

*Médico Infectologista. Fellow do Programa de Formação Médica em SOBRAMFA. ORCID : Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-2138-3472>. CV: <http://lattes.cnpq.br/8a95714063037693>.

**Doutor em Medicina. Secretário Geral de SOBRAMFA- Educação Médica e Humanismo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2816-4432>. CV: <http://lattes.cnpq.br/4074206635559941>

Autor correspondente:

Fabio M. Pacheco.

E-mail:

fabiopachecogo@gmail.com

Recepção: 20-05-2024

Aceitação: 04-07-2024

El presente es un artículo open access bajo licencia: CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conflicto de intereses: os autores declaram não ter conflitos de interesse.

Fontes de financiamento: Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento específico de órgãos públicos, setores comerciais ou sem fins lucrativos.

Hospitalização prolongada: o impacto crucial na internação por HIV/AIDS. Uma análise de coorte retrospectiva no Brasil entre 2019 e 2022

Prolonged Hospitalization: the Crucial Impact on Hospitalization for HIV/AIDS. A Retrospective Cohort Analysis in Brazil between 2019 and 2022

Hospitalización prolongada: el impacto crucial en la hospitalización debido al VIH/SIDA. Un análisis de cohorte retrospectivo en Brasil entre 2019 y 2022

Fabio M. Pacheco,* Marcelo R. Levites.**

DOI: 10.62514/amf.v26i5.84

Resumo

O presente trabalho é um estudo de coorte realizado em um centro de referência de infectologia em um hospital terciário na cidade de São Paulo, que investigou a relação entre algumas variáveis o desfecho óbito em pacientes vivendo com HIV/AIDS internados em um determinado período. Além da epidemiologia, o trabalho destacou a importância do tema para a medicina preventiva, incluindo a profilaxia pré e pós-exposição. Os resultados mostraram uma população heterogênea, predominantemente jovem, com destaque para os sintomas e diagnósticos mais frequentes. A análise estatística revelou que, além da contagem de linfócitos TCD4, o tempo prolongado de internação tem associação estatisticamente significativa com a ocorrência de óbito. As descobertas destacam a importância da implementação de medidas preventivas para melhorar os desfechos clínicos e reduzir a morbimortalidade associada ao HIV/AIDS, principalmente em internações prolongadas. Este estudo enfatiza a necessidade de uma abordagem abrangente e eficaz na gestão desses pacientes, visando melhoria nos índices institucionais. Ademais, o estudo promove reflexão acerca da necessidade de estratégias de controle de qualidade e diminuição do tempo de internação dos pacientes, e extrapola a reflexão para internações por todas as causas, buscando alternativas para desospitalização precoce, como hospitais de retaguarda ou transição.

Palavras-chave: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, Infecções por HIV, Profilaxia Pós-Exposição.

Abstract

The present paper is a cohort study carried out in an infectious disease reference center in a tertiary hospital in the city of São Paulo, which investigated the relationship between some variables and the outcome of death in patients living with HIV/AIDS hospitalized in a given period. In addition to epidemiology,

the work highlighted the importance of the topic for preventive medicine, including pre- and post-exposure prophylaxis. The results showed a heterogeneous population, predominantly young, with emphasis on the most frequent symptoms and diagnoses. The statistical analysis revealed that, in addition to the TCD4 lymphocyte count, prolonged hospitalization has a statistically significant association with the occurrence of death. The findings highlight the importance of implementing preventive measures to improve clinical outcomes and reduce morbidity and mortality associated with HIV/AIDS, especially in prolonged hospitalizations. This study emphasizes the need for a comprehensive and effective approach to managing these patients, aiming to improve institutional rates. Furthermore, the study promotes reflection on the need for quality control strategies and reducing patients' length of stay, and extrapolates the reflection to hospitalizations for all causes, seeking alternatives for early dehospitalization, such as back-up or transition hospitals.

Keywords: Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV Infections, Post-Exposure Prophylaxis.

Resumen

El presente trabajo es un estudio de cohorte realizado en un centro de referencia en enfermedades infecciosas de un hospital terciario de la ciudad de São Paulo, que investigó la relación entre algunas variables y el desenlace de muerte en pacientes que viven con VIH/SIDA hospitalizados en un período determinado. Además de la epidemiología, el trabajo destacó la importancia del tema para la medicina preventiva, incluida la profilaxis previa y posterior a la exposición. Los resultados mostraron una población heterogénea, predominantemente joven, con énfasis en los síntomas y diagnósticos más frecuentes. El análisis estadístico reveló que, además del recuento de linfocitos TCD4, la hospitalización prolongada tiene una asociación estadísticamente significativa con la

ocurrencia de muerte. Los hallazgos resaltan la importancia de implementar medidas preventivas para mejorar los resultados clínicos y reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con el VIH/SIDA, especialmente en hospitalizaciones prolongadas. Este estudio enfatiza la necesidad de un enfoque integral y eficaz para el manejo de estos pacientes, con el objetivo de mejorar las estadísticas institucionales. Además, el estudio promueve la reflexión sobre la necesidad de estrategias de control de calidad y reducción de la estancia de los pacientes, y extrapola la reflexión a las hospitalizaciones por todas las causas, buscando alternativas para la deshospitalización temprana, como hospitales de respaldo o de transición.

Palabras clave: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, Infecciones por VIH, Profilaxis Post-Exposición.

Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida emergiu em 1981, manifestando-se através de diversas doenças oportunistas em pacientes jovens. Segundo dados da UNAIDS aproximadamente 85 milhões de pessoas foram infectadas pelo HIV, resultando em 40 milhões de óbitos por doenças relacionadas à AIDS desde então. Nos últimos 40 anos, avanços significativos têm sido alcançados na terapia e na prevenção de novas infecções pelo HIV. O aprimoramento do entendimento sobre a transmissão e a progressão da doença, aliado ao avanço na terapia antirretroviral, possibilitaram o estabelecimento de políticas públicas, campanhas de conscientização e incorporação de programas de tratamento em nível global. A UNAIDS estabeleceu metas de testagem, diagnóstico e tratamento das pessoas vivendo com HIV, visando aumentar o acesso à saúde e reduzir os impactos da AIDS. Evoluímos da estigmatização associada ao diagnóstico, para um contexto em que o paciente vivendo com HIV é tratado como um paciente crônico, e os grupos de risco são orientados para medidas de profilaxia pré e pós-exposição. Os médicos de família podem oferecer profilaxia pré e pós-exposição ao HIV a pessoas em situação de risco. A UNAIDS define como populações-chave: profissionais do sexo, homens que fazem sexo com outros homens, usuários de droga injetável, pessoas trans e pessoas vivendo em privação de liberdade, devido a maior incidência absoluta de HIV nessas populações.¹ Embora historicamente as populações-chave tenham apresentado incidência absoluta mais alta de HIV, é importante reconhecer que atualmente o HIV se estabelece e afeta uma ampla gama de indivíduos, incluindo heterossexuais. A Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA define ainda como categorias de risco adicionais casais sorodiferentes (quando apenas um parceiro do casal possui HIV), uso inconsistente de preservativo em relações com pessoas de risco com sorologias desconhecidas, aquisição de alguma infecção

sexualmente transmissível nos últimos seis meses ou risco de exposição sexual como relação não consentida ou em troca de recompensa.²

A profilaxia pós-exposição deverá ser iniciada o mais rápido possível, no máximo 72 horas após a exposição de risco. A profilaxia pré-exposição é oferecida antes do contato de risco, para pessoas das populações-chave, podendo ser na modalidade contínua ou, exclusivamente nos homens, sob demanda.³⁻⁵

Epidemiologia e Situação Atual

Desde o pico da epidemia em 1995, as novas infecções por HIV experimentaram uma significativa redução de 59%, caindo de alarmantes 3,2 milhões para 1,3 milhões em 2022. As mortes relacionadas à AIDS também apresentaram notável redução, passando de 2 milhões de óbitos em 2004 para 1,3 milhões em 2010 e aproximadamente 630 mil óbitos em 2022.¹ Globalmente, a prevalência média de infecção por HIV entre a população adulta (idade entre 15-49) atingiu 0,7%. Observou-se maior prevalência média entre as populações-chave, sendo de 2,5% entre profissionais do sexo, 7,5% entre homens que fazem sexo com outros homens, 5% entre pessoas que fazem uso de drogas injetáveis, 10,3% entre pessoas trans e 1,4% entre pessoas em privação de liberdade.¹

No Brasil, foram diagnosticados 36.753 novos casos de HIV e 10.994 óbitos foram relacionados à AIDS em 2022. Desde o início da pandemia, na década de 1980, foram diagnosticados 1.124.063 casos, e 313.893 óbitos foram relacionados à AIDS até 30 de junho de 2023⁶. No âmbito do financiamento e combate ao HIV, em 2022, foram alocados US\$ 20,8 bilhões para a resposta à AIDS em países de baixa e média rendas, registrando uma diminuição de 2,6% em relação a 2021 e substancialmente abaixo dos US\$ 29,3 bilhões necessários até 2025.¹

Após esta análise fica evidente que há tendência de queda na incidência de novas infecções por HIV e de mortes relacionadas à AIDS. No entanto, a doença ainda é considerada de alta prevalência e elevado impacto socioeconômico. Levando em consideração o contexto da doença, de abrangência global, e os avanços na terapia antirretroviral, é de suma importância manter os dados epidemiológicos atualizados. Ademais, a responsabilidade científica do médico inclui a análise epidemiológica dos seus pacientes, e a comparação contínua da sua amostra com as tendências da literatura. Essa responsabilidade foi a força motriz deste estudo.

Métodos

Este trabalho é um estudo de coorte retrospectivo e tem por objetivo realizar uma análise epidemiológica dos pacientes portadores de HIV/AIDS que foram

internados num centro de referência em infectologia num hospital terciário na cidade de São Paulo, no período compreendido entre 2019 e 2022. O foco da análise é o desfecho óbito, buscando avaliar se alguma das variáveis investigadas exerceu influência neste desfecho. O trabalho foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital e obteve aprovação. Certificado de Apresentação para Apreciação Ética número 75997723.00000.5449. Realizou-se análise de prontuário para levantamento das internações entre 2019 e 2022, que foram catalogadas e armazenadas em planilhas eletrônicas. Os pacientes foram tratados por seu número identificador. As seguintes variáveis foram analisadas: Idade dos pacientes, Sexo Biológico, Gênero, Orientação Sexual, Raça, Tempo De Duração Da Internação em dias, Contagem de Linfócitos TCD4, Carga Viral, Esquema Antirretroviral em uso, Três Principais Sintomas da internação, Dois Principais Diagnósticos da internação, Uso de Profilaxias Contra Infecções Oportunistas, Tempo Decorrido do Diagnóstico do HIV. O desfecho final analisado foi Alta ou Óbito. O diagnóstico, quando não estava descrito em prontuário, foi estabelecido pelo examinador baseado nos sintomas e alterações de exames analisados.

Metodologia estatística

A hipótese nula foi definida como H0: As variáveis da internação não estão associadas ao desfecho óbito, e a hipótese alternativa foi definida como H1: As variáveis da internação estão associadas ao desfecho óbito. Os grupos foram divididos em grupo Alta e grupo Óbito. Os dados foram processados com auxílio do *software* R versão 4.3.2, realizando-se os testes de Wilcoxon para variáveis numéricas, e de Fisher e Qui-quadrado para variáveis categóricas. Definiu-se o nível de significância de 5% para todos os testes realizados. Posteriormente realizou-se uma análise de regressão logística para avaliar associação conjunta entre as mais importantes variáveis analisadas e o desfecho óbito. Este trabalho somente se propõe a provar ou negar associação entre as variáveis e o desfecho analisado, e não avalia causalidade.

Resultados

Realizou-se análise de prontuário de 209 pacientes internados no período, excluindo-se internações repetidas. O perfil epidemiológico da população estudada foi de 65 mulheres e 144 homens, dentre os quais 5 pacientes transgêneros. Houve 33 óbitos e 176 altas. A análise da faixa etária demonstrou que a maioria dos pacientes são jovens, entre 20 e 59 anos, similar nos grupos Alta e Óbito. Em torno de 10% dos pacientes faziam uso de profilaxia contra doenças oportunistas em ambos os grupos

Os sintomas mais prevalentes foram: Febre (39%),

Síndrome Consumptiva (38%) e Tosse (27%); seguidos por Dispneia (17%), Confusão Mental (14%), Diarreia (14%), Cefaleia (12%) e Sintomas Neurológicos Focais (12%). O percentual corresponde à porcentagem de pacientes que apresentaram o sintoma. Os diagnósticos mais prevalentes foram Tuberculose Pulmonar (17%), Pneumocistose (16%) e Neuroinfecção por *Toxoplasma Gondii* (12%), seguidos de perto por Pneumonia Bacteriana (9%). Os principais diagnósticos associados a óbito foram Tuberculose Pulmonar (15%), Pneumocistose (11%) e doença invasiva por Citomegalovírus (9%). A mediana do tempo de internação entre os pacientes que tiveram alta foi de 18,33 dias, e dos pacientes que evoluíram a óbito foi de 31,3 dias.

Análise estatística

A análise envolveu variáveis tanto categóricas quanto numéricas em diferentes métodos. Dentre estas, apenas a duração da internação, aplicando-se o teste de Wilcoxon, demonstrou correlação estatisticamente significativa com desfecho óbito. **Tabela I**

Tabela 1. Análise estatística da associação entre a mediana de tempo da Internação expresso em dias e o desfecho óbito, utilizando-se o teste de Wilcoxon.

Desfecho	(n)	Percentual	Mediana do tempo de internação (dias)
Alta	176	84,21%	18,51
Óbito	33	15,79%	31,33

O p-valor obtido por este teste foi de 0.0004636, encontrando evidência de uma diferença na distribuição dos tempos de internação entre os grupos “Alta” e “Óbito”, estatisticamente significativa. Isto sugere que há associação significativa entre tempo de internação prolongado e óbito. Também foi realizada Análise de Regressão Logística Para Predição De Óbito no Software R, para avaliar como as variáveis se comportam de forma conjunta. Foram incluídas as variáveis Idade, Sexo Masculino, Tempo de internação, Contagem de CD4, Carga Viral, Uso de Antirretroviral e Uso de Profilaxias para doenças oportunistas. Outras variáveis foram excluídas devido à limitação de incluir apenas variáveis numéricas ou categóricas binomiais no modelo. Os resultados serão descritos na tabela a seguir. Tabela II.

Na interpretação dos resultados podemos inferir que: cada dia adicional de internação está associado a um aumento de 2% nas chances de óbito, sendo estatisticamente significativo (p-valor = 0.00766). Cada unidade adicional na contagem de CD4 está associada a uma redução de 0.2% nas chances de óbito, sendo estatisticamente significativo (p-valor = 0.03288).

Tabela II. Análise de Regressão Logística Para Predição De Óbito com as variáveis Idade, Sexo Masculino, Tempo de Internação, Contagem de células TCD4, Carga Viral, Uso de Antirretrovirais, Uso de Profilaxias.

Categoria	Odds Ratio	P valor
Idade	1.01, (IC 95%: 0.99 a 1.03)	0.297
Sexo Masculino	1.55, (IC 95%: 0.95 a 2.54)	0.091
Tempo de Internação	1.02, (IC 95%: 1.00 a 1.03)	0.007
Contagem de CD4	0.99 (IC 95%: 0.99 a 1.00)	0.032
Carga Viral	1.00 (IC 95%: 1.00 a 1.00)	0.857
Uso De Antirretroviral	1.33 (IC 95%: 0.82 a 2.14)	0.250
Uso De Profilaxias	0.67 (IC 95%: 0.31 a 1.44)	0.320

Discussão

O presente estudo proporcionou insights importantes sobre a epidemiologia dos pacientes com HIV. Os sintomas apresentados podem ser agrupados em 5 grandes síndromes: *Síndrome febril*. *Síndrome respiratória*. *Síndrome consumptiva*. *Síndrome neurológica*. E *síndrome gastrointestinal*. Relativamente aos diagnósticos, a maioria das internações ocorreu por síndromes respiratórias como tuberculose pulmonar e pneumocistose, seguidas por pneumonia bacteriana. As síndromes neurológicas como neuroinfecção por tuberculose, neuroinfecção por sífilis, por *Toxoplasma gondii*, por vírus JC e por *Cryptococcus spp* também foram importantes causa de internação. Sarcoma de *kaposi*, neoplasias hematológicas, tuberculose ganglionar ou disseminada e doença invasiva por citomegalovírus também figuram na lista de diagnósticos prevalentes. Entre o grupo óbito, os diagnósticos mantém a tendência da população geral analisada, com poucos não relacionados a doenças oportunistas ou infecciosas, como pneumotórax, hemorragia digestiva alta e pancreatite aguda. Os dados seguem tendência da epidemiologia global e nacional.⁷⁻⁹ O número de pacientes que não faziam uso de antirretroviral chegou a quase 40%, traduzindo o que a literatura corrobora até hoje: pacientes que não fazem uso da terapia antirretroviral evoluem com progressão da doença.

A análise estatística apresentada buscou identificar fatores de risco associados ao desfecho óbito em pacientes vivendo com HIV, utilizando diferentes metodologias. Os resultados surpreendentemente mostraram que, na análise individual, apenas o tempo de internação apresentou associação estatisticamente significativa. Este resultado sugere que, isoladamente, o tempo de permanência dos pacientes no hospital está relacionado ao aumento do desfecho óbito. A regressão logística ofereceu uma abordagem multivariada, permitindo considerar simultaneamente várias

variáveis independentes. Ao analisar a significância estatística e os coeficientes das variáveis, observamos que tanto o tempo de internação quanto a contagem de linfócitos TCD4 mantiveram associações estatisticamente significativas com o desfecho de óbito. O *Odds ratio* calculado para o tempo de internação indicou aumento nas chances de óbito, enquanto que para contagem de CD4 demonstrou redução nas chances de óbito. Ao comparar as duas abordagens, nota-se que o teste de Wilcoxon destaca fatores de risco de forma isolada, sem considerar interações entre variáveis. A regressão logística, por outro lado, proporciona uma compreensão mais abrangente ao avaliar simultaneamente diversos fatores.

A relação entre a contagem de linfócitos TCD4 e o desfecho óbito era previsível, considerando-se o conhecimento estabelecido sobre a associação entre baixa contagem de linfócitos TCD4, desenvolvimento de doenças oportunistas e progressão para a fase AIDS. No entanto, destaca-se a associação estatística, com significância mais elevada, do tempo de internação prolongado com evolução para o desfecho óbito. Esta associação robusta permaneceu evidente, tanto na análise individual, quanto na análise multivariada, indicando que o tempo de internação apresentou ligação mais marcante com o desfecho óbito do que qualquer outra variável considerada. Este resultado sugere interpretações duplas, ambas provavelmente corretas.

Pacientes em estágios avançados da doença, em estado geral crítico e comprometido, frequentemente demandam internações mais prolongadas, e tem maior probabilidade de evoluir para óbito em comparação com aqueles que permaneceram internados por períodos mais curtos e em melhores condições clínicas. A associação direta entre tempo de internação e desfecho óbito, por si só, pode ser esperada.

No entanto, é crucial analisar esses dados com cautela, considerando que internações prolongadas podem acarretar complicações, incluindo infecções hospitalares e outras adversidades, ampliando assim a probabilidade de desfechos desfavoráveis. Roque et al. evidenciaram que há associação significativa entre a ocorrência de eventos adversos, internação prolongada e óbito.¹⁰ Haukland et al. também evidenciaram forte correlação estatística entre a ocorrência de eventos adversos durante a internação e óbito.¹¹ É importante ressaltar que o presente estudo foi conduzido em um hospital público terciário, que enfrenta desafios na saúde, como carência de recursos humanos e físicos, escassez de equipes multidisciplinares, entre outros obstáculos, contribuindo para a ocorrência de eventos adversos durante a internação. Cabe então comparação com outros centros de referência terciária para AIDS. Um estudo de coorte realizado em um centro de estudos e assistência

terciária a pacientes com HIV no Rio de Janeiro analisou as internações entre 2007 e 2013, e evidenciou que o tempo de internação foi decaindo ao longo dos anos, com a mediana passando de 15 dias em 2007 para 11 dias em 2013. A mortalidade específica para causas relacionadas ao HIV foi de 11,6% no período, sendo maior que a mortalidade geral, que foi de 9,2%.⁸ Outro estudo de coorte, realizado em um centro de referência terciária na cidade de Salvador, Bahia, analisou as internações de pacientes com HIV entre os anos de 2012 e 2017, mostrando mortalidade de 13,44% com a maior parte dos casos sendo por causas relacionadas à AIDS.⁹

O presente estudo demonstrou que a mediana do tempo de internação entre os pacientes do grupo alta foi de 18,33 dias, e do grupo óbito de 31,3 dias. A taxa global de mortalidade foi de 15,79%, sendo a maioria dos óbitos associados à AIDS. Tanto a mediana do tempo de internação quanto a taxa de mortalidade são superiores em comparação com outros centros de estudo. Estes dados em conjunto sugerem que, para além da mera correlação estatística, o tempo de internação prolongada pode ser fator contribuinte para o óbito.

CONCLUSÃO

A combinação de diferentes abordagens estatísticas proporcionou uma análise abrangente da associação entre variáveis e o desfecho óbito em pacientes com HIV. Estes achados contribuem para o conhecimento científico e têm implicações práticas na gestão desses pacientes. Os resultados sugerem que, além da imunossupressão medida pela contagem de CD4, o tempo de internação desempenha um papel crucial no desfecho clínico. Essas conclusões enfatizam a necessidade de monitoramento cuidadoso da resposta imunológica e atenção especial àqueles com períodos prolongados de internação.

Mais além, estes achados provocam uma reflexão profunda sobre as práticas institucionais, apontando diretamente para a exigência de aprimoramentos significativos. A implementação de benchmarks e estratégias de controle de qualidade são imperativos tanto no escopo do tratamento quanto na esfera da prevenção de intercorrências hospitalares associadas a períodos prolongados de internação. Tais estratégias ainda não são adotadas no hospital em que este estudo foi realizado.

Essa perspectiva crítica não apenas norteia melhorias na abordagem clínica, mas também sinaliza a necessidade premente de práticas mais eficientes e que possam aprimorar substancialmente a qualidade do atendimento oferecido aos pacientes com HIV, especialmente em ambientes hospitalares. Ademais, o presente estudo também nos faz refletir acerca

da alta e da permanência hospitalares, fazendo-nos questionar a real necessidade de se prolongar internações diagnósticas e sem objetivo terapêutico, lembrando-nos dos riscos de eventos adversos e óbito na internação hospitalar prolongada dos pacientes vivendo com HIV, podendo ser extrapolado a todas as internações de pacientes por outras causas.¹⁰⁻¹³ Programas de gerenciamento de pacientes com comorbidades podem contribuir para o melhor cuidado clínico e a consequente diminuição de número de hospitalizações e tempo de permanência no hospital.^{14,15} Programas desta natureza funcionam para outras patologias e podem contribuir na mesma maneira para o desfecho clínico e redução do custo assistencial.¹⁶ Serviços de saúde como hospitais de transição e home care podem ser muito úteis para esta estratégia.¹⁷ Evidências científicas apontam para melhorias na qualidade de vida,¹⁸ redução das reinternações e custos,¹⁹ tornando-os uma alternativa para a redução do tempo de internação e dos eventos adversos associados. Destaca-se o crescimento destes serviços atualmente, e a necessidade de formar médicos capacitados para atender a essas demandas emergentes e garantir a qualidade dos serviços prestados, contribuindo assim, para melhor assistência ao paciente.

Limitações e considerações

É essencial reconhecer as limitações deste estudo, incluindo a natureza retrospectiva da coorte. Futuras pesquisas poderiam explorar ainda mais a interação entre esses fatores de risco e considerar variáveis adicionais que podem influenciar os desfechos clínicos.

Agradecimentos

Um agradecimento especial à Dra. Valéria de Moraes Silveira Telles, por sua importante colaboração orientando o trabalho que foi a base do presente artigo.

Referências

1. UNAIDS Brasil. Estatísticas [Internet]. UNAIDS Brasil. Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas/>.
2. US Preventive Services Task Force. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection: Recommendation Statement. JAMA [Internet]. 2019 Jun 11;321(22):2203-13. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2730540>.
3. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Profilaxia Pós-Exposição de Risco (PEP) à Infecção pelo HIV, Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
4. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
5. Ministério da Saúde (BR). Nota Técnica Nº 8/2023 da Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e

- das Hepatites Virais (CGAHV), do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
6. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022
 7. Focaccia R, Ribeiro ML, Cossich AC, Andrade RF, Carbonari KF, Kallouf GA, et al. Clinical and epidemiology evaluation of Aids-infected patients hospitalized between 2011 and 2016 in the Santos region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52.
 8. Grinsztejn B, Veloso VG, Friedman RK, Moreira RI, Luz PM, Campos DP, et al. Early mortality and cause of deaths in patients using HAART in Brazil and the United States. *AIDS*. 2009 Oct;23(16):2107-14.
 9. Nascimento L, Improta-Caria AC, Brites C. Mortality in hospitalized HIV-infected patients in a referral center in Bahia, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022 Nov;26(6):102716.
 10. Roque KE, Tonini T, Melo ECP. Adverse events in the intensive care unit: impact on mortality and length of stay in a prospective study. *Cadernos de Saúde Pública*. 2016 Oct;32(10).
 11. Haukland EC, Mevik K, von Plessen C, Nieder C, Vonen B. Contribution of adverse events to death of hospitalised patients. *BMJ Open Quality*. 2019 Feb;8(1):e000377.
 12. Ofori-Asenso R, Liew D, Mårtensson J, Jones D. The Frequency of, and Factors Associated with Prolonged Hospitalization: A Multicentre Study in Victoria, Australia. *JCM*. 2020 Sep 22;9(9):3055.
 13. Beck DH, McQuillan P, Smith GB. Waiting for the break of dawn? *Intensive Care Medicine*. 2002 Aug 1;28(9):1287-93.
 14. Charais C, Bowers M, Do OO, Smallheer B. Implementation of a Disease Management Program in Adult Patients With Heart Failure. *Prof Case Manag*. 2020 Nov/Dec;25(6):312-323. doi: 10.1097/NCM.0000000000000413. PMID: 33017366.
 15. Albert N. M. (2016). A systematic review of transitional-care strategies to reduce rehospitalization in patients with heart failure. *Heart & Lung*, 45(2), 100-113. doi:10.1016/j.hrtlng.2015.12.001
 16. Burke R. E., Guo R., Prochazka A. V., Misky G. J. (2014). Identifying keys to success in reducing readmissions using the ideal transitions in care framework. *BMC Health Services Research*, 14(423), 1-10. doi:10.1186/1472-6963-14-423
 17. Hansen L. O., Young R. S., Hinami K., Leung A., Williams M. V. (2011). Interventions to reduce 30-day rehospitalization: A systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 155(8), 520-528. doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00008
 18. Zou D, Wang L, Li J, Li L, Wei X, Huang L. The benefits of transitional care in older patients with chronic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2021 Oct 14.
 19. Jackson CT, Trygstad TK, DeWalt DA, DuBard CA. Transitional Care Cut Hospital Readmissions For North Carolina Medicaid