UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE – UFCSPA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Nicole Reis

Mortalidade em Pessoas com Doença Avançada pelo HIV: Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Sociais no Contexto Brasileiro.

Porto Alegre

2025

Nicole Reis

Mortalidade em Pessoas com Doença Avançada pelo HIV: Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Sociais no Contexto Brasileiro.

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Dr. Alessandro Comarú Pasqualotto

Porto Alegre

2025

Catalogação na Publicação

Reis, Nicole
Mortalidade em pessoas com doença avançada pelo HIV : aspectos epidemiológicos, clínicos e sociais no contexto brasileiro / Nicole Reis. -- 2025.
86 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2025.

Orientador(a): Prof. Dr. Alessandro Comarú Pasqualotto.

1. HIV. 2. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. 3. Mortalidade. 4. Infecções Oportunistas. 5. Desigualdade Social. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

A todas as pessoas que vivem com HIV/AIDS, principalmente as que já partiram. A frustração em perdê-las cedo, é uma das motivações para seguir.

Agradecimentos

À minha família: Geni, Alberto e Sílvia. Sem vocês nada disso seria possível. Por sempre estarem ao meu lado e acreditarem em mim.

Aos meus amigos e colegas do Serviço de Infectologia do Hospital Vila Nova: Ana, Andressa, Eduardo, Frederico, Gisele e Pedro. Pela parceria nas dificuldades diárias da assistência hospitalar em HIV/AIDS e por tornarem a relação com o trabalho mais leve.

Aos meus amigos e colegas do Serviço de Controle de Infecções do Hospital Vila Nova: Brendon, Carine, Darlan, Tatiani e Vinícius. Por confiarem em mim e estarem junto comigo desde o início por uma assistência hospitalar qualificada.

À Mara de Oliveira, minha madrinha, referência acadêmico-política, que despendeu do seu tempo para valiosas sugestões nesta dissertação. Seu carinho e cuidado ficarão para sempre.

Aos meus camaradas de militância. Por me mostrarem que uma sociedade justa e sem classes é possível: “Esmorecer jamais, recuar nunca, enfrentar sempre”.

Ao meu companheiro de vida, Rafael. Por compreender minhas ausências e sempre me incentivar. Além de compartilhar comigo às mesmas lutas e ideais.

Aos participantes da pesquisa, pois não são apenas dados, são vidas humanas que precisam de acesso à direitos básicos de vida.

Ao meu orientador, professor Alessandro Pasqualotto. Pela confiança e oportunidade em conduzir este estudo. Que seja apenas o início de uma longa parceria!

Vida louca vida
Vida breve
Já que eu não posso te levar
Quero que você me leve
Vida louca vida
Vida imensa

Cazuza

Resumo da Dissertação

Introdução: A infecção pelo HIV e a AIDS permanecem como desafios de saúde pública global, responsáveis por elevada morbimortalidade, sobretudo em contextos de desigualdade social. Apesar dos avanços terapêuticos e preventivos, um número expressivo de pessoas ainda é diagnosticado tardiamente, evoluindo para doença avançada, condição associada a maior risco de infecções oportunistas como tuberculose, histoplasmose e criptococose e de mortalidade. **Objetivos:** Identificar características clínicas e fatores de risco associados à mortalidade, com ênfase nas infecções oportunistas, em pacientes com doença avançada pelo HIV em hospitais terciários brasileiros, bem como identificar aspectos epidemiológicos e sociais relacionados ao óbito nessa população. **Material e Métodos:** Estudo de coorte prospectivo realizado em cinco hospitais terciários brasileiros, incluindo 419 adultos com doença avançada pelo HIV. Os dados demográficos e clínicos para a linha de base foram coletados durante a internação hospitalar dos participantes, que foram rastreados para tuberculose, criptococose e histoplasmose por meio de testes de diagnóstico rápido. Os participantes foram acompanhados por 90 dias para avaliar a mortalidade, e as causas de morte foram classificadas segundo o protocolo *Coding Causes of Death in HIV* (CoDe). A análise estatística identificou as variáveis associadas à mortalidade. **Resultados:** A mediana da contagem de linfócitos T CD4+ foi de 66 células/mm³, e a mediana da carga viral de HIV foi de 104.887 cópias/mL. Após 90 dias, 18,1% dos participantes faleceram. Foram fatores associados à

mortalidade: status antirretroviral-naive, confusão mental, anemia ou níveis elevados de creatinina. Infecções oportunistas foram diagnosticadas em 45,6% dos participantes, e quadros graves de histoplasmose e meningite criptocócica aumentaram significativamente o risco de morte. Determinantes sociais, como sexo, raça, gênero e escolaridade, não tiveram um impacto significativo na mortalidade, mas fatores socioeconômicos tiveram influência sobre o acesso à atenção à saúde. **Conclusão:** O diagnóstico precoce do HIV e a TARV ininterrupta são essenciais para reduzir a mortalidade. As estratégias de saúde pública devem priorizar a ampliação da testagem de HIV, a adesão ao tratamento e a incorporação de novas tecnologias como os testes rápidos. Sobretudo, é fundamental políticas públicas que enfrentem as disparidades estruturais de modo a superar as desigualdades sociais.

Palavras-chave: HIV, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, Mortalidade, Infecções Oportunistas Relacionadas com a AIDS, Desigualdade Social.

Abstract

Introduction: HIV infection and AIDS remain global public health challenges, responsible for high morbidity and mortality, especially in contexts of social inequality. Despite therapeutic and preventive advances, a significant number of individuals are still diagnosed late, progressing to advanced disease, a condition associated with increased risk of opportunistic infections such as tuberculosis, histoplasmosis, and cryptococcosis, as well as higher mortality. **Aim of study:** To identify clinical characteristics and risk factors linked to mortality, with emphasis on opportunistic infections, in patients with advanced HIV disease in Brazilian tertiary hospital, as well as to identify epidemiological and social aspects related to death in this population. **Materials and methods:** A prospective cohort study conducted in five Brazilian tertiary hospitals, including 419 adults with advanced HIV disease. Demographic and clinical baseline data were collected during participants' hospitalization, who were screened for tuberculosis, cryptococcosis, and histoplasmosis through rapid diagnostic tests. Participants were followed up for 90 days to assess mortality, and causes of death were classified according to the Coding Causes of Death in HIV (CoDe) protocol. Statistical analysis identified variables associated with mortality. **Results:** The median CD4+ T-cell count was 66 cells/mm³, and the median HIV viral load was 104,887 copies/mL. After 90 days, 18.1% of participants had died. Factors strongly associated with mortality included ART-naive status, mental confusion, anemia, or elevated creatinine levels. Opportunistic infections were diagnosed in 45.6% of participants, and severe histoplasmosis and cryptococcal meningitis significantly increased the risk of death. Social determinants such as sex, race, gender, and education did not

have a significant impact on mortality, but socioeconomic factors influenced access to health care. **Conclusion:** Early HIV diagnosis and uninterrupted antiretroviral therapy are essential to reduce mortality. Public health strategies should prioritize expanding HIV testing, ensuring treatment adherence, and incorporating new technologies such as rapid tests. However, public policies that address structural disparities are essential to overcoming social inequalities.

Keywords: HIV, Acquired Immunodeficiency Syndrome, Mortality, AIDS-Related Opportunistic Infections, Social Inequality.

Lista de abreviaturas

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ART – Terapia Antirretroviral

CoDe – Coding of Death in HIV

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IO – Infecção Oportunista

OMS – Organização Mundial da Saúde (World Health Organization – WHO)

PEP – Profilaxia Pós-Exposição

PrEP – Profilaxia Pré-Exposição

PVHIV – Pessoas Vivendo com HIV

SUS – Sistema Único de Saúde

TARV – Terapia Antirretroviral (equivalente a ART)

TB – Tuberculose

TRDs – Testes rápidos diagnósticos

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNAIDS – Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

Lista de Figuras

Figura 1. Tendência temporal da proporção de casos de AIDS por raça/cor, Brasil, 2013–2023..... 28

Figura 2. Taxa de detecção de AIDS (por 100.000 habitantes) segundo sexo e faixa etária, Brasil, 2023..... 31

Figura 3. Incidência de HIV (novas infecções por 1.000 habitantes) em 130 países em 2020..... 33

Figura 4. Evolução do Índice de Gini segundo grandes regiões do Brasil (1990–2022).....36

Figura 5. Mortalidade relacionada à AIDS (óbitos por 1.000 habitantes) em 131 países no ano de 2020..... 38

Figura 6. Coeficiente de mortalidade padronizado de AIDS (por 100.000 hab.), segundo região de residência, por ano do óbito. Brasil, 2013 a 2023.....40

Figura 7. Proporção de pessoas vivendo com HIV que sabem sua sorologia, estão em tratamento antirretroviral e em supressão viral, Brasil, 2018–2023.41

Figura 8. Proporção do uso de terapia antirretroviral entre casos novos de tuberculose em pessoas vivendo com HIV e/ou AIDS. Brasil, 2015 a 2024a. 51

Figura 9. Coeficiente de incidência (casos por 100 mil habitantes) e número de casos novos de tuberculose. Brasil, 2013 a 2024a..... 53

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO **14**

2. DESIGUALDADES SOCIAIS: IMPEDITIVOS AO FIM DA EPIDEMIA DE HIV/AIDS **23**

2.1 Desigualdades sociais na perspectiva econômica 24

2.2. Desigualdades sociais na perspectiva racial 27

2.3 Desigualdades sociais na perspectiva de gênero 29

2.4 Desigualdades sociais na perspectiva regional 32

3. MORTALIDADE EM PACIENTES COM HIV AVANÇADO: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E SOCIAIS **38**

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS **56**

5. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS **65**

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS **75**

1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) permanecem como um desafio de saúde pública global, com impacto significativo em mortalidade, morbidade e desigualdades sociais. Estima-se que cerca de 38 milhões de pessoas vivam atualmente com HIV no mundo, com a maioria dos casos concentrada em regiões de grandes desigualdades sociais (1).

O HIV foi identificado pela primeira vez em 1983 por pesquisadores do Instituto Pasteur, em Paris, França (2). Desde então, estima-se que, no mundo, 91,4 milhões de pessoas já tenham sido infectadas, com aproximadamente 44,1 milhões de mortes relacionadas à AIDS até 2024 (1).

Os primeiros casos clínicos reconhecidos precederam a descoberta do vírus: em 1981, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos Estados Unidos notificou uma pneumonia rara em jovens adultos, seguida de casos de sarcoma de Kaposi em homens homossexuais, especialmente em Nova Iorque e São Francisco, evento que marcou o início oficial da epidemia global (3). No Brasil, a partir de 1982, os primeiros casos de uma síndrome clínica ainda pouco compreendida começaram a ser oficialmente reconhecidos em São Paulo e pouco mais tarde no Rio de Janeiro (4).

Quatro décadas após os primeiros casos de AIDS relatados, houve imensos avanços científicos, especialmente com o acesso expandido à Terapia antirretroviral (TARV). Entre as melhorias, evidenciam-se medicamentos que suprimem com efetividade a replicação viral, com menor toxicidade e maior barreira genética à resistência e tratamentos com menor quantidade de

ingestão de comprimidos. Além disso, desenvolveram-se opções eficazes de prevenção ao HIV, como a Profilaxia Pré Exposição (PrEP) e Profilaxia Pós Exposição (PEP); o aperfeiçoamento no manejo da terapia intensiva; na triagem de doenças oportunistas, logo, na promoção da saúde. Estes avanços reduziram, substancialmente, tanto as novas infecções, quanto a mortalidade relacionada ao HIV, possibilitados pelos esforços coordenados globais para acabar com a epidemia de AIDS (5,6).

No entanto, apesar das conquistas, no Brasil e no mundo, elas não são suficientes e, ainda hoje, o enfrentamento à transmissão do HIV e à epidemia da AIDS persistem como um desafio de saúde pública.

Para a presente dissertação, torna-se necessário apresentar alguns conceitos clínico-biológicos importantes, que servirão de base para a compreensão deste estudo.

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é causada pelo retrovírus HIV-1, transmitido por fluidos e secreções corporais. Após a infecção, o vírus invade as células hospedeiras, geralmente um linfócito T CD4+, destruindo-a à medida que se replica. Se não for controlada, essa condição pode levar a um estado de imunodeficiência e à morte em um período de aproximadamente 2 a 10 anos (7). Essa infecção crônica que compromete o sistema imunológico, leva a graus variáveis de imunossupressão, ou seja, redução da atividade do sistema imunológico o que resulta em maior suscetibilidade a Infecções Oportunistas (IOs) - definidas como doenças causadas por microrganismos que geralmente não provocariam quadros clínicos graves em indivíduos imunocompetentes, mas que assumem caráter grave e recorrente na presença de imunossupressão (8).

A AIDS, então, corresponde ao estágio clínico avançado da infecção pelo HIV, caracterizado pela ocorrência de doenças definidoras conforme os critérios da OMS - estágios clínicos 3 ou 4 - ou pela queda acentuada da contagem de linfócitos T CD4+. O estadiamento clínico da OMS, dividido em quatro níveis[1] permanece uma ferramenta essencial para avaliação da gravidade da doença (9).

A doença avançada pelo HIV em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a cinco anos é definida como a contagem de CD4 inferior a 200 células/mm³ ou eventos clínicos compatíveis com os estágios 3 ou 4. Todos os indivíduos menores de cinco anos e com HIV são considerados desse grupo, devido ao risco elevado de progressão rápida e de morte. Além disso, pessoas com CD4 inferior a 50 células/mm³ são classificadas como gravemente imunossuprimidas (10).

A OMS considerando os diversos estudos e investigações realizadas por diferentes pesquisadores, de diferentes países, assinala que as principais causas de morbimortalidade, entre PVHIV em estágio avançado, incluem uma série de IOs de elevada gravidade.

A Tuberculose (TB) permanece como a principal causa de adoecimento e morte entre pacientes com AIDS, sendo responsável por aproximadamente um terço dos óbitos relacionados à AIDS em escala global (8).

Além dela, destacam-se as infecções bacterianas graves, como pneumonias, sepse e infecções do sistema nervoso central e gastrointestinal, que representam parcela significativa das hospitalizações (10).

---

[1] A OMS classifica a infecção pelo HIV em quatro estágios clínicos progressivos: estágio 1 (assintomático ou linfadenopatia persistente); estágio 2 (manifestações leves, como úlceras orais recorrentes e herpes zoster); estágio 3 (doença sintomática avançada, incluindo perda de peso >10%, candidíase oral e tuberculose pulmonar) e; estágio 4 (doenças definidoras de AIDS, como meningite criptocócica, histoplasmose disseminada e sarcoma de Kaposi) (9).

Entre as infecções fúngicas, a meningoencefalite criptocócica se sobressai como causa frequente de mortalidade em adultos, enquanto a pneumocistose acomete tanto adultos quanto crianças, especialmente em situações de internação hospitalar (10).

A toxoplasmose cerebral constitui a principal causa de lesões expansivas do sistema nervoso central em indivíduos imunossuprimidos, enquanto o citomegalovírus, sobretudo na forma de retinite em adultos, também apresenta impacto relevante (10).

Além dessas, evidenciam-se micoses endêmicas como a histoplasmose, predominante nas Américas Central e do Sul, e a talaromicose, prevalente no Sudeste Asiático, ambas associadas a altas taxas de mortalidade em pacientes com contagens de CD4 muito baixas (10).

A TARV constitui a base do tratamento, devendo ser iniciada precocemente, preferencialmente de forma rápida - até sete dias após o diagnóstico ou, quando possível, no mesmo dia - com o objetivo de reduzir a morbimortalidade associada à infecção pelo HIV (10).

O diagnóstico tardio do HIV, por sua vez, é definido como aquele realizado em indivíduos que apresentam pela primeira vez já com uma contagem de CD4 inferior a 350 células/μL ou um evento definidor de AIDS, independentemente da contagem de células CD4 (11).

Os sinais clínicos e sintomas dessas infecções são muitas vezes inespecíficos e, portanto, difíceis de diagnosticar e diferenciar com precisão de outras infecções causadas por patógenos não fúngicos (por exemplo, TB) (12). Métodos laboratoriais convencionais para diagnóstico de histoplasmose e criptococose, como cultura e histopatologia, exigem infraestrutura laboratorial

complexa, técnicos de laboratório treinados em microbiologia e um longo tempo para obtenção de resposta para resultados (dias a semanas). Essas limitações frequentemente resultam em atraso no diagnóstico e, consequentemente, podem estar associadas a maior mortalidade (13,14).

A identificação de doenças oportunistas através do uso de antígenos tem se mostrado eficaz para o manejo do paciente. Testes rápidos diagnósticos (TRDs) estão disponíveis para detecção de antígenos para TB, criptococose e histoplasmose. Esses exames são recomendados pelas diretrizes atuais da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o diagnóstico e tratamento dessas doenças em pessoas vivendo com HIV (PVHIV) (15). Diversas experiências na América Latina demonstraram a viabilidade de seu uso e bom desempenho analítico (sensibilidade e especificidade superiores a 95%) (16).

Considerando as caracterizações da doença avançada pelo HIV e as limitações que ainda dificultam o diagnóstico oportuno, tanto da infecção pelo vírus quanto das IOs - frequentemente associadas a maior mortalidade - evidencia-se a importância de pesquisas dedicadas a identificar os fatores relacionados ao óbito.

Embora avanços importantes tenham sido alcançados, o enfrentamento da transmissão do HIV e da epidemia da AIDS exigem investigações contínuas, capazes de gerar evidências aplicáveis à realidade dos serviços de saúde e que contribuam para a formulação de políticas públicas mais assertivas. Foi com essa intencionalidade que a presente dissertação foi construída, buscando articular a dimensão clínica, epidemiológica e social da mortalidade em pessoas com HIV avançado no Brasil, a partir de um estudo multicêntrico sobre o uso de testes rápidos para diagnóstico de TB, histoplasmose e criptococose.

O processo de coleta, organização e análise dos dados aqui apresentados foram obtidos através do projeto de pesquisa multicêntrico intitulado "*Estudo de coorte para o diagnóstico rápido de tuberculose, histoplasmose e criptococose em pessoas com doença avançada pelo HIV*[2]" (17) em parceria com a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) e tendo como sede a Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). O objetivo geral do estudo foi "avaliar a viabilidade de um novo modelo de cuidado, baseado num 'pacote de testes rápidos' para detectar as três principais IOs que acometem essa população - TB, histoplasmose e criptococose" (17). Esta linha de cuidado foi projetada para detectar e estabelecer diagnósticos rápidos de doença avançada do HIV, acelerando o manejo das IOs mais frequentes como uma ferramenta que potencialmente poderia reduzir a mortalidade.

O projeto em questão apontava os seguintes objetivos específicos:

> 1. descrever a prevalência de doença avançada do HIV em pessoas recém-diagnosticadas com HIV;
> 2. descrever a prevalência de tuberculose, histoplasmose e criptococose entre pessoas com doença avançada do HIV, incluindo novos usuários com diagnóstico tardio, pessoas já diagnosticadas e não vinculadas aos cuidados e pessoas em falha à TARV;
> 3. identificar fatores associados a Infecções Oportunistas e mortalidade;
> 4. gerar e disseminar evidências para apoiar o desenvolvimento e a implementação de políticas de atenção ao HIV, para melhorar a resposta nacional e regional ao HIV (17).

Em acordo com o estabelecido por Resoluções do Conselho Nacional de Saúde, especialmente a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, este projeto foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da

[2] Relaciona-se a seguir todos os integrantes da pesquisa: PEREZ, Freddy; SUED, Omar; FREITAS, Marcelo; PASQUALOTTO, Alessandro; FALCI, Diego; REIS, Nicole; ROCHA, Marineide; GODOY, Cássia; IKEDA, Letícia.

Santa Casa de Porto Alegre (CEP/ISCMPA) sob o número de parecer 5.681.607/2022, assim como foi revisado e aprovado pelo Comitê de Revisão Ética da OPAS, sob o número de registro 0347.01/2022. Ainda, em adesão à mesma Resolução o Termo Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido de cada participante do estudo elegível que foi testado para TB, histoplasmose e criptococose usando testes rápidos.

A metodologia utilizada no projeto, na coleta de dados, foi de coorte prospectivo[3], conduzido por cinco hospitais terciários no Brasil, todos centros de referência para o cuidado de PVHIV: quatro em Porto Alegre (Hospital Nossa Senhora da Conceição, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital Vila Nova e Santa Casa de Porto Alegre) e um em Goiânia (Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad).

A inclusão do Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT), em Goiânia, justifica-se pela relevância epidemiológica do HIV no Centro-Oeste e pela principalmente pela elevada carga de doenças oportunistas fúngicas na região, especialmente a histoplasmose, reconhecida como endêmica segundo a OPAS/OMS e estudos nacionais (18). Ainda assim, Goiânia apresenta um cenário epidemiológico mais favorável em relação ao HIV/aids quando comparada a Porto Alegre, com taxas de detecção de aids significativamente menores (19). O HDT, por sua vez, constitui um centro de referência em doenças infecciosas e tropicais, incluindo HIV/aids e micoses endêmicas, o que contribui para ampliar a representatividade clínica e epidemiológica do presente estudo multicêntrico.

[3] “Estudo de coorte prospectivo é um tipo de pesquisa observacional longitudinal, no qual um grupo de indivíduos (a coorte), sem apresentar o desfecho de interesse no início do estudo, é acompanhado ao longo do tempo para investigar como determinadas exposições ou fatores de risco influenciam o aparecimento de um desfecho (como uma doença ou morte)” (Wang; Kattan, 2020, p.S72).

Os participantes foram recrutados entre janeiro e dezembro de 2023 se atendessem aos seguintes critérios: a) adultos com infecção pelo HIV; b) diagnosticados com HIV avançado, definido como contagem de CD4 menor que 200 células/mm3 até 3 meses antes da inclusão, ou qualquer sintoma sugestivo de doença avançada pelo HIV e infecção sistêmica, como febre, tosse, expectoração, perda de peso, suores noturnos, estado mental alterado, cefaleia, sinais neurológicos focais, linfadenopatias ou lesões extensas de mucosa ou pele, independentemente da contagem de CD4, nos últimos 14 dias; e c) não utilizar TARV eficaz, incluindo início ou reintrodução da terapia em menos de 3 meses, abandono do tratamento por mais de 3 meses ou falha virológica (17).

Para a presente dissertação, a mestranda, enquanto membro do Projeto e levando **em consideração o objetivo específico 3 (acima citado), particularizou elementos singulares deste objetivo buscando**, através de sua “decomposição” identificar as características clínicas e os fatores de risco associados à mortalidade, com ênfase nas IOs, em pacientes com doença avançada pelo HIV principalmente em Porto Alegre e em um dos hospitais de Goiânia, como forma de contribuir com o alcance do objetivo específico 4. A metodologia utilizada pela mestranda foi a mesma do Projeto, que será melhor exposta no artigo anexado.

Diante desse cenário, torna-se fundamental o desenvolvimento de pesquisas que identifiquem os fatores de risco e as características clínicas relacionadas à mortalidade em pessoas com HIV avançado. A compreensão dessas variáveis pode subsidiar intervenções mais precoces e direcionadas, contribuindo para reduzir a carga de morbimortalidade nessa população.

Além desta Introdução, a presente dissertação está organizada em dois Capítulos, Considerações Finais e Referências Bibliográficas.

- Capítulo 1 - Desigualdades sociais: abordam-se as dimensões econômica, racial, de gênero e regional, analisando de que forma essas disparidades influenciam os desfechos clínicos e epidemiológicos relacionados ao HIV/AIDS no Brasil, além de impactarem o acesso ao diagnóstico e ao tratamento. Demonstrar e compreender a íntima relação entre o adoecimento por HIV e desigualdade social é fundamental para subsidiar ações concretas voltadas à superação desse determinante estrutural. Para tanto, o capítulo está organizado em quatro eixos: desigualdades econômicas, raciais, de gênero e regionais.
- Capítulo 2 - Mortalidade em pacientes com HIV avançado: apresentam-se os dados epidemiológicos relacionados à mortalidade por AIDS no Brasil e no mundo, bem como os principais fatores preditores de óbito nessa população durante a hospitalização. A detecção precoce desses fatores é essencial para reconhecer, com maior agilidade, às PVHIV em estágio avançado que estão sob maior risco de morte, possibilitando a implementação de medidas de prevenção e intervenções oportunas voltadas à redução da mortalidade.

Por fim, apresentam-se as Considerações Finais, que sintetizam os principais resultados, ressaltam as contribuições do estudo e apontam perspectivas para futuras pesquisas e políticas de enfrentamento ao HIV/AIDS.

2. DESIGUALDADES SOCIAIS: IMPEDITIVOS AO FIM DA EPIDEMIA DE HIV/AIDS

Há muitos conceitos sobre o que são as desigualdades sociais e seus elementos constitutivos. Neste trabalho, compreende-se que elas abrangem diferentes perspectivas multidimensionais e interseccionais:

> [...] a Comissão Econômica para a América Latina e o Caribe (CEPAL) vem enfatizando o complexo entrelaçamento do eixo de desigualdades [...] (classes de renda) com os eixos de desigualdades de gênero, étnico-raciais, territoriais e derivadas de idade ou etapa do ciclo de vida das pessoas, como estruturantes de um processo de produção e reprodução de relações sociais desiguais e experiências pessoais marcadas pela acumulação histórica de exclusões (20).

Para o que interessa a esta dissertação, será analisada a desigualdade social a partir de quatro perspectivas: econômica, racial, de gênero e regional (21).

Certamente, tais perspectivas determinam quem tem maior risco de adoecer, menor acesso aos diagnósticos e piores possibilidades de tratamento, perpetuando o ciclo de vulnerabilidade social e ampliando as iniquidades em saúde.

Em relação ao HIV e à AIDS, observa-se que as desigualdades sociais têm o potencial de influenciar o maior risco de adquirir o HIV, quando e se o teste é ofertado, o momento do diagnóstico, a capacidade de acessar serviços de saúde durante e após o diagnóstico, a adesão à TARV, o risco de morbidade e mortalidade relacionadas à AIDS e o risco de transmissão do HIV (22).

A UNAIDS tem reiterado que as desigualdades econômicas, raciais, de gênero e regionais bloqueiam progresso rumo ao fim da epidemia, uma vez que limitam o acesso a diagnóstico precoce, tratamento oportuno e medidas de

prevenção (23). Mais ainda, a OMS (2021) reforça que a redução das desigualdades sociais é condição indispensável para que se alcance a eliminação da AIDS como problema de saúde pública (24). Em acordo com o sanitarista Paulo Roberto Teixeira (2024), “Não vamos eliminar a AIDS enquanto houver desigualdade de acesso, preconceito e discriminação” (25).

2.1 Desigualdades sociais na perspectiva econômica

A perspectiva econômica**,** abrange, no Brasil, fatores históricos como má distribuição de renda, precarização do trabalho, acesso deficitário, por insuficiência de investimentos públicos, à alimentação nutritiva, educação, saúde, moradia, transporte, saneamento básico, atividade física, lazer, programas de geração de trabalho e renda, ou seja, a não efetivação do “acesso aos bens e serviços essenciais” (26).

Isto expõe parcelas significativas da população à situação de exclusão social o que eleva os índices de vulnerabilidade social, incluindo diminuição de oportunidades, que dificultam e, por vezes, até impedem viver com dignidade.

De acordo com Lua et al. (22), em uma coorte retrospectiva composta por 28,3 milhões de brasileiros de baixa renda acompanhados entre 2007 e 2015, foram avaliados os efeitos dos determinantes sociais da saúde sobre a incidência, mortalidade e letalidade por AIDS, utilizando modelos de regressão de Poisson multivariados com abordagem hierárquica (22). Os resultados demonstraram que indivíduos em pior situação econômica apresentaram piores desfechos:

- aqueles com menor nível de riqueza tiveram risco 55% maior de desenvolver AIDS (RR: 1,55; IC95%: 1,43–1,68) e quase o dobro de risco de morte (RR: 1,99; IC95%: 1,70–2,34) (22);
- a baixa escolaridade, aspecto, no Brasil, com associação direta a menores níveis de riqueza, foi um importante fator de vulnerabilidade, sendo que analfabetos apresentaram risco 46% maior para incidência (RR: 1,46; IC95%: 1,26–1,68), 176% maior para mortalidade (RR: 2,76; IC95%: 1,99–3,82) e 130% maior de letalidade (RR: 2,30; IC95%: 1,31–4,01), em comparação com indivíduos com ensino superior (22); Assim como 35,3% dos casos de AIDS em 2023 concentram-se entre pessoas com apenas ensino médio completo (19). E, quanto ao ensino superior, as mulheres apresentam níveis significativamente mais baixos, com apenas 9,4% possuindo esse grau de instrução, em comparação a 21,3% dos homens (19).

Enfatiza-se que desigualdade social é um conceito diferenciado do de pobreza[4], expressando situações distintas. Contudo,

> a integração indivisível de pobreza com desigualdade é uma das mais importantes referências para as políticas públicas [...]. Ela demarca duplamente: (a) que num regime de desigualdades os pobres são afetados de modo mais dramático; e (b) que não basta superar a pobreza, ou seja, não basta salvaguardar uma posição de “mínima dignidade” para todos: impõe-se o direito de todos à realização plena de todas as suas potencialidades de desenvolvimento (27).

[4] “Desigualdade e pobreza são conceitos de natureza distinta, pelo que, teoricamente, no interior de um país ou uma região, considerando-se os critérios atuais, poderia haver alguma desigualdade sem pobreza. [...] Mas, os dados disponíveis que diagnosticam a desigualdade e a pobreza no mundo, particularmente no Brasil, **impõem a inseparabilidade** dos dois conceitos. Ao mesmo tempo, o conceito de pobreza não poderia ser reduzido, nem à medida da renda, nem à do patrimônio” (27).

No Brasil, diversos estudos desenvolvidos, inclusive, por entes estatais como IPEA, IBGE, e organismos internacionais como CEPAL, ONU, apontam relação intrínseca entre pobreza e desigualdades sociais, uma vez que a segunda agrava, substancialmente, a primeira, no que concerne a falta ou precário acesso a recursos (inclusive econômicos) e oportunidades.

Silva (2010) aponta que a manutenção da estrutura social marcada pela:

> [...] repartição injusta e desigual da renda nacional entre as classes sociais são **responsáveis pela instituição de um processo excludente, gerador e reprodutor da pobreza**, entendida enquanto fenômeno estrutural, complexo, de natureza multidimensional, relativo, não podendo ser considerada como mera insuficiência de renda. É também desigualdade na distribuição da riqueza socialmente produzida; é não acesso a serviços básicos; à informação; ao trabalho e a uma renda digna; é não participação social e política. Esse entendimento permite desvelar valores e concepções inspiradoras das políticas públicas de intervenção nas situações de pobreza e as possibilidades de sua redução, superação ou apenas regulação (28).

Assim, compreende-se que a pobreza não se restringe a uma questão econômica, mas configura-se como processo social de exclusão, com repercussões diretas também sobre as condições de saúde e adoecimento, mas em todos os aspectos da vida, ao privar indivíduos do acesso a serviços essenciais. Trata-se, portanto, de um fenômeno inseparável da própria estrutura social que sustenta a concentração injusta e desigual da renda nacional.

A educação, por sua vez, desempenha papel central na redução da incidência e prevalência da doença, especialmente em países de baixa e média renda. Pettifor et al. (29) observaram que programas de proteção social, como transferências condicionais de renda vinculadas à frequência escolar, aumentaram a permanência de jovens mulheres na escola, reduzindo o risco de infecção (29). Além disso, a educação favorece a adesão ao tratamento, o

acesso à TARV e a redução do estigma, da discriminação e das desigualdades de gênero (30).

O desemprego também se associa a piores condições de saúde física e mental, aumentando a vulnerabilidade ao HIV. Indivíduos desempregados apresentam maior prevalência de depressão, ansiedade, baixa autoestima, desmoralização e até dor física. Esses fatores favorecem comportamentos de risco, como troca de sexo por dinheiro ou drogas, geralmente sem preservativo, além da baixa procura por serviços de saúde, o que resulta em atraso no diagnóstico, início tardio do tratamento e maior mortalidade (31).

Dessa forma, a desigualdade econômica como a distribuição não uniforme da renda e do patrimônio resulta que algumas pessoas disponham de um montante maior de recursos para a aquisição de bens e consumos, enquanto outras enfrentam restrições econômicas mais severas ao adquirir alimentos, vestuário, medicamentos ou pagar aluguel. Apesar de a desigualdade econômica não ser sinônimo de pobreza, indubitavelmente, é "geradora e reprodutora da pobreza".

2.2. Desigualdades sociais na perspectiva racial

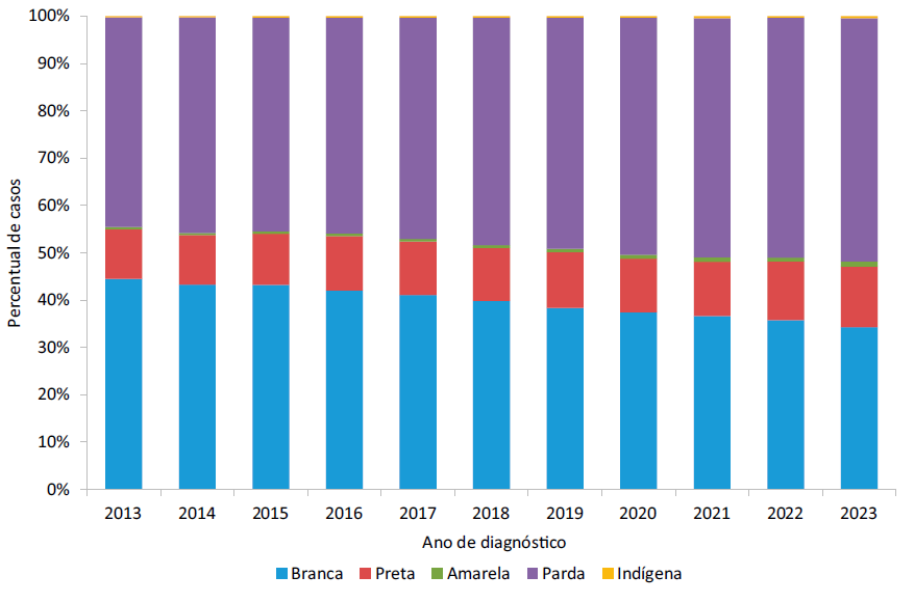
A desigualdade na perspectiva racial deve ser entendida à luz daquilo que alguns autores denominam racismo estrutural[5]. Dados revelam que:

[5] "O racismo estrutural é resultante intrínseca da estrutura social, no caso do sistema no qual as relações políticas, econômicas, culturais e familiares são estabelecidas e não uma anomalia social ou uma doença. Sendo assim, o racismo é um processo histórico e político que estabelece as bases sociais para discriminação sistemática de grupos identificados racialmente, seja de maneira direta seja indireta. [...] causas do racismo estrutural no Brasil estão enraizadas na história do país, que começou com o colonialismo e a dominação no século XVI" (p. 63-64) (32).

- pessoas negras tiveram risco 53% maior de desenvolver AIDS (RR: 1,53; IC95%: 1,45–1,61), 69% maior de mortalidade relacionada a AIDS (RR: 1,69; IC95%: 1,57–1,83) e 16% maior de taxa de letalidade por AIDS (RR: 1,16; IC95%: 1,03–1,32) em comparação a brancos/asiáticos (22).

Os dados nacionais reforçam esses achados, visto que houve mudanças importantes ao longo dos anos, com aumento proporcional de pessoas negras e pardas e redução entre brancos (Figura 1). Em 2023, homens e mulheres negras e pardas representaram 61,6% (49,3% pardos e 12,2% negros), enquanto brancos de ambos os sexos, correspondiam a 32,9%, o que significa que quase o dobro dos casos de AIDS concentram-se junto à população negra (19).

Figura 1. Tendência temporal da proporção de casos de AIDS por raça/cor, Brasil, 2013–2023.



Fonte: Sinan – Sistema de Informação de Agravos de Notificação (atualizado em 30/06/2024).

Fonte: Brasil, 2024. p. 27.

Certamente, o aumento e a concentração dos casos de AIDS junto a população negra e parda não é casualidade mas, tem vínculo direto com as características que assumem a pobreza e a desigualdade no Brasil:

> Pessoas que se auto identificaram como negras apresentaram maiores taxas de incidência, mortalidade e letalidade relacionadas à AIDS. Da mesma forma, em países de alta renda, a incidência e a mortalidade são maiores entre pessoas negras. Esse risco maior é considerado consequência do racismo estrutural, incluindo desigualdades raciais em saúde no acesso e na qualidade dos serviços de saúde, uma vez que não há evidências de que fatores genéticos sejam responsáveis. O racismo estrutural no Brasil, assim como em muitas outras partes do mundo, também se manifesta em piores condições de moradia, empregos mal remunerados e condições de trabalho injustas, perpetuando ainda mais as desigualdades raciais e submetendo as pessoas a piores desfechos relacionados ao HIV em geral (22).

Estes dados demonstram que embora o número de casos totais de AIDS no Brasil tenha diminuído no decorrer dos últimos dez anos - como será visualizado na **Figura 6 (Capítulo 3)** -, a proporção de casos de AIDS entre homens e mulheres negras, aumentou, enquanto diminuiu entre pessoas brancas.

2.3 Desigualdades sociais na perspectiva de gênero

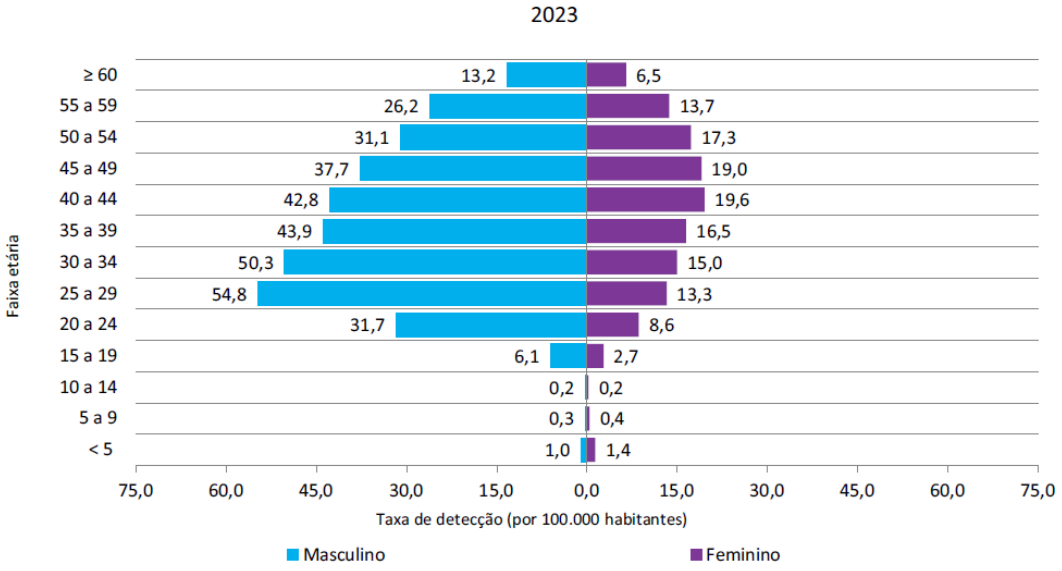
A desigualdade de gênero refere-se a “disparidades entre mulheres e homens na sociedade em termos do seu acesso e das suas oportunidades nas esferas social, econômica e política e da sua participação no poder de decisão em todos os níveis sociais” (33).

Em relação à perspectiva de gênero da desigualdade social, os resultados da pesquisa de Lua et al. (22), aliados às informações do Boletim Epidemiológico de HIV de 2024, demonstram que, entre 1980 e junho de 2024, diferentes grupos populacionais foram afetados de maneira desigual.

- 66,3% dos casos de AIDS ocorreram em pessoas do sexo masculino (19); esses achados se alinham ao relatório Desigualdades Perigosas, do UNAIDS (2022), a maior prevalência dos casos de AIDS em homens, é resultado do processo estrutural que desencoraja os homens, principalmente heterossexuais, de procurar os cuidados de saúde (23);
- a maior concentração de casos de AIDS ocorreu em indivíduos entre 25 e 39 anos, com predomínio do sexo masculino, contabilizando 68,4% (19);
- em 2023, entre mulheres, a faixa etária de 40 a 44 anos manteve-se com as maiores taxas de detecção, apesar da queda de 30,7 para 19,6 casos por 100 mil habitantes (19);
- tanto em homens (78,3%), quanto em mulheres (84,3%), a principal via de transmissão foi a sexual (19);
- entre os homens, destacou-se a categoria de exposição de Homens que Fazem Sexo Com Homens (HSH), responsável por 41,3% dos casos (19);

Esses dados podem ser melhor visualizados na **Figura 2**, em que se nota grande parte da concentração dos casos de AIDS em pessoas do sexo masculino.

Figura 2. Taxa de detecção de AIDS (por 100.000 habitantes) segundo sexo e faixa etária, Brasil, 2023.



Fonte: Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis/SVSA/MS; IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (dados extraídos em outubro de 2024).
Nota: (1) Casos notificados no Sinan e Siscel/Siclom até 30/06/2024; no SIM, de 2000 a 2023.

Fonte: Brasil, 2024. p. 21.

Ainda como resultado do mesmo processo estrutural de desigualdade de gênero, no entanto impactando sobre as meninas e mulheres, conforme o relatório Desigualdades Perigosas, do UNAIDS (2022):

> [...] as mulheres submetidas à violência por parte de seu parceiro enfrentam uma chance 50% maior de ser infectadas pelo HIV. Em 33 países, de 2015 a 2021, apenas 41% das mulheres casadas, com idades entre 15 e 24 anos, podiam tomar suas próprias decisões sobre saúde sexual (p. 19; 21) (23).

É possível notar que para mitigar as desigualdades de gênero, é preciso aumentar o tempo de permanência das meninas e mulheres na escola. Visto que, consoante ao descrito acima, em 2023, as mulheres apresentam níveis mais baixos de escolaridade, principalmente no ensino superior (19,22).

Outro grupo que merece ênfase é a população transgênero. De acordo com revisão sistemática e meta-análise realizada pelo CDC (2006–2017), a

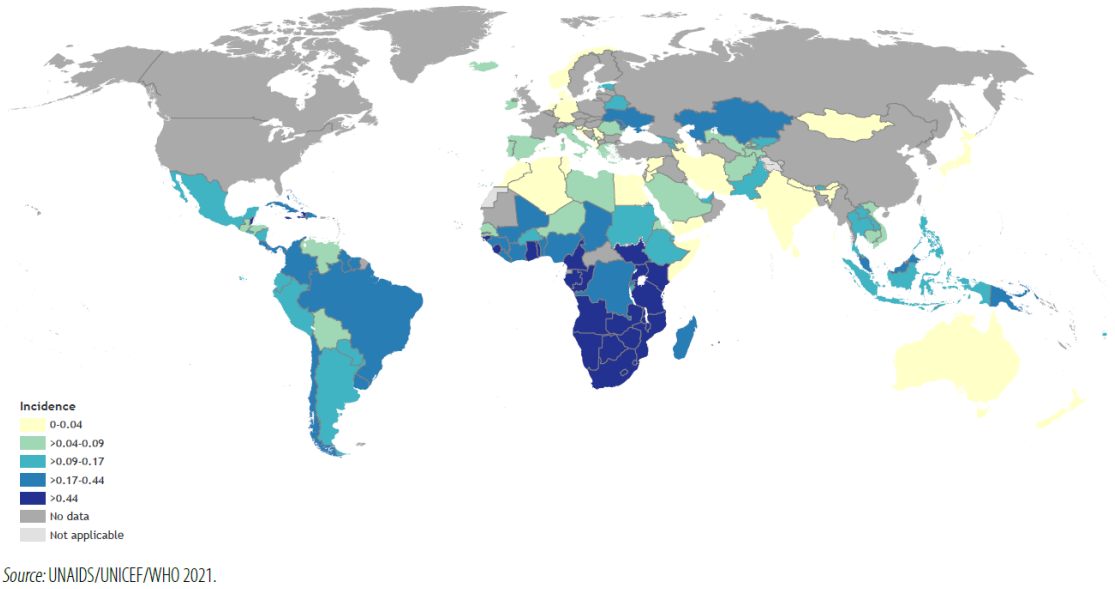
prevalência de HIV em indivíduos transgênero nos EUA foi de 9,2%, mais de 30 vezes superior à prevalência da população geral (0,3%) (34). No Brasil, a situação é ainda mais crítica: mulheres trans apresentam risco estimado de infecção 55 vezes maior do que a população em geral, colocando o país entre aqueles com maiores disparidades em HIV (35). No Sul do Brasil, estudo com 284 mulheres transgênero encontrou prevalência de 25% (36).

2.4 Desigualdades sociais na perspectiva regional

A desigualdade regional refere-se às disparidades econômicas, sociais, culturais e estruturais entre as diferentes regiões de um país, sustentadas por fatores geográficos, políticos e econômicos, que resultam em níveis desiguais de desenvolvimento, renda e oportunidades (37).

A epidemia de HIV, atualmente, se concentra em populações do Sul Global, conforme demonstra a **Figura 3** (24).

Figura 3. Incidência de HIV (novas infecções por 1.000 habitantes) em 130 países em 2020.



Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2021, p. 27.

A imagem acima evidencia essas disparidades, mostrando que a incidência do HIV em 2020 se distribui de maneira desigual entre as regiões do mundo. Observa-se que a África Subsaariana concentra as taxas mais elevadas, enquanto regiões como América do Norte, Europa e Oceania apresentam as menores incidências. A América Latina e o Caribe exibem valores intermediários, com o Brasil situado na faixa de 0,17 a 0,44 novas infecções por 1.000 habitantes. Já a Ásia apresenta um quadro heterogêneo, com maiores taxas no Sudeste Asiático e níveis mais baixos em parte da Ásia Central e Oriental.

Esses dados reforçam que a epidemia permanece concentrada no Sul Global, sobretudo na África Subsaariana, e que o peso das desigualdades regionais interfere na dinâmica da infecção pelo HIV.

No Brasil, embora se tenha experimentado uma redução gradual da mortalidade relacionada a AIDS, em todo o território há dessemelhanças regionais conforme pode-se identificar na **Figura 6** (apresentada no Capítulo 3).

A mortalidade, diante do objetivo desta dissertação, será tratada, especificamente no Capítulo 3.

Entre as diferenças regionais que são evidenciadas, ressalta-se a predominância da transmissão heterossexual na região Sul (52%) e na região Norte (49,6%), em contraste com as demais regiões do país, onde prevalece a transmissão entre HSH: Sudeste 46,7%, Centro-Oeste 46,1% e Nordeste 35,2%. Outras formas de transmissão como por transfusão de sangue, por uso de drogas injetáveis e por transmissão vertical, assinalam menos que 5% em todas as regiões do Brasil (19).

A predominância da transmissão heterossexual no Rio Grande do Sul é resultado de uma combinação de fatores epidemiológicos, virológicos e sociais. O predomínio do subtipo C do HIV-1 na região sul do Brasil está fortemente associado à transmissão heterossexual, com estudos demonstrando uma robusta correlação entre esse subtipo e a via heterossexual de infecção, além de uma maior proporção de casos em mulheres e transmissão vertical, em comparação com outras regiões do país onde predomina o subtipo B (38,39). O subtipo C apresenta características que favorecem sua disseminação em populações femininas e em contextos de transmissão heterossexual, incluindo um período assintomático mais prolongado, o que aumenta a janela de transmissão antes do diagnóstico (39). Esse conjunto de fatores pode contribuir

para a elevada prevalência de HIV, quanto para os índices de mortalidade por AIDS observados na região.

Os dados sobre as desigualdades regionais e as interferências destas - por exemplo, nos processos de disseminação do vírus, de acesso a informações sobre a importância do diagnóstico precoce e de controle e cuidados à AIDS -, assinalam a necessidade de investigações específicas, não objeto da presente dissertação, que identifiquem e analisem, entre outros, motivos particulares acerca dos contrastes existentes entre Estados e cidades brasileiras: epidemiológicos e virológicos, com conexão às desigualdades sociais.

No caso das desigualdades sociais, em acordo com o exposto nesta sistematização, comprovado por várias pesquisas aqui apontadas: “as desigualdades sociais constituem um dos principais obstáculos para o alcance das metas globais de controle do HIV e para a efetiva eliminação da AIDS como problema de saúde pública” (40).

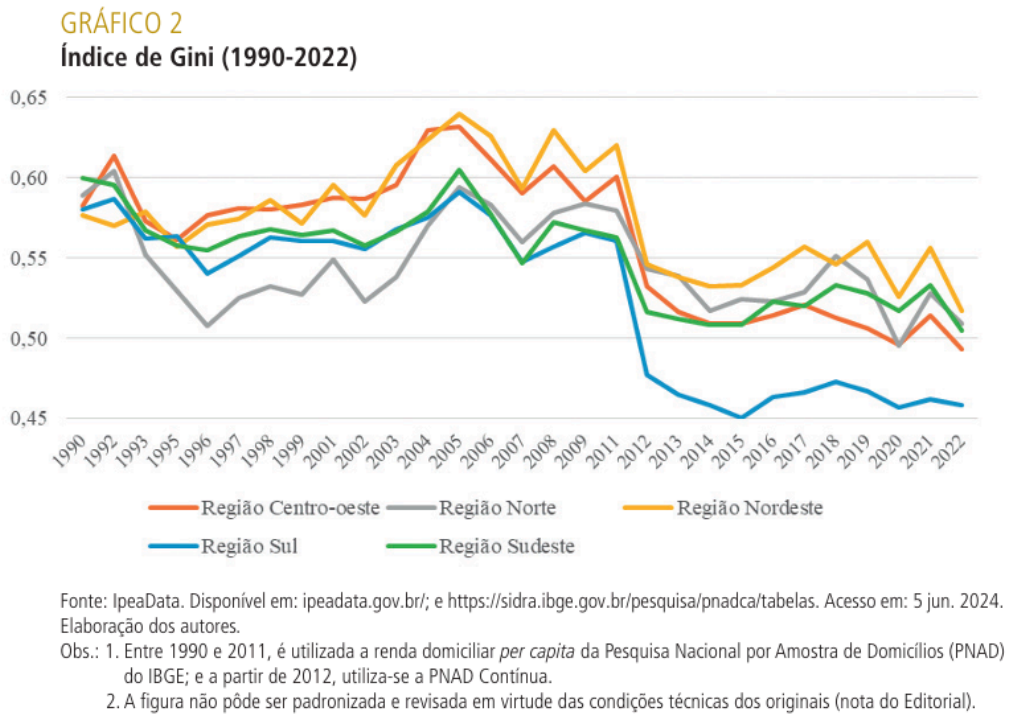
Em 2023 e 2024, conforme levantamentos da PNAD Contínua divulgados pelo IBGE, as regiões Norte e Nordeste continuam abrigando os maiores índices de pobreza no país (41). Em contrapartida, a região Sul, incluindo o Estado do Rio Grande do Sul, apresenta indicadores de desigualdade de renda, como o Índice de Gini[6], claramente melhores (41).

Diversos estudos destacados anteriormente associam indicadores de desigualdade social a maiores taxas de prevalência de HIV e de mortalidade por AIDS. No entanto, a região Sul, de acordo com a **Figura 4**, destaca-se

[6] O Índice de Gini é uma medida estatística de desigualdade de renda, variando de 0 a 1, em que 0 representa igualdade perfeita (todas as pessoas com a mesma renda) e 1 corresponde à desigualdade máxima (uma única pessoa concentra toda a renda) (41).

como a região menos desigual de acordo com o Índice de Gini, enquanto as regiões Nordeste e Norte apresentaram os maiores índices de desigualdade ao longo de todo o período (37). Estas regiões historicamente apresentam piores indicadores de mortalidade infantil e pior desempenho em níveis gerais de mortalidade e expectativa de vida quando comparadas às regiões com menor desigualdade (42,43).

Figura 4. Evolução do Índice de Gini segundo grandes regiões do Brasil (1990–2022).



Fonte: IpeaData. Disponível em: ipeadata.gov.br/; e https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pnadca/tabelas. Acesso em: 5 jun. 2024.
Elaboração dos autores.
Obs.: 1. Entre 1990 e 2011, é utilizada a renda domiciliar *per capita* da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) do IBGE; e a partir de 2012, utiliza-se a PNAD Contínua.
2. A figura não pôde ser padronizada e revisada em virtude das condições técnicas dos originais (nota do Editorial).

Fonte: IPEA, 2025

Segundo o estudo de inquérito domiciliar sorológico conduzido no Rio Grande do Sul entre 2020 e 2022 por Wendland et al (44), que evidenciaram:

- existência de uma epidemia generalizada[7] na região metropolitana, com prevalência de 1,64% (IC95%: 1,59–1,70), sendo Porto Alegre responsável por mais da metade dos casos estimados para o estado (44);
- indivíduos em situação socioeconômica desfavorável tiveram quase 3 vezes mais prevalência de HIV (PR ajustada 2,98; IC95%: 1,83–4,86) (44);
- a relação entre HIV e desigualdades sociais é não linear e bidirecional: em nível individual, a pobreza aumenta o risco de infecção e piores desfechos. Mas em estudos ecológicos, áreas de maior prevalência às vezes coincidem com regiões de maior desenvolvimento, como por exemplo, Porto Alegre (44).

Assim, ainda que o Sul se destaque como a região menos desigual em termos de renda, permanece como uma das mais afetadas pela epidemia de HIV/AIDS. Essa aparente contradição, reforçada pelos achados de Wendland et al. (44), suscita o questionamento de por que justamente o Sul - e, em especial, Porto Alegre - concentra indicadores tão desfavoráveis, embora alguns pontos já tenham sido levantados nesta dissertação, revelando a necessidade de novos estudos e pesquisas que permitam de análises mais aprofundadas .

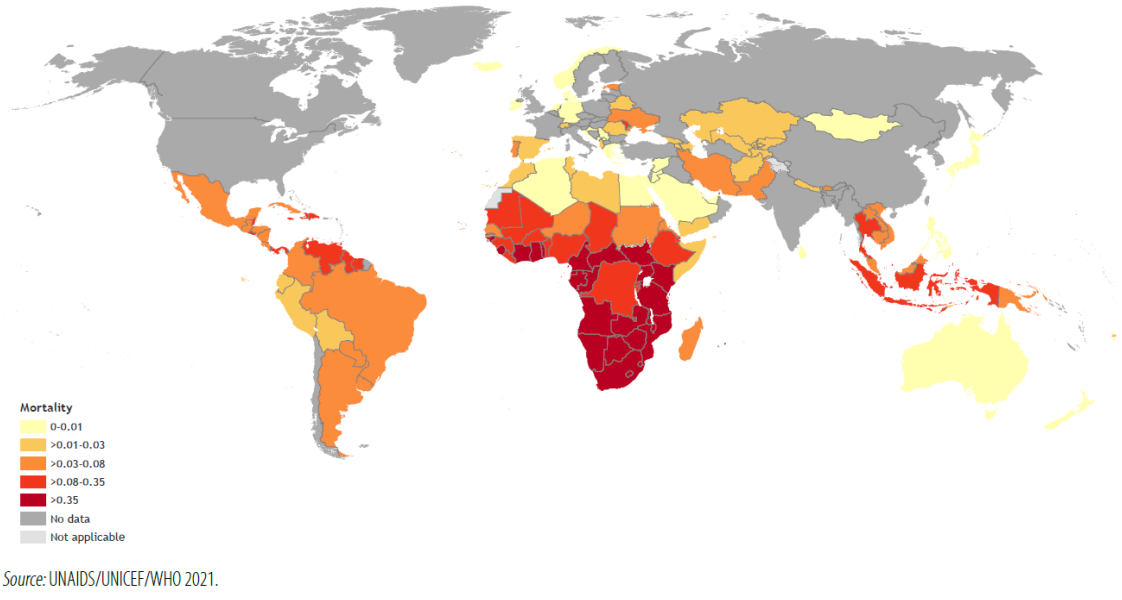
[7] De acordo com critérios da Organização Mundial da Saúde, uma epidemia de HIV é classificada como generalizada quando a prevalência na população adulta (15–49 anos) é sustentadamente superior a 1%, indicando que a transmissão ocorre de forma difusa na população geral e não apenas em populações-chave (45).

3. MORTALIDADE EM PACIENTES COM HIV AVANÇADO: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E SOCIAIS

Dados demonstram que em 2024 uma pessoa morria a cada minuto de causas relacionadas ao HIV, totalizando cerca de 630 mil óbitos por doenças associadas à AIDS em todo o mundo (1). Taxas persistentemente elevadas de mortalidade ainda representam um grande desafio para a saúde pública mundial, apesar da diminuição da morbimortalidade associadas ao HIV nos últimos anos, impulsionada pela ampliação do acesso à TARV (10).

Embora o número de mortes tenha sido reduzido em 70% desde 2004 e em 54% em relação a 2010, países do chamado Sul Global — como Brasil, República Democrática do Congo, África do Sul e Índia — ainda apresentam taxas elevadas de mortalidade (10,24), como pode-se notar na **Figura 5**.

Figura 5. Mortalidade relacionada à AIDS (óbitos por 1.000 habitantes) em 131 países no ano de 2020.



Source: UNAIDS/UNICEF/WHO 2021.

Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2021, p. 27.

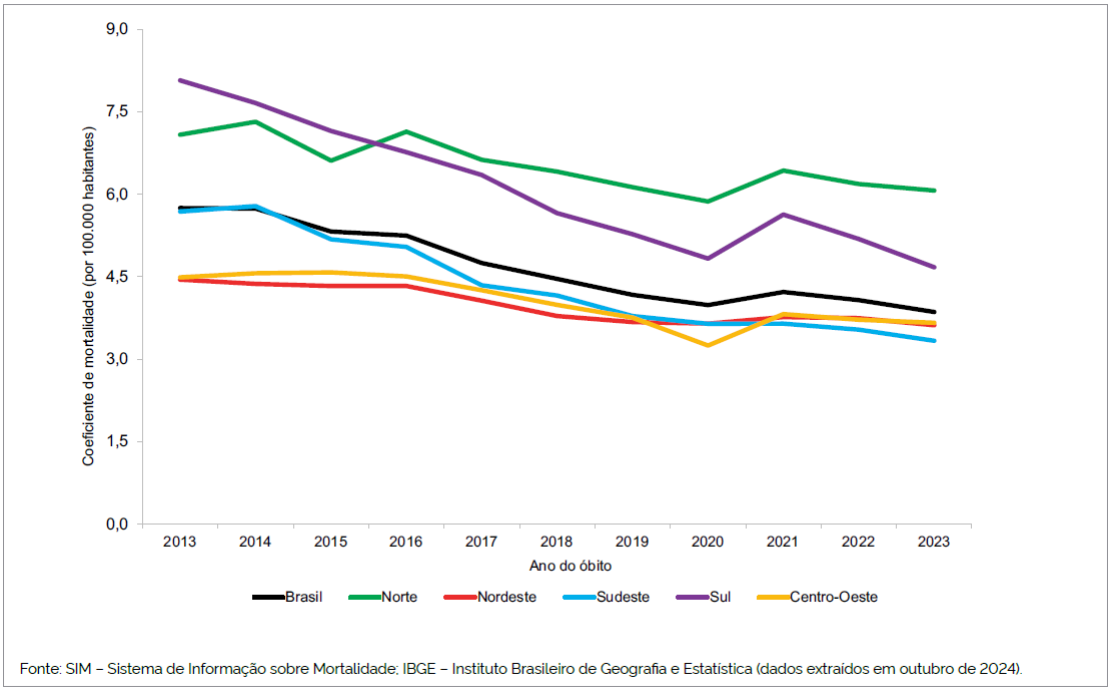
No Brasil, em 2023, foram notificados 46.495 novos casos de infecção pelo HIV. A distribuição regional evidenciou maior concentração no Sudeste (34,7%), seguido por Nordeste (26,9%), Sul (16,4%), Norte (12,8%) e Centro-Oeste (9,3%). A taxa nacional de detecção de HIV foi de 21,8 casos por 100 mil habitantes, enquanto o Rio Grande do Sul alcançou 26,0 casos por 100 mil habitantes (19).

O Brasil foi o primeiro país a fornecer TARV universal e gratuito a pessoas com HIV, oferecendo medicamentos antirretrovirais de primeira linha a todas as PVHIV elegíveis desde 1996 (46): direito garantido pela Lei nº 9.313 de 1996. “Em 2024, o governo brasileiro distribuiu 311 milhões de preservativos, mais de 9 milhões de autotestes de HIV gratuitamente e 100 mil pessoas acessaram a profilaxia pré-exposição (PrEP), um medicamento que previne o HIV” (47).

Dada a magnitude da disponibilização de preservativos, autotestes de HIV, acesso ao PrEP, PEP e a TARV, esperava-se que a iniciativa proporcionasse ao país benefícios comparáveis aos encontrados em outras regiões.

Apesar do sucesso inicialmente alcançado, como a redução da mortalidade após a universalização da TARV desde 1996 e o reconhecimento internacional da política brasileira, a iniciativa tem apresentado sinais de esgotamento, com praticamente uma estagnação deste declínio principalmente após 2018, como pode ser visualizado na **Figura 6** (19).

Figura 6. Coeficiente de mortalidade padronizado de AIDS (por 100.000 hab.), segundo região de residência, por ano do óbito. Brasil, 2013 a 2023.



FONTE: Brasil, 2024. p. 28.

A **Figura 6** mostra a evolução do coeficiente de mortalidade padronizado de AIDS, por 100 mil habitantes, segundo as grandes regiões do Brasil (norte, nordeste, sudeste, sul, centro oeste), no período de 2013 a 2023.

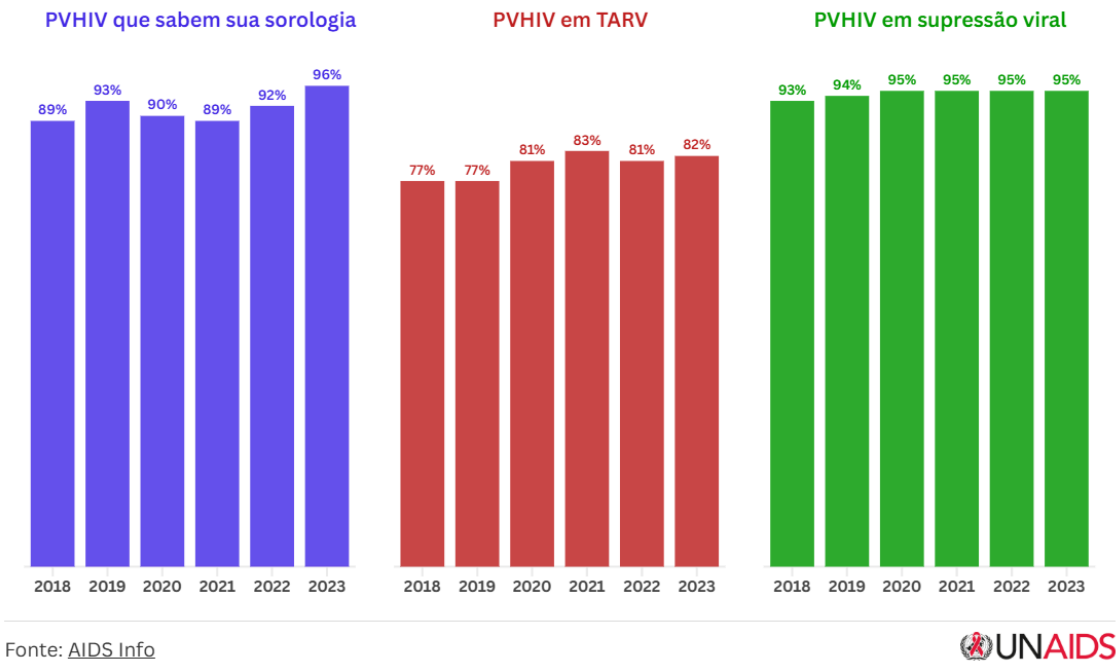
De acordo com as considerações assinaladas no Capítulo 2 sobre desigualdades regionais, é indispensável observar que houve uma tendência geral de redução da mortalidade em todas as regiões, embora em magnitudes distintas. As regiões Sul e Norte apresentaram, ao longo de todo o período, os maiores coeficientes de mortalidade, com valores consistentemente superiores à média nacional.

Com a finalidade de controlar a epidemia, o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) estabeleceu, em 2013, as metas

90-90-90 para 2020 no sentido de assegurar que 90% das PVHIV: conhecessem seu status sorológico; recebessem TARV; e, em tratamento, alcançassem supressão viral. Embora progressos tenham sido feitos, tais metas não foram atingidas, como pode-se identificar na **Figura 7**. Assim, as metas foram atualizadas para 95-95-95 até 2030, ampliando a ambição global (1,48).

Segundo o UNAIDS, o alcance desses objetivos poderia evitar 21 milhões de mortes relacionadas à AIDS e prevenir 28 milhões de novas infecções até o final da década de 2030 (49).

Figura 7. Proporção de pessoas vivendo com HIV que sabem sua sorologia, estão em tratamento antirretroviral e em supressão viral, Brasil, 2018–2023.



Fonte: UNAIDS, 2024.

Diante do cenário epidemiológico e das metas globais de enfrentamento da epidemia, torna-se fundamental compreender os aspectos clínicos e sociais relacionados à mortalidade por AIDS.

Trickey et al. (6), em uma colaboração de estudos de coorte, analisaram tendências longitudinais das causas de morte entre adultos vivendo com HIV na Europa e América do Norte, no período de 1996 a 2020 (6). Entre 189.301 PVHIV, 16.832 (8,9%) foram a óbito. As causas de morte foram classificadas para 13.180 (78%) desses casos, sendo as mais frequentes: doenças relacionadas à AIDS (4.203 mortes; 25%), malignidades não associadas à AIDS ou à hepatite (2.311; 14%) e doenças cardiovasculares (1.403; 8%). Observou-se uma redução expressiva na proporção de mortes por AIDS, que passou de 49% em 1996-1999 para 16% em 2016-2020. Além disso, as taxas de mortalidade por todas as causas diminuíram de 16,8 por 1.000 pessoas-ano (IC 95%: 15,4-18,4) para 7,9 (IC 95%: 7,6-8,2) no mesmo período (6).

Por outro lado, no Brasil, Leite et al. (50) conduziram uma coorte prospectiva e retrospectiva, com registros de óbitos de 2007 a 2018, envolvendo 2.359 PVHIV no Nordeste do país (50). Nesse estudo, 73,5% das mortes foram atribuídas a causas relacionadas à AIDS, seguidas por cânceres não definidores de AIDS (6,9%), causas externas (6,3%) e doenças cardiovasculares (3,2%). Destaca-se que, entre os indivíduos mais jovens, a proporção de mortes relacionadas à AIDS atingiu 97,2% (50).

De maneira semelhante, Paula et al. (51) também identificaram as condições relacionadas à AIDS como a principal causa de morte em uma coorte do Sudeste brasileiro, entre 1999 e 2015 (51). Embora tenha havido um aumento nas causas de morte não relacionadas à AIDS no Brasil, esses dados

reforçam diferenças marcantes no perfil de mortalidade entre PVHIV em diferentes contextos (51,52). Enquanto, nos países do Norte Global, observa-se uma redução progressiva das mortes relacionadas à AIDS, no Brasil essa causa permanece predominante, especialmente entre as populações mais jovens, apesar do crescimento das causas não relacionadas à infecção (19).

No Brasil, a taxa de mortalidade por AIDS padronizada foi de 3,9 por 100.000 habitantes em 2023. No entanto, no Rio Grande do Sul, essa taxa foi de 6,3, e em Porto Alegre atingiu 14,1 por 100.000 habitantes, a maior entre as capitais brasileiras e quase quatro vezes superior à média nacional (19). Diversos fatores contribuem para essas altas taxas de mortalidade, incluindo atrasos no diagnóstico do HIV, acesso limitado aos serviços de saúde e à TARV, não adesão ao tratamento, e desigualdades sociais (23).

Atualmente, um número expressivo de pacientes ainda é diagnosticado em estágios avançados da infecção, o que aumenta significativamente o risco de mortalidade e de IOs ligadas à AIDS (16,53). Além disso, muitos pacientes retornam aos serviços de saúde após interrupções no tratamento antirretroviral, frequentemente em condições clínicas graves (54).

Ademais, a apresentação tardia[8] dos casos de HIV leva a um aumento da carga de recursos e dos custos para os sistemas de saúde, como também, representa um risco aumentado de transmissão comunitária, visto que a taxa de transmissão de pessoas que desconhecem seu status sorológico para o HIV é aproximadamente 3,5 vezes maior do que a de portadores precoces (55).

[8] Reafirma-se o já apontado no Capítulo anterior sobre a definição de diagnóstico tardio: aquele realizado em indivíduos que apresentam pela primeira vez já com uma contagem de CD4 inferior a 350 células/μL ou um evento definidor de AIDS, independentemente da contagem de células CD4 (11).

Essa realidade não é exclusiva do Brasil. Estima-se que na Ásia, 34% a 72% das pessoas com HIV sejam diagnosticadas tardiamente. Na Austrália estima-se que 36% dos novos casos de HIV foram apresentações tardias em 2017 (55).

Nos Estados Unidos, uma análise de dados de vigilância nacional estimou que apenas 35,9% das pessoas receberam o diagnóstico em até 1 ano após a infecção pelo HIV, indicando que a maioria ainda é diagnosticada tardiamente, em média 3,3 anos após a infecção (56).

Na Europa, a apresentação tardia é um problema mais prevalente. Um relatório conjunto da *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e da OMS Europa, divulgado em novembro de 2024, apresenta dados de vigilância para 2023, que mais da metade dos diagnósticos (52 %) foram realizados tardiamente (57).

Porém, no contexto brasileiro essa realidade é ainda mais dramática. Um estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo entre 2015 e 2019, um total de 314 indivíduos foram diagnosticados recentemente com HIV/AIDS. Desses 86,6% (272) tiveram um diagnóstico tardio e 53,8% (169) foram diagnosticados muito tardiamente (58).

Dado relevante é apresentado por Arantes et al. (58), assinalando que pacientes bissexuais e HSH tiveram menor probabilidade de ter diagnóstico tardio em comparação com pacientes heterossexuais (58). Isso reforça que estes dois grupos, historicamente reconhecidos como população-chave, estiveram mais expostos a campanhas de prevenção e testagem, o que aumenta a percepção de risco e favorece a realização do diagnóstico precoce.

Por outro lado, entre indivíduos heterossexuais, o HIV muitas vezes ainda é percebido como uma infecção menos provável, resultando em menor adesão espontânea à testagem e, consequentemente, em maior frequência de diagnósticos tardios. Esses dados corroboram a necessidade da expansão estratégias de prevenção e rastreamento também para a população heterossexual, de modo a aumentar o acesso ao diagnóstico precoce e evitar a progressão da infecção para estágios avançados.

Outros pontos significativos, descritos por Arantes et al. (58), merecem ressalva. Indivíduos:

- que deram entrada pela emergência e ambulatório tiveram menor chance de ter diagnóstico muito tardio em comparação com aqueles diagnosticados na enfermaria/unidade de internação (58);
- com mais anos de escolaridade tiveram índices maiores de proteção contra diagnóstico tardio da infecção pelo HIV, em comparação com indivíduos com apenas ensino fundamental (58);
- do sexo masculino apresentaram maior probabilidade de diagnóstico muito tardio em comparação às pacientes do sexo feminino (58).

Na mesma direção, encontram-se as constatações de Lauscher et al. (59). No estudo multicêntrico FindHIV, incluindo adultos infectados pelo HIV recém-diagnosticados na Alemanha, estes autores identificaram que:

- entre os 706 adultos recém-diagnosticados entre 2019 e 2020, 55 % apresentaram diagnóstico tardio (59);
- idade avançada, histórico de contato sexual com ambos os sexos, estado civil casado e baixo nível de conhecimento sobre o tratamento do HIV foram fatores associados ao diagnóstico tardio (59);

Outro fator de risco, fortemente vinculado à mortalidade em pessoas com AIDS, especialmente no contexto de hospitalização por doença avançada, é o status ART-naive, ou seja, nunca ter iniciado a TARV (60,61).

> Pacientes ART-naive apresentaram risco relativo de morte aproximadamente 2,3 vezes maior do que pacientes HIV-negativos, e risco semelhante àqueles que iniciaram TARV recentemente, enquanto pacientes com uso prévio de TARV tiveram mortalidade semelhante à população HIV-negativa (61).

Outrossim, o início tardio da TARV, especialmente com contagens de CD4 muito baixas, está associado a menor recuperação imunológica e maior risco de mortalidade, tanto por causas relacionadas à AIDS quanto não relacionadas (62).

A imunossupressão é o fator isolado mais fortemente vinculado à hospitalização (63). Diversos estudos e pesquisas registram que pacientes com CD4 <200 células/μL apresentam probabilidade, significativamente aumentada, de hospitalização, tanto por infecções oportunistas quanto por infecções bacterianas comuns e complicações não infecciosas (64). O risco é ainda maior em pacientes com CD4 <100 células/μL ou com histórico de nadir de CD4 muito baixo (65,66).

Quanto à mortalidade em pacientes com AIDS internados em hospitais, descobertas científicas a têm relacionado a múltiplos fatores clínicos, laboratoriais, ao manejo da infecção pelo HIV e ao diagnóstico e tratamento de suas complicações, como as IOs.

Owachi et al. (67), em um estudo transversal, junto a PVHIV, internadas em um hospital público terciário em Uganda, evidenciaram os seguintes fatores fortemente vinculados à mortalidade: doença avançada (contagens de células

CD4+ ≤ 200 células/μL); interrupção de TARV, linfócitos T CD4 ≤ 200céls/mm³ ou desconhecido, ECOG Score 3-4, coinfecções (TB, doença criptocócica, candidíase, toxoplasmose e sarcoma de Kaposi), doença hepática e longa distância do hospital (> 20km de distância do hospital) (67).

Diante do exposto, então, apesar do aumento das causas de morte não relacionadas à AIDS, as relacionadas à AIDS continuam sendo a principal causa de morte entre as pessoas que vivem com HIV. Esse quadro pode estar associado a atrasos no diagnóstico do HIV, acesso limitado aos serviços de saúde e à TARV, não adesão ao tratamento, coinfecções e desigualdades sociais. Como resultado, observa-se um aumento da carga de recursos e dos custos para os sistemas de saúde, bem como um risco aumentado de transmissão comunitária.

Outro estudo transversal, sobre mortalidade hospitalar, foi efetuado por Laher et al, (68). Estes pesquisadores, investigaram pacientes HIV positivos que se apresentaram no pronto-socorro adulto do Hospital Acadêmico Charlotte Maxeke de Joanesburgo, demonstrando, na análise multivariada, os seguintes resultados relacionados à mortalidade:

- não adesão ou ausência de TARV (OR = 2,12; IC95%: 1,30–3,43; p = 0,002);
- Escala de Coma de Glasgow < 15 (OR = 3,23; IC95%: 1,99–5,24; p < 0,001);
- frequência respiratória > 20/minuto (OR = 1,59; IC95%: 1,01–2,51; p = 0,045);
- saturação de oxigênio < 90% (OR = 2,19; IC95%: 1,28–3,74; p = 0,004);
- leucócitos < 4 × 10^9/L (OR = 1,92; IC95%: 1,14–3,24; p = 0,014);

- creatinina > 120 µmol/L (OR = 2,02; IC95%: 1,29–3,15; p = 0,002);
- lactato > 2 mmol/L (OR = 5,05; IC95%: 3,15–8,11; p < 0,001);
- albumina < 35 g/L (OR = 2,37; IC95%: 1,36–4,14; p = 0,002);

A anemia também é outro fator prognóstico independente e robusto de mortalidade em pacientes hospitalizados com HIV/AIDS. Diversos estudos observacionais e coortes multicêntricas demonstram que a presença de anemia, especialmente em graus moderado a grave, está conectada a um aumento significativo do risco de óbito, independentemente de outros fatores como contagem de CD4, carga viral, estado nutricional e uso de TARV (69,70).

A relação é dose-dependente: quanto maior a gravidade da anemia, maior o risco de mortalidade. Pacientes com anemia grave apresentam probabilidade de morte até 2,5 a 4,5 vezes maior em comparação com pacientes sem anemia, mesmo após ajuste para potenciais confundidores (69,71).

Além disso, a queda nos níveis de hemoglobina durante a internação ou no seguimento, significa aumento adicional do risco de mortalidade: a presença de anemia frequentemente reflete doença avançada; inflamação sistêmica exacerbada; desnutrição e infecções oportunistas (como tuberculose). Todos fatores que contribuem para o desfecho adverso (72).

Não obstante, as IOs continuam sendo a principal causa de morte entre PVHIV:

> Globalmente, as principais causas de mortalidade entre adultos com doença avançada pelo HIV incluem tuberculose (TB), infecções bacterianas graves, meningite criptocócica, toxoplasmose e pneumocistose (OMS, 2017). Na América Latina e no Caribe, além da TB, as infecções fúngicas são um importante contribuinte para a mortalidade, especialmente a histoplasmose. Estimativas recentes sugerem que a carga da histoplasmose é equivalente em incidência e

> até maior em número de mortes quando comparada à TB entre pessoas vivendo com HIV na América Latina (73).

Estas foram as primeiras manifestações clínicas a chamar a atenção dos profissionais de saúde para a AIDS. Antes da introdução da TARV, a sobrevida após o diagnóstico de uma IO era, em média, de apenas um a dois anos. Com a implementação de estratégias profiláticas, esquemas terapêuticos específicos e, sobretudo, o advento da TARV eficaz a partir da década de 1990, houve uma redução significativa na morbimortalidade associada às IOs (64). Ainda assim, essas condições permanecem clinicamente relevantes, seja como evento sentinela em indivíduos que chegam tardiamente com o diagnóstico do HIV, seja como complicações em pessoas que não alcançam ou não mantêm supressão viral duradoura. Além disso, algumas infecções, como a tuberculose, continuam a ocorrer com maior frequência em PVHIV, independentemente da contagem de linfócitos CD4, reforçando a necessidade de vigilância contínua e manejo adequado das IOs no contexto da infecção pelo HIV (8).

Confirmando a prevalência e os determinantes de IOs, encontram-se os resultados obtidos por Aemiro et al. (74) - realizados através de uma revisão sistemática e meta-análise, reunindo estudos publicados entre 2013 e 2023, entre pacientes HIV-positivos na Etiópia. A prevalência combinada de IOs foi de 42,7% (IC 95%: 36,87 - 48,56) e, entre os fatores significativamente atrelados às IOs, destacaram-se:

- estágio clínico da OMS II ou superior (OR = 2,83; IC 95%: 1,93 – 3,73);
- baixa adesão à TARV (OR = 2,32; IC 95%: 1,51 – 3,13) e;
- contagem inicial de linfócitos CD4 inferior a 200 células/mm³ (OR = 2,32; IC 95%: 1,55 – 3,09).

Outras investigações comprovam a gravidade das Infecções Oportunistas nos casos de AIDS:

- Sebro et al. (75) - em um estudo transversal realizado em Trinidad e Tobago com 199 pacientes com HIV avançado -, demonstraram que a prevalência de IOs fúngicas foi de 14,6%, sendo a histoplasmose 10,5% e a criptococose 4,0%;
- Aguilar et al. (76) - em uma coorte de 491 PVHIV no Paraguai, detectaram IOs em 38% dos indivíduos com doença avançada; os testes rápidos mostraram positividade de 16% para tuberculose, 9% para histoplasmose e 11% para criptococose, com 62% de positividade no líquor entre os testados, confirmando meningite criptocócica;
- no Brasil, Pasqualotto et al. (77) - em uma coorte multicêntrica com 419 pacientes hospitalizados, da qual deriva o produto desta dissertação, observaram 46% de IOs confirmadas, com TB 34%, criptococose 12% e histoplasmose 10%.

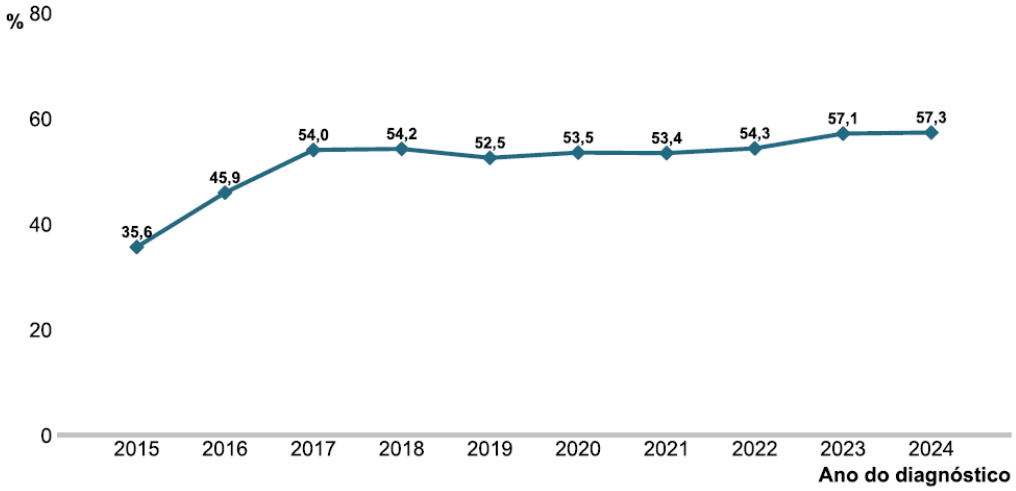
Esses achados reforçam a elevada carga de IOs em imunossupressão avançada e sustentam a triagem sistemática para reduzir a morbimortalidade.

Particularmente quanto à Tuberculose é imprescindível enfatizar que apesar de ser uma doença curável, continua sendo a principal causa de morte entre as doenças infecciosas em todo o mundo e é a principal causa de morte em PVHIV (OMS).

A infecção pelo HIV é, igualmente, um dos principais fatores de risco para TB e coinfecção TB/HIV, sendo uma combinação sinérgica, na qual uma infecção acelera a progressão da outra, provocando um agravamento do quadro clínico e podendo causar a morte, especialmente devido à

imunossupressão. Por isso, a detecção precoce dos casos de HIV e o início oportuno da TARV ajudarão a atingir essa meta, pois são ações fundamentais para prevenir o desenvolvimento de tuberculose ativa e morte (78).

Figura 8. Proporção do uso de terapia antirretroviral entre casos novos de tuberculose em pessoas vivendo com HIV e/ou AIDS. Brasil, 2015 a 2024[a].



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde.
[a] Dados extraídos e qualificados em fevereiro/2025. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

Fonte: Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Tuberculose 2025.

Na Figura 8, é possível identificar um aumento significativo da proporção de uso de TARV entre os casos novos de TB em PVHIV. No entanto, em 2024, ainda 42,7% dos casos novos de TB não estavam em uso de TARV (79). Isso varia de região para região: os estados com as menores taxas de TARV entre pessoas com a coinfecção TB-HIV foram Alagoas (26,2%; n=37), Pernambuco (38,6%, n=207), Ceará (41,3%, n=140) e Amazonas (46,7%, n=224) (79).

De acordo com o Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2025 (79), elaborado pelo Ministério da Saúde:

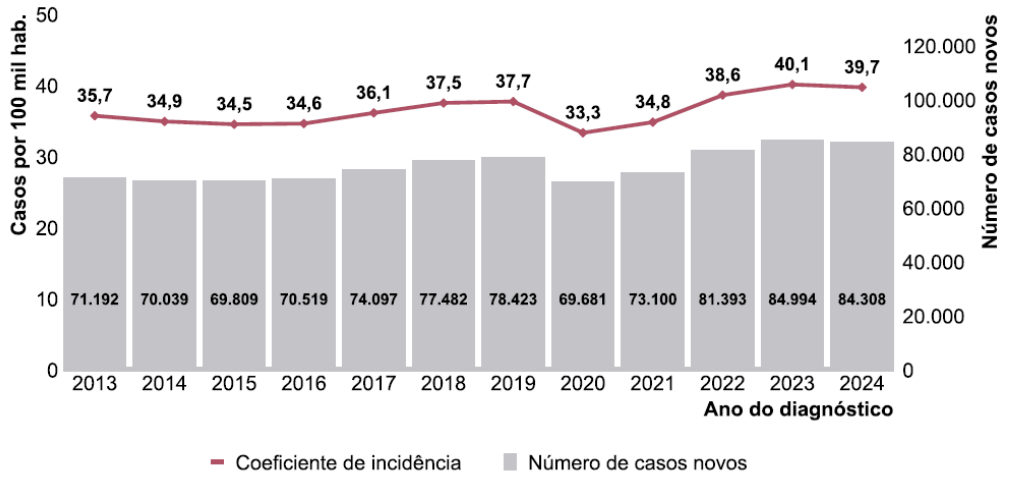
> A baixa adesão à TARV em alguns estados pode estar associada a múltiplos fatores, como qualificação dos(as) profissionais, dificuldades na integração entre os serviços de saúde, baixa disponibilidade de recursos diagnósticos e terapêuticos oportunos, barreiras socioeconômicas, falta de seguimento adequado e até mesmo desinformação sobre a importância da terapia (Brasil, 2025. p 29).

Em relação à coinfecção TB/HIV indicadores epidemiológicos validam que:

- a proporção variou entre os casos de TB entre as Unidades Federativas (UF). Em 2024 os estados com as maiores proporções de coinfecção foram: Roraima (18,7%; n=86), Rio Grande do Sul (17,5%; n=842), Goiás (16,8%; n=173), Pará (15,5%; n=832) e Piauí (14,6%; n=120) (19);
- entre os óbitos por HIV com menção de TB registrados no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), observou-se uma redução na proporção de pessoas cujo óbito foi atribuído ao HIV, que passou de 23,4% (n=1.776) em 2012 para 18,8% (n=1.835) em 2022 (79);
- em 2023, essa proporção apresentou um aumento, chegando a 19,2% (n=1.894) (79).

Constata-se também que houve uma expressiva redução na detecção de pessoas com tuberculose no Brasil em 2020, devido aos impactos da pandemia de Covid-19 na rede de atenção à saúde, que impediu ou dificultou a identificação de dados. Entretanto, a partir de 2021 ocorreu um aumento da detecção de pessoas com a doença. Essa variação no coeficiente de incidência pode ser visualizada de acordo com a **Figura 9** (79).

Figura 9. Coeficiente de incidência (casos por 100 mil habitantes) e número de casos novos de tuberculose. Brasil, 2013 a 2024[a].



Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação/Secretarias Estaduais de Saúde/Ministério da Saúde; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; Coordenação de Populações e Indicadores Sociais. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Geográfica.
[a] Dados extraídos e qualificados em fevereiro/2025. Dados preliminares, sujeitos a alteração.

Fonte: Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Tuberculose 2025.

Salienta-se que em uma coorte histórica conduzida em Porto Alegre entre 2009 e 2013, Brand et al. (80) identificaram 2.417 casos de coinfecção por TB e HIV, dos quais 25,8% evoluíram para óbito durante o período de seguimento. A probabilidade de sobrevida foi de 79,6% no primeiro ano, caindo para 71,9% após 85 meses de acompanhamento (80). A análise multivariada demonstrou que a idade mais avançada no momento do diagnóstico, a classificação de entrada no sistema de vigilância (novos casos, recidivas e retorno após abandono) e a ocorrência de hospitalização estavam associados a maior risco de morte. Por outro lado, a realização do Tratamento Diretamente Observado (TDO) configurou-se como fator protetor, reduzindo em 41% o risco de óbito e aumentando o tempo médio de sobrevida (72,5 meses entre os que realizaram TDO, contra 62,6 meses nos que não realizaram) (80).

É importante ressaltar que esse dado de 25,8% de mortalidade em Porto Alegre é comparável com dados da África, epicentro da epidemia de TB associada ao HIV, onde foi observada mortalidade de 20,2% em estudo na Etiópia, e também dados da Ásia, onde foi encontrada mortalidade de 21% em estudo na Malásia (81,82). A TB é uma doença infecciosa que tem todo o tratamento fornecido gratuitamente e tem cura, certamente as mortes por TB são causas evitáveis e o não controle dessa doença evidência a falha assistencial multissetorial.

Em relação às doenças fúngicas, a histoplasmose disseminada é uma das IOs mais frequentes entre PVHIV na América Latina e Caribe, sendo responsável por uma carga significativa de morbimortalidade (13). Estima-se que nessa região a incidência anual chegue a 15.600 novos casos e aproximadamente 4.500 óbitos entre pessoas com HIV, números que colocam a doença em patamar comparável, e em algumas estimativas até superior, ao da tuberculose como causa de morte nessa população, que pode representar de 5% a 15% anualmente nas Américas, reforçando seu impacto na sobrevida de pacientes com doença avançada (78).

Apesar da relevância clínica das micoses e do acesso a antifúngicos atualmente, é possível notar uma certa negligência da própria comunidade científica e médica em debater tais agravos. Em uma análise recente das quatro maiores conferências internacionais de HIV (AIDS, IAS, CROI e EACS) demonstrou que apenas 0,8% do conteúdo esteve relacionado a doenças fúngicas (83).

É interessante ver que, de acordo com Basso et al. (84), em um estudo retrospectivo conduzido no Hospital Universitário em Rio Grande (RS), entre 2011 e 2019, a histoplasmose disseminada foi caracterizada como doença definidora de AIDS em 21% dos pacientes, com coinfecção por tuberculose em 29% dos casos. A mortalidade foi elevada (35%), evidenciando o impacto do subdiagnóstico no Brasil e reforçando a necessidade de rastreio e diagnóstico precoce para reduzir as mortes por histoplasmose entre PVHIV (84). É importante reforçar que “[...] a histoplasmose frequentemente não é diagnosticada ou é diagnosticada erroneamente como TB ou pneumocistose, contribuindo para desfechos desfavoráveis e subestimando sua incidência e mortalidade reais. [...]” (85).

Por sua vez, a criptococose, em especial a meningoencefalite criptocócica, permanece como uma das principais causas de morte entre PVHIV em estágio avançado. Estima-se que, mundialmente, ocorram cerca de 223.000 novos casos por ano, resultando em mais de 180.000 óbitos, o que representa aproximadamente 15% de todas as mortes relacionadas à AIDS (14).

Embora a maior carga esteja concentrada na África Subsaariana, a doença também exerce impacto considerável na América Latina, onde se mantém como causa relevante de mortalidade em pacientes imunossuprimidos. A elevada letalidade, que pode ultrapassar 70% em contextos com diagnóstico e tratamento tardios, evidencia a criptococose como um desafio prioritário de saúde pública no manejo da coinfecção HIV/AIDS (23).

Torres-Urazán et al. (86), em um estudo retrospectivo realizado em Bogotá entre janeiro de 2019 a janeiro de 2021, com pacientes vivendo com

HIV e infecções oportunistas do sistema nervoso central, a mortalidade hospitalar foi de 25,3%. A análise identificou como um dos fatores associados ao maior risco de óbito foi a presença de criptococose meníngea, apresentando um risco 5,25 vezes maior em comparação com as demais infecções (87).

Já em um estudo retrospectivo realizado em Rio Grande entre 2010 e 2016, Da Silva et al. (88) evidenciaram 70 casos de criptococose em PVHIV. A infecção representa de 2,1% a 8,1% das internações anuais desse grupo e, em 40% dos pacientes, configurou-se como a doença definidora de AIDS. A principal manifestação clínica foi a neurocriptococose, causada exclusivamente por *Cryptococcus neoformans*. O tempo médio de internação foi de 39,3 dias, e a mortalidade atingiu 53% dos pacientes, ocorrendo em média após 82 dias (88).

Esses achados reforçam a criptococose e a histoplasmose como graves problemas de saúde em PVHIV, considerando a sua elevada prevalência e mortalidade, especialmente em países da América Latina. A persistência do subdiagnóstico, a dificuldade de acesso a testes diagnósticos rápidos e a limitada disponibilidade de antifúngicos de primeira linha contribuem para a manutenção de altos índices de letalidade. Nesse contexto, torna-se fundamental ampliar estratégias de diagnóstico precoce tanto do HIV, quanto das IOs, garantir o acesso oportuno a terapias adequadas e integrar essas medidas ao cuidado contínuo com a TARV, de modo a reduzir o impacto dessas infecções oportunistas na sobrevida dessa população (23,78).

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet | UNAIDS [Internet]. [citado 13 de agosto de 2025]. Disponível em: https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet

2. Greene WC. A history of AIDS: Looking back to see ahead. Eur J Immunol. 2007;37(S1):S94–102.

3. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 5 de junho de 1981;30(21):250–2.

4. Paulo Roberto Teixeira LT. Histórias da aids no Brasil, 1983-2003, v.1: as respostas governamentais à epidemia de aids - UNESCO Digital Library [Internet]. [citado 22 de agosto de 2025]. Disponível em: https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000235557

5. Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study | Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [citado 12 de setembro de 2025]. Disponível em: https://www.healthdata.org/research-analysis/library/global-burden-disease-2021-findings-gbd-2021-study

6. Trickey A, McGinnis K, Gill MJ, Abgrall S, Berenguer J, Wyen C, et al. Longitudinal trends in causes of death among adults with HIV on antiretroviral therapy in Europe and North America from 1996 to 2020: a collaboration of cohort studies. Lancet HIV. março de 2024;11(3):e176–85.

7. Bekker LG, Beyrer C, Mgodi N, Lewin SR, Delany-Moretlwe S, Taiwo B, et al. HIV infection. Nat Rev Dis Primer. 17 de agosto de 2023;9(1):42.

8. Saúde M da, Bendicho MH. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Kamiensky BB, Andreoli GLM, Brito JDU, Freire MV, Oliveira R do SM de, Alencar TMD de, organizadores. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2025.

9. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach [Internet]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 [citado 12 de setembro de 2025]. 429 p. Disponível em: https://iris.who.int/handle/10665/208825

10. World Health Organization. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy, July 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [citado 12 de setembro de 2025]. 56 p. Disponível em: https://iris.who.int/handle/10665/255884

11. Croxford S, Stengaard AR, Brännström J, Combs L, Dedes N, Girardi E, et al. Late diagnosis of HIV: An updated consensus definition. HIV Med. dezembro de 2022;23(11):1202–8.

12. Samayoa B, Aguirre L, Bonilla O, Medina N, Lau-Bonilla D, Mercado D, et al. The Diagnostic Laboratory Hub: A New Health Care System Reveals the Incidence and Mortality of Tuberculosis, Histoplasmosis, and Cryptococcosis of PWH in Guatemala. Open Forum Infect Dis. janeiro de 2020;7(1):ofz534.

13. Caceres DH, Knuth M, Derado G, Lindsley MD. Diagnosis of Progressive Disseminated Histoplasmosis in Advanced HIV: A Meta-Analysis of Assay Analytical Performance. J Fungi Basel Switz. 18 de agosto de 2019;5(3):76.

14. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing. J Clin Microbiol. janeiro de 2019;57(1):e01238-18.

15. Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease among Adults, Adolescents and Children Living with HIV. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2022. 1 p.

16. Medina N, Alastruey-Izquierdo A, Mercado D, Bonilla O, Pérez JC, Aguirre L, et al. Comparative performance of the laboratory assays used by a Diagnostic Laboratory Hub for opportunistic infections in people living with HIV. AIDS Lond Engl. 1º de setembro de 2020;34(11):1625–32.

17. Perez, Freddy S Omar. Estudo de Coorte para o Diagnóstico Rápido de Tuberculose, Histoplasmose e Criptococose em Pessoas com Doença Avançada pelo HIV. 2022.

18. Falci DR, Lana DFD, Pasqualotto AC. The era of histoplasmosis in Brazilian endemic mycoses. Lancet Reg Health – Am [Internet]. 1º de novembro de 2021 [citado 12 de novembro de 2025];3. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(21)00029-6/fulltext

19. Boletim Epidemiológico - HIV e Aids (2024) — Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. [citado 14 de setembro de 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim_hiv_aids_2024e.pdf/view

20. Pires R, Gomide A, Instituto de Pesquisa Econômico-Social Aplicada, organizadores. Implementando desigualdades: reprodução de desigualdades na implementação de políticas públicas. Rio de Janeiro: Ipea; 2019. 1 p.

21. Entenda as causas da desigualdade social e como afeta a população [Internet]. Oxfam Brasil. [citado 20 de agosto de 2025]. Disponível em: https://www.oxfam.org.br/blog/entenda-as-causas-da-desigualdade-social-e-como-afeta-a-populacao/

22. Lua I, Silva AF, Guimarães NS, Magno L, Pescarini J, Anderle RVR, et al. The effects of social determinants of health on acquired immune deficiency syndrome in a low-income population of Brazil: a retrospective cohort study of 28.3 million individuals. Lancet Reg Health – Am [Internet]. 1º de agosto de 2023 [citado 17 de março de 2024];24. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(23)00128-X/fulltext

23. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Dangerous inequalities: World AIDS Day report 2022. 2022;

24. State of Inequality: HIV, Tuberculosis and Malaria. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2021. 1 p.

25. “Não vamos eliminar a Aids enquanto houver desigualdade de acesso, preconceito e discriminação” [Internet]. Casa de Oswaldo Cruz. 2024 [citado 14 de setembro de 2025]. Disponível em: https://ppghcs.coc.fiocruz.br/todas-as-noticias/nao-vamos-eliminar-a-aids-enquanto-houver-desigualdade-de-acesso-preconceito-e-discriminacao/

26. Base Legislação da Presidência da República - Constituição de 1988 [Internet]. [citado 14 de setembro de 2025]. Disponível em: https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=CON&numero=&ano=1988&ato=b79QTWE1EeFpWTb1a

27. Chizzotti A, Casali AMD. Desigualdade, pobreza e diferença: precariedade na vida escolar. Educ E Filos. 2020;34(70):193–222.

28. Silva MO da S e. Pobreza, desigualdade e políticas públicas: caracterizando e problematizando a realidade brasileira. Rev Katálysis. 2010;13:155–63.

29. Pettifor A, MacPhail C, Hughes JP, Selin A, Wang J, Gómez-Olivé FX, et al. The effect of a conditional cash transfer on HIV incidence in young women in rural South Africa (HPTN 068): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Glob Health. 1º de dezembro de 2016;4(12):e978–88.

30. UNESCO U. HIV and AIDS: treatment education; technical consultation report [Internet]. 2006 [citado 14 de setembro de 2025]. Disponível em:

https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146120/PDF/146120eng.pdf.multi

31. de Oliveira RB, Rubio FA, Anderle R, Sanchez M, de Souza LE, Macinko J, et al. Incorporating social determinants of health into the mathematical modeling of HIV/AIDS. Sci Rep. 29 de novembro de 2022;12:20541.

32. Basílio IL. O acesso ao tratamento de pessoas negras vivendo com HIV/Aids no Hospital Universitário Pedro Ernesto. 2 de junho de 2025 [citado 23 de agosto de 2025]; Disponível em: https://app.uff.br/riuff/handle/1/38604

33. Manual da INEE sobre Género | INEE [Internet]. [citado 14 de setembro de 2025]. Disponível em: https://inee.org/pt/resources/manual-da-inee-sobre-genero

34. Becasen JS, Denard CL, Mullins MM, Higa DH, Sipe TA. Estimating the Prevalence of HIV and Sexual Behaviors Among the US Transgender Population: A Systematic Review and Meta-Analysis, 2006-2017. Am J Public Health. janeiro de 2019;109(1):e1–8.

35. Sevelius J, Veras MASM, Gomez JL, Saggese G, Mocello AR, Bassichetto KC, et al. Reducing intersectional stigma among transgender women in Brazil to promote uptake of HIV testing and PrEP: study protocol for a randomised controlled trial of Manas por Manas. 1º de junho de 2024 [citado 14 de agosto de 2025]; Disponível em: https://bmjopen.bmj.com/content/14/6/e076878.long

36. Costa AB, Fontanari AMV, Jacinto MM, da Silva DC, Lorencetti EK, da Rosa Filho HT, et al. Population-based HIV prevalence and associated factors in male-to-female transsexuals from Southern Brazil. Arch Sex Behav. fevereiro de 2015;44(2):521–4.

37. Cruz BDO, Melo JAD, Silva Filho LAD, Ribeiro LCDS. Política Nacional de Desenvolvimento Regional : monitoramento e avaliação de impactos dos fundos constitucionais : v.1 [Internet]. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea); 2025 [citado 14 de setembro de 2025]. Disponível em: https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/17136/1/Politica_Nacional_Desenvolvim_Regional_Monitoramento_v_1.pdf

38. Souto B, Triunfante V, Santos-Pereira A, Martins J, Araújo PMM, Osório NS. Evolutionary dynamics of HIV-1 subtype C in Brazil. Sci Rep. 29 de novembro de 2021;11(1):23060.

39. Silveira J, Santos AF, Martínez AMB, Góes LR, Mendoza-Sassi R, Muniz CP, et al. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 subtype C in southern Brazil. J Clin Virol. 1º de maio de 2012;54(1):36–41.

40. O Caminho que põe fim à AIDS | As Nações Unidas no Brasil [Internet]. [citado 14 de setembro de 2025]. Disponível em: https://brasil.un.org/pt-br/239806-o-caminho-que-p%C3%B5e-fim-%C3%A0-aids, https://brasil.un.org/pt-br/239806-o-caminho-que-p%C3%B5e-fim-%C3%A0-aids

41. Divulgação anual | IBGE [Internet]. [citado 7 de setembro de 2025]. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/17270-pnad-continua.html

42. Gaspar RS, Rossi L, Hone T, Dornelles AZ. Income inequality and non-communicable disease mortality and morbidity in Brazil States: a longitudinal analysis 2002-2017. Lancet Reg Health – Am [Internet]. 1º de outubro de 2021 [citado 19 de setembro de 2025];2. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(21)00034-X/fulltext#fig0001

43. O Globo [Internet]. 2024 [citado 19 de setembro de 2025]. IBGE: região Norte tem a maior taxa de mortalidade na infância do país. Disponível em: https://oglobo.globo.com/mundo/g20-no-brasil/noticia/2024/04/09/ibge-uma-a-cada-cinco-criancas-da-regiao-norte-morre-antes-de-completar-cinco-anos-de-vida.ghtml

44. Wendland E, Vieira BA, Eidt G, Ikeda MLR, de Souza FMA, Tonini ML, et al. A serological household survey on social determinants of the generalized HIV epidemic in southern Brazil. Sci Rep. 15 de julho de 2025;15(1):25476.

45. World Health Organization, UNAIDS, UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STI Surveillance. Guidelines for second generation HIV surveillance: an update: know your epidemic [Internet]. Lignes directrices pour la surveillance de deuxième génération de l'infection à VIH : une mise à jour connaître son épidémie. Geneva: World Health

Organization; 2013 [citado 14 de setembro de 2025]. 63 p. Disponível em: https://iris.who.int/handle/10665/85511

46. Benzaken AS, Pereira GFM, Costa L, Tanuri A, Santos AF, Soares MA. Antiretroviral treatment, government policy and economy of HIV/AIDS in Brazil: is it time for HIV cure in the country? AIDS Res Ther. 14 de agosto de 2019;16:19.

47. Thaina. O UNAIDS Brasil esclarece que os serviços de testagem, prevenção, tratamento e apoio ao HIV são totalmente cobertos e garantidos pelo Sistema Único de Saúde - UNAIDS Brasil [Internet]. 2025 [citado 24 de agosto de 2025]. Disponível em: https://unaids.org.br/2025/02/o-unaids-brasil-esclarece-que-os-servicos-de-testagem-prevencao-tratamento-e-apoio-ao-hiv-sao-totalmente-cobertos-e-garantidos-pelo-sistema-unico-de-saude/

48. Almeida E. UNAIDS Brasil - UNAIDS parabeniza governo brasileiro por alcançar mais uma meta para acabar com a AIDS como problema de saúde pública [Internet]. 2024 [citado 14 de setembro de 2025]. Disponível em: https://unaids.org.br/2024/12/unaids-parabeniza-governo-brasileiro-por-alcancar-mais-uma-meta-para-acabar-com-a-aids-como-problema-de-saude-publica/

49. Metas de aceleração da resposta ao HIV vão evitar 28 milhões de novas infecções até 2030, diz UNAIDS | As Nações Unidas no Brasil [Internet]. [citado 14 de setembro de 2025]. Disponível em: https://brasil.un.org/pt-br/55274-metas-de-acelera%C3%A7%C3%A3o-da-re

sposta-ao-hiv-v%C3%A3o-evitar-28-milh%C3%B5es-de-novas-infec%C3%A7%C3%B5es-at%C3%A9-2030-diz

50. Leite KME, Lima KO, Ximenes RA de A, de Albuquerque M de FM, Miranda-Filho D de B, Godoi ETAM, et al. Survival and mortality profile among people living with HIV in a cohort in the Northeastern region of Brazil. Rev Inst Med Trop São Paulo. 66:e23.

51. Paula AA de, Pires DF, Alves Filho P, Lemos KRV de, Veloso VG, Grinsztejn B, et al. Mortality profiles among people living with HIV/AIDS: comparison between Rio de Janeiro and other federative units between 1999 and 2015. Rev Bras Epidemiol Braz J Epidemiol. 2020;23:e200017.

52. Rezende ELLF, Vasconcelos AMN, Pereira MG. Causes of death among people living with HIV/AIDS in Brazil. Braz J Infect Dis. 1º de novembro de 2010;14(6):558–63.

53. Epalza C, Domínguez-Rodríguez S, Cervantes E, Jiménez de Ory S, Frick MA, Fortuny C, et al. Factors associated with late presentation for HIV care in adolescents in Spain. HIV Med. dezembro de 2022;23(11):1195–201.

54. Bomfim IG de O, Santos SDS, Napoleão AA. Adherence to Antiretroviral Therapy in People Living with HIV/AIDS: A Cross-Sectional Study. AIDS Patient Care STDs. julho de 2022;36(7):278–84.

55. Wong CS, Wei L, Kim YS. HIV Late Presenters in Asia: Management and Public Health Challenges. AIDS Res Treat. 2023;2023:9488051.

56. Peruski AH, Wu B, Linley L, Delaney KP, DiNenno EA, Satcher Johnson A. Time From HIV Infection to Diagnosis in the U.S., 2014−2018. Am J Prev Med. novembro de 2021;61(5):636–43.

57. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization, organizadores. HIV/AIDS surveillance in Europe 2024: 2023 data. Stockholm : ECDP: Verlag nicht ermittelbar; 2024. 1 p.

58. Arantes LMN, Pedroso AO, Menegueti MG, Gir E, Botelho EP, Silva AC de O e, et al. Factors Associated with Late Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS) in a University Hospital in Brazil: Challenges to Achieving the 2030 Target. Viruses. 17 de outubro de 2023;15(10):2097.

59. Lauscher P, Hanhoff N, Valbert F, Schewe K, Koegl C, Bickel M, et al. Socio-demographic and psycho-social determinants of HIV late presentation in Germany - results from the FindHIV study. AIDS Care. novembro de 2023;35(11):1749–59.

60. Chaves YO, Gama WM, Reis MFD, Baptista BJA, Almeida TVR, Balieiro AA da S, et al. Association between cytokine and increased risk of death in ART- naïve and ART-non-adherence patients hospitalized with advanced HIV disease. BMC Infect Dis. 9 de fevereiro de 2025;25(1):197.

61. Matoga MM, Rosenberg NE, Stanley CC, LaCourse S, Munthali CK, Nsona DP, et al. Inpatient mortality rates during an era of increased access to HIV testing and ART: A prospective observational study in Lilongwe, Malawi. PLoS ONE. 7 de fevereiro de 2018;13(2):e0191944.

62. Palella FJ, Armon C, Chmiel JS, Brooks JT, Hart R, Lichtenstein K, et al. CD4 cell count at initiation of ART, long-term likelihood of achieving CD4 >750 cells/mm3 and mortality risk. J Antimicrob Chemother. setembro de 2016;71(9):2654–62.

63. Horberg M, Thompson M, Agwu A, Colasanti J, Haddad M, Jain M, et al. Primary Care Guidance for Providers of Care for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2024 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 12 de outubro de 2024;ciae479.

64. Health NI of, Prevention C for DC and, Council (OARAC) HMA of the IDS of AP on G for the P and T of OI in A and A with HAWG of the O of ARA. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Em: ClinicalInfoHIV.gov [Internet] [Internet]. US Department of Health and Human Services; 2025 [citado 14 de setembro de 2025]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK586304/

65. Shapiro AE, Bender Ignacio RA, Whitney BM, Delaney JA, Nance RM, Bamford L, et al. Factors Associated With Severity of COVID-19 Disease in a Multicenter Cohort of People With HIV in the United States, March-December 2020. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. 1º de agosto de 2022;90(4):369–76.

66. Di Biagio A, Ricci E, Calza L, Squillace N, Menzaghi B, Rusconi S, et al. Factors associated with hospital admission for COVID-19 in HIV patients. AIDS Lond Engl. 1º de novembro de 2020;34(13):1983–5.

67. Owachi D, Akatukunda P, Nanyanzi DS, Katwesigye R, Wanyina S, Muddu M, et al. Mortality and associated factors among people living with HIV admitted at a tertiary-care hospital in Uganda: a cross-sectional study. BMC Infect Dis. 22 de fevereiro de 2024;24:239.

68. Laher AE, Paruk F, Venter WDF, Ayeni OA, Motara F, Moolla M, et al. Development and internal validation of the HIV In-hospital Mortality Prediction (HIV-IMP) risk score. HIV Med. janeiro de 2022;23(1):80–9.

69. Noor RA, Abioye AI, Hertzmark E, Darling AM, Aboud S, Mugusi FM, et al. Impaired Hematological Status Increases the Risk of Mortality among HIV-Infected Adults Initiating Antiretroviral Therapy in Tanzania. J Nutr. 4 de julho de 2020;150(9):2375–82.

70. Melekhin VV, Shepherd BE, Stinnette SE, Rebeiro PF, Turner MM, Sterling TR. Hemoglobin may contribute to sex differences in mortality among HIV-infected persons in care. PloS One. 2012;7(9):e44999.

71. Lubega J, Grimes A, Airewele G, Bulsara S, Kim TO, Haq H, et al. Risk factors and prognostic significance of anemia in children with HIV infection on antiretroviral therapy. AIDS Lond Engl. 1º de dezembro de 2022;36(15):2139–46.

72. Araújo-Pereira M, Schutz C, Barreto-Duarte B, Barr D, Villalva-Serra K, Vinhaes CL, et al. Interplay between systemic inflammation, anemia, and

mycobacterial dissemination and its impact on mortality in TB-associated HIV: a prospective cohort study. Front Immunol. 2023;14:1177432.

73. Adenis AA, Valdes A, Cropet C, McCotter OZ, Derado G, Couppie P, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. Lancet Infect Dis. outubro de 2018;18(10):1150–9.

74. Aemiro A, Girma A, Beletew D. Prevalence of Opportunistic Infections and Determinants Among HIV-Positive Patients in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Health Sci Rep. 3 de fevereiro de 2025;8(2):e70418.

75. Sebro A, Edwards J, Sued O, Lavia LO, Elder T, Edwards RJ, et al. Implementation of Antigen-Based Diagnostic Assays for Detection of Histoplasmosis and Cryptococcosis among Patients with Advanced HIV in Trinidad and Tobago: A Cross-Sectional Study. J Fungi Basel Switz. 5 de outubro de 2024;10(10):695.

76. Aguilar G, Lopez G, Sued O, Medina N, Caceres DH, Pereira J, et al. Implementation of a rapid diagnostic assay package for cryptococcosis, histoplasmosis and tuberculosis in people living with HIV in Paraguay. BMC Infect Dis. 16 de abril de 2024;24(1):406.

77. Pasqualotto AC, Sued O, Reis N, Silva LR, Soares RBA, Godoy CSM, et al. Impact of the introduction of a package of care involving early detection of opportunistic infections, a prospective multicenter cohort study of people

living with HIV/AIDS in Brazil. Lancet Reg Health - Am. maio de 2025;45:101085.

78. Global Tuberculosis Report 2020. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2020. 1 p.

79. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2025 — Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis [Internet]. [citado 19 de agosto de 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2025/boletim-epidemiologico-tuberculose-2025/view

80. Brand ÉM, Rossetto M, Hentges B, Winkler GB, Duarte ERM, da Silva LC, et al. Survival and predictors of death in tuberculosis/HIV coinfection cases in Porto Alegre, Brazil: A historical cohort from 2009 to 2013. PLOS Glob Public Health. 10 de novembro de 2021;1(11):e0000051.

81. Gesesew H, Tsehayneh B, Massa D, Gebremedhin A, Kahsay H, Mwanri L. Predictors of mortality in a cohort of tuberculosis/HIV co-infected patients in Southwest Ethiopia. Infect Dis Poverty. 5 de dezembro de 2016;5(1):109.

82. Ismail I, Bulgiba A. Predictors of Death during Tuberculosis Treatment in TB/HIV Co-Infected Patients in Malaysia. PLOS ONE. 12 de agosto de 2013;8(8):e73250.

83. Do Nascimento AAA, Pasqualotto AC. Fungal diseases are not in the radar of main international HIV conferences. AIDS. 1º de janeiro de 2025;39(1):99–100.

84. Basso RP, Poester VR, Benelli JL, Stevens DA, Xavier MO. Disseminated Histoplasmosis in Persons with HIV/AIDS, Southern Brazil, 2010–2019. Emerg Infect Dis. março de 2022;28(3):721–4.

85. Adamian CMC, De Lima Mota MA, Martins AAF, Aragão MC, Carvalho MS, Meneses GC, et al. Progressive disseminated histoplasmosis in HIV-positive patients. Int J STD AIDS. maio de 2022;33(6):544–53.

86. Torres-Urazán D, Cajicá-Martínez G, Valencia-Enciso N, Espinosa-Jovel C. Characterisation and variables associated with mortality in a population with HIV and central nervous system opportunistic infections in a Colombian public hospital in Bogotá. Neurol Perspect [Internet]. 1º de julho de 2023 [citado 6 de abril de 2024];3(3). Disponível em: https://www.elsevier.es/en-revista-neurology-perspectives-17-articulo-characterisation-variables-associated-with-mortality-S2667049623000194

87. Torres-Urazán D, Cajicá-Martínez G, Valencia-Enciso N, Espinosa-Jovel C. Characterisation and variables associated with mortality in a population with HIV and central nervous system opportunistic infections in a Colombian public hospital in Bogotá. Neurol Perspect. julho de 2023;3(3):100127.

88. Da Silva LB, Bock D, Klafke GB, Sanchotene KO, Basso RP, Benelli JL, et al. Cryptococcosis in HIV-AIDS patients from Southern Brazil: Still a major problem. J Mycol Médicale. dezembro de 2020;30(4):101044.

89. Burch LS, Smith CJ, Anderson J, Sherr L, Rodger AJ, O'Connell R, et al. Socioeconomic status and treatment outcomes for individuals with HIV on

antiretroviral treatment in the UK: cross-sectional and longitudinal analyses. Lancet Public Health. 1º de novembro de 2016;1(1):e26–36.

90. Nedel FB, Bastos JL. Whither social determinants of health? Rev Saúde Pública. 27 de janeiro de 2020;54:15–15.

5. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

“Predictors of mortality among individuals with advanced HIV disease in a contemporary Brazilian cohort”

Nicole Reis, Omar Sued, Tarsila Vieceli, Diego Falci, Larissa R. Silva, Pedro M. Fonseca, Renata B. A. Soares, Cassia S. M. Godoy, Marineide G. Melo, Nayla A. Hatem, Ana C. G. Castelo, Freddy Perez, Alessandro C. Pasqualotto

Artigo publicado na Revista “Pan American Journal of Public Health”

PAN AMERICAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Original research

Predictors of mortality among individuals with advanced HIV disease in a contemporary Brazilian cohort

Nicole Reis[1], Omar Sued[2], Tarsila Vieceli[3], Diego R. Falci[3], Larissa R. Silva[1], Pedro M. Fonseca[4], Renata B. A. Soares[5], Cassia S. M. Godoy[5], Marineide G. Melo[4], Nayla A. Hatem[1], Ana C. G. Castelo[1], Freddy Perez[2], Alessandro C. Pasqualotto[1]

Suggested citation Reis N, Sued O, Vieceli T, Falci DR, Silva LR, Fonseca PM, et al. Predictors of mortality among individuals with advanced HIV disease in a contemporary Brazilian cohort. Rev Panam Salud Publica. 2025;49:e36 https://doi.org/10.26633/RPSP.2025.36

ABSTRACT

Objective. To identify clinical characteristics and risk factors associated with mortality, with a focus on opportunistic infections (OIs), in patients with advanced HIV in Brazil.

Methods. A prospective cohort study was conducted in five Brazilian tertiary hospitals, including 419 adults with advanced HIV. Baseline demographic and clinical data were collected during hospital admission, and participants were screened for tuberculosis, cryptococcosis, and histoplasmosis using rapid diagnostic tests. Participants were followed for 90 days to assess mortality, with causes of death classified using the Coding of Death in HIV (CoDe) protocol. Statistical analysis identified the variables associated with mortality.

Results. The median CD4 count was 66 cells/mm^3, and the median HIV viral load was 104 887 copies/mL. After 90 days, 18.1% of participants had died. ART-naive status, mental confusion, anemia, and elevated creatinine levels were strongly associated with mortality. OIs were diagnosed in 45.6% of participants, with severe histoplasmosis and cryptococcal meningitis significantly increasing the risk of mortality. Social determinants, such as sex, race, gender, and education level, did not have a significant impact on mortality, but socioeconomic factors influenced health care access.

Conclusion. Early HIV diagnosis and continuous ART are essential to reduce mortality. Public health strategies should prioritize improving HIV testing, treatment adherence, and addressing social disparities to mitigate health care inequalities.

Keywords HIV; AIDS-related opportunistic infections; point-of-care testing; mortality; risk factors.

Although HIV-associated morbidity and mortality have decreased over the past years due to the implementation and improvement of antiretroviral therapy (ART), persistently high mortality rates continue to pose a major a major public health challenge worldwide (1). In 2023, over 630 000 HIV/AIDS-related deaths were reported globally (2). In Brazil, the standardized mortality rate in 2022 was 4.1 per 100 000 population. However, in the state of Rio Grande do Sul, the standardized mortality rate rose to 7.3 per 100 000 population, and in the city of Porto Alegre, it reached 23.8 per 100 000 population, the highest among Brazilian capitals (3). Delays in HIV diagnosis; limited access to health care services, including ART; and nonadherence to treatment are common factors driving these high mortality rates, which are compounded by social disparities (4). Furthermore, advanced HIV disease is associated with increased health care costs (5).

Currently, a substantial number of patients are still being diagnosed with HIV at advanced stages, heightening the risk of mortality and the opportunistic infections (OIs) associated with AIDS (6). Additionally, many patients return to the health care

[1] Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.
[2] Pan American Health Organization, Washington, DC, United States of America. ✉ Freddy Perez, perezf@paho.org.
[3] Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.
[4] Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, Brazil.
[5] Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr Anuar Auad, Goiânia, Brazil.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 IGO License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. No modifications or commercial use of this article are permitted. In any reproduction of this article there should not be any suggestion that PAHO or this article endorse any specific organization or products. The use of the PAHO logo is not permitted. This notice should be preserved along with the article's original URL. Open access logo and text by PLoS, under the Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported license.

system after discontinuing ART, often at similarly advanced stages (7). While OIs remain the leading cause of death in people living with HIV/AIDS, mortality is also influenced by a range of complex social determinants that heighten the risk of OIs (8). Individuals with low socioeconomic status and other vulnerabilities face a higher likelihood of developing HIV-related OIs and encounter significant barriers to assessing health care, contributing to greater morbidity and mortality (9).

To address these challenges, the World Health Organization (WHO) recommends a comprehensive package of tests for the rapid diagnosis of tuberculosis, cryptococcosis, and histoplasmosis (10), along with preventive measures, such as the latent tuberculosis infection treatment co-trimoxazole prophylaxis, and the use of preemptive therapy for those with positive *Cryptococcus* antigen who show no neurological involvement. This study is derived from an original cohort conducted in Brazil, aimed at assessing the feasibility of utilizing rapid diagnostic tests for histoplasmosis, cryptococcosis, and tuberculosis, as well as to determine the prevalence of these OIs (11). This paper describes the clinical characteristics and risk factors associated with overall mortality and OI-related mortality in this cohort.

METHODS

This prospective cohort study was conducted across five tertiary hospitals in Brazil: four in Porto Alegre (Hospital Nossa Senhora da Conceição, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital Vila Nova, and Santa Casa de Porto Alegre) and one in Goiânia (Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr Anuar Auad). Participants were recruited between January and December 2023 if they met the following criteria: (1) adults with HIV infection; (2) diagnosed with advanced HIV, defined as a CD4 count of <200 cells/mm^3 up to 3 months before inclusion, or any symptom suggesting advanced HIV disease and systemic infection, such as fever, cough, expectoration, weight loss, night sweats, altered mental status, headache, focal neurological signs, lymphadenopathies, or extensive mucosal or skin lesions, independently of CD4 count, in the past 14 days; and (3) not using effective ART, including initiation or reintroduction of therapy in less than 3 months, treatment abandonment for more than 3 months, or virological failure (11).

Participants voluntarily consented to participate in the study, and all provided signed informed consent forms. The study protocol was approved by the Pan American Health Organization Research and Ethics Committee (PAHOERC) under registry number PAHOERC.0347.01, as well as by the ethics committees of all participating institutions. No identifiable personal information was collected in the database. Data were compiled by trained professionals and securely stored in a protected database.

Procedures and Definitions

Demographic data, including age, gender, sexual orientation, ethnicity, education, family income, and occupation, were collected, as well as clinical data, such as comorbidities, diagnoses of OIs prior to study entry, signs and symptoms within the past 14 days, and use of alcohol and illicit drugs. The most recent CD4 and viral load counts (up to 3 months before inclusion) were documented. Previous antiretroviral exposure was determined using the unified database of HIV patients within the Brazilian public health care system, Sistema Único de Saúde (SUS). Patients were classified as having discontinued treatment if they reported at the time of enrollment that they were no longer using antiretroviral medications. The duration of ART interruption was self-reported.

After enrollment, patients were screened for tuberculosis (TB), cryptococcosis, and histoplasmosis using a package of lateral flow tests: urine TB-LAM (Alere Determine TB LAM Ag; Abbott, Palatine, IL, USA), serum cryptococcal antigen (CrAg lateral flow assay; IMMY, Norman, OK, USA), and urine *Histoplasma* antigen (MiraVista lateral flow assay, Indianapolis, IN, USA). Additional diagnostic tests, such as rapid molecular tests, culture samples, and further examinations, were performed at the physician's discretion. Disseminated TB was defined as the presence of a positive culture or rapid molecular test in any extrapulmonary sample or a positive TB-LAM test without confirmed pulmonary TB.

Patients were followed up at 30 and 90 days after enrollment either through in-person visits or follow-up phone calls. *Loss to follow-up* was defined as the absence of information regarding a patient's status (alive or dead) 90 days after recruitment. Missing data refer to information that was not properly recorded at the time of enrollment. Causes of death were classified according to the Coding of Death in HIV (CoDe) protocol (12) and grouped into the following categories: AIDS-related deaths, possibly AIDS-related, not AIDS-related, and unknown.

Statistical Analysis

Baseline characteristics and outcomes of participants were presented as the median (interquartile range, IQR) or mean (standard deviation, SD) for continuous variables, and as counts and percentages for categorical variables. The primary outcome was time to death, with follow-up extending up to 90 days after enrollment. A multivariate regression model was built using variables with statistical significance (p values of <0.20 from the univariate model in an enter select method) and potential clinical relevance. Variables that maintained a p value of <0.05 in the final model were considered statistically significant. Survival analyses were performed using Kaplan-Meier curves with factors associated with 90-day mortality evaluated using Cox proportional hazard regression models for univariate and adjusted analyses. All statistical analyses were conducted using R version 4.3.1 software (R Foundation for Statistical Computing). For Kaplan-Meier survival curves and mortality rate estimation, the date of study entry and the time until the outcome of death were used.

RESULTS

A total of 419 participants were included in the study. The baseline characteristics of the cohort who were screened for opportunistic infections using point-of-care tests are presented in Table 1. Most patients had previous exposure to ART (68%), and 171 (58.2%) had abandoned treatment. The mean time from HIV diagnosis to study inclusion was 6 years (range, 0–35 years). A CD4 cell count of <200 cells/mm^3 was observed in 95% of participants, with a median count of 66 cells/mm^3. The median HIV viral load was 104,887 copies (5.02 log10).

TABLE 1. Baseline characteristics of this cohort study involving people living with HIV/AIDS in Brazil who were screened for opportunistic infections using point-of-care tests

	Total (*n* = 419)	Alive at day 90 (*n* = 306)	Dead at day 90 (*n* = 76)	Lost of follow-up (*n* = 37)	Missing data
Age (years)					0 (0.0%)
Mean (+ standard deviation)	44.7 (+12.6)	41.4 (+10.9)	45.4 (+12.3)	42.8 (+11.1)	
18–24	17 (4.1%)	12 (3.9%)	2 (2.6%)	3 (8.1%)	
25–49	289 (69.0%)	221 (72.2%)	43 (56.6%)	25 (67.6%)	
50+	113 (26.9%)	73 (23.9%)	31 (40.8%)	9 (24.3%)	
Skin color					4 (0.9%)
Black-brown	264 (63.6%)	192 (62.9%)	46 (62.2%)	26 (72.2%)	
White	151 (36.4%)	113 (37.1%)	28 (37.8%)	10 (27.8%)	
Income (US dollars)					132 (31.5%)
Median (Q1; Q3)	229.4 (229.4; 382.4)	252.3 (232.9; 394.9)	232.9 (135.8; 291.1)	232.9 (116.4; 465.8)	
Gender identification					0 (0.0%)
Cisgender man	230 (54.9%)	160 (52.3%)	52 (68.4%)	18 (48.7%)	
Cisgender woman	183 (43.7%)	140 (45.7%)	24 (31.6%)	19 (51.3%)	
Transgender woman	6 (1.4%)	6/6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Gender at birth					0 (0.0%)
Male	233 (55.6%)	163 (53.3%)	51 (67.1%)	19 (51.3%)	
Female	186 (44.4%)	143 (46.7%)	25 (32.9%)	18 (48.7%)	
Sexual orientation					34 (8.11%)
Heterosexual	317 (82.3%)	235 (82.5%)	51 (77.3%)	31 (91.2%)	
Homosexual	42 (10.9%)	29 (10.2%)	11 (16.7%)	2 (5.9%)	
Bisexual	19 (4.9%)	16 (5.6%)	12 (3.0%)	1 (2.9%)	
Other	7 (1.8%)	5 (1.7%)	2 (3.0%)	0 (0.0%)	
Education					0 (0.0%)
Incomplete elementary school	190 (45.3%)	141 (46.1%)	34 (44.7%)	15 (40.5%)	
Complete elementary school	108 (19.1%)	82 (26.8%)	17 (22.4%)	9 (24.3%)	
Complete middle school	96 (19.1%)	68 (22.2%)	21 (27.6%)	7 (18.9%)	
Graduation	25 (6.0%)	15 (4.9%)	4 (5.3%)	6 (16.2%)	
Comorbidities (e.g., diabetes, obesity)	280 (66.8%)	202 (66.0%)	53 (69.7%)	25 (67.6%)	0 (0.0%)
At least one of the OI screened	191 (45.6%)	143 (46.7%)	36 (47.4%)	12 (32.4%)	0 (0.0%)
Tuberculosis (TB)	143 (34.1%)	109 (35.6%)	23 (30.3%)	11 (29.7%)	0 (0.0%)
Histoplasmosis (Histo)	41 (9.8%)	30 (9.8%)	10 (13.2%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)
Cryptococosis (Crypto)	52 (12.4%)	36 (11.8%)	16 (21.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Multiple infections					
TB + Crypto	22 (5.3%)	18 (5.9%)	4 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
TB + Histo	19 (4.5%)	11 (3.6%)	8 (10.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Histo + Crypto	11 (2.6%)	8 (2.6%)	3 (3.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Histo + TB + Crypto	7 (1.7%)	5 (1.6%)	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Psychiatric disorders	65 (23.5%)	53 (26.5%)	4 (7.6%)	8 (33.3%)	142 (33.9%)
Alcohol abuse	95 (34.3%)	66 (33.2%)	20 (37.7%)	9 (36.0%)	142 (33.9%)
Use of illicit drugs	128 (46.6%)	100 (50.5%)	16 (30.2%)	12 (50.0%)	144 (34.4%)
ART-naive	133 (31.8%)	89 (29.2%)	37 (48.7%)	7 (18.9%)	1 (0.2%)

ART: antirretroviral therapy; OI: opportunistic infection; Q1: first quartile; Q3: third quartile.
Source: Table prepared by the authors based on the study results.

Additionally, 221 (53%) participants had experienced at least one AIDS-defining condition prior to inclusion: 118 (28%) had TB, 83 (20%) had toxoplasmosis, 14 (3%) had cryptococcosis, 9 (2%) had histoplasmosis, 4 (1%) had lymphoma, and 1 (0.2%) had Kaposi sarcoma. During the study period, at least one OI was diagnosed in 191 (46%) patients, including TB (34%), cryptococcosis (12%), and histoplasmosis (10%). Among these, 157 (83%) had a positive point-of-care test: 106/131 (81%) had a positive TBLAM, 47/50 (94%) had a positive cryptococcal antigen, and 40/41 (99%) had a positive *Histoplasma* antigen.

A total of 76 (18%) participants died during the study. After 30 days of follow-up, 51 (12%) patients had died, and by 90 days, an additional 25 patients (6%) had died. Thirty-seven (9%) participants were lost to follow-up by the end of the study. Among these deaths, 66 (87%) were due to AIDS-related causes, 1 (1%) to possibly AIDS-related causes, 3 (4%)

to non-AIDS-related causes, and 6 (8%) to unknown causes. The factors associated with 90-day mortality, based on Cox multiple regression with univariate and adjusted analyses, are presented in Table 2. Interaction terms were assessed using binomial logistic regression for altered mental status, focal deficits, and headache; however, the interaction coefficients among these covariates were not statistically significant. Similarly, interaction terms were evaluated using binomial logistic regression for hemoglobin and ferritin, but the interaction coefficient between these covariates was also not statistically significant.

Male gender at birth and heterosexual orientation constituted the majority of the study participants. Neither gender, race, education level nor sexual orientation were associated with mortality.

TABLE 2. Cox proportional hazards model for factors associated with 90-day follow-up mortality

	Survival	Death	Crude HR (CI 95%)	*p* value	Adjusted HR (CI 95%)	*p* value
Skin color						
Black-brown	192/264 (72.7%)	46/264 7.4%)	1	0.684		
White	113/151 (74.8%)	28/151 (18.5%)	1.11 [0.67; 1.84]			
Gender identification						
Cisgender man	160/230 (69.6%)	52/230 (22.6%)	1.66 [1.01; 2.73]	0.047		
Cisgender woman	140/183 (76.5%)	24/183 (13.1%)	1			
Transgender woman	6/6 (100%)	0/6 (0.0%)	NA	0.995		
Gender at birth						
Male	163/233 (69.9%)	51/233 (21.9%)	1.56 [0.95; 2.0]	0.076		
Female	143/186 (76.9%)	25/186 13.4%)	1			
Sexual orientation						
Heterosexual	235/317 (74.1%)	51/317 (16.1%)	1			
Homosexual	29/42 (69.0%)	11/42 (26.2%)	1.72 [0.87; 3.40]	0.121		
Bisexual	16/19 (84.2%)	2/19 (10.5%)	0.65 [0.16; 2.66]	0.546		
Other	5/7 (71.4%)	2/7 (28.6%)	2.14 [0.52; 8.83]	0.291		
Education						
Incomplete elementary school	141/190 (74.2%)	34/190 (17.9%)	1			
Complete elementary school	82/108 (75.9%)	17/108 (15.7%)	0.82 [0.44; 1.52]	0.523		
Complete middle school	68/96 (70.8%)	21/96 (21.9%)	1.29 [0.73; 2.29]	0.343		
Graduation	15/25 (60.0%)	4/25 (16.0%)	1.24 [0.44; 3.52]	0.683		
Comorbidities						
No	104/139 (74.8%)	23/139 (16.6%)	1	0.684		
Yes	202/280 (72.1%)	53/280 (18.9%)	1.11 [0.67; 1.84]			
ART-naive						
No	216/285 (75.8%)	39/285 (13.7%)	1	0.002	1	0.010
Yes	89/133 (66.9%)	37/133 (27.8%)	2.10 [1.31; 3.38]		1.91 [1.17; 3.14]	
Previous OIs						
No	134/198 (67.7%)	43/198 (21.7%)	1	0.008		
Yes	172/221 (77.8%)	33/221 (14.9%)	0.52 [0.32; 0.84]			
Previous histoplasmosis						
No	297/410 (72.4%)	76/410 (18.5%)	1	0.995		
Yes	9/9 (100%)	0/9 (0.0%)	NA			
Previous cryptococcosis						
No	295/405 (72.8%)	73/405 (18.0%)	1	0.813		
Yes	11/14 (78.6%)	3/14 (21.4%)	0.84 [0.21; 4.44]			
Previous tuberculosis						
No	214/301 (71.1%)	60/301 (19.9%)	1	0.113		
Yes	92/118 (77.9%)	16/118 (13.6%)	0.62 [0.34; 1.12]			
Fever						
No	152/211 (72.0%)	42/211 (19.9%)	1	0.309		
Yes	153/207 (73.9%)	34/207 (16.4%)	0.78 [0.49; 1.26]			
Cough						
No	165/226 (73.0%)	43/226 (19.0%)	1	0.902		
Yes	140/192 (72.9%)	33/192 (17.2%)	0.97 [0.60; 1.56]			

(Continued)

TABLE 2. (Cont.)

	Survival	Death	Crude HR (CI 95%)	*p* value	Adjusted HR (CI 95%)	*p* value
Weight loss >10%						
No	140/181 (77.4%)	23/181 (12.7%)	1	0.041		
Yes	165/237 (69.6%)	53/237 (22.4%)	1.69 [1.02; 2.81]			
Night sweats						
No	219/306 (71.6%)	56/306 (18.3%)	1	0.964		
Yes	86/112 (76.8%)	20/112 (17.9%)	1.01 [0.60; 1.72]			
Mental confusion						
No	230/302 (76.2%)	44/302 (14.6%)	1	0.019	1	0.002
Yes	75/116 (64.7%)	32/116 (27.6%)	1.78 [1.10; 2.90]		2.33 [1.38; 3.93]	
Headache						
No	203/292 (69.5%)	60/292 (20.5%)	1	0.025		
Yes	102/126 (80.9%)	16/126 (12.7%)	0.50 [0.27; 0.92]			
Focal neurological signs						
No	268/359 (74.6%)	59/359 (16.4%)	1	0.018		
Yes	37/59 (62.7%)	17/59 (28.8%)	1.97 [1.12; 3.45]			
Gastrointestinal symptoms						
No	186/253 (73.5%)	41/253 (16.2%)	1	0.300		
Yes	119/165 (72.1%)	35/165 (21.2%)	0.78 [0.49; 1.25]			
Hemoglobin						
≥10.4	172/212 (81.1%)	22/212 (10.4%)	1	<0.001	1	< 0.001
<10.4	133/206 (64.6%)	54/206 (26.2%)	2.66 [1.57; 4.37]		3.89 [2.11; 7.16]	
Platelets	225000 (143000; 301000)	186500 (109750; 72500)	1 [1; 1]	0.731		
White blood cells	5559 (3555; 7480)	5740 (3662; 7745)	1.06 [1.01; 1.12]	0.033		
Ferritin	449.7 (218; 787)	578.4 (322.9; 980.6)	1.01 [1.01; 1.02]	0.017		
AST	30.5 (20; 53)	35.5 (25; 64.5)	1.00 [0.99; 1.01]	0.225		
ALT	26 (15; 45.5)	25.5 (17; 42.5)	0.99 [0.99; 1.00]	0.618		
Lactate dehydrogenase						
≤500	213/296 (71.9%)	52/296 (17.6%)	1	0.137		
>500	47/67 (70.1%)	18/67 (26.9%)	1.54 [0.87; 2.72]			
Creatinine						
≤2.4	283/378 (74.9%)	61/283 (16.1%)	1	<0.001	1	0.101
>2.4	7/23 (30.4%)	14/23 (60.9%)	5.60 [3.10; 10.11]		1.52 [0.92; 2.50]	
Opportunistic diseases						
No	163/228 (71.5%)	40/228 (17.5%)	1	0.681		
Yes	143/191 (74.9%)	36/191 (18.8%)	1.10 [0.69; 1.78]			
CNS cryptococcosis						
No	294/399 (73.7%)	68/399 (17.0%)	1	0.018		
Yes	12/20 (60.0%)	8/20 (40.0%)	1.99 [1.13; 3.55]			
Severe histoplasmosis						
No	288/392 (73.5%)	67/392 (17.1%)	1	0.015		
Yes	17/26 (65.4%)	9/26 (34.6%)	2.40 [1.19; 4.83]			

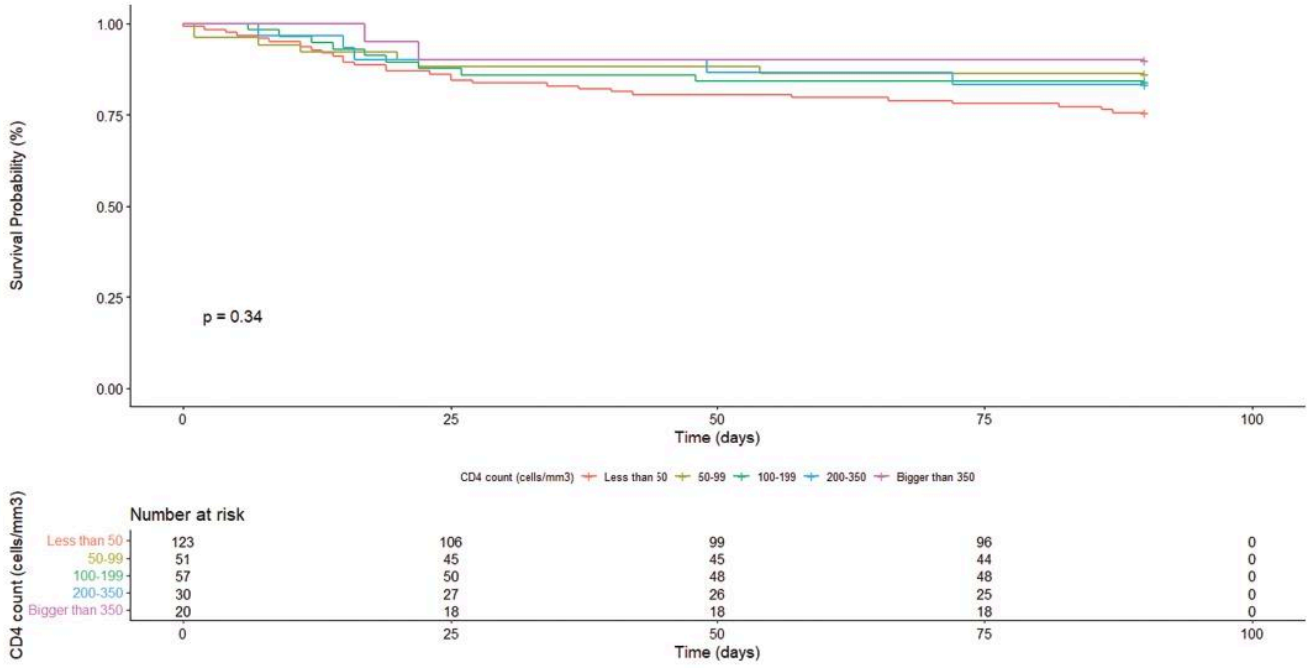
ALT: alanine aminotransferase; ART: antiretroviral therapy; AST: aspartate aminotransferase; CI: confidence interval; CNS: central nervous system; HR: hazard rate; NA: not applicable; OI: opportunistic infection.
Source: Table prepared by the authors based on the study results.

Although sexual orientation was significantly associated in the univariate analysis, it did not remain significant in the final Cox regression model. Variables such as income, psychiatric disorders, excessive alcohol consumption, and illicit drug use were excluded from the final analyses due to high levels of missing data.

ART-naive status was strongly associated with mortality and remained in the final Cox regression model (adjusted hazard rate 1.91 [95% confidence interval 1.17–3.14]; $p = 0.010$). A previous diagnosis of OI was not associated with mortality. Among the symptoms reported at study recruitment, weight loss >10%, focal deficits, and altered mental status were associated with mortality in univariate analysis, but only altered mental status remained in the final model (adjusted hazard rate 2.33 [95% confidence interval 1.38–3.93]; $p = 0.002$).

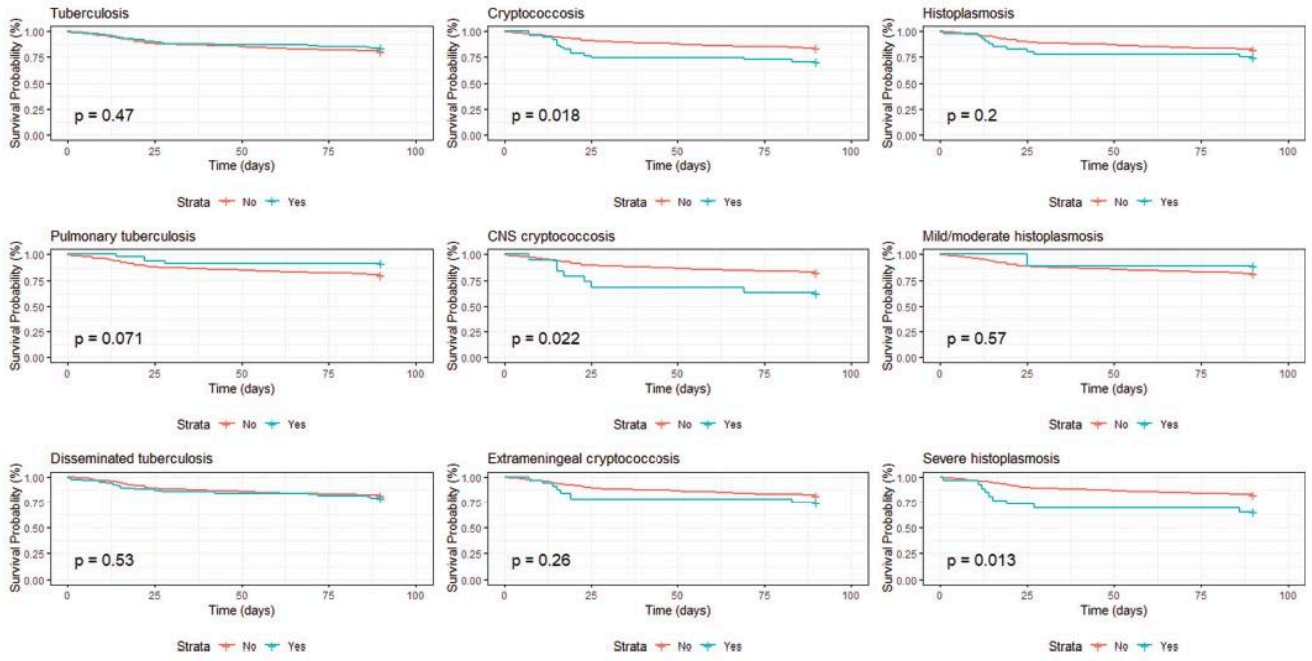
Participants with a CD4 count of <50 cells/mm^3 showed a higher probability of death throughout the study, although this was not statistically significant ($p = 0.34$) (Figure 1).

FIGURE 1. Probability of survival according to CD4 intervals



Source: Original figure created for this article.

FIGURE 2. Probability of survival according to each opportunistic infection



Source: Original figure created for this article.

Regarding laboratory tests, the median hemoglobin level among surviving patients was 10.4 g/dL, and lower values were strongly associated with mortality ($p < 0.001$). Similarly, creatinine levels more than twice the upper limit of normal were also strongly associated with mortality in the final model.

A diagnosis of TB, whether pulmonary or extrapulmonary, during the study had no significant impact on patient mortality. However, patients diagnosed with severe histoplasmosis and cryptococcal meningitis had significantly higher mortality rates over the course of the study with $p = 0.0063$ and $p = 0.012$, respectively (Figure 2).

DISCUSSION

This study included 419 individuals with HIV who were not on effective ART, screened for the three most common OIs, and followed up at 30 and 90 days in tertiary hospitals in Brazil. During the follow-up period, 76 participants died. The factor most strongly associated with mortality was being ART-naive, and other indicators of severe illness, such as anemia, elevated creatinine levels (more than twice the upper limit of normal), and altered mental status, also contributed to the higher mortality risk. Many social determinants, including sex, race, gender, sexual orientation, and education level, were not directly associated with mortality in this study. However, a high proportion of missing data on certain demographic variables, combined with the predominance of self-reported brown/black ethnicity and low education levels in the sample, made it difficult to fully assess the impact of these factors on mortality.

Despite the gradual decline in HIV/AIDS-related mortality in Brazil, the epidemic is currently concentrated in vulnerable populations (8). In Porto Alegre, 26% of the population self-identify as brown and black (13); however, in this study, these ethnicities accounted for 64% of patients admitted for HIV/AIDS-associated conditions. Additionally, low education levels impact health care access, underscoring the need for public policies that more effectively target vulnerable populations (14). While the study did not demonstrate a direct association between low educational levels and mortality, the high proportion of participants with limited education suggests the broader impact of socioeconomic factors on health outcomes.

A significant proportion of patients in this study (32%) were recently diagnosed, and the majority (95%) had a CD4 count of <200 cells/mm^3, indicating that both naive and re-engaged patients were entering the health care system at an advanced stage of disease. This delay hinders the individual and community benefits of the "test and treat" strategy (15). ART-naive status was strongly associated with mortality, a finding consistent with another study showing that patients unaware of their HIV status had an increased risk of death compared to those already diagnosed (16). These results highlight the need to improve public health actions to expand early HIV diagnosis, particularly among vulnerable populations.

Among participants who had already received ART in the past (68%), 59% had abandoned treatment, with a mean time of abandonment of 8 months. Another 9.6% were irregular users with unsuppressed viral loads. These findings underscore the importance of implementing systemic outreach strategies, as recommended by the WHO (17, 18), to re-engage individuals who have disengaged from care.

Nearly half of the participants (46%) had at least one of the screened OIs. While TB and histoplasmosis were not significantly associated with worse survival outcomes in the multivariate analysis, cryptococcosis and altered mental status were strongly associated with mortality. Meningeal cryptococcosis is a leading cause of death in patients with OIs involving the central nervous system (19). This is in accordance with our findings, considering that meningeal cryptococcosis led to death in 40% of patients in this study who had an OI, the lowest survival rate during follow-up. A similar scenario is observed on the African continent, where high HIV infection rates, late access to health care, low retention rates, and OIs such as TB and cryptococcal meningitis are strongly associated with mortality (20).

This study has several limitations, including missing data due to incomplete case report forms. The findings of this study may not be representative of the broader Brazilian population, as four of the five participating hospitals were located in Porto Alegre and one in Goiânia, limiting the generalizability of the results to other regions or populations. Additionally, 9% (37/419) of participants were lost to follow-up by 90 days. Many of these patients faced significant social vulnerabilities, such as alcohol and illicit drug abuse, and a large proportion was homeless; however, due to missing data, it was not possible to assess the correlation between these factors and ART nonadherence or mortality. As a result, the overall mortality rate in our study may be underestimated. Previous research has demonstrated that adjusting mortality estimates to account for those lost to follow-up can provide a more accurate assessment of the outcomes of care programs for people living with HIV/AIDS (21).

Despite these limitations, the study provides a comprehensive assessment of HIV care in Brazilian hospitals. The findings offer valuable insights into the risk factors associated with mortality. To reduce mortality among people living with HIV/AIDS, it is crucial to incorporate new diagnostic tools for detecting OIs and to enhance initiatives aimed at screening and early diagnosis of HIV infections, particularly among vulnerable populations, facing barriers to greater health care access. Investment in social programs aimed at reducing inequalities and empowering individuals to manage their health are also essential for improving retention in care and treatment adherence.

Author contributions. NR, ACP, FMP, OS, RBAS, CSMG, and DRF conceived the original idea. NR, FMP, and ACP planned the experiments. NR, LRS, PMF, ACGC, TV, and NAH collected the data. NR, ACP, FMP, OS, and DRF analyzed the data. FMP and ACP contributed data or analysis tools. ACP, OS, FMP, and NR interpreted the results. NR, TV, OS, FMP, and ACP wrote the paper. All authors reviewed and approved the final version.

Acknowledgments. The authors would like to thank Gabriela Soares Rech, Yanink Caro, and Quinn Errico for their support with the statistical analyses. The authors also extend their gratitude to the dedicated health care workers at the tertiary hospitals who participated in this research.

Conflicts of interests. Dr. Pasqualotto has received research grants from Gilead, Pfizer, MSD, and IMMY. He has consulted and/or given paid talks on behalf of Gilead, Knight (United Medical), Pfizer, MSD, PAHO, IMMY, Mundipharma, Sandoz, Biomérrieux, Teva, Astra-Zeneca, and Astellas Pharma. Dr. Falci received research grants and consulting fees from Gilead Sciences and GSK. He has consulted and/or given paid talks on behalf of Knight Therapeutics, Mundipharma, Sandoz, Pfizer, and GSK, and received nonfinancial research support from Immy.

Funding. This work was partially funded by the CDC-PAHO Agreement: Building Capacity and Networks to Address Emerging Infectious Diseases in the Americas (award:

6 NU50CK000494-01-04; Funding Opportunity Announcement: CDC-RFA-CK18-1801CONT20). This study is part of the memorandum of understanding work plan between the Pan American Health Organization and the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brazil.

Disclaimer. The authors hold sole responsibility for the views expressed in the manuscript, which may not necessarily reflect the opinion or policy of the Revista Panamericana de Salud Pública / Pan American Journal of Public Health and/or those of the Pan American Health Organization and the World Health Organization.

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Geneva: WHO; 2017. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241550062
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). The path that ends AIDS: 2023 UNAIDS global AIDS update. Geneva: UNAIDS; 2023. Available from: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2023/global-aids-update-2023
3. Ministério da Saúde, Brasil. Boletim Epidemiológico - HIV e Aids 2023 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde [cited 2024 Apr 17]. Available from: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2023/hiv-aids/boletim-epidemiologico-hiv-e-aids-2023.pdf/view
4. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Dangerous inequalities: World AIDS Day report 2022. Geneva: WHO; 2022. Available from: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/dangerous-inequalities
5. Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. The high cost of medical care for patients who present late (CD4 <200 cells/μL) with HIV infection. HIV Med. 2004;5(2):93–98. https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2004.00193.x
6. Medina N, Alastruey-Izquierdo A, Bonilla O, Gamboa O, Mercado D, Pérez JC, et al. A rapid screening program for histoplasmosis, tuberculosis, and cryptococcosis reduces mortality in HIV patients from Guatemala. J Fungi (Basel). 2021;7(4):268. https://doi.org/10.3390/jof7040268
7. Bomfim IGDO, Santos SDS, Napoleão AA. Adherence to antiretroviral therapy in people living with HIV/AIDS: a cross-sectional study. AIDS Patient Care STDs. 2022;36(7):278–84. https://doi.org/10.1089/apc.2022.0056
8. Cunha AP da, Cruz MM da, Pedroso M. Analysis of the trend of mortality from HIV/AIDS according to sociodemographic characteristics in Brazil, 2000 to 2018. Ciên Saúde Colet. 2022;27:895–908. https://doi.org/10.1590/1413-81232022273.00432021
9. de Sampaio Morais GA, Magno L, Silva AF, Guimarães NS, Ordoñez JA, Souza LE, et al. Effect of a conditional cash transfer programme on AIDS incidence, hospitalisations, and mortality in Brazil: a longitudinal ecological study. Lancet HIV. 2022;9(10):e690–e699. https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00221-1
10. World Health Organization (WHO). Global health sector strategies on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030. Geneva: WHO; 2022. Available from: https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240053779
11. Pasqualotto AC, Sued O, Reis N, Silva LR, Soares RBA, Godoy CSM, et al. Impact of the introduction of a package of care involving early detection of opportunistic infections in people living with HIV/AIDS: a Pan American Health Organization (PAHO) initiative in Brazil [Internet]. Rochester, NY: The Lancet/SSRN; 2024 [cited 2024 May 18]. Available from: https://papers.ssrn.com/abstract=4794464
12. Croxford SE, Martin V, Lucas SB, Miller RF, Post FA, Anderson J, et al. Recommendations for defining preventable HIV-related mortality for public health monitoring in the era of Getting to Zero: an expert consensus. Lancet HIV. 2023 Mar;10(3):e195–e201. https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00363-0
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Panorama do Censo 2022 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE. Available from: https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/
14. Jahagirdar D, Walters M, Vongpradith A, Dai X, Novotney A, Kyu HH, et al. Incidence of HIV in Sub-Saharan Africa, 2000–2015: the interplay between social determinants and behavioral risk factors. AIDS Behav. 2021 Nov;25(S2):145–54. https://doi.org/10.1007/s10461-021-03279-9
15. Rodrigues A, Struchiner CJ, Coelho LE, Veloso VG, Grinsztejn B, Luz PM. Late initiation of antiretroviral therapy: inequalities by educational level despite universal access to care and treatment. BMC Public Health. 2021;21(1):389. https://doi.org/10.1186/s12889-021-10421-8
16. Chen L, Pan X, Ma Q, Yang J, Xu Y, Zheng J, et al. HIV cause-specific deaths, mortality, risk factors, and the combined influence of HAART and late diagnosis in Zhejiang, China, 2006–2013. Sci Rep. 2017;7:42366. https://doi.org/10.1038/srep42366
17. Mollel GJ, Moshi L, Hazem H, Eichenberger A, Kitau O, Mapesi H, et al. Causes of death and associated factors over a decade of follow-up in a cohort of people living with HIV in rural Tanzania. BMC Infect Dis. 2022 Jan 6;22(1):37. https://doi.org/10.1186/s12879-021-06962-3
18. World Health Organization (WHO). Supporting re-engagement in HIV treatment services: policy brief. Geneva: WHO; 2024. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240097339
19. Torres-Urazán D, Cajicá-Martínez G, Valencia-Enciso N, Espinosa-Jovel C. Characterisation and variables associated with mortality in a population with HIV and central nervous system opportunistic infections in a Colombian public hospital in Bogotá. Neurol Perspect. 2023;3(3):100127. https://doi.org/10.1016/j.neurop.2023.100127
20. Mfinanga S, Chanda D, Kivuyo SL, Guinness L, Bottomley C, Simms V, et al. Cryptococcal meningitis screening and community-based early adherence support in people with advanced HIV infection starting antiretroviral therapy in Tanzania and Zambia: an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9983):2173–82. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60164-7
21. Nabukalu D, Yiannoutsos CT, Semeere A, Musick BS, Murungi T, Namulindwa JV, et al. Mortality among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in southern Uganda. J Acquir Immune Defic Syndr. 2024;95(3):268–74. https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000003330

Manuscript submitted 21 October 2024. Revised version accepted for publication on 12 February 2025.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente dissertação teve como objetivo analisar a mortalidade em pacientes com HIV avançado no Brasil, principalmente em Porto Alegre e Goiânia, e identificar os aspectos clínicos, epidemiológicos e sociais que estão associados. Apesar dos avanços conquistados nas últimas quatro décadas, a mortalidade por HIV/AIDS permanece como um desafio de saúde pública global, especialmente em países do Sul Global, onde desigualdades estruturais são associadas fortemente aos desfechos em saúde.

Os resultados do estudo multicêntrico aqui apresentado demonstraram que a mortalidade em pacientes com HIV avançado continua elevada, atingindo 18,1% em 90 dias de seguimento, com predominância de causas relacionadas à AIDS. Entre os preditores de mortalidade, destacaram-se o *status* ART-naive, presença de confusão mental, anemia e elevação de creatinina duas vezes acima do limite superior da normalidade, além do diagnóstico de IOs, particularmente histoplasmose disseminada (moderada a grave) e meningoencefalite criptocócica.

Esses achados reforçam a centralidade da imunossupressão avançada como determinante do prognóstico, em consonância com estudos nacionais e internacionais que associam baixos níveis de CD4, diagnóstico tardio e início tardio da TARV a maior risco de morte.

A partir do exposto, também é possível avaliar que as desigualdades sociais atuam como determinantes da saúde, com impacto marcante nos desfechos relacionados à AIDS. Não de forma isolada, mas se interseccionam, por exemplo, existem pessoas negras e com baixa escolaridade,

potencializando desigualdades estruturais que ampliam ainda mais os riscos de incidência, mortalidade e letalidade por AIDS no Brasil.

A redução dos novos casos de AIDS não se distribui de forma equitativa entre populações e regiões. Essa heterogeneidade evidencia a complexidade do controle da epidemia, fortemente condicionada por fatores comportamentais, mas também pelas determinações sociais às quais os indivíduos estão expostos (31). Os determinantes ligados às multifacetadas formas de desigualdades sociais afetam diretamente a incidência e a mortalidade por HIV/AIDS. Populações de baixa renda apresentam taxas desproporcionais de incidência, mortalidade e resposta terapêutica quando comparadas a indivíduos com maior poder aquisitivo (89).

Embora o presente estudo não tenha encontrado associação estatisticamente significativa entre renda, raça, gênero e escolaridade com mortalidade, a elevada proporção de participantes na amostra do estudo em condições sociais desfavoráveis, como quase metade da amostra com ensino fundamental incompleto, reforça o peso das desigualdades sociais nos desfechos em saúde.

A elevada mortalidade observada em estados como o Rio Grande do Sul e, de forma ainda mais crítica, em Porto Alegre, reflete não apenas desafios clínicos, mas sobretudo barreiras de acesso que precisam ser enfrentadas por meio de políticas públicas equitativas.

Assim, pode-se afirmar que o enfrentamento da mortalidade por HIV/AIDS no Brasil requer uma abordagem multidimensional. No âmbito clínico, os achados desta pesquisa apontam para a urgência da ampliação do diagnóstico precoce, da implementação de pacotes de testes rápidos para IOs

e da garantia da continuidade da TARV. No plano social, torna-se evidente que a eliminação das desigualdades sociais relacionadas ao HIV/AIDS demanda políticas públicas estruturais que ultrapassem o âmbito do tratamento clínico. É fundamental avançar no acesso universal à saúde, no combate ao estigma e preconceito, bem como em ações intersetoriais que contemplem renda, trabalho, educação, moradia, saneamento e inclusão social (19). Nesse sentido, a repetida denúncia das desigualdades em saúde, quando não acompanhada de propostas efetivas de enfrentamento, pode funcionar como mecanismo de naturalização da injustiça, levando à percepção equivocada de que tais desigualdades seriam inerentes à sociedade (90).

As contribuições deste estudo se materializam em três dimensões: (i) científica, ao oferecer evidências sobre fatores preditores de mortalidade em um contexto contemporâneo de HIV avançado; (ii) clínica, ao indicar que intervenções, como o rastreamento sistemático de histoplasmose e criptococose em indivíduos hospitalizados, pode reduzir significativamente os óbitos associados à AIDS; e (iii) social e política, ao evidenciar a urgência de integrar políticas de equidade social à resposta ao HIV.

Por fim, reconhece-se que a pesquisa apresenta limitações, como a grande quantidade de dados incompletos principalmente de variáveis potencialmente relacionadas às questões de desigualdade social, como renda e uso de substâncias. Os achados deste estudo podem não ser representativos da população brasileira mais ampla, já que quatro dos cinco hospitais participantes estavam localizados em Porto Alegre e um em Goiânia, limitando a generalização dos resultados para outras regiões ou populações.

Contudo, os achados aqui apresentados oferecem subsídios valiosos para formulação de políticas públicas e reorganização dos serviços de saúde, a exemplo, da criação do próprio Serviço de Infectologia do Hospital Vila Nova em Porto Alegre, fundado em abril de 2024, a partir da comprovação da necessidade pelos dados levantados com esta pesquisa. Recomenda-se que estudos futuros aprofundem a análise das intersecções entre desigualdades sociais - sobretudo na perspectiva regional - e os desfechos clínicos, além de avaliarem a efetividade de estratégias de prevenção, rastreamento diagnóstico de infecções oportunistas e garantia de cuidado continuado.

Em síntese, a eliminação da AIDS como problema de saúde pública não será possível sem a combinação de inovação clínica, maior financiamento e fortalecimento dos serviços de saúde e enfrentamento das desigualdades sociais que estruturam a epidemia. Este trabalho pretende contribuir para esse esforço coletivo, reafirmando a urgência de ações articuladas entre ciência, políticas públicas e justiça social.