

INVESTIGAÇÃO NECROPSIAL DA CAUSA MORTIS DE PACIENTES COM SUSPEITA DE INFECÇÃO POR HIV, MAS NÃO DIAGNOSTICADOS EM VIDA

Autopsy research of cause of death in HIV-infected suspected patients but not diagnosed in Life

RESUMO: Estima-se que atualmente 36,7 milhões de pessoas vivem com HIV em todo mundo, e mais de dois milhões de indivíduos morrem em decorrência da AIDS todos os anos. O presente trabalho tem como foco principal determinar a causa mortis de pacientes com suspeita de HIV que não tinham conhecimento de sua condição, residentes em Goiânia. Neste trabalho foram apresentados os resultados de necropsia de 53 pacientes falecidos com suspeita de infecção por HIV. As necropsias foram realizadas pelo Serviço de Verificação de Óbito (SVO) de Goiânia, em pacientes falecidos no Hospital das Clínicas em Goiânia, entre Maio de 2010 e Setembro a 2014. Os resultados mostram que 90% dos óbitos registrados na pesquisa ocorreram por doenças infecciosas. A principal causa de óbito destes pacientes foi a tuberculose, seguida por criptococose e Sarcoma de Kaposi. O presente estudo mostrou ainda que a maioria dos pacientes morrem pela demora no diagnóstico de HIV. É provável que se muitos destes pacientes fossem diagnosticados de forma mais rápida, nas Unidades Básicas de Saúde, o falecimento precoce poderia ser evitado.

Palavras-chave: Autopsia. Necropatologia. AIDS.

ABSTRACT: It is estimated that 36.7 million people are living with HIV worldwide. More than two million individuals die by AIDS every year. The present study aimed to determine the cause of death of patients with suspected HIV who are not aware of their condition. These patients were living in Goiânia. This work was done with necropsy results from 53 HIV-infected suspected patients. Necropsies were performed by the Serviço de Verificação de Óbito (SVO) of Goiânia, in deceased patients at the Hospital das Clínicas from Goiânia, between May 2010 and September to 2014. The results show that 90% of the deaths were due to infectious diseases. The main cause of death of these patients was tuberculosis, followed by cryptococcosis and Kaposi's sarcoma. The present study also showed that patients die due to delay in the diagnosis of HIV. It is likely that if many of these patients were diagnosed rapidly in the basic health units the early death of them could be avoided.

Keywords: Autopsy. Necropatology. AIDS.

Natália Lopes Alves ¹
Lucas Henrique Sampaio ¹

1- Laboratório de Imunologia Molecular - UEG
- Laranjeiras
Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu

E-mail: natalialopes.alves@gmail.com

Recebido em: 17/07/2017
Revisado em: 09/08/2017
Aceito em: 04/09/2017

INTRODUÇÃO

A identificação do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ocorreu há pouco mais de duas décadas, porém, o número de pessoas infectadas e doentes tem aumentado intensamente nesse curto período de tempo¹. No Brasil, os primeiros diagnósticos datam de 1982, considerando o período de incubação do HIV, pode-se dizer que a introdução do vírus no país ocorreu no final da década de 70 e se dispersou, primeiramente, nas áreas metropolitanas do centro-sul, e se disseminou para as diversas regiões do país na primeira metade da década de 80².

Atualmente, estima-se que 36,7 milhões de pessoas vivem com HIV-1 em todo mundo e quase dois milhões de indivíduos morrem em decorrência da AIDS todos os anos³. A África Subsaariana é a região global mais atingida, com 24,5 milhões de pessoas infectadas e contabiliza aproximadamente dois milhões de mortes relacionadas à AIDS anualmente. É a região do mundo mais afetada pela epidemia de HIV, um total de 1,5 milhão de novas infecções, a maioria na Nigéria, Uganda e África do Sul, país que continua a ter o maior número de pessoas infectadas⁴. Na América Latina, a epidemia de AIDS apresentou prevalência estimada de 0,4% da população em geral (contra 0,8% em nível mundial), e o número de pessoas vivendo com HIV-1 foi estimado em 1,4 milhão em 2015⁵.

Desde o início da epidemia de AIDS no Brasil em 1980 até junho de 2016, 842.710 casos foram notificados ao Ministério da Saúde. A dimensão continental do Brasil implica em uma distribuição heterogênea do número de casos notificados por região do país. O cenário

mundial aponta que até meados de 2016, 18,2 milhões de pessoas recebem tratamento antirretroviral, 07 a cada 10 mulheres grávidas, que vivem com HIV também recebem o tratamento^{3,5}.

A distribuição proporcional dos casos de AIDS identificados, de 1980 a 2016, mostra uma concentração na região Centro-Oeste de 6,0% do total de ocorrências, apresentando 17.636 casos ao longo destes 36 anos³. O Estado de Goiás contribui então com 35% dos casos de AIDS notificados na região Centro-Oeste⁶. Nota-se que a região vem apresentando, nos últimos 10 anos, estabilidade da taxa de detecção de AIDS, com uma média de 18,5 casos/100 mil hab. Do início da epidemia até dezembro de 2015, foram identificados 303.353 óbitos, tendo como causa básica a AIDS, a região Centro-Oeste representa, deste, 5,1% das mortes³.

Hoje, globalmente a AIDS acomete homens, mulheres e crianças, ou seja, qualquer indivíduo é vulnerável à infecção pelo HIV-1/AIDS caso não sejam tomadas as medidas preventivas até o momento conhecidas. Atualmente, dos 36,7 milhões de pessoas que estão vivendo com HIV-1 no mundo, 65,1% (548.850) são em homens e 34,9% (293.685) em mulheres^{3,5,6}.

O progresso mais importante na batalha contra o HIV-1/AIDS tem sido o desenvolvimento de drogas antirretrovirais eficazes que proporcionam imprescindíveis opções de tratamento para o HIV-1. A Terapia Antirretroviral (TARV) tem como objetivo reduzir a viremia plasmática a níveis indetectáveis, resgatar e preservar o sistema imunológico, reduzir a progressão clínica e mortalidade e diminuir a transmissão do HIV-1⁷.

O Serviço de Verificação de Óbitos (SVO) tem por finalidade efetuar investigação clínica por meio da realização de exames *post-mortem*, especialmente para a elucidação diagnóstica, tendo em vista fornecer subsídios (como o aprimoramento da qualidade da informação de mortalidade), para a efetuação de políticas de saúde pública, enfatizando o desenvolvimento de ações de Vigilância Epidemiológica de patologias infecto contagiosas⁸. A inserção do SVO possibilita a constatação das emergências epidemiológicas, o diagnóstico isolado ou surtos de doenças emergentes e reemergentes e ainda agravos inusitados, orientando a tomada de decisões para o controle de doenças⁹. O SVO também se enquadra, de fato, a um instrumento útil e de suma importância para o ensino médico e à pesquisa¹⁰.

Mesmo nos países desenvolvidos, as discrepâncias entre os diagnósticos clínicos e de necropsias relatadas foram elevadas, cerca de 50%. A necropsia é o padrão ouro para confirmar a causa da morte¹¹. Os estudos de necropsias realizadas em pacientes infectados pelo HIV têm destacado a contribuição central das doenças infecciosas oportunistas à mortalidade. Porém as informações sobre as causas de morte em pacientes infectados pelo HIV são escassas para a maioria dos países em desenvolvimento^{12,13,14}.

No Brasil ainda existem poucos trabalhos que pesquisaram os principais motivos que levam os pacientes HIV positivos ao óbito^{15,16}. E levantamentos realizados até o presente momento não mostram sequer um trabalho nesta linha de estudo necropsial, identificando a *causa mortis* em Goiás. A ausência destes trabalhos neste campo dificulta a vigilância

epidemiológica da infecção por HIV/AIDS, principalmente naqueles casos em que o paciente vai a óbito, sem que a equipe médica ou a família saibam ao menos que o paciente morreu em virtude de complicações decorrentes do HIV.

Por isso, é de suma importância à realização de estudos que determinem a real *causa mortis*¹⁷ de pacientes HIV positivos, que falecem antes mesmo de receberem o diagnóstico de AIDS. O objetivo deste trabalho foi determinar as principais causas de óbitos de pacientes com suspeita de HIV, mas sem conhecimento de sua condição, atendidos no Hospital das Clínicas (HC) ou Hospital de Doenças Tropicais (HDT), ambos de Goiânia.

MÉTODO

O presente trabalho é um estudo descritivo e retrospectivo, em que foram coletados dados dos prontuários, laudos e declarações de óbitos (DO) do Serviço de Verificação de Óbitos de Goiânia (SVO-GO). O SVO-GO é o único de Porte III do estado de Goiás e acolhe óbitos sem *causa mortis* esclarecida de cidades da região metropolitana.

As análises necróticas deste estudo foram realizadas entre o período de 01 de maio de 2010 e 30 de setembro de 2014. Foram incluídos todos os casos suspeitos de HIV, mas sem confirmação laboratorial, com idade igual ou maior que 18 anos, analisados por médicos patologistas do SVO-GO. Foram excluídos do trabalho as mortes por causas externas ou suspeitas, indivíduos com idade menor que 18 anos. Prontuários com informações incompletas ou casos duvidosos também foram excluídos.

Os seguintes parâmetros foram coletados dos prontuários, laudos e DO: sexo,

idade, tempo decorrido do início dos sintomas até o óbito e hora do óbito. Conforme consta na DO, o sexo é dividido em masculino, feminino e ignorado. A idade é definida em anos completos. Todas essas informações foram confirmadas pelos familiares ou responsáveis dos pacientes, exceto a idade, que foi calculada conforme o ano de nascimento presente no documento oficial de identificação da vítima.

Foram definidos três grupos de diagnósticos clínicos com possibilidade de inclusão ou não no estudo:

- 1) Confirmados: evidência sorológica, com resultado posterior ao óbito, para apoiar o diagnóstico.
- 2) Altamente suspeitos: apresentação clínica muito sugestiva (exemplo: lesões cutâneas sugestivas de Sarcoma de Kaposi).
- 3) Potencialmente suspeitos: suspeita com base na apresentação clínica, com resultados disponíveis a partir de investigações iniciais ou achados radiológicos e microbiológicos (exemplo radiografia e/ou presença de bacilos álcool-ácido resistentes em baciloscopia pulmonar, sugerindo quadro de tuberculose).

Para a realização deste estudo uma necropsia completa foi realizada em vários órgãos, incluindo o cérebro, pulmões, baço, fígado, medula óssea e meninges. Secções de tecido foram tomadas a partir dos órgãos e de qualquer lesão detectada macroscopicamente. Todas as amostras de tecido foram fixadas em solução de formol a 10%. Amostras de tecido fixado foram processadas para hematoxilina e eosina (H&E). Quando indicado, colorações especiais para organismos foram feitas incluindo Ziehl-Neelsen (ZN), Grocott-Methenamine, Gram, ácido

periódico de Schiff e mucicarmim. A causa da morte foi formulada com base na informação clínica, combinada com os achados macro e microscópicos *post-mortem*.

Os dados foram expressos em números absolutos e percentis. Também foi aplicado o teste paramétrico ANOVA para análise de variáveis contínuas. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (CEP/HC/UFG) com parecer de número 1.593.202. Os familiares e/ou responsáveis dos pacientes submetidos ao exame necroscópico assinaram um TCLE (Termo de consentimento livre e esclarecido), autorizando o estudo.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, Maio de 2010 e Setembro a 2014, 158 pacientes morreram com suspeita de infecções relacionadas ao HIV, mas sem uma causa definida no momento do óbito. Uma autorização para a realização dos procedimentos necropsiais relacionados ao estudo foi solicitada aos parentes responsáveis pelos 158 cadáveres. Porém, só foram obtidas autorizações para realização dos procedimentos em 59 deles (37%). E outros seis pacientes foram deixados de fora da análise devido a dados incompletos nas DOs e nos prontuários. Neste estudo foram então apresentados os dados da necropsia de 53 pacientes. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (33 homens e 20 mulheres), com idade média de 26 anos (18 – 59 anos).

No momento da admissão no HC ou HDT os 53 pacientes não sabiam, ou alegaram não saber, de seu status sorológico em relação ao HIV. Trinta e seis destes testaram positivo em sorologias para HIV, porém o resultado só saiu

após o óbito. Todos os pacientes morreram dentro de 48 horas após a admissão no Hospital das Clínicas ou Hospital de Doenças Tropicais de Goiânia. A única exceção foi um paciente do HDT que faleceu após 52 horas. A duração média de internação antes da morte foi de 32 horas (variação de 3 a 52 horas).

De acordo com parentes, cinquenta e um pacientes apresentavam sintomas da doença corrente por mais de um mês. Cinquenta pacientes já haviam procurado atendimento médico em Unidades Básicas de Saúde antes da admissão. A contagem de células TCD4+ foi realizada para 13 pacientes. A contagem média de células TCD4+, destes treze pacientes, foi de 150 células/mm³ (74-287 células por mm³).

Dez dos cinquenta e três pacientes estavam em TARV, mas não avisaram aos parentes ou aos profissionais de saúde do HC ou HDT. Só foi descoberto que estes dez pacientes estavam em tratamento específico para HIV após informações fornecidas pela Secretaria Municipal de Saúde.

Em geral, 46 dos 53 pacientes morreram como resultado de doenças infecciosas ($p=0,075$), conforme demonstrado na tabela 1. A causa mais comum da morte foi tuberculose (TB), com 13 óbitos. Outros nove pacientes apresentavam infecção por TB, porém ela não foi considerada a causa da morte. Todos os pacientes com TB apresentavam a forma pulmonar da doença. Entretanto alguns pacientes também apresentavam tuberculose em outros órgãos. Os outros órgãos mais frequentemente infectados eram baço (8 pacientes), fígado (6 pacientes), nódulos linfáticos (6 pacientes) e na pele (1 paciente).

A segunda causa mais comum de morte foi a infecção por *Cryptococcus neoformans*, que foi responsável por sete mortes. Outro paciente tinha infecção disseminada por *Cryptococcus neoformans*, mas morreu de hemorragia pulmonar devido a um Sarcoma de Kaposi (SK) disseminado. Em seis pacientes a infecção criptocócica estava localizada nas meninges (meningite criptocócica). Outro tinha infecção criptocócica no baço e no fígado. Já o paciente que faleceu por SK tinha infecção criptocócica nos nódulos linfáticos.

O Sarcoma de Kaposi foi ainda a causa *mortis* de outros quatro pacientes. Estes pacientes apresentaram desenvolvimento disseminado de SK, incluindo o trato gastrointestinal, os pulmões e o miocárdio. Outras causas de óbito por infecções virais incluíram a meningite viral herpética (1 paciente), leucoencefalopatia multifocal progressiva (1 paciente) e citomegalovirose disseminada (1 paciente).

Dois outros pacientes faleceram por meningite bacteriana por *Haemophilus influenzae* e um outro por *Neisseria meningitidis*. A pneumonia por *Streptococcus pneumoniae* foi encontrada em 2 pacientes, mas considerado como sendo a causa de morte em apenas um. Por último um paciente morreu de pneumonia por *Pseudomonas aeruginosa*.

Em se tratando de óbitos por protozooses, quatro indivíduos morreram por isosporíase e um morreu por toxoplasmose generalizada. Infecções fúngicas foram a causa de óbito de quatro pacientes. Um paciente morreu por candidíase disseminada e outro por pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci*. Outros três morreram por histoplasmose.

Sangramento gastrointestinal foi a causa da morte em 3 pacientes. Um paciente teve sangramento de varizes secundário à cirrose hepática devido a infecção pelo *Schistosoma mansoni*. Nos outros dois indivíduos o foco do sangramento não foi identificado, mas foi encontrado ancilostomídeos em seus intestinos. Danos sugestivos de infecção renal crônica com nefropatia associada ao HIV, sem agente causal identificado, foram encontrados em outro paciente.

Uma mulher que alegava não ser HIV positiva, mas que segundo a Secretaria Municipal de Saúde tinha iniciado seis semanas antes da admissão o tratamento com tenofovir,

emtricitabina e efavirenz, morreu por insuficiência hepática. Apesar de a TARV ser uma possível causa da insuficiência hepática, isto não pôde ser comprovado neste estudo. Outros dois pacientes, que segundo a Secretaria de Saúde faziam uso de antirretrovirais, morreram por insuficiência renal, mas não foi identificado o agente causal. Não foi descartada a possibilidade de insuficiência renal por tratamento com TARV, porém este fato também não pode ser comprovado. A Tabela 1 mostra de forma resumida as doenças encontradas e as causas de óbitos dos pacientes avaliados neste estudo.

Tabela 1. Resumo das doenças encontradas e da *causa mortis* dos pacientes avaliados entre 2010 e 2014 no Hospital das Clínicas da cidade de Goiânia - Goiás.

Doenças infecciosas	Quantidade de pacientes acometidos*	Quantidade de pacientes por causa mortis
Tuberculose	22	13
Pneumonia por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	1
Meningite bacteriana por <i>Neisseria</i>	1	1
Meningite bacteriana por <i>Haemophilus</i>	2	2
Pneumonia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1
Meningite viral	1	1
Citomegalovirose disseminada	1	1
Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva	1	1
Criptococose	8	7
Isosporíase	4	4
Toxoplasmose generalizada	1	1
Sangramento gastrointestinal (Esquistossomose)	1	1
Sangramento gastrointestinal (Ancilostomose)	2	2
Candidíase disseminada	1	1
Histoplasmose	3	3
Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	3	2
Nefropatia com insuficiência renal infecciosa por HIV	1	1
Sarcoma Kaposi	5	5
Doenças não infecciosas		
Insuficiência hepática	1	1
Insuficiência renal	2	2
Causa não determinada do óbito	-	3
Total de óbitos		53

DISCUSSÃO

No presente trabalho mais de 90% dos pacientes com suspeita de HIV morreram de doenças infecciosas, sendo a TB disseminada o diagnóstico mais comum (36%). Estes resultados são semelhantes aos relatados em estudos anteriores realizados em diversos países. Nestes estudos as doenças infecciosas causaram quase todas as mortes, com a tuberculose sendo a principal *causa mortis*¹⁸⁻²².

De acordo com os prontuários médicos preenchidos no HC e HDT enquanto os indivíduos ainda estavam vivos, 88% dos pacientes alegaram nunca ter feito sorologia HIV. Isto implica que, apesar das diretrizes da Organização Mundial de Saúde e do Ministério da Saúde¹²³, o teste de HIV nas Unidades Básicas de Saúde (UBSs) ainda é pouco realizado. Por não ser testado durante uma consulta anterior nas UBSs, os pacientes perderam a oportunidade de uma intervenção terapêutica mais precoce, o que poderia ter salvo a vida destes indivíduos.

É importante lembrar que os pacientes só são internados no HC e HDT após serem atendidos e encaminhados pelas UBSs. Por isso, tanto os testes diagnósticos mais precoces para infecções graves ou generalizadas, quanto à retenção do paciente na Unidade Básica de Saúde até o resultado da sorologia de teste rápido para HIV devem ser defendidos. Deve-se enfatizar a necessidade urgente de maior utilização de testes para diagnósticos rápidos, com alta sensibilidade, no primeiro ponto de atendimento.

Vários pacientes que morreram por consequência da infecção por HIV não tiveram seu diagnóstico confirmado por sorologia. Este

achado é semelhante em outros países em desenvolvimento²⁴. Muito provavelmente se não fosse a realização do presente estudo sequer haveria o levantamento da hipótese de *causa mortis* estar relacionada ao HIV para muitos destes pacientes. Isso é preocupante, pois pode ser que ainda esteja havendo em Goiânia grande quantidade de subnotificações de infecções HIV/AIDS²⁵. Estudos anteriores mostram que a realização de necropsias visando a pesquisa de sinais sugestivos para a coinfeção, em pacientes cujo óbito está relacionado a outras infecções, aumenta enormemente as notificações de infecções por HIV/AIDS^{19,20}. Este estudo mostra o valor da necropsia no diagnóstico *post-mortem* de aidéticos não conscientes de sua condição.

É importante lembrar que o presente estudo apresenta várias limitações. Foram incluídos apenas os pacientes de dois hospitais públicos de referência. Este fato certamente cria um viés de seleção, que pode levar a um sobre-registro da doença, já que o HC e o HDT são hospitais que geralmente atendem casos mais graves de infecção, encaminhados por Unidades Básicas de Saúde. Por isso os resultados devem ser generalizados com cautela. Além disso, não foi possível analisar todos os pacientes inicialmente selecionados para este estudo devido a dados incompletos e a não autorização dos parentes para a realização das pesquisas necropsiais.

Porém, esses fatores não ofuscam a importância de trabalhos de cunho investigativo, assim como este, que mostra a consequência, na maioria das vezes fatal, que a falta de recursos específicos pode causar, como é o caso do diagnóstico precoce. Os resultados ilustram o que já era esperado, grande maioria

dos pacientes HIV positivo morreram de doenças infecciosas, doenças essas que são tratáveis e têm cura. Outro fato curioso que se pôde notar com o feitiço de realização de necropsias, que é de extrema importância e que deve ser visto como um alerta, são os altos índices de pessoas que morrem sem ao menos saber que era portador do vírus, tampouco das doenças associadas.

CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados mostram que pacientes HIV continuam a morrer de doenças tratáveis, como é o caso da tuberculose, *Cryptococcus neoformans* e Sarcoma de Kaposi. Testes de HIV devem ser realizados mais precocemente e preferencialmente em Unidades Básicas de Saúde. Por fim, este estudo demonstra a importância do exame de necropsia para determinar causas de morte, particularmente em locais com grande fluxo de paciente que vão a óbito por infecções graves e disseminadas.

REFERÊNCIAS

1. Barré-Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. *Lancet* (London, England). 1996; 348(9019):31–5.
2. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico: AIDS/DST. Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde – Dep. DST, AIDS e Hepatites Virais. 2011; 1:164.
3. World Health Organization (WHO). Progress Report 2016. Prevent HIV, Test and Treat All. Progress Report 2016. Prevent HIV, Test and Treat All. 2016; 1-64.
4. Cardoso LPV, da Silveira AA, Francisco RBL, da Guarda Reis MN, Stefani MM de A. Molecular characteristics of HIV type 1 infection among prisoners from Central Western Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011; 27(12):1349–53.
5. OMS. Global AIDS. *AIDS*. 2016; 17(4): S3-11.
6. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV - AIDS. *World Heal Organ*. 2016; 5(1):1-64.
7. Ministério da Saúde. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antirretroviral em gestantes - 2010. *AIDS*. 2010; 46:1–146.
8. Azevedo BAS, Vanderlei LCM, Mello RJV, Frias PG. Avaliação da implantação dos Serviços de Verificação de Óbito em Pernambuco, 2012: estudo de casos múltiplos. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2016; 25(3):595–606.
9. Burton JL. Health and safety at necropsy. *J Clin Pathol*. 2003; 56(4):254–60.
10. Lazzarini-de-Oliveira LC, Arantes AA, Caiuby MJM. Utilidade da investigação rotineira de infecção fúngica pela broncoscopia em pacientes infectados ou não pelo HIV em um hospital geral, referência para SIDA. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999; 32 (3): 255–61.
11. 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; 20(2):84–6.
12. Lawn SD, Harries AD, Anglaret X, Myer L, Wood R. Early mortality among adults accessing antiretroviral treatment programmes in sub-Saharan Africa. *AIDS*. 2008; 22(15):1897–908.
13. Castelnuovo B, Manabe YC, Kiragga A, Kanya M, Easterbrook P, Kambugu A. Cause-specific mortality and the contribution of immune reconstitution inflammatory syndrome in the first 3 years after antiretroviral therapy initiation in an urban African cohort. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(6):965–72.
14. Grabherr S, Grimm J, Dominguez A, Vanhaebost J, Mangin P. Advances in post-mortem CT-angiography. *The British Journal of Radiology*. 2014;87(1036):1-9.
15. Guimarães LC, Silva ACAL, Micheletti AMR, Moura ENM, Silva-Vergara ML, Adad SJ. Morphological changes in the digestive system of 93 human immunodeficiency virus positive patients: an autopsy study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2012; 54(2):89–93.
16. Silva ACAL, Rodrigues BSC, Micheletti AMR, Tostes S, 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.
17. Grabherr S, Grimm J, Baumann P, Mangin P. Application of contrast media in post mortem imaging (CT and MRI). *La Radiologia Medica*. 2015;120(9):824-834.
18. Ansari NA, Kombe AH, Kenyon TA, Hone NM, Tappero JW, Nyirenda ST, et al. Pathology and causes of death in a group of 128 predominantly HIV-positive

patients in Botswana, 1997-1998. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002; 6(1):55-63.

19. Rana FS, Hawken MP, Mwachari C, Bhatt SM, Abdullah F, Ng'ang'a LW, et al. Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000; 24(1):23-9.

20. Martinson NA, Karstaedt A, Venter WDF, Omar T, King P, Mbengo T, et al. Causes of death in hospitalized adults with a premortem diagnosis of tuberculosis: an autopsy study. *AIDS.* 2007; 21(15):2043-50.

21. Menéndez C, Romagosa C, Ismail MR, Carrilho C, Saute F, Osman N, et al. An autopsy study of maternal mortality in Mozambique: the contribution of infectious diseases. Wright L, editor. *PLoS Med.* 2008; 2(5):1-44.

22. 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; Suppl 6(21):97-104.

23. Shojania KG, Burton EC, McDonald KM, Goldman L. Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time: a systematic review. *JAMA.* 2003; 289(21):2849-56.

24. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para profilaxia antirretroviral pós-exposição de risco à infecção pelo HIV. Ministério da Saúde. 2015; 1:1-58.

25. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde. 2017; 48(1):1 - 48.