxas de autópsia no mundo. O estudo afirma que das estimadas 98.000 mortes passíveis de prevenção no ano de 2002, nos Estados Unidos, cerca de 44.000 ocorreram devido a erro diagnóstico, gerando uma enorme perda social, econômica e pessoal (SHOJANIA et al., 2003).

Diante do advento da TARV, além da queda expressiva da mortalidade por AIDS, também houve uma mudança no padrão das lesões patológicas encontradas nos pacientes. Masliah e colaboradores compararam a mudança do padrão das lesões encontradas em autópsias

num período de 15 anos. Os autores evidenciaram que conforme aumenta-se o acesso à TARV há uma diminuição progressiva das infecções oportunistas por citomegalovírus (CMV), *Pneumocystis carinii* e *Mycobacterium avium*, juntamente a um aumento da frequência de infecções bacterianas. Dentre as neoplasias, houve um aumento na incidência de linfomas não-Hodgkin (LNH), com uma estabilização das taxas de Sarcoma de Kaposi (SK). Este estudo também mostrou que os dois órgãos mais afetados são os pulmões (84%) e o cérebro (63%), especialmente neste, visto que mesmo com a diminuição das infecções oportunistas no Sistema Nervoso Central (SNC), há um comum acometimento por lesão direta do vírus (MASLIAH et al., 2000).

Em estudo com 115 pacientes HIV-positivos que vieram a óbito em um hospital de referência em Liverpool, Inglaterra, entre 1983 e 2005, foi evidenciada alta taxa de discordância entre o diagnóstico clínico *ante mortem* e *post mortem* (70%), sem haver aumento na taxa de concordância diagnóstica para pacientes com HIV nos últimos 20 anos. A principal causa de morte, conforme outros centros mais desenvolvidos, foi a pneumonia bacteriana e as infecções respiratórias oportunistas. O estudo afirma ainda que, mesmo com o avanço significativo nos métodos diagnósticos, a taxa de falsos positivos e falsos negativos é alta no diagnóstico das comorbidades do HIV, tornando essencial a realização de autópsias para a auditoria do cuidado clínico fornecido pela equipe médica responsável. A autópsia, portanto, demonstra-se como método diagnóstico confiável, fonte de informações clínicas relevantes e substrato para a formação de profissionais de saúde de qualidade (BEADSWORTH et al., 2009).

Em locais com recursos limitados, espera-se que as discordâncias diagnósticas sejam ainda maiores devido ao acesso limitado a exames e ferramentas diagnósticas de ponta, e pelo fato de que muitos pacientes não terem acesso ao tratamento com a TARV. Em uma revisão sobre estudos que investigaram as causas de morte em pacientes HIV positivos na África Subsaariana foi observada uma correlação fraca entre os diagnósticos clínicos e os achados de autópsia, bem como o diagnóstico clínico de condições relacionadas ao HIV apresentou baixa sensibilidade (COX et al., 2010). Outro estudo sobre achados *post mortem* em pacientes HIV na região rural da África do Sul mostrou que algumas infecções oportunistas como a tuberculose podem ser subdiagnosticadas nos achados *ante mortem* destes pacientes (GARCIA-JARDON et al., 2010). Em um estudo de 236 autópsias de pacientes infectados pelo HIV em Mumbai, Índia, discrepâncias entre o diagnóstico *ante mortem* e *post mortem* foram encontradas em 42% dos casos. Neste estudo, a tuberculose foi a principal causa de morte em 149 (63%) pacientes, seguida por pneumonia bacteriana 33 (14%), criptococose 18 (8%), toxoplasmose cerebral 15

(6%), *Pneumocystis jiroveci* (PCJ) 1 (0,5%) e linfoma não-Hodgkin com 7 (3%) casos. Os resultados obtidos neste estudo demonstraram que as principais patologias subjacentes foram condições evitáveis ou tratáveis, evidenciando a necessidade de atenção ao diagnóstico, à questão da terapia e aos cuidados dos pacientes infectados pelo HIV nos países em desenvolvimento (LANJEWAR, 2011).

Em outro estudo de autópsias realizado em Kampala, Uganda, na região da África Subsaariana, que objetivou descrever e comparar as causas de morte clínicas e de autópsia, bem como os achados contributivos em pacientes hospitalizados infectados e não infectados pelo HIV, foi observado que as doenças infecciosas causaram a morte de 83% dos pacientes soropositivos, sendo a tuberculose disseminada o principal diagnóstico responsável por 37% das mortes. Além disso, nos pacientes HIV positivos, 45% dos diagnósticos *post mortem* não foram considerados pela avaliação clínica (COX et al., 2012).

No contexto de grupos específicos de pacientes infectados pelo HIV, a acurácia nos diagnósticos se torna indispensável para a confiabilidade dos dados epidemiológicos disponíveis, no intuito de melhorar as políticas públicas voltadas para estas populações e a autópsia desempenha papel fundamental como ferramenta diagnóstica neste cenário. Ordi e colaboradores (2009), avaliando causas de morte materna na África Subsaariana, observaram alta taxa de diagnósticos falsos negativos para doenças infecciosas, que apresentaram taxas de sensibilidade menor que 50%, sendo que as condições relacionadas ao HIV/AIDS apresentaram taxa de sensibilidade de apenas 33,3%. A mortalidade materna é um importante problema de saúde pública nos países em desenvolvimento e a diminuição dos erros de diagnóstico clínico para esta população, especialmente no contexto da infecção por HIV, pode implicar em uma redução dos óbitos por causas evitáveis dentro desta população (ORDI et al., 2009).

No Brasil, no que concerne à correlação entre os diagnósticos *ante* e *post mortem*, em um estudo de autópsias de pacientes HIV/AIDS realizado em um centro de referência no estado do Amazonas, em 2008, que buscou determinar as causas de óbito avaliando o grau de concordância entre o diagnóstico clínico e o diagnóstico na autópsia, foi observada uma concordância geral de 51,9%, e que 62 doenças não foram diagnosticadas na avaliação *ante mortem*, o que mostra a importância da autópsia para a validação das causas de óbito e das comorbidades que acompanham AIDS, de modo a garantir a fidedignidade das estatísticas de óbito para esta população (SOUZA et al., 2008).

### **2.3. Declaração de óbito (DO) e o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)**

No Brasil, mediante qualquer óbito, hospitalar ou domiciliar, é obrigatório o preenchimento da Declaração de Óbito (DO). A padronização da DO, realizada em 1975, é o resultado de mais de quarenta tipos diferentes de atestados de óbito, em uso até então. A DO tem por objetivos principais ser o documento padrão para a coleta das informações sobre mortalidade, que servem de base para o cálculo das estatísticas vitais e epidemiológicas do Brasil e no aspecto jurídico, é o documento utilizado, conforme preceitua a Lei dos Registros Públicos – Lei 6.015/73, para lavratura, pelos Cartórios de Registro Civil, da Certidão de Óbito, documento indispensável para as formalidades legais do sepultamento. A DO é o documento-padrão para a alimentação do banco de dados nacional do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) (BRASIL, 2009).

O SIM foi desenvolvido e implantado no Brasil pelo Ministério da Saúde em 1975, fazendo parte de um conjunto de iniciativas para a criação de um sistema de vigilância epidemiológica para o país. As primeiras informações sobre mortalidade vinham de iniciativas próprias dos municípios e dos estados, e os primeiros dados de mortalidade por causa foram publicados no Brasil somente em 1944. Neste cenário, no início da década de 1970 existiam reconhecidos como modelos oficiais, mais de 40 tipos diferentes de atestados de óbito. Desse modo, o Ministério da Saúde, a fim de padronizar a obtenção dos dados de mortalidade, estipulou um modelo único de declaração de óbito e declaração de óbito fetal, e definiu ainda os fluxos dos documentos e a periodicidade dos dados a serem computados no sistema. O SIM sofreu diversas mudanças, evoluindo de um modelo de codificação por planilhas eletrônicas para uma plataforma web em que os dados passaram a ser digitados diretamente para uma tela de entrada, proporcionando maior agilidade ao sistema. Atualmente, com a evolução dos recursos tecnológicos e da linguagem de programação, o SIM opera com um grande volume de dados, e proporciona a construção das estatísticas de mortalidade e de indicadores de saúde de forma sistematizada, fornecendo dados de extrema importância estatística, epidemiológica e sociodemográfica (BRASIL, 2001).



Na DO, o médico responsável deve preencher obrigatoriamente dois campos relacionados diretamente ao óbito (Figura 3): 1) a causa de morte (CM), ou seja, todas as doenças, estados mórbidos ou lesões que produziram a morte, ou que contribuíram para ela, e as circunstâncias do acidente ou da violência que produziram essas lesões; 2) a causa básica de morte (CB): sendo a doença ou lesão preliminar à cadeia de acontecimentos patológicos que conduziram diretamente à morte ou ainda as circunstâncias do acidente ou violência que produziram a lesão fatal (BRASIL, 2009).

CAUSAS DA MORTE		ANOTE SOMENTE UM DIAGNÓSTICO POR LINHA		Tempo aproximado entre o início da doença e a morte	CID
<b>PARTE I</b> Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte	a	Causa imediata ou terminal	Devido ou como consequência de:		
	b	Causa intermediária	Devido ou como consequência de:		
	c	Causa intermediária	Devido ou como consequência de:		
	d	Causa básica da morte			
<b>PARTE II</b> Outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém, na cadeia acima.		Outros estados patológicos significativos que contribuíram para a morte, não estando, entretanto, relacionados com o estado patológico que a produziu.			

**Figura 3:** Instruções para preenchimento das causas de morte na DO.

**Fonte:** A Declaração de Óbito: Documento necessário e importante. Ministério da Saúde, Brasília, 2009.

Ainda perdura no país a existência de um número considerável de óbitos de causa pouco esclarecida na DO, como "parada cardíaca", "encontrado morto", "neoplasia não especificada" ou "doença renal", por exemplo. A investigação do óbito analisa determinados grupos de óbitos através de levantamentos e análises de fatores de risco, serviços procurados e evolução do caso, a fim de elucidar a cadeia de eventos letais. Pode ser realizada para pesquisa científica, a fim de corrigir falhas na DO, para estudos de fatores de risco/causais para determinadas CM ou ainda ou na rotina do serviço, como vigilância do óbito em casos específicos ou no aprimoramento da qualidade da informação, em casos de óbito por causa mal definida, causa externa com circunstância ignorada ou com diagnósticos incompletos (JORGE; LAURENTI; DI NUBILA, 2010).

### 3. JUSTIFICATIVA

As autópsias médico científicas são o padrão ouro para a determinação da causa de morte. São importante meios de investigação e controle de qualidade dos cuidados clínicos e servem de suporte às medidas públicas de saúde, fornecendo informações precisas sobre as causas de óbito mais frequentes nas populações estudadas. É inegável a importância das informações das estatísticas de óbito, especialmente em grupos específicos. Dados sobre mortalidade materna, infantil, por doenças oncológicas dentre outras, auxiliam no planejamento de políticas públicas direcionadas e mais efetivas aos seus grupos-alvo. No entanto, é cada vez maior a imprecisão com que essas informações são prestadas pelos médicos assistentes, por diversos fatores, dentre eles o preenchimento incorreto da DO, desconhecimento das circunstâncias do óbito ou da cadeia de eventos letais. A avaliação de autópsias é importante na AIDS devido ao grande número de comorbidades concomitantes que os pacientes podem desenvolver e que muitas vezes podem passar despercebidos pela equipe médica, ocasionando assim a perda de diagnósticos que efetivamente contribuem para o óbito destes pacientes.

Na população HIV/AIDS do estado do Amazonas, as informações sobre as condições que antecedem o óbito e o grau de conhecimento destas condições por parte dos clínicos que assistem a estes pacientes, são escassas. Uma vez que a autópsia médico científica é o meio ideal para a obtenção destas informações, consideramos que ao avaliar a concordância dos diagnósticos *ante mortem* de causa de morte e causa básica de óbito pode fornecer importantes indicadores para a melhoria da assistência à saúde desta população, bem como auxiliar no planejamento de políticas públicas direcionadas a ela. Na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), centro de referência da Amazônia ocidental para o atendimento de pacientes HIV/AIDS no Amazonas, não há uma análise recente que inclua a correlação clínico-patológica entre o diagnóstico ante e *post mortem* e que utiliza a classificação de Goldman para categorizar as discordâncias encontradas. Baseado no problema exposto, estudos de correlação clínica e investigação de autópsias são importantes para determinar as causas de morte na população HIV/AIDS, quais principais comorbidades ainda atingem essa população a despeito da utilização da TARV e qual a taxa de concordância entre o diagnóstico em vida e o diagnóstico *post mortem* destes pacientes.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Geral**

Avaliar a concordância geral entre os diagnósticos clínicos *ante mortem* de causas de óbito com os diagnósticos de autópsias, em pacientes HIV/AIDS submetidos à autópsia na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), de 2014 a 2019.

### **4.2. Específicos**

- Descrever os principais achados anatomopatológicos em pacientes portadores de HIV submetidos à autópsia;
- Identificar e classificar os diagnósticos concordantes e discordantes, utilizando a classificação de Goldman, destacando-se as doenças que levaram a óbito estes pacientes;
- Calcular o índice de concordância do diagnóstico clínico para causa básica de óbito e causa imediata de morte desses pacientes, utilizando a autópsia como padrão ouro;
- Verificar se os níveis de carga viral e CD4 possuem efeito no aparecimento de discordâncias;
- Identificar a relação do tempo entre a internação e o óbito com as discordâncias.

## **5. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1. Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo.

### **5.2. População e local de estudo**

Pacientes HIV/AIDS acompanhados na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) que evoluíram a óbito e foram submetidos a autópsia entre 01.2014 e 12.2019. As autópsias foram realizadas no Centro de Necrópsia e Necrotério da FMT-HVD, situada na avenida Pedro Teixeira, número 25, na cidade de Manaus, no estado do Amazonas, Brasil.

### **5.3. Critérios de inclusão**

- Pacientes HIV/AIDS maiores de 18 anos acompanhados e submetidos à autópsia na FMT-HVD.

### **5.4. Critérios de exclusão**

- Pacientes cujos prontuários e informações clínicas não puderam ser localizadas;
- Pacientes externos à FMT-HVD;
- Laudos de autópsia não encontrados;
- Pacientes cuja autópsia revelou-se inconclusiva.

### **5.5. Coleta de Dados**

A coleta dos dados clínicos e sociodemográficos se deu a partir das informações contidas nos prontuários eletrônicos disponíveis por meio do sistema próprio da FMT-HVD, bem como das informações do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) disponibilizadas pela Secretaria Municipal de Saúde de Manaus (SEMSA). Os dados relativos às autópsias foram obtidos a partir das fichas de necrópsias disponíveis no setor de Anatomia Patológica da FMT-HVD. Os dados coletados foram referentes a:

- Idade, sexo, naturalidade, residência, estado civil e raça/cor autodeclarada;
- Dias de internação hospitalar;
- Histórico clínico, exames laboratoriais e de imagem;
- Data do óbito;
- Diagnóstico clínico de causa de morte, causa básica de óbito e causas relacionadas;
- Diagnósticos da autópsia.

## 5.6. Análise dos dados

Os dados foram tabulados em uma planilha eletrônica utilizando o programa Microsoft Excel 2019 e apresentados através de tabelas, nas quais foram calculadas as frequências absolutas simples e relativas para os dados qualitativos e mediana para os dados quantitativos.

As análises de concordância de causa de morte, causa básica de morte, patologia significativa e não-significativa para o óbito, foram realizadas por meio dos critérios da Classificação de Goldman (GOLDMAN et al., 1983), conforme utilizado no trabalho de ORDI (2009) que avaliou causas de discrepância clínico-patológica em causas de morte materna na África Subsaariana. A classificação de discordâncias foi realizada por dois avaliadores, incluindo um patologista sênior, sendo categorizadas da seguinte forma: as discordâncias maiores diretamente relacionadas ao óbito foram classificadas como Classe I ou II. Na Classe I, o diagnóstico correto *ante mortem* teria levado a mudanças terapêuticas que poderiam prolongar a vida/curar o paciente. Já na Classe II, o diagnóstico correto diretamente relacionado ao óbito não teria alterado a sobrevida (exemplo: AIDS terminal com múltiplas infecções oportunistas tratadas como infecção bacteriana). As discrepâncias menores não diretamente relacionadas ao óbito foram classificadas como Classe III (doenças cujo tratamento teria impacto no prognóstico) ou Classe IV (doenças não diagnosticadas com possível importância epidemiológica ou genética). Foram classificados como Classe V os pacientes com diagnóstico correto, utilizando-se a autópsia como padrão ouro. Quando um caso pôde ser classificado com mais de uma discrepância, considerou-se como classificação final a classe superior (menor número).

Utilizou-se a concordância observada e índice Kappa (Tabela 1) para avaliar a resultados do diagnóstico clínico *ante mortem* e da autópsia. Para análise de correlação entre o tempo de internação *versus* classificação de discrepância foi utilizado o teste de correlação não

paramétrico de Spearman. Para a análise e comparação das médias das variáveis independentes de carga viral e CD4 com a classificação de discordância foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS versão 26.

**Tabela 1.** Interpretação dos valores do índice Kappa.

<b>Kappa</b>	<b>Concordância</b>
< 0,00	Ausência de concordância
0,00 – 0,20	Baixa
0,21 – 0,40	Razoável
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Substancial
0,81 – 1,00	Perfeita

**Fonte:** LANDIS, J.R., KOCH, G.G., 1977 (adaptado).

### 5.7. Aspectos éticos

Esse projeto faz parte de um grande projeto financiado e aprovado no edital PROCAD-AM/Capes nº 21/2018 (PROGRAMA NACIONAL DE COOPERAÇÃO ACADÊMICA NA AMAZÔNIA): Fortalecimento de rede de cooperação interinstitucional em pesquisa entre PPG-CIS/UFAM-AM, PPG em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/INI/FIOCRUZ-RJ e PPGBIO-Interação/ILMD/FIOCRUZ-AM, (CAAE: 89665118600000005, N. 2.772.107). O projeto também é apoiado pela CAPES, FAPEAM e POSGRAD, bem como pela Escola de Saúde Pública de Manaus – ESAP, no âmbito da Secretaria Municipal de Saúde - SEMSA.

## 6. RESULTADOS

Durante o período do estudo (2014-2019) foram realizadas 231 autópsias na FMT-HVD. Deste total, foram identificados 130 pacientes HIV/AIDS autopsiados, dos quais 101 casos foram selecionados para o estudo, excluindo-se aqueles que não tiveram suas fichas de autópsias encontradas (n=26), cujas autópsias se mostraram inconclusivas (n=2) e aqueles em que as informações clínicas e prontuários não puderam ser localizados (n=1).

Dos 101 pacientes incluídos no estudo, em relação à naturalidade, a maioria (86,1%) é do Estado do Amazonas, e 13,9% oriundos de outros estados. No Estado do Amazonas, predominou o município de Manaus, com 68,9%, e os demais oriundos de outros municípios, dentre estes, Itacoatiara (3,4), Manacapuru (3,4%), Careiro da Várzea (2,2%), Coari (2,2%), Iranduba (2,2%), Maués (2,2%), Parintins (2,2%), Tefé (2,2%), Codajás (1,1%), Fonte Boa (1,1%), Lábrea (1,1%), Manaquiri (1,1%), Nova Olinda do Norte (1,1%), São Paulo de Olivença (1,1%), São Gabriel da Cachoeira (1,1%), Silves (1,1%) e Urucurituba (1,1%). Em relação a residência/procedência dos pacientes, a maioria residia no município de Manaus (70,3%) com predominância da zona norte da cidade que inclui os bairros Cidade Nova, Manoa, Novo Israel, entre outros (Tabela 2).

O estado civil predominante foi o solteiro (76,2%), seguido casados (14,8%), união estável (8,0%) e viúvos (1%). Em relação a raça/cor autodeclarada a predominância foi de pardo com 90,1% (91/101), seguido por branco com 8,9% (9/101) e preto com 1% (1/101). A média da idade foi de 36,8 anos; a mediana foi de 34 anos, (22 anos a 85 anos). Houve um predomínio da faixa etária dos 30 aos 39 anos com 40,5% (41/101), sendo também a faixa etária predominante para ambos os sexos. Em relação ao sexo houve um predomínio do sexo masculino, com 70,3%. A média de idade do sexo masculino foi 36,4 anos e no sexo feminino foi 37,7 anos.

Os sinais e sintomas mais prevalentes na admissão dos pacientes foram febre (48,5%), seguido por dispneia (45,5%), tosse (36,6%), perda ponderal (34,6%), diarreia (28,7%), vômitos (25,8%), astenia (24,8%), dor torácica (16,8%), monilíase oral (14,8%), cefaleia (14,8%), lesões de pele (10,8%), dor abdominal (9,9%), paresia (6,9%), confusão mental (5,9%), linfonomegalias (4,9%), convulsões (4,9%), caquexia (3,9%), perda de consciência (3,9), além de outros sinais e sintomas menos frequentes. Os principais diagnósticos prévios foram tuberculose (30,9%), neurotoxoplasmose (6,9%), sífilis (6,9%), pneumonia (3,9%),

sarcoma de kaposi (2,9%) e dengue (2,9%). Outros antecedentes foram HAS (3,9%) e diabetes (3,9%), além de etilismo (18,8%), tabagismo (17,8%) e uso de substâncias ilícitas (13,8%). Em relação ao tratamento, 40 (39,7%) pacientes declararam estar em tratamento regular com a TARV. O tempo de internação variou de 1 a 180 dias com mediana de 11,0 dias. A maioria dos pacientes (73/101) apresentou valores de CD4 entre 2 a 200 céls/ $\mu$ l, e a mediana do CD4 foi de 42,00 céls/ $\mu$ l, variando de 2 a 501 céls/ $\mu$ l. Apenas 9/101 pacientes apresentaram carga viral indetectável e os valores de carga viral variaram de 40 a 9.364.291 cópias/ml, com mediana de 110.608,50 cópias/ml (Linearidade de teste: 40 cópias/ml a 10.000.000 cópias/ml de RNA do HIV) (Tabela 4).



**Tabela 2:** Características sociodemográficas dos pacientes HIV/AIDS autopsiados na FMT-HVD, no período de 2014 a 2019.

<b>Variáveis</b>	<b>N°</b>	<b>(%)</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	71	70,3
Feminino	30	29,7
<b>Faixa etária</b>		
18 a 29 anos	25	24,7
30 a 39 anos	41	40,5
40 a 49 anos	26	25,7
> 50 anos	9	8,9
<b>Zona de residência</b>		
Norte	29	28,8
Leste	19	18,9
Sul	10	9,9
Centro-sul	6	5,9
Oeste	5	4,9
Centro-oeste	2	1,9
Zona rural	2	1,9
Outros municípios	14	13,9
S/I	14	13,9
<b>Total</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

S/I: Sem informação

**Tabela 3.** Frequência dos sinais e sintomas na admissão hospitalar, tempo de internação e tratamento dos pacientes HIV/AIDS autopsiados na FMT-HVD, no período de 2014 a 2019.

<b>Variáveis</b>	<b>N°</b>	<b>(%)</b>
<b>Sinais e sintomas*</b>		
Febre	49	48,5
Dispneia	46	45,5
Tosse	37	36,6
Perda ponderal	35	34,6
Diarreia	29	28,7
Vômitos	26	25,8
Astenia	25	24,8
Dor torácica	17	16,8
Cefaleia	15	14,8
Monilíase oral	15	14,8
Lesões de pele	11	10,8
Dor abdominal	10	9,9
Paresia	7	6,9
Confusão mental	6	5,9
Linfonomegalias	5	4,9
Convulsões	5	4,9
Caquexia	4	3,9
Perda de consciência	4	3,9
<b>TARV</b>		
Regular	40	39,7
Irregular	31	30,7
Sem TARV	27	26,7
S/I	3	2,9
<b>Tempo de internação (dias)</b>		
1 a 5	31	30,7
6 a 12	23	22,8
13 a 26	19	18,8
27 a 40	14	13,9
41 a 69	8	7,9
> 70 até 180	6	5,9
<b>Total</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

S/I: Sem informação

\* sujeitos a variação devido o mesmo paciente apresenta mais de um sinal e sintoma clínico.

**Tabela 4.** Frequências de carga viral e CD4 dos 101 pacientes autopsiados na FMT-HVD entre 2014 a 2019.

Variável	Nº	%
<b>CD4 (cél/µl)</b>	<b>86</b>	<b>85,1</b>
2 a 200	73	72,3
201 a 500	12	11,9
>500	1	0,9
S/I	15	14,9
<b>Carga Viral (cópias/ml)</b>	<b>64</b>	<b>63,4</b>
40 a 1.000	7	6,9
1.001 a 10.000	9	8,9
10.001 a 100.000	14	13,9
100.001 a 10.000.000	34	33,7
Indetectável	9	8,9
S/I	28	27,7
<b>Total</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

S/I: Sem informação

Os principais diagnósticos anatomopatológicos de causa básica de óbito corresponderam a doenças infecciosas com 75/101 casos (74,2%), com a pneumonia/broncopneumonia bacteriana aparecendo em 16/75 casos, junto com a infecção por tuberculose com 16/75 casos, seguidas por pneumocistose com 10/75 casos e histoplasmose disseminada com 9/75 casos. As doenças neoplásicas, como Sarcoma de Kaposi (SK), granulomatose linfomatoide, Linfoma não-Hodgkin de grandes células B, Leucemia linfoblástica B, neoplasia maligna da mama, neoplasia maligna das vias biliares e extra hepáticas e carcinoma anaplásico de tireoide corresponderam a 14/101 casos (13,9%). As demais patologias, entre as quais, hemorragia pulmonar, atelectasia pulmonar, extenso comprometimento pulmonar por fibrose e cardiomiopatia dilatada corresponderam a 12/101 casos (11,9%) (Tabela 5). A maioria das causas básicas de óbito foram por doenças definidoras de AIDS (63/101), sendo as principais as infecções por tuberculose, histoplasmose, pneumocistose e criptococose, além de citomegalovírus, neurotoxoplasmose, SK e linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B. Nas causas básicas de óbito por doenças não relacionadas a AIDS, a principal doença foi a pneumonia/broncopneumonia bacteriana, seguida pelas

neoplasias como a granulomatose linfomatoide, neoplasia maligna da mama, neoplasia maligna das vias biliares e extra-hepáticas, carcinoma anaplásico de tireoide e leucemia linfoblástica B, além de casos de encefalite viral, sepse e cardiomiopatia dilatada.

**Tabela 5.** Diagnósticos anatomopatológicos de causa básica de óbito em 101 pacientes HIV/AIDS autopsiados.

<b>Categoria</b>	<b>N° (%)</b>
<b>Doenças Infecciosas</b>	<b>75 (74,2)</b>
Tuberculose	16
Disseminada	11
Pulmonar	5
Pneumonia/broncopneumonia bacteriana	16
Histoplasmose	11
Disseminada	9
Pulmonar	2
Pneumocistose	10
Criptococose	8
Disseminada	6
Neurocriptococose	2
Pneumonia por Citomegalovírus	4
Neurotoxoplasmose	4
Encefalite viral	2
Sepse	2
Pneumonia necrotizante por mucormicose	1
<i>Strongyloides stercoralis</i> disseminada em pulmões	1
<b>Neoplasias</b>	<b>14 (13,9)</b>
Sarcoma de Kaposi	7
Granulomatose linfomatoide	2
Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B	1
Leucemia linfoblástica B	1
Neoplasia maligna da mama	1
Neoplasia maligna das vias biliares e extra-hepáticas	1
Carcinoma anaplásico de tireoide	1
<b>Outras doenças</b>	<b>12 (11,9)</b>
Hemorragia pulmonar + edema	6

Hemorragia pulmonar	2
Extenso comprometimento pulmonar por fibrose	2
Atelectasia pulmonar	1
Cardiomiopatia dilatada	1
<b>Total</b>	<b>101 (100)</b>

Um total de 48 de 101 casos (47,6%) foram identificados como casos de discordâncias de classe I, onde a autópsia revelou um diagnóstico discrepante com potencial impacto na sobrevida ou tratamento do paciente (Tabela 6). Achados críticos, como infecções não tratadas (37 de 48 casos; 77,1%), neoplasias não diagnosticadas (8 de 48 casos; 16,7%) e outras patologias (3 de 48 casos; 6,2%) foram identificados dentro desta classe (Tabela 7). As discordâncias maiores que não foram detectados clinicamente, podendo ou não ter impacto direto no óbito, foram encontradas em um total de 56 de 101 casos (classes I e II; 55,5%). Para os casos de classe I, o histórico e achados clínicos, bem como a comparação entre o diagnóstico *ante mortem* e *post mortem* de causa básica de óbito estão listados no Quadro 1.

**Tabela 6.** Resultado da classificação dos casos conforme critérios da classificação de Goldman.

	Classe	Nº de casos (%)
Discordâncias maiores	I	48 (47,6)
	II	8 (7,9)
Discordâncias menores	III	6 (5,9)
	IV	2 (1,9)
Sem discordâncias	V	37 (36,7)
Total		101 (100)

Em relação aos diagnósticos de discordâncias de classe II (8/101), as patologias foram pneumonia (1), toxoplasmose pulmonar (1), histoplasmose disseminada (1), pneumocistose (1), infarto gástrico hemorrágico (1), insuficiência cardíaca congestiva crônica (1), e citomegalovírus pulmonar (2). Das discordâncias menores de classe III (5,9%), as doenças foram pneumonia por pseudomonas (1), hemorragia subaracnóidea (1), hepatite crônica pelo vírus C (1), encefalite viral focal e edema (1), meningoencefalite viral (1), e SK em intestino

(1). Os diagnósticos de classe IV (1,9%) corresponderam a toxoplasmose e adrenalite crônica por citomegalovírus.

**Tabela 7.** Achados anatomopatológicos nos casos de discordâncias maiores de classe I.

<b>Categoria</b>	<b>Nº (%)</b>
<b>Doenças infecciosas</b>	<b>37 (77,1)</b>
Pneumocistose	9
Histoplasmose	8
Disseminada	6
Pulmonar	2
Pneumonia/broncopneumonia bacteriana	6
Pneumonia por Citomegalovírus	4
Criptococose disseminada	2
Encefalite viral	2
Tuberculose disseminada	2
Neurotoxoplasmose	1
Pneumonia necrotizante por mucormicose	1
Tuberculose pulmonar	1
<i>Strongyloides stercorales</i> disseminada em pulmões	1
<b>Neoplasias</b>	<b>8 (16,7)</b>
Sarcoma de Kaposi	3
Granulomatose linfomatoide	2
Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B	1
Leucemia linfoblástica B	1
Carcinoma anaplásico de tireoide	1
<b>Outras doenças</b>	<b>3 (6,2)</b>
Hemorragia pulmonar	2
Hemorragia pulmonar + edema	1
<b>Total</b>	<b>48 (100)</b>

Nos casos em que não ocorreram discordâncias e os diagnósticos clínicos se correlacionaram com os diagnósticos da autópsia (classe V), as patologias infecciosas predominaram com 25/37 casos, sendo mais frequente a tuberculose com 9/25 casos, seguida por pneumonia bacteriana com 6/25 casos, criptococose disseminada com 4/25 casos, entre outras infecções. Outras patologias como hemorragia pulmonar associada a edema corresponderam a 5/37 casos, além das neoplasias diagnosticadas com 5/37 casos (Tabela 8).

**Tabela 8.** Achados anatomopatológicos nos casos sem discordância (classe V).

<b>Categoria</b>	<b>Nº (%)</b>
<b>Doenças infecciosas</b>	<b>25 (67,6)</b>
Tuberculose	9
Disseminada	7
Pulmonar	2
Pneumonia/broncopneumonia bacteriana	6
Criptococose	5
Disseminada	4
Neurocriptococose	1
Neurotoxoplasmose	2
Sepse	2
Histoplasmose disseminada	1
<b>Outras doenças</b>	<b>7 (18,9)</b>
Hemorragia pulmonar + edema	5
Atelectasia pulmonar	1
Cardiomiopatia dilatada	1
<b>Neoplasias</b>	<b>5 (13,5)</b>
Sarcoma de Kaposi	3
Neoplasia maligna da mama	1
Neoplasia maligna das vias biliares e extra-hepáticas	1
<b>Total</b>	<b>37 (100)</b>

Ao avaliar o tempo de internação em casos discordantes de classe I, verificou-se que 5/48 casos tiveram apenas 1 (um) dia de internação; 22/48 estiveram internados entre 2 a 10 dias; e 21/48 permaneceram internados por mais de 10 dias, com mediana de 8 dias, variação de 1 a 131 dias de internação para esta classe. Entre os casos concordantes (classe V) apenas 1/37 caso ficou internado durante 1 dia; 15/37 casos permaneceram internados de 2 a 10 dias; e 21/37 casos permaneceram internados por mais de 10 dias, com mediana de 16 dias, variação de 1 a 180 dias de internação para esta classe. A análise de correlação entre tempo de internação e a categoria de discordância, mostrou uma correlação positiva, porém fraca entre essas variáveis, o que demonstra que o tempo em que os pacientes estiveram internados não teve influência expressiva sobre o aparecimento ou não de discordâncias ( $\rho = 0,201$ ;  $p = 0,044$ ).

Na avaliação dos valores de carga viral e CD4 em relação as classes de discordâncias, não foram observadas diferenças entre as médias dos grupos de discordâncias e sem discordâncias para a carga viral [ $\chi^2(4) = 5,66$ ;  $p=0,225$ ] e CD4 [ $\chi^2(4) = 3,75$ ;  $p=0,440$ ], o que indica que os níveis de CV e CD4 apresentados não tiveram efeito sobre o aparecimento ou não de discordâncias diagnósticas. Em relação a comparação das médias de CV e CD4 em associação ao aparecimento de doenças definidoras de AIDS como causa básica de óbito também não foram observadas significâncias estatísticas (CV = [ $\chi^2(1) = 1,69$ ;  $p=0,193$ ]; CD4 = [ $\chi^2(1) = 1,78$ ;  $p=0,181$ ]).

A análise de concordância entre o diagnóstico clínico e o diagnóstico na autópsia quanto a causa básica do óbito dos pacientes HIV/AIDS, foi realizada para os casos em que houve correspondência na declaração das doenças tanto na autópsia quanto no diagnóstico clínico, excluindo-se, por exemplo, os diagnósticos de pneumonia por citomegalovírus, que foram declarados somente na autópsia (Tabela 9).



**Tabela 9.** Análise de concordância entre o diagnóstico clínico e da autópsia quanto a causa básica de óbito declarada.

<b>Diagnóstico</b>	<b>Diagnóstico na autópsia</b>	<b>Diagnóstico clínico</b>	<b>Concordância</b>	<b>Índice Kappa</b>
Tuberculose	16	31	13	0,43
Pneumonia/broncopneumonia bacteriana	16	20	8	0,32
Neoplasias	14	6	6	0,52
Histoplasmose	11	3	3	0,40
Pneumocistose	10	3	1	0,11
Criptococose	8	6	6	0,84
Hemorragia pulmonar	8	5	5	0,75
Neurotoxoplasmose	4	3	3	0,65
Sepse	2	2	2	1,00

Em relação a análise de concordância entre o diagnóstico clínico e o diagnóstico na autópsia quanto a causa imediata de morte dos pacientes HIV/AIDS, esta foi realizada apenas para os casos em que houve declaração das doenças tanto na autópsia quanto no diagnóstico *ante mortem*, desse modo, muitos casos não puderam ser analisados, excluindo-se da análise, por exemplo, casos de falência múltiplas de órgãos, que foram declaradas na autópsia (9 casos), mas que não houve nenhum caso declarado no diagnóstico clínico. Ocorreram também casos declarados de parada cardiorrespiratória não especificada (8 casos) no diagnóstico clínico, bem como outras formas de choque (6 casos), que não obtiveram nenhuma determinação no diagnóstico de autópsia, impossibilitando a análise de concordância para estas e outras causas imediatas de morte não especificadas (Tabela 10).

**Tabela 10.** Análise de concordância entre o diagnóstico clínico e da autópsia quanto a causa imediata de morte (CM) declarada.

<b>Diagnóstico</b>	<b>Diagnóstico na autópsia</b>	<b>Diagnóstico clínico</b>	<b>Concordância</b>	<b>Índice Kappa</b>
Insuficiência Respiratória Aguda	65	27	23	0,19
Sepse	9	18	4	0,20
Hipertensão intracraniana	4	6	3	0,58
Meningoencefalite por toxoplasma	2	1	1	0,66

**Quadro 1.** Histórico e achados clínicos, diagnóstico *ante mortem* de causa básica de óbito em comparação ao diagnóstico *post mortem*, nos casos de classe I.

Nº	Idade /sexo	Histórico clínico, achados laboratoriais ou de imagem	Diagnóstico <i>ante mortem</i> de causa básica de óbito	Diagnóstico <i>post mortem</i> de causa básica de óbito
1	28/M	Diagnóstico de HIV há 5 anos; TARV regular; sintomas de diarreia líquida e paresia ascendente na admissão; BAAR positivo; cultura para micobactéria positiva; dias de internação: 8	Tuberculose pulmonar	Criptococose disseminada
2	33/F	HIV há 5 anos; TARV regular; tuberculose e pneumocistose prévias tratadas; sintomas de febre, dispneia, vômitos e dor torácica na admissão; Abdômen distendido, doloroso a palpação e com massa palpável em flanco esquerdo; dias de internação: 10	Neoplasia maligna, sem especificação de localização	Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B
3	25/M	TARV regular; sintomas de febre, dispneia, tosse e perda ponderal; dias de internação: 23	Tuberculose miliar	Sarcoma de Kaposi
4	48/M	Tuberculose prévia tratada; TARV regular; sintomas de perda ponderal, diarreia, monilíase oral e astenia; dias de internação: 5	Pneumonia não especificada	Tuberculose disseminada
5	34/M	Sem TARV; sintomas de febre, cefaleia e monilíase oral; raios X: opacidades difusas; dias de internação: 8	Tuberculose pulmonar (sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica)	Pneumonia bacteriana
6	29/F	HIV há 5 anos; Sem TARV; sintomas de dispneia, tosse e dor torácica; dias de internação: 20	Pneumonia	Pneumocistose
7	27/M	HIV há 3 meses; TARV regular; internação prévia com diagnóstico de pneumocistose e neurotoxoplasmose tratadas; sintomas de febre, dispneia, dor torácica e perda de forças	Neurotoxoplasmose	Histoplasmose disseminada

		em MMII; BAAR negativo; dias de internação: 52		
8	52/M	HIV recente (internado no dia do diagnóstico); histórico de HAS, DM e IAM; sintomas de hiperreflexia e hemiparesia esquerda; BAAR negativo; hemocultura: Enterobacter sp; dias de internação: 36	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não especificada	Pneumonia bacteriana
9	43/M	HIV diagnosticado há 8 anos, TARV irregular, sintomas de febre, dispneia, tosse, perda de peso, diarreia, astenia, dor lombar que irradia para o abdômen, hemoptise; hipóteses diagnósticas: Pneumocistose, Histoplasmose, Tuberculose; dias de internação: 5	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não especificada	<i>Strongyloides stercorales</i> disseminada em pulmões
10	42/F	TARV irregular; sintomas de febre, dispneia, astenia; dias de internação: 34	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não especificada	Pneumonia por citomegalovírus
11	30/M	HIV diagnóstico há 4 anos; TARV regular; Histórico de Neurotoxoplasmose e Tuberculose pleural; Sintomas de dispneia, diarreia, astenia, dor e limitação funcional em MSE; dias de internação: 1	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não especificada	Pneumonia devida a outras bactérias aeróbicas gram-negativas
12	31/M	HIV recente há menos de 02 meses; Sem TARV; sintomas de tosse, vômito, monilíase, secreção purulenta anal; linfonodomegalia submandibular; histórico de etilismo, tabagismo, substâncias ilícitas; dias de internação: 1	Tuberculose respiratória	Neurotoxoplasmose
13	34/M	HIV recente (internado no dia do diagnóstico); Sem TARV; sintomas de febre, dispneia, monilíase, pneumonia bacteriana; raios X: infiltrado reticular; dias de internação: 1	Pneumocistose	Histoplasmose disseminada
14	30/M	HIV recente (internado no dia do diagnóstico); Sem TARV; sintomas de dispneia;	Tuberculose miliar	Pneumonia por citomegalovírus

		internação prévia por Tuberculose para o qual recebeu tratamento, IRA, hepatite medicamentosa; BAAR positivo; dias de internação: 20		
15	50/M	HIV recente (internado no dia do diagnóstico); Sem TARV; sintomas de cefaleia, perda ponderal, monilíase, etilismo, tabagismo; raios X: consolidações; BAAR negativo; dias de internação: 32	Pneumonia não especificada	Pneumonia com focos de hemorragia por Citomegalovírus
16	34/M	HIV há 2 meses, uso de TARV regular; sintomas de febre, perda ponderal, astenia, mialgia; histórico de tabagismo; BAAR negativo; dias de internação: 4.	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não especificada	Histoplasmose disseminada
17	36/M	HIV recente (diagnóstico um dia após a internação); sintomas de febre, cefaleia, diarreia, vômito, astenia, caquexia; hemocultura negativa; raios X: infiltrado bilateral; dias de internação: 14	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não especificada	Broncopneumonia bacteriana
18	23/F	HIV há 2 anos; TARV regular; sintomas de febre, dispneia; diagnóstico prévio de Tuberculose em tratamento; dias de internação: 4	Tuberculose pulmonar	Pneumocistose
19	45/F	HIV há 2 meses, sem TARV; sintomas de febre, tosse, perda ponderal, monilíase, MV com roncocal bilaterais; dias de internação: 1	Tuberculose pulmonar	Leucemia linfoblástica B
20	43/F	HIV há 3 anos; TARV regular; sintomas de febre, dispneia, tosse, perda ponderal; diagnóstico prévio de malignidade (CA de reto); hipótese diagnóstica de pneumonia por CMV; dias de internação: 4	Outros transtornos pulmonares	Pneumocistose
21	32/F	HIV recente (internado no dia	Doença pelo vírus da	Histoplasmose

		do diagnóstico); sintomas de febre, tosse, perda ponderal, diarreia, dor torácica, mialgia; dias de internação: 28	imunodeficiência humana (HIV) não especificada	disseminada
22	38/M	HIV com diagnóstico há 3 dias; sintoma de febre; internação anterior por pneumonia; dias de internação: 12	Broncopneumonia não especificada	Pneumocistose
23	38/M	HIV recente (internado no dia do diagnóstico); sintomas de cefaleia, monilíase desorientação, perda de consciência; dias de internação: 40	Pneumonia não especificada	Encefalite viral
24	39/M	HIV há 6 meses, sem TARV; sintomas de tosse, perda ponderal; hemocultura e LCR positivos para Escherichia coli; BAAR negativo; dias de internação: 1	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não especificada	Hemorragia pulmonar
25	22/M	HIV há 5 anos; TARV irregular; sintomas de febre, tosse, diarreia, monilíase, alucinações, cervicalgia; histórico de sífilis, pneumocistose e Tuberculose em tratamento; dias de internação: 4	Pneumocistose	Histoplasmose pulmonar e disseminada
26	39/F	TARV irregular; sintomas de febre, diarreia, monilíase, agitação psicomotriz; Tuberculose em tratamento; dias de internação: 131	Tuberculose disseminada para SNC	Encefalite viral
27	31/M	HIV há 2 anos, TARV irregular, sintomas de febre, dispneia, tosse, dor abdominal, astenia; histórico de Neurocriptococose, Retinite por CMV; dias de internação: 7	Broncopneumonia não especificada	Tuberculose disseminada
28	50/M	Sintomas de febre, dispneia, dor abdominal, dor torácica; dias de internação: 16.	Pneumonia bacteriana não especificada	Histoplasmose pulmonar
29	31/F	TARV regular; sintomas de	Doença pelo vírus da	Pneumonia por

		crise convulsiva; histórico de Neurotoxoplasmose e depressão graves com sintomas psicóticos; dias de internação: 43	imunodeficiência humana (HIV) não especificada	Citomegalovírus
30	23/M	HIV há menos de 1 mês; sintomas de febre, dispneia, tosse, vômito, dor abdominal; BAAR negativo; raios X: padrão miliar, infiltrado intersticial difuso; dias de internação: 3	Tuberculose pulmonar	Extenso comprometimento pulmonar por Histoplasmose
31	28/M	HIV há 8 meses; sintomas de febre, tosse, convulsão, perda de consciência, lesões de pele em mão, pés e região inguinal D; histórico de IRA, candidíase esofágica, síndrome neurológica e tuberculose em tratamento; dias de internação: 8	Tuberculose pulmonar	Sarcoma de Kaposi pulmonar
32	31/M	HIV há 18 anos; TARV irregular; sintomas de febre, dispneia, diarreia, tremedeira involuntária nas mãos; histórico de neurotoxoplasmose, hepatite, malária e tuberculose em tratamento; dias de internação: 20	Tuberculose pulmonar	Comprometimento pulmonar por pneumonia bacteriana e edema
33	45/M	HIV recente (internado no dia do diagnóstico); sintomas de febre, dispneia, perda ponderal, diarreia, dor abdominal, dor torácica, linfadenomegalia, icterícia cutaneomucosa; cultura negativa; dias de internação: 13	Doença pelo HIV resultando em outras infecções bacterianas	Extenso comprometimento neoplásico por Granulomatose linfomatoide
34	48/M	HIV há 2 anos, sem TARV; sintomas de cefaleia, tosse, perda ponderal, diarreia; histórico de diabetes, tuberculose com abandono de tratamento; dias de internação: 6	Tuberculose pulmonar	Pneumonia necrotizante por mucormicose
35	43/M	HIV há 6 anos; TARV irregular; sintomas de	Doença pelo vírus da imunodeficiência	Linfoma angiocêntrico/Granul

		hiporexia e dor em cóccix/região sacral e em todo o corpo; incontinência urinária e fecal; histórico de paraplegia espástica de causa desconhecida, Herpes Zoster, Dengue e Leishmaniose cutânea, Sífilis e IRA; dias de internação: 11	humana (HIV) não especificada	omatose linfomatoide
36	24/M	HIV recente (internado no dia do diagnóstico); sintomas de dispneia, perda de consciência; Histórico de Sífilis, Toxoplasmose; dias de internação 5	Meningoencefalite por Toxoplasma (neurotoxoplasmose)	Hemorragia pulmonar
37	49/M	HIV há 1 ano; TARV regular; sintomas de febre, diarreia, vômito, astenia; Histórico de Tuberculose tratada, dias de internação: 3	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não especificada	Broncopneumonia
38	43/F	HIV há menos de 1 mês; sintomas de dispneia e tosse; hipótese diagnóstica de pneumocistose; dias de internação: 15	Broncopneumonia não especificada	Tuberculose pulmonar
39	22/M	HIV há 9 meses; TARV irregular; sintomas de edema em MMSS, lesões equimóticas difusas em corpo; histórico sífilis tratada; hipótese diagnóstica de Sarcoma de Kaposi; dias de internação: 3	Doença pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não especificada	Sarcoma de kaposi polivisceral (pulão, baço e intestino) associado a coagulação intravascular disseminada e fenômeno de kasabach- Merritt
40	36/M	HIV há 1 mês, sem TARV; sintomas de febre, dispneia, tosse, perda ponderal, astenia; BAAR negativo; dias de internação: 15	Pneumonia não especificada	Pneumocistose
41	42/M	HIV há 3 meses, sem TARV; sintomas de febre, tosse, perda ponderal, diarreia, desorientação; BAAR negativo; raios X: imagens sugestivas de tuberculose; dias de internação: 2	Tuberculose pulmonar	Histoplasmose em medula óssea, fígado, baço, intestino delgado e pulmão
42	32/M	HIV recente (internado no dia	Pneumonia não	Pneumocistose



		do diagnóstico); sem TARV, sintomas de febre, dispneia; histórico de CMV, IRA, pancitopenia. dias de internação:7	especificada	
43	40/M	HIV há 4 meses; TARV regular; sintomas de tosse, anasarcado: histórico de tuberculose em tratamento; dias de internação: 7	Tuberculose pulmonar	Criptococose disseminada
44	48/F	HIV há 4 dias; sintomas de febre, tosse, perda ponderal, diarreia, lesão ulcerada em MID; BAAR positivo; dias de internação:7	Tuberculose pulmonar	Pneumocistose
45	41/F	HIV há 5 dias; sintomas de febre, dispneia, tosse, dor torácica, anemia severa; histórico de IRA; dias de internação 3	Pneumonia não especificada	Extenso comprometimento pulmonar por pneumocistose, hemorragia e áreas de fibrose
46	58/M	HIV há 18 anos; TARV irregular; sintomas de dispneia, cefaleia, tosse; histórico de tuberculose em tratamento; cultura negativa; tomografia de crânio: processo expansivo extra dural em C2-C3; dias de internação: 60	Neoplasia maligna do encéfalo	Hemorragia pulmonar extensa e edema
47	27/M	HIV há 11 meses; TARV regular; sintomas de febre, dispneia, cefaleia, dor torácica, linfonodos palpáveis em cadeias cervicais, edema e dor a palpação local; BAAR negativo; dias de internação: 28	Neoplasia Maligna não especificada	Extensa metástase pulmonar, com atelectasia secundária, por carcinoma anaplásico de tireoide
48	29/M	HIV recente (internado no dia do diagnóstico); sintomas de febre, dispneia, cefaleia, dor torácica; BAAR negativo; raios X: infiltrado pneumônico difuso; dias de internação: 5	Broncopneumonia não especificada	Dano alveolar difuso, em fase de organização, em associação a processo infeccioso por pneumocistose

## 7. DISCUSSÃO

Este estudo trata-se de uma revisão retrospectiva dos relatórios de autópsias completas de pacientes adultos HIV/AIDS de um centro de referência nacional e mundial para o tratamento de enfermidades tropicais. Utilizou-se os critérios da classificação de Goldman (GOLDMAN et al., 1983) para classificar as principais discordâncias entre o diagnóstico *ante* e *post mortem*.

Apesar dos avanços nos métodos de diagnóstico clínico, especialmente os por imagem com o advento da tomografia computadorizada e as varreduras de radionuclídeos, as autópsias continuam a revelar significativas discordâncias de causa mortis (GOLDMAN et al., 1983; RAUT et al., 2016; MARSHALL; MILIKOWSKI, 2017). Ao correlacionarmos o diagnóstico clínico com os achados de autópsia, identificamos que houve 36,7% de concordância geral na causa básica do óbito nos 101 pacientes estudados. Esses achados mostram uma queda na taxa de concordância geral quando comparado a outro estudo realizado anteriormente no mesmo local e com o mesmo objetivo por Souza e colaboradores (SOUZA et al., 2008), que observaram uma concordância de 51,9% nas causas de óbito em 129 pacientes HIV/AIDS autopsiados. Adicionalmente, a doença menos diagnosticada na avaliação *ante mortem* foi a pneumonia bacteriana (25%) e a doença em que houve maior concordância foi a tuberculose, em 24 pacientes. No presente estudo, a tuberculose também foi a doença com maior concordância, em 13 pacientes, em contrapartida, a doença menos diagnosticada na avaliação clínica foi a pneumocistose. Ademais, em relação à frequência de distribuição das causas de óbito nos pacientes estudados, a tuberculose e a pneumonia/broncopneumonia bacteriana permaneceram sendo os achados de óbito mais frequentes, com 16 casos cada em nosso estudo, em comparação à 36 casos de tuberculose, seguido de 22 casos de pneumonia bacteriana no estudo anterior. Vale ressaltar que a análise retrospectiva anterior (SOUZA et al., 2008) se deu em período pré TARV. Em nossa coorte, a frequência de infecções oportunistas permaneceu sendo a maior entre as doenças diagnosticadas, incluindo o aparecimento de casos de pneumonia por citomegalovírus e comprometimento pulmonar por *Strongyloides stercoralis* disseminado, o que pode sugerir que muitos de nossos pacientes estiveram em falha no tratamento, fato corroborado pela alta taxa de pacientes com CD4 abaixo de 200 céls/ $\mu$ l e com carga viral detectável acima de 100.000 cópias/ml. Em um trabalho desenvolvido por Morgello e colaboradores (2002) que avaliaram as causas de óbitos em pacientes HIV durante três períodos de tratamento diferentes, foi observado que no grupo de tratamento com a TARV as doenças infecciosas menos frequentes comparadas aos outros grupos foram as infecções por CMV, vírus

herpes simplex (HSV), vírus varicela-zoster (VZV), *Mycobacterium avium-intracelular*, pneumocistose, candidíase, criptococose e Histoplasmose, em contrapartida, as infecções mais frequentes neste grupo foram a Hepatite C e as infecções estafilocócicas e estreptocócicas. Em outro estudo realizado por Cox e colaboradores (2012) em um hospital na Uganda, foi observado que os pacientes HIV em tratamento com a TARV morreram das mesmas doenças que aqueles que não receberam o tratamento, isso possivelmente devido ao fato de os pacientes estarem em tratamento por um período muito curto de tempo até a ocorrência do óbito, ou não eram aderentes e/ou falhavam no regime terapêutico. Outro elemento importante que contribui para esta falha do tratamento é o fato de muitos pacientes serem diagnosticados somente após procurarem os serviços de saúde com a apresentação de sintomas da doença em estágio avançado, o que pode levar a ocorrência de óbitos antes de a terapia ser iniciada, ou mesmo em um curto período após o início da TARV (LAWN et al., 2008).

Nossos resultados mostraram taxa de discordância diagnóstica de classe I de 47,6% (48/101), e de discordâncias maiores (classes I e II) de 55,5%. Essa taxa é semelhante a um estudo retrospectivo do sistema nervoso central em 284 casos de AIDS autopsiados no Brasil de 1989 a 2008, que identificou discordâncias de classe I em 49 (53,8%) dos 91 casos discordantes (55,1%), indicando a importância da autópsia para a auditoria dos diagnósticos de óbito, mesmo com o advento de técnicas avançadas de diagnóstico. Este estudo mostrou ainda que houve uma redução do percentual de erro tipo I de 62,2% até 1996 para 48,8% após 1996, sugerindo uma contribuição do conhecimento adquirido pelos estudos de autópsias anteriores repassados através de sessões anatomoclínicas (SILVA et al., 2012). Em estudo realizado por Palhares e colaboradores (2019) na FMT-HVD, que comparou o diagnóstico por autópsia minimamente invasiva com os resultados do diagnóstico clínico e da autópsia diagnóstica completa, em 61 óbitos dos quais 37 eram pacientes HIV, foi observado que o diagnóstico clínico das doenças mostrou uma concordância razoável com o diagnóstico da autópsia diagnóstica completa (Kappa = 0,311, IC 95% 0,071–0,552) e que uma grande discrepância diagnóstica foi detectada em 30 (49%) dos óbitos: 25 (41%) foram classificados como classe I e cinco (8%) como classe II, taxas semelhantes às encontradas em nossa coorte.

Em nossa coorte, a infecção por tuberculose juntamente a pneumonia/broncopneumonia bacteriana foram as principais causas de óbito apresentadas pelos pacientes, cenário semelhante a estudo realizado em 236 pacientes HIV autopsiados em um hospital terciário em Mumbai, Índia, em que a tuberculose foi a principal causa de morte em 63% dos pacientes, seguida por pneumonia bacteriana com 14% (LANJEWAR, 2011). Garcia-Jardon e colaboradores (2010),

avaliando autópsias de pacientes HIV/AIDS em um hospital terciário na área rural da África do Sul, também evidenciou maiores frequências de tuberculose pulmonar (12,7%) e disseminada (19%), e pneumonia/broncopneumonia bacteriana (21,5%). O estudo realizado por Cox e colaboradores (2012) na região de Kampala, Uganda, identificou tuberculose disseminada como principal diagnóstico responsável por 37% das mortes. Estudo realizado na região da África austral, por Murray e colaboradores (2007), ao investigar as causas de morte e infecções respiratórias em mineiros infectados pelo HIV na era pré TARV, identificou a tuberculose como principal causa de morte, com frequência de 35%, seguido pela criptococose com 14%. Em contraste a estes achados e os demonstrados em nosso estudo, no Brasil, em um estudo realizado por Soeiro e colaboradores (2008), analisando uma série de 250 autópsias de pacientes com HIV/AIDS que faleceram por insuficiência respiratória aguda, a broncopneumonia bacteriana foi o diagnóstico mais presente em 36% dos casos, seguida pela pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* em 27% dos pacientes.

As infecções fúngicas representaram carga importante nas causas de óbito em nossa coorte (29,7%), com a infecção por histoplasmose sendo a mais frequente (11/101: 9 casos de infecção disseminada e 2 casos de infecção pulmonar), seguida pela pneumocistose (10/101), criptococose (8/101: 6 casos de infecção disseminada e 2 casos de neurocriptococose) e pneumonia necrotizante por mucormicose (1/101). Comparativamente ao estudo realizado anteriormente na FMT-HVD (SOUZA et al., 2008), as infecções fúngicas também representaram carga importante de diagnósticos de óbito com 27% de frequência, sendo a infecção por histoplasmose a mais frequente (17 casos), seguida da pneumocistose (11 casos), e a criptococose (7 casos). Palhares e colaboradores (2019), também em estudo na FMT-HVD, identificaram histoplasmose com mais frequência (6 casos), seguida por criptococose (5 casos) e apenas um (1) caso de pneumocistose. Um estudo realizado no Brasil por Ferreira e colaboradores (2017), relatou alta incidência (41%) e mortalidade (53%) por histoplasmose em pacientes HIV positivos. Em contrapartida aos achados em nosso estudo, em outro estudo brasileiro sobre a epidemiologia das infecções fúngicas invasivas em pacientes com AIDS em um hospital de referência, a criptococose foi detectada como a principal infecção oportunista, seguida pela histoplasmose (DE OLIVEIRA et al., 2014).

Em relação às discordâncias diagnósticas, em nosso estudo, a pneumocistose foi o diagnóstico mais prevalente nos casos de erro de diagnóstico de classe I (9/48), e a doença que obteve o menor índice de concordância (Kappa = 0,11) sendo relatada no diagnóstico clínico como causa de óbito em 3 casos, contra 10 casos na autópsia, e tendo apenas 1 caso concordante.

Este último foi categorizado como de classe II dentro dos critérios de Goldman, pois não fora identificada pela avaliação clínica a infecção pulmonar concomitante por CMV, que contribuiu diretamente para o óbito. Ademais, em seis destes casos de pneumocistose, a avaliação clínica declarou como causa básica de óbito pneumonia/broncopneumonia não especificada, sendo que a pneumocistose foi tida como hipótese diagnóstica somente em dois destes pacientes. Em outros dois casos, a avaliação clínica declarou como causa básica de óbito a tuberculose pulmonar, sendo que em um destes casos, a TB foi diagnosticada previamente à última internação e o paciente encontrava-se em tratamento, no segundo caso a TB foi diagnosticada durante a última internação, no segundo dia, dando-se início ao tratamento, porém este paciente veio a óbito no sétimo dia de internação. Neste último caso, além da pneumocistose como causa básica de óbito, também fora detectada pela autópsia criptococose pulmonar como causa contribuinte ao óbito. A pneumocistose pode ser difícil de diagnosticar devido a sintomas e sinais inespecíficos que podem ser confundidos com outras doenças, uso de medicações profiláticas no tratamento de pacientes infectados pelo HIV e infecção simultânea com múltiplos organismos, especialmente o CMV, como observado em 5/10 pacientes diagnosticados com pneumocistose em nossa coorte. Portanto, para a suspeita e diagnóstico da pneumocistose é importante correlacionar os sinais e sintomas da pneumocistose de febre, tosse não produtiva e dispneia, que costumam ser sutis no início e progridem gradualmente estando presentes por várias semanas antes do diagnóstico, com os achados de imagem. A radiografia de tórax possui extrema importância na avaliação diagnóstica e geralmente demonstra opacidades bilaterais, simétricas, intersticiais ou granulares, bem como a tomografia mostra opacidades em vidro fosco. Ademais, a identificação microscópica de formas císticas ou tróficas características em espécimes respiratórios obtidos de amostras de escarro ou líquido broncoalveolar, por meio de coloração específica, auxiliam nesse diagnóstico, no entanto esses métodos possuem sensibilidade limitada, além de requererem profissionais altamente treinados e experientes na identificação do *Pneumocystis jiroveci* (THOMAS; LIMPER, 2004; HUANG et al., 2011). Por isso, a implantação e utilização de métodos de diagnóstico mais sensíveis e específicos para Pneumocistose se faz necessário, como por exemplo, os métodos moleculares como a reação em cadeia da polimerase (PCR) (WAKEFIELD et al., 1990; CHAWLA et al., 2011).

A histoplasmose aparece como a segunda infecção mais prevalente nos erros de tipo I, com 8/48 casos, sendo que na avaliação clínica foram declarados como doença não especificada pelo HIV (2), pneumocistose (2), tuberculose pulmonar (2), pneumonia bacteriana não

especificada (1) e neurotoxoplasmose (1). Nos casos declarados como pneumocistose, em um caso não houve menção de confirmação desta etiologia durante a internação por nenhum método diagnóstico, e no outro caso, a pneumocistose havia sido diagnosticada em internação prévia, sendo realizado o tratamento. Na autópsia, estes casos foram identificados como histoplasmose disseminada. No caso declarado como neurotoxoplasmose, este paciente teve diagnóstico em internação prévia e encontrava-se em tratamento, sendo admitido na última internação com perda de forças em membros inferiores e permaneceu com sinais de síndrome neurológica, para este caso o diagnóstico de óbito na autópsia foi de histoplasmose disseminada. Nos dois casos declarados como tuberculose pulmonar, os pacientes estiveram internados por 2 a 3 dias, e apresentaram-se na admissão com sintomas de tosse, febre e dispneia, além de dor torácica e desorientação. A pesquisa de BAAR foi negativa, no entanto, as imagens radiológicas apresentavam padrão miliar, o qual foram interpretadas pelo corpo clínico como sugestivas de tuberculose, não sendo empregado outro método visando o diagnóstico diferencial com outras etiologias, permanecendo a tuberculose como diagnóstico final para a causa básica de óbito no diagnóstico clínico. Nestes dois casos, a autópsia identificou extenso comprometimento pulmonar por granulomas associados a *Histoplasma sp.* A infecção por histoplasmose pode ser frequentemente insuspeita e perdida na avaliação clínica, sendo diagnosticada erroneamente como tuberculose, devido à semelhança de características clínicas, sintomas e achados radiológicos que mimetizam a tuberculose miliar como demonstrado em estudos anteriores realizados na Malásia, na Europa, na Coreia e na África Central (CHAN; LOOI; CHAN, 1993; POMETTA et al., 1999; JEONG et al., 2007; MANDENGUE; NGANDJIO; ATANGANA, 2015). Desse modo, devido a infecção por histoplasmose ser endêmica nas Américas, incluindo o Brasil (COLOMBO et al., 2011), essa infecção deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial no início do manejo clínico de pacientes HIV positivos nessas regiões, com a utilização de métodos de diagnósticos rápidos, sensíveis e específicos para o diagnóstico desta infecção, como os testes de detecção direta do antígeno de *Histoplasma* em fluidos corporais (ADENIS; AZNAR; COUPPIÉ, 2014), além da necessidade de alta conscientização dos médicos para considerar a histoplasmose como diagnóstico diferencial nos casos suspeitos de tuberculose. Vale ressaltar que durante o período do estudo, o método de detecção direta do antígeno não estava disponível na FMT-HVD, sendo implementado a partir de 2021, o que pode representar um quadro de melhoria no diagnóstico dessa infecção em análises futuras.

A pneumonia bacteriana teve 6 casos classificados como erro de tipo I, sendo 4 casos declarados na avaliação clínica como doença não especificada pelo HIV, e 2 casos declarados

como tuberculose pulmonar, sendo que nenhum destes casos apresentou BAAR positivo na última internação, e um destes pacientes estava em tratamento para TB previamente diagnosticada. As infecções bacterianas estão entre as infecções pulmonares mais frequentes diagnosticadas em autópsias de pacientes HIV/AIDS, como demonstrado em estudos anteriores realizados no Brasil, nos Estados Unidos, na África, no Reino Unido e na Índia (BEADSWORTH et al., 2009; GARCIA-JARDON et al., 2010; LANJEWAR, 2011; MORGELLO et al., 2002; PEREIRA et al., 2002; SOEIRO et al., 2008; SOUZA et al., 2008).

O diagnóstico clínico da pneumonia bacteriana se dá por meio da análise de achados obtidos de evidências clínicas, exames de imagem e pela identificação e isolamento do agente etiológico principalmente através de culturas utilizando amostras obtidas por broncoscopia, escarro, lavado broncoalveolar, aspirado de secreção traqueal e biópsias (ASSUNÇÃO; PEREIRA; ABREU, 2018). No entanto, em alguns casos o isolamento do agente infeccioso pode ser prejudicado pela ocorrência de contaminação durante a coleta do material biológico, como ocorre na broncoscopia, em que o trato respiratório inferior pode ser contaminado durante o procedimento pelas secreções das vias aéreas superiores. Outra limitação do método microbiológico, refere-se às dificuldades no cultivo de alguns patógenos que têm crescimento lento ou são muito exigentes em relação ao tipo de meio de cultivo. Além disso, as manifestações clínicas, bem como os achados radiológicos, muitas vezes não são específicas entre os diferentes agentes etiológicos. Em alguns casos de pacientes imunocomprometidos em estado grave com sintomas e imagens sugestivas de pneumonia, o tratamento empírico é empregado, dificultando a identificação do agente infeccioso em possível cultivo. O uso profilático de antibióticos por pacientes antes da procura por uma unidade de saúde também é um fator que pode contribuir para o não crescimento do agente etiológico em cultivo (BAUGHMAN, 1994; DA SILVA, 2000; ASSUNÇÃO; PEREIRA; ABREU, 2018).

Em relação aos diagnósticos concordantes de causa básica de óbito, a infecção por tuberculose teve a maior frequência de diagnósticos concordantes com 13 casos (4 destes não classificados como classe V devido a perda de diagnósticos relacionados pela avaliação clínica), seguida pela pneumonia/broncopneumonia bacteriana com 8 casos, criptococose e neoplasias com 6 casos cada. Dentre estas, a infecção por criptococose obteve o maior índice de concordância ( $Kappa = 0,84$ ), isto pode ser explicado pela disponibilidade na FMT-HVD dos principais métodos de diagnóstico para criptococose, bem como do teste rápido para a detecção do antígeno de *Cryptococcus* em amostras de soro, plasma e líquido cefalorraquidiano. Apesar de a tuberculose ter sido o diagnóstico concordante mais frequente, o índice de concordância

foi menor ( $Kappa = 0,43$ ) em comparação ao da criptococose, devido a tuberculose ter sido super-relatada na avaliação clínica como causa básica de óbito em comparação com a autópsia e isto pode ser explicado pelo fato de que muitos pacientes tiveram diagnósticos prévios de tuberculose.

Em nosso estudo 13,9 % dos pacientes apresentaram neoplasias como causa básica de óbito, com o Sarcoma de Kaposi sendo o mais prevalente com 7 casos, aparecendo ainda como patologia associada em outros cinco pacientes. A segunda neoplasia mais detectada como causa de óbito foi a granulomatose linfomatoide em 2 casos, e as demais neoplasias diagnosticadas incluíram linfoma não-Hodgkin de grandes células B, leucemia linfoblástica B, neoplasia maligna da mama, neoplasia maligna das vias biliares e extra hepáticas e carcinoma anaplásico de tireoide, com 1 caso cada. O SK ainda é uma das neoplasias mais frequentes em pacientes HIV/AIDS, sendo considerada como definidora de AIDS juntamente ao Linfoma não-Hodgkin (LNH) e o carcinoma do colo uterino. Em comparação a um estudo brasileiro de 261 necrópsias de pacientes HIV positivos realizado por Micheletti e colaboradores (2011), o SK foi a neoplasia mais prevalente com 6 casos dentre as neoplasias malignas identificadas, seguido pelo LNH com 4 casos. No estudo realizado em Uganda, o SK também foi a neoplasia mais prevalente como causa de óbito em 3 casos (COX et al., 2012). Em contrapartida, no estudo realizado na Índia, não foram detectados casos de SK como causa de óbito e a neoplasia mais prevalente nas causas de óbito foi o Linfoma não-Hodgkin, em 7 casos (LANJEWAR et al., 2011).

Em geral, espera-se que um tempo maior de avaliação clínica pode contribuir para a acurácia nos diagnósticos específicos, no entanto, nosso estudo não demonstrou correlação forte entre o tempo de internação dos pacientes no aparecimento ou não de discordâncias diagnósticas. Em relação aos níveis de CV e CD4, também não foram observadas associações destas variáveis nos grupos de discordâncias maiores (classe I e II), discordâncias menores (classe III e IV) e sem discordâncias (classe V). Embora em nosso estudo não tenha ocorrido significância estatística na análise da contagem de células CD4 em relação aos diagnósticos específicos, a maioria dos pacientes apresentou contagem de células CD4 abaixo de 200 células, e dentre estes a maioria apresentou doenças definidoras de AIDS, como a pneumocistose, histoplasmose disseminada, criptococose disseminada, tuberculose, citomegalovírus, neurotoxoplasmose e sarcoma de Kaposi. Em um estudo realizado por Boiselle e colaboradores (2002), pneumocistose, tuberculose, infecções bacterianas, linfoma, desordens linfoproliferativas e câncer pulmonar foram descritos em pacientes cujas contagens de células



CD4 eram menores do que 200 células por  $\text{mm}^3$ . Além disso, foi demonstrado que outros agentes como micobactérias não tuberculosas, infecções fúngicas por diferentes patógenos, citomegalovírus, bem como pneumocistose, tuberculose e infecções bacterianas, estão mais presentes nos casos com taxas de CD4 menores do que 100 células por  $\text{mm}^3$ . Esses achados corroboram com os apresentados em nosso estudo, em que a média de células CD4 foi de 49,28 céls/ $\mu\text{l}$  (mediana 20 céls/ $\mu\text{l}$ ) para pneumocistose, 117,86 céls/ $\mu\text{l}$  (mediana 110 céls/ $\mu\text{l}$ ) para tuberculose, 37,37 céls/ $\mu\text{l}$  (mediana 27 céls/ $\mu\text{l}$ ) para histoplasmose, e 55,28 céls/ $\mu\text{l}$  (mediana 25 céls/ $\mu\text{l}$ ) para criptococose.

O presente estudo demonstrou ainda uma taxa geral de discordância clínico-patológica de 63,3%. Esta frequência é maior do que a apresentada pelo estudo anterior realizado no mesmo local que demonstrou uma taxa de 48,1 % de doenças não diagnosticadas pela avaliação *ante mortem* (SOUZA et al., 2008). Além disso, outro estudo realizado na Itália demonstrou taxa de 47% de diagnósticos realizados na autópsia que não foram detectados pela avaliação clínica (MONFORTE et al., 1992). No estudo realizado em Uganda, uma taxa de 45% dos diagnósticos *post mortem* não foi considerada clinicamente (COX et al., 2012). No estudo realizado na Índia, discrepâncias entre o diagnóstico *ante mortem* e *post mortem* foram encontradas em 42% dos casos (LANJEWAR, 2011). Em contrapartida, frequência maior de discordâncias clínico-patológicas do que a observada em nosso estudo foi demonstrada em estudo realizado na Inglaterra, com 70% de diagnósticos discordantes (BEADSWORTH et al., 2009).

Estes achados mostram que o exame de autópsia continua a ser uma ferramenta importante para determinar as causas de morte, especialmente em pacientes acometidos pelo HIV, em que o espectro de manifestações clínicas que cursam com diferentes agentes etiológicos pode culminar em diagnósticos errôneos pela equipe médica. Além de sua relevância clínica intrínseca, os diagnósticos detectados na autópsia têm implicações importantes para a pesquisa e para o ensino dos profissionais médicos.

As limitações do presente estudo referem-se às dificuldades encontradas pela análise retrospectiva de dados em que as fontes pesquisadas continham dados incompletos ou indisponíveis.

## 8. CONCLUSÃO

- Este estudo demonstrou uma taxa geral de discordância clínico-patológica de 63,3%;
- As discordâncias maiores na classificação de Goldman corresponderam a 55,5%, sendo 47,6% de classe I e 7,9% de classe II;
- Os diagnósticos mais prevalentes corresponderam a doenças infecciosas em 74,2% dos casos, sendo a pneumonia/broncopneumonia bacteriana e a tuberculose as mais prevalentes com 16 casos cada;
- Os diagnósticos mais prevalentes na classe I foram a pneumocistose e a histoplasmose;
- Os diagnósticos mais prevalentes na classe V foram a tuberculose e a pneumonia/broncopneumonia bacteriana;
- A maioria dos pacientes vieram a óbito devido a doenças definidoras de AIDS;
- Não foi observada correlação forte entre o tempo de internação e o aparecimento de discordâncias;
- Não foram observadas diferenças estatísticas nos índices de carga viral e CD4 entre as classes de discordâncias e sem discordância, bem como nas doenças relacionadas e não relacionadas a AIDS.

## 9. REFERÊNCIAS

1. ADENIS, A.A.; AZNAR, C.; COUPPIÉ, P. **Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of New Developments and Remaining Gaps.** *Curr Trop Med Rep*, v.1, n.2, p. 119–128, 2014.
2. ASSUNÇÃO, R.G.; PEREIRA, W. A.; ABREU, A.G. **Pneumonia bacteriana: aspectos epidemiológicos, fisiopatologia e avanços no diagnóstico.** *Rev Investig Bioméd*, São Luís, v. 10, n. 1, p. 83-92, 2018.
3. BAUGHMAN, R. P. **Use of bronchoscopy in the diagnosis of infection in the immunocompromised host.** *Thorax*, v. 49, n. 1, p. 3–7, 1994.
4. BEADSWORTH, M.B.J., et al. **Autopsies in HIV: still identifying missed diagnoses.** *Int J STD Aids*, v. 20, n.2: 84–6, 2009.
5. BLOKKER, B.M., et al. **Autopsy of Adult Patients Deceased in an Academic Hospital: Considerations of Doctors and Next-of-Kin in the Consent Process.** *PLoS One*, v. 11, n. 10: e0163811, 2016.
6. BRASIL. **Manual de procedimento do sistema de informações sobre mortalidade.** Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Brasília, 2001.
7. BRASIL. **A Declaração de Óbito: Documento necessário e importante.** Ministério da Saúde, Conselho Federal de Medicina, Centro Brasileiro de Classificação de Doenças. – 3. ed. – Brasília, 2009.
8. BRASIL. **Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS | 2022.** Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, número especial, dezembro, 2022.
9. BRASIL. **Indicadores e Dados Básicos do HIV/AIDS nos Municípios Brasileiros.** MS/SVS/Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. Disponível em: <<http://indicadores.aids.gov.br/index.php>>. Acesso em: 10 de dezembro de 2022.
10. BOISELLE, P.M.; AVIRAM, G.; FISHMAN, J.E. **Update on lung disease in AIDS.** *Semin Roentgenol*, v. 37, n. 1, p. 54-71, 2002.
11. CAMPANY, L. N. S; AMARAL, D. M; DOS SANTOS, R. N. O. L. **HIV/aids no Brasil: feminização da epidemia em análise.** *Rev. Bioét*, v. 29, n. 2, p. 374-83, 2021.
12. CHAN, K.S.; LOOI, L.M.; CHAN, S. P. **Disseminated histoplasmosis mimicking miliary tuberculosis: a case report.** *Malays J Pathol*, v. 15, n. 2, p. 155-8, 1993.

13. CHAWLA, K., et al. **Role of PCR for diagnosing Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected individuals in a tertiary care hospital in India.** Indian J Pathol Microbiol, v .54, n. 2, p. 326-329, 2011.
14. COLOMBO, A.L., et al. **Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America.** Medical Mycology, v. 49, Issue 8, p. 785–798, 2011.
15. COX, J.A., et al. **Autopsy causes of death in HIV-positive individuals in sub-Saharan Africa and correlation with clinical diagnoses.** Aids Ver, v. 12, n. 4: 183–94, 2010.
16. COX, J.A., et al. **An Autopsy Study Describing Causes of Death and Comparing Clinico-Pathological Findings among Hospitalized Patients in Kampala, Uganda.** PLoS One, v. 7, n. 3: e33685, 2012.
17. DA SILVA, R.M. **A síndrome da imunodeficiência adquirida e o pulmão.** J. Pneumologia, v. 26, n.1, 2000.
18. DE OLIVEIRA, R.B., et al. **Epidemiology of invasive fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome at a reference hospital for infectious diseases in Brazil.** Mycopathologia, v. 178, n. 1-2, p. 71-8, 2014.
19. FERREIRA, B.S., et al. **Disseminated histoplasmosis in AIDS patients: an urban disease. Experience in a metropolis in the middle east of Brasil.** Infez Med, v. 25, n. 3, p. 258-262, 2017.
20. FELIPE-SILVA, A.; ISHIGAI, M.; MAUAD, T. **Academic autopsies in Brazil - a national survey.** Rev Assoc Med Bras, v. 60, n. 2, p. 145–50, 2014.
21. FILHO, G.B. **Bogliolo – Patologia.** 8.ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
22. GARCIA-JARDON, M., et al. **Postmortem findings in HIV/AIDS patients in a tertiary care hospital in rural South Africa.** Trop Doct, v. 40, n. 2, p. 81-4, 2010.
23. GOLDMAN, L.M.D., et al. **The value of autopsy in three medical eras.** The New England Journal of Medicine, v. 308, n. 17, p. 1000-1005, 1983.
24. HUANG, L., et al. **HIV-Associated Pneumocystis Pneumonia.** Proc Am Thorac Soc, v. 8, n. 3, p. 294–300, 2011.
25. JEONG, H.W., et al. **Disseminated Histoplasmosis and Tuberculosis in a Patient with HIV Infection.** Yonsei Med J, v. 48, n. 3, p. 531–534, 2007.
26. JORGE, M.H.P.D.M.; LAURENTI, R.; DI NUBILA, H.B.V. **O óbito e sua investigação: reflexões sobre alguns aspectos relevantes.** Rev Bras Epidemiol, v.13, n. 4:561–76, 2010.

27. KRENTZ, H.B.; KLIEWER, G.; GILL, M.J. **Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003.** HIV Med, v. 6, n. 2, p. 99-106, 2005.
28. LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. **The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data.** Biometrics, v. 33, n. 1, p. 159, 1977.
29. LANJEWAR, D.N. **The Spectrum of Clinical and Pathological Manifestations of AIDS in a Consecutive Series of 236 Autopsied Cases in Mumbai, India.** Patholog Res Int, v. 2011: 547618, 2011.
30. LAWN, S.D., et al. **Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa.** AIDS, v. 22, n. 15: 10.1097/QAD.0b013e32830007cd, 2008.
31. MANDENGUE, C.E.; NGANDJIO, A.; ATANGANA, P.J.A. **Histoplasmosis in HIV-Infected Persons, Yaoundé, Cameroon.** Emerg Infect Dis, v. 21, n. 11, p. 2094–2096, 2015.
32. MARSHALL, H.S.; MILIKOWSKI, C. **Comparison of Clinical Diagnoses and Autopsy Findings: Six-Year Retrospective Study.** Arch Pathol Lab Med, v. 141, n. 9, p. 1262-1266, 2017.
33. MASLIAH, E., et al. **Changes in pathological findings at autopsy in aids cases for the last 15 years.** Aids [Internet], v. 14, n.1, p. 69–74, 2000.
34. MICHELETTI, A. R., et al. **Benign and malignant neoplasias in 261 necropsies for HIV-positive patients in the period of 1989 to 2008.** Rev Inst Med Trop Sao Paulo, v. 53, n. 6, p. 309-314, 2011.
35. MONFORTE, d'A. A., et al. **AIDS-defining diseases in 250 HIV-infected patients; a comparative study of clinical and autopsy diagnoses.** AIDS, v. 6, n. 10, p.1159-64, 1992.
36. MORGELLO, S., et al. **Autopsy findings in a human immunodeficiency virus-infected population over 2 decades: influences of gender, ethnicity, risk factors, and time.** Arch Pathol Lab Med, v. 126, n. 2, p. 182-90, 2002.
37. MURRAY, J., et al. **Cause of death and presence of respiratory disease at autopsy in an HIV-1 seroconversion cohort of southern African gold miners.** AIDS, v. 21 (suppl 6):S97–S104, 2007.

38. OLUWASOLA O.A., et al. **The autopsy knowledge, attitude, and perceptions of doctors and relatives of the deceased.** Arch Pathol Lab Med, v. 133, n. 1, p. 78–82, 2009.
39. ORDI, J. et al. **Clinico-pathological discrepancies in the diagnosis of causes of maternal death in sub-Saharan Africa: Retrospective analysis.** PLoS Medicine, v. 6, n. 2, p. 0174–0180, 2009.
40. PALHARES, A.E.M., et al. **Performance of the minimally invasive autopsy tool for cause of death determination in adult deaths from the Brazilian Amazon: an observational study.** Virchows Arch, v. 475, n. 5, p. 649–658, 2019.
41. PEREIRA, S.A. de L., et al. **Identificação de agentes infecciosos pulmonares em autópsias de pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida.** Rev Soc Bras Med Trop, v. 35, n. 6, p. 635-639, 2002.
42. POMETTA, R., et al. **Chronic pulmonary histoplasmosis in a patient with a recent history of tuberculosis and persistent round lung lesions.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis, v. 18, n.3, p. 229-31, 1999.
43. RAUT, A., et al. **The death of the hospital autopsy in Australia? The hospital autopsy rate is declining dramatically.** Pathology [Internet], v. 48, n. 7: 645–9, 2016.
44. ROULSON, J.; BENBOW, E.W.; HASLETON, P.S. **Discrepancies between clinical and autopsy diagnosis and the value of post mortem histology; a meta-analysis and review.** Histopathology, v. 47, n. 6: 551–9, 2005.
45. SABRI, B. **Perspectives On Factors Related To Hiv Risk And Preventative Interventions At Multiple Levels: A Study Of African Immigrant Women Survivors Of Cumulative Trauma.** AIDS Educ Prev, v. 30, n. 5, p. 419–433, 2018.
46. SHOJANIA, K.G., et al. **Changes in Rates of Autopsy-Detected.** Jama, v. 289, n. 21: 2849–56, 2003.
47. SILVA, A.C.A.L., et al. **Neuropathology of AIDS: An Autopsy Review of 284 Cases from Brazil Comparing the Findings Pre- and Post-HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) and Pre- and Postmortem Correlation.** AIDS Res Treat, v. 2012: 186850, 2012.
48. SOEIRO, A. M., et al. **Post-Mortem Histological Pulmonary Analysis in Patients with HIV/AIDS.** Clinics, v. 63, Issue 4, p. 497-502, 2008.

49. SOUZA, S.L.S., et al. **Causas de óbito em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, necropsiados na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas.** Rev Soc Bras Med Trop v. 41, n. 3, p. 247-251, 2008.
50. THOMAS, C.F.; LIMPER, A.H. **Pneumocystis Pneumonia.** N Engl J Med, v. 350, n. 24, p. 2487-2498, 2004.
51. TURNBULL, A.; OSBORN, M.; NICHOLAS, N. **Hospital autopsy: Endangered or extinct?.** J Clin Pathol [Internet], v. 68, n. 8: 601–4, 2015.
52. TWEEL, J. G.V.D.; TAYLOR, C. R. **A brief history of pathology.** Virchows Arch, v. 457, n. 1, p. 3–10, 2010.
53. UNAIDS [Internet]. **CONFRONTING INEQUALITIES: Lessons for pandemic responses from 40 years of AIDS.** Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2021. Disponível em: < [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2021-global-aids-update\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2021-global-aids-update_en.pdf) >. Acesso em: 10 de novembro de 2022.
54. UNAIDS [Internet]. **IN DANGER: UNAIDS Global AIDS Update 2022.** Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2022. Disponível em: < [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2022-global-aids-update-summary\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2022-global-aids-update-summary_en.pdf) >. Acesso em: 12 de novembro de 2022.
55. VIGIWEB. Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado. FMT-HVD, 2022. Disponível em: [http://www.fmt.am.gov.br/layout2011/vigiweb/vg\\_2022/CustomView1list.asp](http://www.fmt.am.gov.br/layout2011/vigiweb/vg_2022/CustomView1list.asp). Acesso em: 3 de dezembro de 2022.
56. WAKEFIELD, A.E., et al. **Detection of Pneumocystis carinii with DNA amplification.** Lancet, v. 336, Issue 8713, p .451-453, 1990.

## 10. ANEXOS

### 10.1. Parecer consubstanciado do CEP

FUNDAÇÃO DE MEDICINA  
TROPICAL "DOUTOR HEITOR  
VIEIRA DOURADO"



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA EM PACIENTES PORTADORES DE HIV SUBMETIDOS À NECROPSIA NA FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO

**Pesquisador:** Luiz Carlos de Lima Ferreira

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 68956117.2.0000.0005

**Instituição Proponente:** Diretoria de Ensino e Pesquisa - DENPE

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.054.881

##### Apresentação do Projeto:

Trata-se da versão 4 (emenda) do estudo intitulado "CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA EM PACIENTES PORTADORES DE HIV SUBMETIDOS À NECROPSIA NA FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO" do pesquisador Luiz Carlos de Lima Ferreira.

O projeto encontra-se em continuidade de coleta de dados pela bolsista de mestrado Yasmim Martins, participante do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde.

A mesma necessita para a realização de correlação clínico-patológica das informações contidas no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), previamente autorizada pela Sra.

Arlete Lima Simões, Chefe do Núcleo de Pesquisa, Extensão e Inovação da Secretaria Municipal de Saúde (em anexo). No entanto, para efetivação desta autorização, far-se-á necessária a apresentação de autorização deste comitê.

##### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:**

Avaliar a concordância geral do diagnóstico antemortem de causa de morte e causa básica de óbito em pacientes portadores de HIV submetidos à necropsia na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado.

**Endereço:** Av. Pedro Teixeira, 25

**Bairro:** D. Pedro I

**CEP:** 69.040-000

**UF:** AM

**Município:** MANAUS

**Telefone:** (92)2127-3572

**Fax:** (92)2127-3572

**E-mail:** cep@fmt.am.gov.br



## 11. APÊNDICES

### 11.1. Dados de óbito dos pacientes atendidos na FMT-HVD no período de 2014 a 2019, disponibilizados pela ESAP/SEMSA

ESTABELECIMENTO	CAUSAS RELACIONADAS (CID10)	CAUSA BÁSICA DA MORTE (CID10)
FUNDACAO DE MEDICINA TROPICAL	G936/B24////	B220
FUNDACAO DE MEDICINA TROPICAL	J960 A419/B59/B589/B24//	B207
FUNDACAO DE MEDICINA TROPICAL	E878/B379/A09/B24//	B207
FUNDACAO DE MEDICINA TROPICAL	A419/J189/B973/B24//	B207
FUNDACAO DE MEDICINA TROPICAL	E878/A09/B451/B24 A162//	B200
FUNDACAO DE MEDICINA TROPICAL	R688/A169/E878/B24//	B200
FUNDACAO DE MEDICINA TROPICAL	R092/J969/B59/B24//	B206
FUNDACAO DE MEDICINA TROPICAL	J960/R688/A169/B24//	B200

## 11.2. Relação das variáveis do banco de dados

Variável	Descrição	Tipo	Classificação	Unidade
Necro_ID	Número individual e crescente de cada participante	Numérica		
Nome	Nome do paciente incluído no estudo	Nominal		
Prontuário	Número de registro ambulatorial do paciente	Numérica		
D.O	Número da declaração de óbito	Numérica		
Idade	Idade cronológica	Numérica		anos
Sexo	Sexo biológico do participante	Dicotômica	F - Feminino M - Masculino	
Residência	Zona da cidade de Manaus, AM, ou outro município no qual reside o participante (Procedência)	Categórica	Oeste Centro-Oeste Sul Centro-sul Norte Leste Zona rural Outros Municípios	
Naturalidade	Local de nascimento do participante	Categórica		
Data de internação	Data de admissão hospitalar do participante	Data		dd-mm-aaaa
Data de óbito	Data em que o participante evoluiu a óbito	Data		dd-mm-aaaa
Tempo de internação	Tempo contado do dia de admissão hospitalar ao dia de evolução a óbito	Numérica		dias
Data de diagnóstico de HIV	Data em que foi diagnosticado o HIV	Data		dd-mm-aaaa
Internações anteriores	Pacientes que tiveram internações prévias	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
Febre	Presença/relato de febre	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
Dispneia	Presença/relato de dispneia	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
Cefaleia	Presença/relato de dor de cabeça	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
Tosse	Presença/relato de tosse	Dicotômica	0 – Não	

			1 – Sim	
Perda ponderal	Presença/ relato de perda ponderal	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
Diarreia	Presença/ relato de diarreia	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
Vômito	Presença/retrato de dor vômito	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
Dor abdominal	Presença/ relato de dor abdominal	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
Dor torácica	Presença/retrato de dor torácica	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
Monilíase oral	Presença/retrato de monilíase oral	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
Herpes genital	Presença/retrato	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
Astenia	Presença/retrato	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
Outros sintomas (1)	Presença/retrato	Categórica		
Outros sintomas (2)	Presença/retrato	Categórica		
Etilismo	Relato de etilismo	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
Tabagismo	Relato de tabagismo	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
Substâncias ilícitas	Relato de uso de substâncias ilícitas	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
HAS	Presença/retrato de hipertensão arterial sistêmica	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
Diabetes	Presença/retrato de diabetes	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
HBV	Presença/retrato de HBV aguda/crônica	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
HCV	Presença/retrato de HCV aguda/crônica	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
TB	Presença/retrato de infecção prévia tratada ou não, ou em tratamento por tuberculose	Dicotômica	0 – Não 1 – Sim	
Outras comorbidades (1)	Presença/retrato	Categórica		
Outras comorbidades (2)	Presença/retrato	Categórica		
Outras comorbidades (3)	Presença/ relato	Categórica		
Outras comorbidades (4)	Presença/retrato	Categórica		
Outras comorbidades (5)	Presença/retrato	Categórica		

TARV	Presença/relato de tratamento antirretroviral	Categórica	1 – Regular 2 – Sem TARV 3 – Irregular	
CV	Resultado da pesquisa mais recente de carga viral	Numérica		Cópias/ml
CD4	Resultado da pesquisa mais recente de CD4	Numérica		Células/ul
Diag_clin_CM	Descrição do diagnóstico clínico de causa imediata de óbito	Categórica		
Diag_clin_CB	Descrição do diagnóstico clínico de causa básica de óbito	Categórica		
Causa relacionada (1)	Descrição das causas relacionadas ao óbito	Categórica		
Causa relacionada (2)	Descrição das causas relacionadas ao óbito	Categórica		
Outros diagnósticos	Descrição de outras doenças diagnosticadas	Categórica		
Diag_necro_macro	Descrição dos achados macroscópicos na autópsia	Categórica		
Diag_necro_micro	Descrição dos achados microscópicos na autópsia	Categórica		
Diag_necro_CB	Descrição do diagnóstico de causa básica de óbito na autópsia	Categórica		
Diag_necro_CM	Descrição do diagnóstico de causa imediata de morte na autópsia	Categórica		
Patol_dir_rel_	Descrição das doenças relacionadas ao óbito identificadas na autópsia	Categórica		
Patol_n_rel_1	Descrição das doenças não diretamente relacionadas ao óbito identificadas na autópsia	Categórica		
Patol_n_rel_2	Descrição das doenças não diretamente relacionadas ao óbito identificadas na autópsia	Categórica		
Goldman	Classificação do caso conforme critérios de Goldman	Categórica	1 – Classe I 2 – Classe II 3 – Classe III 4 – Classe IV 5 – Classe V	

### 11.3. Artigo

#### **CLINICAL-PATHOLOGICAL CORRELATION IN PATIENTS WITH ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME, SUBMITTED TO AUTOPSY: A CROSS-SECTIONAL STUDY IN THE BRAZILIAN AMAZON**

Yasmin Ferreira Martins<sup>1</sup>, Luiz Carlos de Lima Ferreira<sup>1</sup>, Taynná Vernalha Rocha Almeida<sup>1</sup>,  
Monique Freire dos Reis<sup>2,3</sup>, Vanessa Vieira Pinheiro Corrêa<sup>5</sup>, Rebecca Augusta de Araújo  
Pinto<sup>1,3</sup>, Eveny Perlize Melo Marinho<sup>1</sup>, Michele de Souza Bastos Barrionuevo<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Amazonas, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Manaus, AM, Brazil.

<sup>2</sup> Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas – FCECON, Departamento de Ensino e Pesquisa, Manaus, AM, Brazil.

<sup>3</sup> Hospital Universitário Getúlio Vargas, Departamento de Patologia e Medicina Legal, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, AM, Brazil.

<sup>4</sup>Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus, AM, Brazil.

<sup>5</sup>Universidade do Estado do Amazonas, Escola Superior de Ciências da Saúde, Manaus, AM, Brazil.

## ABSTRACT

**Introduction:** With the emergence of antiretroviral therapy, changes occurred over time in the causes of death and pathological findings in HIV/AIDS patients, with an increase in the prevalence of non-AIDS related serious diseases. Analysis of concordance rates between clinical and post-mortem diagnosis is one of the main ways of evaluating diagnostic performance and monitoring changes in causes of death in this population. **Objective:** To evaluate the general concordance between ante-mortem clinical diagnoses of basic cause of death and autopsy diagnoses in HIV/AIDS patients subjected to autopsy at the Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), in the period 2014 to 2019. **Methodology:** This is a cross-sectional and retrospective study, with the study population being HIV/AIDS patients followed at FMT-HVD who died and were autopsied between 2014 and 2019. **Results:** One hundred and one autopsies were included in the study and a total of 48/101 cases (47.6%) were identified as class I discordance cases. Critical findings such as infectious diseases (37 of 48 cases; 77.1%), undiagnosed neoplasms (8 of 48 cases; 16.7%) and other pathologies (3 of 48 cases; 6.2%) were categorized in this class. There was 36.7% overall concordance on the basic cause of death, and the majority of patients died from AIDS-related diseases. **Conclusion:** The overall rate of clinical-pathological discordance was 63.3%, which demonstrates that the autopsy examination continues to be an important tool for determining the causes of death.

**Keywords:** HIV, autopsy, correlation, discordances.

## INTRODUCTION

Although the implementation of antiretroviral therapy (ART) has reduced HIV mortality, mortality rates remain high in some regions and approximately 630,000 people died from AIDS-related diseases worldwide in 2022<sup>1</sup>. Faced with the emergence of ART, transformations also occurred in the pattern of pathological lesions found in patients over time, with an increase in the prevalence of non-AIDS related serious diseases, including cardiovascular disorders, liver diseases, neurocognitive disorders and non-AIDS-related malignancies<sup>2</sup>. Studies have shown that as access to ART increases, there is a progressive decrease in opportunistic infections such as cytomegalovirus, pneumocystosis and *Mycobacterium avium-intracellulare*, along with an increase in the frequency of bacterial infections<sup>3,4</sup>.

The autopsy is the gold standard in determining the causes of death, being a source of information for advancing the quality of new treatments and identifying diagnoses unnoticed by the medical staff. Despite the decline in autopsy rates over time and advances in diagnostic imaging, studies of autopsy findings and diagnostic discrepancies have shown that discordances between clinical and post-mortem diagnoses ranged from 15% to 41%, with a rate 30% to 63% for the cause of death<sup>5</sup>.

Autopsy studies on HIV patients have revealed high rates of clinicopathological discrepancies both in low-income<sup>6</sup> and developing countries<sup>7</sup> and developed countries<sup>8</sup>, showing that the main pathologies identified are preventable or treatable conditions, with emphasis on infectious diseases.

The aim of this study was to evaluate the general concordance between clinical diagnoses of causes of death and autopsy diagnoses, in autopsied HIV/AIDS patients in a

reference center for the treatment of tropical diseases in the Brazilian Amazon, highlighting the diseases that led to death.

## **MATERIAL AND METHODS**

This is a cross-sectional and retrospective study carried out at the Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), a national and international reference center for the treatment of tropical diseases, located in the city of Manaus, state of Amazonas.

The reference population were HIV patients followed up at FMT-HVD who died and were autopsied between January 2014 and December 2019. HIV patients aged 18 years or older were included in the study, excluding those whose medical records and clinical information were not located, patients outside the FMT-HVD, patients whose autopsy reports were not found and patients with an inconclusive autopsy.

### **Data collect**

The collection of clinical, sociodemographic and death diagnosis data was based on information contained in electronic medical records available through the FMT-HVD's own system, as well as information obtained through the Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) made available by Secretaria Municipal de Saúde de Manaus (SEMSA).

Data relating to autopsies were obtained from autopsy records available in the Pathological Anatomy sector of the FMT-HVD. Based on the information contained in the researched sources, a data collection spreadsheet was filled out, including name, age, sex, marital status, self-declared race/color, origin, clinical history, length of stay, laboratory and imaging tests, clinical diagnosis of basic cause of death, immediate cause of death, related causes and autopsy diagnoses.



## **Data analysis**

The analysis of discordances regarding the basic cause of death, pathologies related and unrelated to death, were carried out using the Goldman<sup>9</sup> classification criteria as used by ORDI *et al.*<sup>10</sup>. The classification of discordances was carried out by two evaluators, including a senior pathologist, and were categorized as: major discordances (directly related to death) class I or II and minor discordances (not directly related to death) class III or IV. In Class I, the correct clinical diagnosis would have led to therapeutic changes that could prolong life or cure the patient. In Class II, the correct diagnosis directly related to death would not have changed survival. Class III includes diseases whose treatment would have an impact on the prognosis. Class IV includes undiagnosed diseases with possible epidemiological or genetic importance. Patients without discordances were classified as class V, using autopsy as the gold standard. When a case could be classified with more than one category, the highest class (smallest number) was considered as the final classification.

The observed concordance and Kappa index were used to evaluate the clinical diagnosis and autopsy results. To analyze the correlation between length of stay and discordance classification, Spearman's non-parametric correlation test was used. To analyze and compare the means of viral load and CD4 variables with the discordance classification, the Kruskal-Wallis non-parametric test was used. All statistical analyzes were performed using SPSS version 26 software.

## **Ethical considerations**

This study was approved by the research ethics committee under CAAE: 8966511860000005, N. 2,772,107.

## RESULTS

During the study period (2014-2019), 231 autopsies were performed at FMT-HVD. Of this total, 130 autopsied HIV patients were identified, of which 101 cases were selected for the study, excluding those whose autopsy records were not found (n=26), whose autopsies were inconclusive (n=2) and those in which clinical information and medical records could not be located (n=1).

Regarding the origin of the patients included in the study, the majority (86.1%) are from the State of Amazonas, with a predominance of the city of Manaus (68.9%). The predominant marital status was single (76.2%), followed by married (14.8%) and stable union (8.0%). Regarding self-declared race/color, the predominance was mixed race (90.1%). Males were the most prevalent (70.3%). The average age was 36.8 years, with a median of 34 years (22 to 85 years). There was a predominance of the age group between 30 and 39 years old (40.5%).

The most prevalent signs and symptoms upon patient admission were fever (48.5%), dyspnea (45.5%), cough (36.6%), weight loss (34.6%), diarrhea (28.7%), vomiting (25.8%), asthenia (24.8%), chest pain (16.8%), oral moniliasis (14.8%), headache (14.8%) and skin lesions (10.8%), followed by other less frequent signs and symptoms. The main previous diagnoses were tuberculosis (30.9%), neurotoxoplasmosis (6.9%) and syphilis (6.9%). Other antecedents were hypertension (3.9%) and diabetes (3.9%), in addition to alcoholism (18.8%), smoking (17.8%) and use of illicit substances (13.8%).

Regarding treatment, 39.7% of patients declared that they were on regular treatment with ART. The length of stay ranged from 1 to 180 days (median 11.0 days). The majority of patients (72.3%) had CD4 values between 2 and 200 cells/ $\mu$ l, and the median was 42.00 cells/ $\mu$ l (2 to 501 cells/ $\mu$ l). Only 8.9% of patients had undetectable viral load, with a median of 110,608.50 copies/ml (40 to 9,364,291 copies/ml).

The main anatomopathological diagnoses of basic cause of death corresponded to infectious diseases with 74.2%, the most prevalent being tuberculosis and bacterial pneumonia/bronchopneumonia (16 cases each). Neoplastic diseases, such as Kaposi's Sarcoma, lymphomatoid granulomatosis, large B-cell non-Hodgkin lymphoma, among other neoplasms, accounted for 13.9% of cases (Table 1). The majority of basic causes of death were due to AIDS-defining diseases (62.4%), such as tuberculosis, histoplasmosis, pneumocystosis and cryptococcosis.

According to the Goldman classification criteria, a total of 47.6% of cases were categorized as class I discordances. Critical findings such as untreated infections, undiagnosed neoplasms and other diseases were categorized in this class (Table 2). In class II discordances (7.9%), undiagnosed diseases were pneumonia (1), pulmonary toxoplasmosis (1), disseminated histoplasmosis (1), pneumocystosis (1), hemorrhagic gastric infarction (1), chronic congestive heart failure (1), and pulmonary cytomegalovirus (2). Of the minor class III discordances (5.9%), the diseases diagnosed were pseudomonas pneumonia (1), subarachnoid hemorrhage (1), chronic hepatitis C virus (1), focal viral encephalitis and edema (1), viral meningoencephalitis (1), and Kaposi's Sarcoma in intestine (1). Class IV diagnoses (1.9%) corresponded to toxoplasmosis and chronic cytomegalovirus adenitis.

In cases where there were no discordances (class V), infectious pathologies predominated (67.6%), with tuberculosis being the most common, followed by bacterial pneumonia/bronchopneumonia and cryptococcosis (Table 3).

When evaluating the viral load and CD4 values in relation to the discordance classes, no statistical differences were observed between the means of the discordance and non-discordance groups for viral load [ $\chi^2(4) = 5.66$ ;  $p=0.225$ ] and CD4 [ $\chi^2(4) = 3.75$ ;  $p=0.440$ ]. Regarding the comparison of viral load and CD4 averages in association with the appearance

of AIDS-defining diseases as the basic cause of death, no statistical differences were also observed (viral load =  $\chi^2(1) = 1.69$ ;  $p=0.193$ ]; CD4 =  $\chi^2(1) = 1.78$ ;  $p=0.181$ ).

The correlation analysis between length of stay and discordance class showed a positive, but weak, correlation between these variables ( $\rho = 0.201$ ;  $p = 0.044$ ).

The analysis of concordance between the clinical diagnosis and the diagnosis at autopsy regarding the basic cause of death was carried out for cases in which the diseases corresponded both at autopsy and in the clinical diagnosis, excluding, for example, diagnoses of pneumonia by cytomegalovirus, which were only declared at autopsy (Table 4).

The analysis of concordance between the clinical diagnosis and the diagnosis at autopsy regarding the immediate cause of death was also carried out only for cases in which there was a correspondence in both the autopsy and the clinical diagnosis, excluding, for example, cases of multiple failure. of organs, which were declared in the autopsy, but there was no case declared in the clinical diagnosis. (Table 5).

## **DISCUSSION**

This study is a retrospective review of complete autopsy reports of adult HIV patients from a national and global reference center for the treatment of tropical diseases. The Goldman classification criteria<sup>9</sup> were used to classify the main discordances between clinical and postmortem diagnosis

Despite advances in clinical diagnostic methods, especially imaging diagnostics with the emergence of computed tomography and radionuclide scans, autopsies continue to reveal significant disagreements in cause of death<sup>9,11,12</sup>. When correlating the clinical diagnosis with the autopsy findings, we identified that there was 36.7% general concordance on the underlying

cause of death in the 101 patients studied. Tuberculosis and bacterial pneumonia/bronchopneumonia were the most frequent deaths (16 cases each), with tuberculosis being the disease with the highest concordance (13 cases). The disease least diagnosed by clinical evaluation was pneumocystosis (9 cases), with only 1 concordant case. These findings show a drop in the general concordance rate when compared to another study previously carried out in the same place and with the same objective by Souza *et al.*<sup>13</sup>, which showed a general concordance of 51.9% in the causes of death in 129 autopsied patients. Additionally, tuberculosis (36 cases) and bacterial pneumonia (22 cases) were the most prevalent diseases in the autopsy diagnosis, and the disease with the highest concordance was tuberculosis (24 cases). In contrast, the least diagnosed disease in clinical evaluation was bacterial pneumonia (15 cases). It is worth mentioning that the previous retrospective analysis took place in the pre-ART period.

In this cohort, the frequency of opportunistic infections was the highest among the diseases diagnosed, suggesting that many of our patients had failed treatment, a fact corroborated by the high rate of patients with CD4 below 200 cells/ $\mu$ l and with a detectable viral load above 100,000 copies/ml. Morgello *et al.*<sup>4</sup>, who evaluated the causes of death in HIV patients during three different treatment periods, identified that in the ART treatment group the least frequent infectious diseases compared to the other groups were infections caused by cytomegalovirus, herpes simplex virus, varicella-zoster virus, *Mycobacterium avium-intracellulare*, pneumocystosis, candidiasis, cryptococcosis and Histoplasmosis, while the most frequent infections in this group were Hepatitis C and staphylococcal and streptococcal infections. Cox *et al.*<sup>6</sup> in a study carried out in Uganda, observed that HIV patients undergoing ART treatment died from the same diseases as those who did not receive treatment, possibly due to the fact that patients were on treatment for a very short period of time. until the occurrence of death, they were either non-adherent and/or failed in the therapeutic regimen.

Another important element that contributes to this treatment failure is the fact that many patients are diagnosed only after seeking health services with symptoms of the disease at an advanced stage, which can lead to deaths before therapy is started, or even in a short period after starting ART<sup>14</sup>.

Our results showed a rate of class I diagnostic discordance of 47.6%, and a rate of major discordances (classes I and II) of 55.5%. This rate is similar to a retrospective study on 284 autopsied AIDS cases in Brazil, which identified class I discordances in 49 (53.8%) of the 91 discordant cases (55.1%). This study also showed that there was a reduction in the percentage of type I error from 62.2% until 1996 to 48.8% after 1996, suggesting a contribution from the knowledge acquired by previous autopsy studies passed on through anatomoclinical sessions<sup>15</sup>. Palhares *et al.*<sup>16</sup> in FMT-HVD, comparing the diagnosis by minimally invasive autopsy, with the clinical diagnosis and the complete diagnostic autopsy, in 61 deaths of which 37 were HIV patients, showed a reasonable concordance between the clinical diagnosis and the diagnostic autopsy complete (Kappa = 0.311, 95% CI 0.071–0.552) and that a major diagnostic discrepancy was detected in 49% of deaths: 41% class I and 8% class II, rates similar to those found in our cohort.

In our cohort, tuberculosis infection together with bacterial pneumonia/bronchopneumonia were the main causes of death presented by patients, a scenario similar to a study carried out in a tertiary hospital in Mumbai, India, in which tuberculosis was the main cause of death (63 %), followed by bacterial pneumonia (14%)<sup>7</sup>. Other studies in rural South Africa<sup>17</sup>, in the southern African region<sup>18</sup>, and in Uganda<sup>6</sup>, also identified higher frequencies of tuberculosis. In contrast, a study carried out by Soeiro *et al.*<sup>19</sup> identified bacterial bronchopneumonia as the most frequent diagnosis (36%), followed by pneumocystosis (27%).

Fungal infections represented an important burden in the causes of death in our cohort (29.7%), with histoplasmosis infection being the most frequent (11 cases), followed by pneumocystosis (10). A similar result was found in the study previously carried out at FMT-HVD<sup>13</sup>, in which fungal infections had a rate of 27%, with histoplasmosis infection being the most frequent (17 cases), followed by pneumocystosis (11). In contrast, in another Brazilian study<sup>20</sup> cryptococcosis was detected as the main fungal infection, followed by histoplasmosis.

Regarding diagnostic discordances, in our study, pneumocystosis was the most prevalent diagnosis in cases of class I discordances (9/48), and the disease that obtained the lowest concordance index (Kappa = 0.11), having only 1 concordant case, which was categorized as class II, as the concomitant pulmonary infection by cytomegalovirus that directly contributed to death had not been identified by clinical evaluation. In these cases, the clinical evaluation declared the basic cause of death to be pneumonia/unspecified bronchopneumonia (6), pulmonary tuberculosis (2) and other pulmonary disorders (1). In the cases declared as pulmonary tuberculosis, one had a diagnosis prior to the last hospitalization and the patient was undergoing treatment. In the second case, tuberculosis was diagnosed during the last hospitalization, on the second day, and treatment began, but this patient died on the seventh day of hospitalization. In this case, in addition to pneumocystosis as the basic cause of death, pulmonary cryptococcosis was detected at autopsy as a contributing cause of death. Pneumocystosis can be difficult to diagnose due to nonspecific symptoms and signs that can be confused with other diseases, use of prophylactic medications in the treatment of HIV-infected patients, and simultaneous infection with multiple organisms, especially cytomegalovirus, as observed in five patients diagnosed with pneumocystosis in our cohort. Therefore, for the suspicion and diagnosis of pneumocystosis, it is important to correlate the signs and symptoms with the imaging findings, as well as the microscopic identification of characteristic cystic or trophic forms in respiratory specimens obtained from sputum or bronchoalveolar fluid samples,

using specific staining<sup>21,22</sup>. However, this method has limited sensitivity, in addition to requiring highly trained professionals experienced in identifying *Pneumocystis jiroveci*. Therefore, the implementation and use of more sensitive and specific diagnostic methods for Pneumocystosis is necessary, such as molecular methods such as polymerase chain reaction (PCR)<sup>23,24</sup>.

Histoplasmosis appears as the second most prevalent infection in type I discordances (8/48), being declared in the clinical evaluation as unspecified HIV disease (2), pneumocystosis (2), pulmonary tuberculosis (2), unspecified bacterial pneumonia (1) and neurotoxoplasmosis (1). In cases declared as pneumocystosis, in one case there was no mention of confirmation of this etiology during hospitalization by any diagnostic method, and in the other case, pneumocystosis had been diagnosed during a previous hospitalization, and treatment was carried out. In cases declared as pulmonary tuberculosis, the patients were hospitalized for 2 to 3 days, the BAAR test was negative, however, the radiological images showed a miliary pattern, which was interpreted by the clinical staff as suggestive of tuberculosis, and no other method being used to achieve differential diagnosis with other etiologies. In these cases, the autopsy identified extensive pulmonary involvement by granulomas associated with *Histoplasma sp.* Histoplasmosis can often be unsuspected in clinical evaluation, being misdiagnosed as tuberculosis, due to the similarity of clinical characteristics, symptoms and radiological findings that mimic miliary tuberculosis, as demonstrated in previous studies carried out in Malaysia<sup>25</sup>, Europe<sup>26</sup>, Korea<sup>27</sup> and Central Africa<sup>28</sup>. Therefore, because histoplasmosis infection is endemic in the Americas, including Brazil<sup>29</sup>, this infection must be considered as part of the differential diagnosis at the beginning of the clinical management of HIV patients, with the use of rapid, sensitive and specific diagnostic methods, such as tests for direct detection of *Histoplasma* antigen in body fluids<sup>30</sup>, in addition to the need to raise awareness among doctors to consider histoplasmosis as a differential diagnosis in suspected cases of tuberculosis. It is worth noting



that during the study period, the direct antigen detection method was not available at FMT-HVD, being implemented from 2021 onwards, which may represent an improvement in the diagnosis of this infection in future analyses.

In relation to the concordant diagnoses of basic cause of death, tuberculosis infection had the highest frequency (13 cases, 4 of which were not classified as class V due to loss of related diagnoses by clinical evaluation), followed by bacterial pneumonia/bronchopneumonia, cryptococcosis and neoplasms. Among these, cryptococcosis infection had the highest agreement rate (Kappa = 0.84), this can be explained by the availability at FMT-HVD of the main diagnostic methods for cryptococcosis, as well as the rapid test for the detection of *Cryptococcus* antigen in serum, plasma and cerebrospinal fluid samples. Although tuberculosis was the most frequent concordant diagnosis, the concordance index was lower (Kappa = 0.43) compared to cryptococcosis, as tuberculosis was over-reported in clinical evaluation compared to autopsy and this may be explained by the fact that many patients had previous diagnoses of tuberculosis.

In general, it is expected that a longer time for clinical evaluation can contribute to the correct diagnosis, however, our study did not demonstrate a strong correlation between the length of hospital stay of patients and the appearance or not of diagnostic discordances. Regarding viral load and CD4 levels, no associations between these variables were observed in the groups of discordances and no discordances. Although in our study there was no statistical significance in the analysis of CD4 cell counts in relation to specific diagnoses, the majority of patients had CD4 cell counts below 200 cells, and among these the majority had AIDS-defining diseases. Boiselle *et al.*<sup>31</sup>, showed that pneumocystosis, tuberculosis, bacterial infections, lymphoma, lymphoproliferative disorders and lung cancer were described in patients whose CD4 cell counts were lower than 200 cells/mm<sup>3</sup>. In addition to these diseases, agents such as non-tuberculous mycobacteria, fungal infections caused by different pathogens and

cytomegalovirus are more present in cases with CD4 rates lower than 100 cells/mm<sup>3</sup>. These findings corroborate those presented in our study, in which the average number of CD4 cells was 49.28 cells/ $\mu$ l (median 20 cells/ $\mu$ l) for pneumocystosis, 117.86 cells/ $\mu$ l (median 110 cells/ $\mu$ l) for tuberculosis, 37.37 cells/ $\mu$ l (median 27 cells/ $\mu$ l) for histoplasmosis, and 55.28 cells/ $\mu$ l (median 25 cells/ $\mu$ l) for cryptococcosis.

The present study also demonstrated an overall clinicopathological discordance rate of 63.3%. This frequency is higher than that presented by the previous study<sup>13</sup> carried out in the same location (48.1%). Furthermore, lower frequencies were found in studies carried out in Italy<sup>32</sup> (47%), Uganda<sup>6</sup> (45%), and India<sup>7</sup> (42%). In contrast, a higher frequency of clinicopathological discordances than that observed in our study was found in a study carried out in England, with 70% of discordant diagnoses<sup>8</sup>.

These findings show that the autopsy examination continues to be an important tool for determining the causes of death, especially in patients affected by HIV, in which the spectrum of clinical manifestations that occur with different etiological agents can culminate in erroneous diagnoses by the medical staff. In addition to their intrinsic clinical relevance, diagnoses detected at autopsy have important implications for research and teaching medical professionals.

The limitations of the present study refer to the difficulties encountered by retrospective data analysis in which the researched sources contained incomplete or unavailable data, as well as 20% of the autopsy records were not located.

## REFERENCES

1. UNAIDS [Internet]. IN DANGER: UNAIDS Global AIDS Update 2022. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2022. Available in: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2022-global-aids-update\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2022-global-aids-update_en.pdf).
2. Krentz HB, Kliewer G, Gill MJ. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. *HIV Med.* 2005; 6(2):99-106.
3. Masliah E, DeTeresa RM, Mallory ME, Hansen LA. Changes in pathological findings at autopsy in aids cases for the last 15 years. *AIDS.* 2000; 14(1):69-74.
4. Morgello S, Mahboob R, Yakoushina T, Khan S, Hague K. Autopsy findings in a human immunodeficiency virus-infected population over 2 decades: influences of gender, ethnicity, risk factors, and time. *Arch Pathol Lab Med.* 2002; 126(2):182-190.
5. Roulson J, Benbow EW, Hasleton PS. Discrepancies between clinical and autopsy diagnosis and the value of post mortem histology; a meta-analysis and review. *Histopathology.* 2005; 47(6):551-9.
6. Cox JA, Lukande RL, Nelson AM, Mayanja-Kizza H, Colebunders R, Van Marck E, et al. An Autopsy Study Describing Causes of Death and Comparing Clinico-Pathological Findings among Hospitalized Patients in Kampala, Uganda. *PLoS ONE.* 2012; 7(3):e33685.
7. Lanjewar DN. The Spectrum of Clinical and Pathological Manifestations of AIDS in a Consecutive Series of 236 Autopsied Cases in Mumbai, India. *Patholog Res Int.* 2011; 2011: 547618.

8. Beadsworth MBJ, Cohen D, Ratcliffe L, Jenkins N, Taylor W, Campbell F, et al. Autopsies in HIV: still identifying missed diagnoses. *Int J STD AIDS*. 2009 Feb;20(2):84-6.
9. Goldman L, Sayson R, Robbins S, Cohn LH, Bettmann M, Weisberg M. The value of autopsy in three medical eras. *N Engl J Med*. 1983; 308(17):1000-5.
10. Ordi J, Ismail MR, Carrilho C, Romagosa C, Osman N, Machungo F, et al. Clinico-Pathological Discrepancies in the Diagnosis of Causes of Maternal Death in Sub-Saharan Africa: Retrospective Analysis. *PLoS Med*. 2009; 6(2):e1000036.
11. Raut A, Andrici J, Severino A, Gill AJ. The death of the hospital autopsy in Australia? The hospital autopsy rate is declining dramatically. *Pathology*. 2016; 48(7):645-649.
12. Marshall HS, Milikowski C. Comparison of Clinical Diagnoses and Autopsy Findings: Six-Year Retrospective Study. *Arch Pathol Lab Med*. 2017; 141(9):1262-1266.
13. Souza SLS, Feitoza PVS, De Araújo JR, De Andrade RV, Ferreira LCL. Causas de óbito em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, necropsiados na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008; 41(3):247-251.
14. Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wooda R. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS*. 2008; 22(15):10.1097/QAD.0b013e32830007cd.
15. Silva ACAL, Rodrigues BSC, Micheletti AMR, Tostes S Jr, Meneses ACO, Silva-Vergara ML, et al. Neuropathology of AIDS: An Autopsy Review of 284 Cases from Brazil Comparing the Findings Pre- and Post-HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) and Pre- and Postmortem Correlation. *AIDS Res Treat*. 2012; 2012:186850.
16. Palhares AEM, Ferreira L, Freire M, Castillo P, Martínez MJ, Hurtado JC, et al. Performance of the minimally invasive autopsy tool for cause of death determination in

- adult deaths from the Brazilian Amazon: an observational study. *Virchows Arch.* 2019; 475(5):649-658.
17. Garcia-Jardon M, Bhat VG, Blanco-Blanco E, Stepien A. Postmortem findings in HIV/AIDS patients in a tertiary care hospital in rural South Africa. *Trop Doct.* 2010; 40(2):81-4.
  18. Murray J, Sonnenberg P, Nelson G, Bester A, Shearer S, Glynn JR. Cause of death and presence of respiratory disease at autopsy in an HIV-1 seroconversion cohort of southern African gold miners. *AIDS.* 2007; 21(suppl 6):S97–S104.
  19. Soeiro AM, Hovnanian ALD, Parra ER, Canzian M, Capelozzi VL. Post-Mortem Histological Pulmonary Analysis in Patients with HIV/AIDS. *Clinics.* 2008; 63(4):497-502.
  20. De Oliveira RB, Atobe JH, Souza SA, de Castro Lima Santos DW. Epidemiology of invasive fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome at a reference hospital for infectious diseases in Brazil. *Mycopathologia.* 2014; 178(1-2):71-8.
  21. Thomas CF Jr, Limper AH. Pneumocystis Pneumonia. *N Engl J Med.* 2004; 350(24):2487-98.
  22. Huang L, Cattamanchi A, Davis JL, Boon SD, Kovacs J, Meshnick S, et al. HIV-Associated Pneumocystis Pneumonia. *Proc Am Thorac Soc.* 2011; 8(3): 294–300.
  23. Wakefield AE, Pixley FJ, Banerji S, Sinclair K, Miller RF, Moxon ER, et al. Detection of *Pneumocystis carinii* with DNA amplification. *Lancet.* 1990; 336(8713):451-3.
  24. Chawla K, Martena S, Gurung B, Mukhopadhyay C, Varghese GK, Bairy I. Role of PCR for diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected individuals in a tertiary care hospital in India. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011; 54(2):326-9.
  25. Chan KS, Looi LM, Chan SP. Disseminated histoplasmosis mimicking miliary tuberculosis: a case report. *Malays J Pathol.* 1993; 15(2):155-8.

26. Pometta R, Trovato C, Viviani MA, Masini T, Conte D. Chronic pulmonary histoplasmosis in a patient with a recent history of tuberculosis and persistent round lung lesions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999; 18(3):229-31.
27. Jeong HW, Sohn JW, Kim MJ, Choi JW, Kim CH, Choi SH, et al. Disseminated Histoplasmosis and Tuberculosis in a Patient with HIV Infection. *Yonsei Med J.* 2007; 48(3): 531-534.
28. Mandengue CE, Ngandjio A, Atangana PJ. Histoplasmosis in HIV-Infected Persons, Yaoundé, Cameroon. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(11):2094-6.
29. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol.* 2011; 49(8):785-98.
30. Adenis AA, Aznar C, Couppié P. Histoplasmosis in HIV-Infected Patients: A Review of New Developments and Remaining Gaps. *Curr Trop Med Rep.* 2014; 1(2): 119–128.
31. Boiselle PM, Aviram G, Fishman JE. Update on lung disease in AIDS. *Semin Roentgenol.* 2002 Jan; 37(1):54-71.
32. Monforte d'AA, Vago L, Lazzarin A, Boldorini R, Bini T, Guzzetti S, et al. AIDS-defining diseases in 250 HIV-infected patients; a comparative study of clinical and autopsy diagnoses. *AIDS.* 1992; 6(10):1159-64.

## ARTICLE TABLES

**Table 1.** Anatomopathological diagnoses of basic cause of death of the 101 HIV patients autopsied at the FMT-HVD, between 2014 and 2019.

Category	N° (%)
<b>Infectious diseases</b>	<b>75 (74,2)</b>
Tuberculosis	16
Disseminated	11
Pulmonary	5
Bacterial pneumonia/bronchopneumonia	16
Histoplasmosis	11
Disseminated	9
Pulmonary	2
Pneumocystosis	10
Cryptococcosis	8
Disseminated	6
Neurocryptococcosis	2
Cytomegalovirus pneumonia	4
Neurotoxoplasmosis	4
Viral encephalitis	2
Sepsis	2
Necrotizing pneumonia due to mucormycosis	1
<i>Strongyloides stercoralis</i> disseminated in lungs	1
<b>Neoplasms</b>	<b>14 (13,9)</b>
Kaposi's sarcoma	7
Lymphomatoid granulomatosis	2
Diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma	1
B lymphoblastic leukemia	1
Malignant breast neoplasm	1
Malignant neoplasm of the bile and extrahepatic ducts	1
Anaplastic thyroid carcinoma	1
<b>Other diseases</b>	<b>12 (11,9)</b>
Pulmonary hemorrhage + edema	6
Pulmonary hemorrhage	2
Extensive lung involvement due to fibrosis	2
Lung atelectasis	1
Dilated cardiomyopathy	1
<b>Total</b>	<b>101 (100)</b>

**Table 2.** Anatomopathological findings in cases of major class I discordances.

<b>Category</b>	<b>N° (%)</b>
<b>Infectious diseases</b>	<b>37 (77,1)</b>
Pneumocystosis	9
Histoplasmosis	8
Disseminated	6
Pulmonary	2
Bacterial pneumonia/bronchopneumonia	6
Cytomegalovirus pneumonia	4
Disseminated cryptococcosis	2
Viral encephalitis	2
Disseminated tuberculosis	2
Neurotoxoplasmosis	1
Necrotizing pneumonia due to mucormycosis	1
Pulmonary Tuberculosis	1
<i>Strongyloides stercoralis</i> disseminated in lungs	1
<b>Neoplasms</b>	<b>8 (16,7)</b>
Kaposi's sarcoma	3
Lymphomatoid granulomatosis	2
Diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma	1
B lymphoblastic leukemia	1
Anaplastic thyroid carcinoma	1
<b>Other diseases</b>	<b>3 (6,2)</b>
Pulmonary hemorrhage	2
Pulmonary hemorrhage + edema	1
<b>Total</b>	<b>48 (100)</b>



**Table 3.** Anatomopathological findings in cases without discordances (class V).

Category	N° (%)
<b>Infectious diseases</b>	<b>25 (67,6)</b>
Tuberculosis	9
Disseminated	7
Pulmonary	2
Bacterial pneumonia/bronchopneumonia	6
Cryptococcosis	5
Disseminated	4
Neurocryptococcosis	1
Neurotoxoplasmosis	2
Sepsis	2
Disseminated histoplasmosis	1
<b>Other diseases</b>	<b>7 (18,9)</b>
Pulmonary hemorrhage + edema	5
Lung atelectasis	1
Dilated cardiomyopathy	1
<b>Neoplasms</b>	<b>5 (13,5)</b>
Kaposi's sarcoma	3
Malignant breast neoplasm	1
Malignant neoplasm of the bile and extrahepatic ducts	1
<b>Total</b>	<b>37 (100)</b>

**Table 4.** Analysis of concordance between clinical and autopsy diagnoses regarding the declared basic cause of death.

Diagnosis	Diagnosis at autopsy	Clinical diagnosis	Concordance	Kappa
Tuberculosis	16	31	13	0,43
Bacterial pneumonia/bronchopneumonia	16	20	8	0,32
Neoplasms	14	6	6	0,52
Histoplasmosis	11	3	3	0,40
Pneumocystosis	10	3	1	0,11
Cryptococcosis	8	6	6	0,84
Pulmonary hemorrhage	8	5	5	0,75
Neurotoxoplasmosis	4	3	3	0,65
Sepsis	2	2	2	1,00

**Table 5.** Analysis of concordance between clinical and autopsy diagnoses regarding the declared immediate cause of death.

<b>Diagnosis</b>	<b>Diagnosis at autopsy</b>	<b>Clinical diagnosis</b>	<b>Concordance</b>	<b>Kappa</b>
Acute Respiratory Failure	65	27	23	0,19
Sepsis	9	18	4	0,20
Intracranial hypertension	4	6	3	0,58
Toxoplasma meningoencephalitis	2	1	1	0,66