

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS

DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

GRAZIELLE VIANA RAMOS

**USO DE ANTIRRETROVIRAIS EM PACIENTES COM HIV/AIDS INTERNADOS EM  
TERAPIA INTENSIVA: IMPACTO NOS DESFECHOS DE LONGO PRAZO**

Rio de Janeiro

2017

GRAZIELLE VIANA RAMOS

**USO DE ANTIRRETROVIRAIS EM PACIENTES COM HIV/AIDS INTERNADOS EM  
TERAPIA INTENSIVA: IMPACTO NOS DESFECHOS DE LONGO PRAZO**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientadores: Dr Fernando Augusto Bozza e Dra Lusiele Guaraldo

Rio de Janeiro  
2017

Ramos, Grazielle Viana .

Uso de antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS internados em terapia intensiva e impacto nos desfechos de longo prazo / Grazielle Viana Ramos. - Rio de Janeiro, 2017.

81 f.; il.

Tese (Doutorado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2017.

Orientador: Fernando Augusto Bozza.

Co-orientadora: Lusiele Guaraldo.

Bibliografia: f. 44-49

1. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. 2. Terapia Antirretroviral de Alta Atividade. 3. Unidades de Terapia Intensiva . I. Título.

GRAZIELLE VIANA RAMOS

**USO DE ANTIRRETROVIRAIS EM PACIENTES COM HIV/AIDS INTERNADOS EM  
TERAPIA INTENSIVA E IMPACTO NOS DESFECHOS DE LONGO PRAZO**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientadores: Prof. Dr. Fernando Augusto Bozza

Prof. Dra. Lusiele Guaraldo

Aprovado em:     /     /

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. André Miguel Japiassú

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - INI/FIOCRUZ

---

Prof. Dr. Estevão Portela Nunes

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - INI/FIOCRUZ

---

Prof. Dra Denise Machado Medeiros

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - INI/FIOCRUZ

---

Prof. Dra Lara Esteves Coelho

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - INI/FIOCRUZ

---

Prof. Dra Fabíola Giordani

Universidade Federal Fluminense - UFF

Para minha Marina e Antonia.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus e posteriormente a minha mãe Antonia por sempre acreditar em mim e me apoiar em minhas decisões.

Ao meu padrasto Gilson por todo o carinho e incentivo.

Ao meu marido Orlando por toda paciência.

Ao amigo Daniel Marinho por todo auxílio nas inúmeras coletas.

A amiga Aline por toda ajuda e apoio nessa louca e desesperada caminhada conjunta.

Ao André Japiassú por todo suporte e apoio e atenção ao projeto.

A Dayse Campos e José Berilo pela prontidão com a ajuda nas análises.

Aos meus orientadores Fernando Bozza pelo interesse no trabalho e confiança em mim e

Lusiele Guaraldo por me acompanhar nesta trajetória desde a graduação sempre com muito carinho e atenção.

*Nada muda é absoluto. Tudo muda, tudo se move, tudo gira, tudo voa e desaparece”.*

Frida Kahlo

Ramos, GV. **Uso de antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS internados em terapia intensiva e impacto nos desfechos de longo prazo.** Rio de Janeiro; 2017. 83 f. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

## RESUMO

**Introdução:** A introdução da terapia antirretroviral (TARV) modificou de forma efetiva o prognóstico dos pacientes infectados pelo vírus HIV a médio e longo prazo. Entretanto, o uso da TARV em terapia intensiva é complexo e potencialmente deletério, no entanto pode estar associado a benefícios na sobrevivência, o que poderia justificar seu uso.

**Objetivo:** Avaliar o uso de antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS internados em terapia intensiva e seu impacto nos desfechos em 1, 2 e 5 anos. **Metodologia:** Estudo retrospectivo com seguimento até 5 anos após alta hospitalar, através de revisão dos prontuários de pacientes com HIV/SIDA internados no Centro de Terapia Intensiva (CTI) do INI, no período de 2010 a 2014. Os desfechos considerados foram a mortalidade, troca de TARV e reinternações no período pós-alta hospitalar. Foram realizadas análises descritivas considerando as características dos pacientes. As reações adversas à medicamentos (RAMs) que foram motivo de troca de esquema TARV foram analisadas segundo o algoritmo de Naranjo. Análise de sobrevivência foi realizada para avaliar o tempo decorrido entre a alta do CTI e a ocorrência do óbito. **Resultados:** A mortalidade foi similar entre os grupos com uso ou sem uso de TARV (20,0% e 17,5% respectivamente. Dentre os pacientes que utilizaram TARV no CTI, foi observada a troca do esquema prescrito em 32,9%. A RAM mais observada foi a anemia (31,6%), sendo o fármaco mais envolvido a zidovudina. O percentual de reinternação até 1 ano após a alta hospitalar nesta população foi de 34,5%. Verificou-se que em pouco mais de 500 dias após a alta do CTI 75% dos pacientes permaneciam vivos [IC95% 67 – 84]. **Conclusão:** Os fatores de risco para redução do tempo de sobrevida foram relacionados à idade (>60 anos) e às comorbidades associadas, caracterizando gravidade. O não uso prévio de TARV no momento da admissão no CTI teve um efeito protetor na sobrevida a longo prazo. Não foram observadas diferenças significativas na comparação entre os grupos, referentes à utilização de TARV durante a internação no CTI, que evidenciassem benefícios frente aos desfechos estudados; entretanto desfechos negativos como a mortalidade também não foram evidenciados.

**Palavras-chaves:** Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Unidades de Terapia Intensiva.



Ramos, GV. **Use of antiretrovirals in patients with HIV / AIDS hospitalized in intensive care and impact on long-term outcomes.** Rio de Janeiro; 2017. 83 f. Thesis [PhD in Clinical Research of Infectious Diseases] – Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases

## ABSTRACT

**Introduction:** An introduction of antiretroviral therapy (ART) has effectively modified the prognosis of patients infected by the HIV virus in the medium and long term. The use of ART in intensive care is complex and potentially deleterious, however it may be associated with survival, which may justify its use. **Objective:** To evaluate the use of antiretrovirals in patients with HIV / AIDS admitted to intensive care and its impact on outcomes at 1, 2 and 5 years. **Methodology:** Retrospective study with a follow-up up to 5 years after hospital discharge, through a review of the prognosis of patients with HIV / AIDS hospitalized at the Intensive Care Center (INI) from 2010 to 2014. The outcomes considered were mortality, exchange of ART and rehospitalization in the post-discharge period. Descriptive analyzes were performed considering the characteristics of the patients. Adverse drug reactions (ADRs) that were the reason for the exchange of ART regimens were analyzed according to the Naranjo algorithm. Survival analysis was performed to evaluate the time elapsed between ICU discharge and the occurrence of death. **Results:** Mortality was similar between the groups with or without ART (20.0% and 17.5%, respectively). Among the patients who used ART in the ICU, a change in the prescribed was observed in 32.9%. The most observed ADR was anemia (31.6%), the drug being most involved in zidovudine. The percentage of rehospitalization up to 1 year after hospital discharge in this population was 34.5%. It was found that in just over 500 days after ICU discharge 75% of the patients remained alive [95% CI 67-84]. **Conclusion:** Risk factors for reducing survival time were related to age (> 60 years) and associated comorbidities, characterizing severity. The non-prior use of ART at the time of ICU admission had a protective effect on long-term survival. No significant differences were observed in the comparison between the groups, regarding the use of ART during ICU admission, which showed benefits in relation to the outcomes studied; however, negative outcomes such as mortality were also not observed.

**Keywords:** Acquired Immunodeficiency Syndrome; High Active Antiretroviral Therapy; Intensive Care Units

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Pessoas vivendo com HIV em uso de antirretrovirais, 2010 - 2016.....	1
Figura 2. Cobertura de Terapia Antirretroviral (TARV) e número de óbitos relacionados a AIDS 2000-2015 .....	2
Figura 3. Cascata de cuidado contínuo do HIV. Brasil, 2015.....	3
Figura 4. Fluxograma de inclusão de pacientes HIV/Aids no CTI, INI, 2010-2014. ....	18
Figura 6. Sobrevida pós-alta CTI de pacientes com HIV/AIDS admitidos no CTI do INI (2010-2014) .....	32
Figura 7. Sobrevida por faixa etária de pacientes com HIV /AIDS admitidos no CTI do INI (2010 -2014) .....	33
Figura 8. Sobrevida de pacientes com HIV/AIDS admitidos no CTI do INI (2010 - 2014) de acordo com o uso prévio de TARV .....	33

**LISTA DE QUADROS**

Quadro 1. Lista de variáveis, categorias e fontes de informação utilizadas no estudo .....15

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais dos pacientes com HIV/AIDS internados no CTI do INI no período de 2010 a 2014 que obtiveram alta hospitalar (N=110).....	19
Tabela 2. Esquemas antirretrovirais utilizados durante a internação no CTI em pacientes com HIV/AIDS admitidos no INI durante o período de 2010 a 2014 (N=68).....	20
Tabela 3. Trocas de esquemas antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS internados INI durante o período de 2010 a 2014 (N=34)* .....	21
Tabela 4. Reações Adversas a medicamentos (RAM) que foram motivo de troca de esquema antirretroviral (N=19) .....	22
Tabela 5. Características dos pacientes com HIV/AIDS DURANTE A INTERNAÇÃO no CTI do INI durante o período de 2010 a 2014 segundo a utilização de antirretroviral (N=110).....	24
Tabela 6. Características dos pacientes com HIV/AIDS internados no CTI do INI durante o período de 2010 a 2014 UM ANO PÓS-ALTA segundo a utilização de antirretroviral (N=110).....	26
Tabela 7. Características dos pacientes com HIV/AIDS internados no CTI do INI no período de 2010 a 2014 segundo a REINTERNAÇÃO no período após 1 ano da alta hospitalar (n=107) <sup>a</sup> .....	28
Tabela 8. Características dos pacientes com HIV/AIDS internados no CTI do INI no período de 2010 a 2014 segundo a avaliação de MORTALIDADE após 1 ano da alta hospitalar (n=106) <sup>a</sup> .....	30
Tabela 9. Probabilidade de sobrevida de pacientes com HIV/AIDS admitidos no CTI-INI (2010-2014) através da análise de Kaplan- Meier e Cox Univariado.....	34
Tabela 10. Modelos de Cox para risco de óbito em pacientes com HIV/AIDS admitidos no CTI-INI (2010-2014).....	36

**LISTA DE ABREVIATURAS**

<b>3TC</b>	Lamivudina
<b>AIDS</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<b>CTI</b>	Centro de Terapia Intensiva
<b>CV</b>	Carga viral
<b>EAM</b>	Eventos Adversos a Medicamentos
<b>EFV</b>	Efavirenz
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>INI</b>	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
<b>IF</b>	Inibidores de Fusão
<b>IP</b>	Inibidores da Protease
<b>ITRN</b>	Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
<b>ITRNN</b>	Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
<b>LPV/r</b>	Loinavir/Ritonavir
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PVHA</b>	Pessoa vivendo com HIV/AIDS
<b>RAM</b>	Reação Adversa a Medicamento
<b>IRIS</b>	Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune
<b>SAPS</b>	<i>Simplified Acute Physiologic Score</i>
<b>SOFA</b>	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
<b>TARV</b>	Terapia Antirretroviral
<b>TB</b>	Tuberculose
<b>TDF</b>	Tenofovir
<b>UNAIDS</b>	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Epidemiologia da AIDS.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Tratamento da AIDS.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 O paciente HIV na UTI.....</b>	<b>6</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Objetivo Geral.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2 Objetivos Específicos.....</b>	<b>12</b>
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>13</b>
<b>3.1 Desenho do estudo.....</b>	<b>13</b>
<b>3.2 População de estudo.....</b>	<b>13</b>
<b>3.3 Coleta de dados clínicos e laboratoriais.....</b>	<b>13</b>
<b>3.4 Análise estatística.....</b>	<b>16</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>32</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>43</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>44</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>50</b>
<b>8.1 Anexo I – Parecer de Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa.....</b>	<b>50</b>
<b>8.2 Anexo II – Ficha de Coleta .....</b>	<b>53</b>
<b>8.3 – Anexo III – Artigo 1 publicado no tema de pesquisa “Comparison of two databases to detect potential drug-drug interactions between prescriptions of HIV/AIDS patients in critical care” .....</b>	<b>54</b>
<b>8.4 - Anexo IV – Artigo 2 submetido no tema de pesquisa “Preventable adverse drug events in critically ill patients: Is the detection of potential drug-drug interactions a useful tool?” .....</b>	<b>59</b>

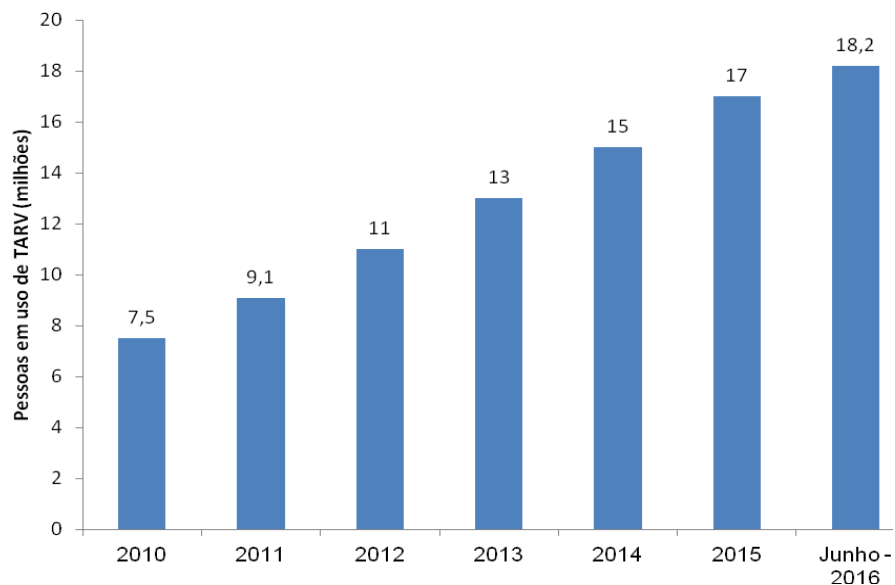
# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Epidemiologia da AIDS

A Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é uma doença do sistema imune causado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O HIV é um retrovírus que infecta células do sistema imune, destruindo ou prejudicando a sua função. À medida que a infecção progride, o sistema imune se torna mais debilitado e o indivíduo fica mais suscetível a infecções. O estágio mais avançado da infecção pelo HIV é a AIDS, que pode levar de 2 a 15 anos para se manifestar em pessoas infectadas pelo HIV, entretanto os medicamentos antirretrovirais podem retardar ainda mais o processo (WHO,2016).

Dados da UNAIDS estimam que, até o ano de 2015, 36,7 milhões de pessoas viviam com HIV em todo o mundo, sendo deste total 2,1 milhões correspondentes a novas infecções pelo vírus. Do total de infectados, apenas 18,2 milhões estão sob tratamento antirretroviral (Figura 1). Por seu caráter pandêmico e sua gravidade, a AIDS representa um dos grandes problemas de saúde pública UNAIDS (2016).

**Figura 1. Pessoas vivendo com HIV em uso de antirretrovirais, 2010 - 2016**

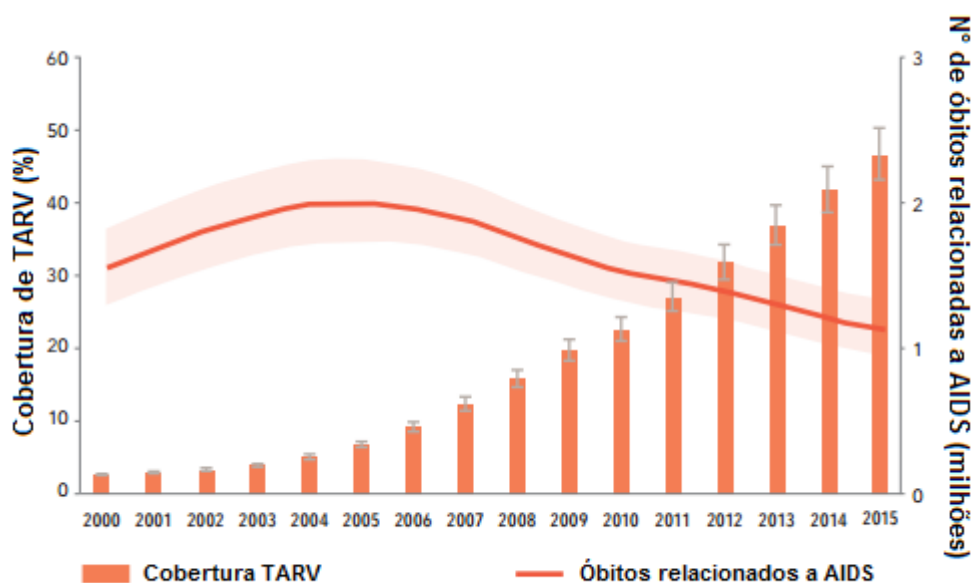


Fonte: Adaptado UNAIDS (2016)

Apesar deste cenário, houve um aumento da cobertura de tratamento antirretroviral em todo o mundo, principalmente na América Latina e no Caribe, atingindo 55% no ano de 2015 [47-64]. Essa maior cobertura de tratamento, contribuiu potencialmente também para a redução no número de mortes por causas relacionadas a AIDS, estimada em 1,1 milhões em 2015, 26% menor quando comparada a 2010 (Figura 2). A redução no número de mortes desde 2010 tem sido maior entre as mulheres adultas (33%) em comparação com os homens adultos (15%), refletindo maior cobertura de tratamento

entre as mulheres do que em homens, 52% [48-57%] e 41% [33- 49%], respectivamente UNAIDS (2016).

**Figura 2. Cobertura de Terapia Antirretroviral (TARV) e número de óbitos relacionados a AIDS 2000-2015**



Fonte: Adaptado UNAIDS, 2016.

No Brasil foram registrados 842.710 casos de AIDS desde o início da epidemia até junho de 2016. A distribuição proporcional dos casos de AIDS, identificados de 1980 até junho de 2016, mostra uma concentração nas regiões Sudeste, correspondendo a 53% do total dos casos. Nos últimos anos a média de novos casos de AIDS no Brasil foi de 41,1 mil casos, com a região Sudeste apresentando uma média de 16,8 mil novos casos por ano. A maior concentração de casos de AIDS encontra-se na faixa etária de 25 a 39 anos, com maior frequência entre os homens (65,1%). A taxa de detecção de AIDS no Brasil tem apresentado estabilização nos últimos dez anos, com uma média de 20,7 casos para cada 100 mil habitantes, sendo a região Sudeste a única que apresentou tendência de redução nos últimos dez anos com a uma queda de 23,4% em comparação a 2006 (BRASIL, 2016a).

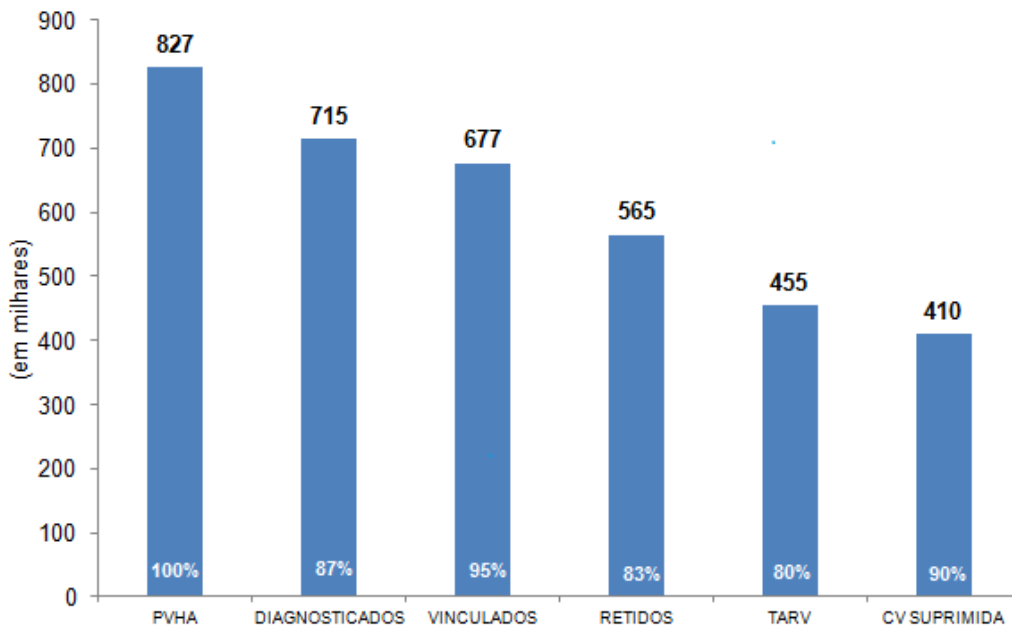
Observando-se os dados através da análise por sexo, verifica-se também uma queda de 19,6% nas taxas de detecção de AIDS em mulheres em comparação a 2006. Entretanto, verificou-se uma tendência de crescimento nas taxas de detecção de AIDS em homens com um aumento de 15,9% comparando o mesmo período (BRASIL, 2016a).

Em relação à mortalidade por AIDS, desde o início da epidemia até dezembro de 2015 foram registrados 303.353 óbitos cuja causa principal tem sido a AIDS (CID10: B20 a B24), sendo a maioria dos óbitos identificados na região Sudeste (60,3%) seguida da região Sul (17,5%) (BRASIL, 2016a).



Estima-se que, ao fim de 2015, aproximadamente 827 mil indivíduos viviam com HIV/AIDS no Brasil. Destes, 87% (677 mil) haviam sido diagnosticados. Mais da metade das pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA) estavam em uso de TARV, sendo que 50% delas apresentavam supressão viral pelo menos seis meses após o início da TARV. Considerando-se apenas PVHA em TARV, a proporção de supressão viral atinge aproximadamente 90% (Figura 3) Brasil (2016b).

**Figura 3. Cascata de cuidado contínuo do HIV. Brasil, 2015**



Fonte: Adaptado Brasil, 2015.

Apenas nos primeiros dez meses de 2016, foram registrados em torno de 58 mil novos tratamentos no país para pessoas de 18 anos ou mais. Dentre as PVHA com 18 anos ou mais que começaram TARV neste período, a maior parcela (37%) iniciou o tratamento com CD4 acima de 500 células/mm<sup>3</sup>, 20% iniciaram com CD4 na faixa de 350-499 céls/mm<sup>3</sup>, 19% na faixa de 200-349 céls/mm<sup>3</sup> e 25% na faixa inferior a 200 céls/mm<sup>3</sup>. Considerando estes dados até outubro de 2016, verifica-se um aumento progressivo com 489 mil pessoas em uso de TARV no período Brasil (2016b).

## 1.2 Tratamento da AIDS

O tratamento da AIDS é feito com fármacos antirretrovirais, que inibem a reprodução do HIV, sendo a associação desses medicamentos denominada Terapia Antirretroviral (TARV). O principal objetivo da TARV é suprimir a carga viral das pessoas infectadas pelo HIV, diminuindo a probabilidade de infecção por doenças oportunistas em PVHA e consequente morbidade e mortalidade, melhorando a qualidade e a expectativa de vida (BRASIL, 2013).

Sem TARV a maioria dos indivíduos infectados com HIV evolui para imunodeficiência progressiva marcada pela depleção de linfócitos T CD4, acarretando em manifestações de doenças definidoras de AIDS e consequente morte prematura. A supressão viral reduz o risco de complicações definidoras e não definidoras de AIDS através da melhora da função imunológica, promovendo melhoria da qualidade de vida global e sobrevida do indivíduo OARAC (2016).

Outra questão importante relacionada à indicação de início precoce da TARV, deve-se ao fato de que a magnitude da recuperação do CD4 está diretamente relacionada com a contagem de CD4 no início da TARV. Consequentemente, muitos indivíduos que iniciam o tratamento com contagens de CD4  $<350$  células /  $\text{mm}^3$  não atingem contagens de CD4  $> 500$  células /  $\text{mm}^3$  em 6 anos de tratamento Granich et al. (2009 e Moore; Keruly (2007). Moore e Keruly (2007) verificaram em estudo que somente 42% dos pacientes que iniciaram TARV com contagem CD4  $\leq 200$  células/ $\text{mm}^3$  e 66% dos que iniciaram com contagem CD4 entre 201 a 350 células/ $\text{mm}^3$  atingiram após 6 anos de tratamento contagens de CD4  $> 500$  células /  $\text{mm}^3$ . Além disso, estes pacientes possuem uma expectativa de vida menor, quando comparados com aqueles que iniciam TARV com contagem de CD4 mais elevada Moore; Keruly (2007 e Samji et al. (2013).

Devido a estas questões, desde 2012 é recomendado o início imediato da TARV após diagnóstico, para todos os indivíduos infectados pelo HIV, independente da contagem de Linfócitos T-CD4+ (BRASIL, 2013; OARAC, 2016). Diversos estudos foram publicados avaliando os benefícios do início precoce da TARV, entre estes, dois grandes ensaios clínicos randomizados abordaram o momento ideal para iniciar a TARV, o estudo INSIGHT-START e o estudo TEMPRANO INSIGHT START (2015 e TEMPRANO (2015).

O estudo INSIGHT-START teve como objetivo determinar os riscos e benefícios do início imediato da terapia antirretroviral em pacientes HIV positivos assintomáticos, com CD4  $> 500$  células/mm em comparação com o início tardio ( $\leq 350$  células/mm). O

estudo incluiu 4685 pessoas em 215 centros de 35 países, identificando benefícios significativos do início imediato da terapia antirretroviral em pacientes com infecção por HIV, independentemente da contagem de CD4 +. O estudo também mostrou que a TARV imediata reduziu tanto eventos relacionados com a AIDS e não relacionados com AIDS, mas o benefício foi maior para os eventos relacionados à AIDS como a tuberculose (TB), Sarcoma de Kaposi e linfoma INSIGHT START (2015).

O estudo TEMPRANO teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia do início do tratamento precoce, comparado com o padrão de início de tratamento em países com recursos limitados, e elevada prevalência de tuberculose e infecções bacterianas. Este estudo incluiu 2056 pacientes e concluiu que, o início do tratamento com uma contagem de células CD4 > 500, reduziu o risco de doença grave em 44% e risco de morte em 35% TEMPRANO (2015).

Estes resultados além de indicarem benefícios para pacientes individualmente, também podem reduzir o risco de transmissão viral. Esta questão foi abordada no estudo HPTN 052, onde o início precoce de TARV reduziu o risco de doença clínica em 40% além de implicar na redução do risco de transmissão sexual do HIV em 96% Grinsztejn et al. (2014).

O Brasil está entre os países pioneiros na adoção de políticas de saúde voltadas para os portadores de HIV, tais como o acesso gratuito e universal aos medicamentos usados no tratamento da AIDS (lei 9.313/96)(BRASIL, 2010). A partir de dezembro de 2013 o Brasil tornou-se o primeiro país em desenvolvimento a recomendar início da tratamento independente da contagem de CD4, para todas as PVHA (BRASIL, 2013).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o controle da infecção pelo HIV do adulto descreve toda a terapêutica de tratamento para a assistência da pessoa infectada pelo HIV (BRASIL, 2013). A eficácia TARV para o tratamento do HIV, já está bem estabelecida na literatura científica, porém a efetividade desta depende especialmente da adesão dos pacientes aos medicamentos antirretrovirais.

Os fármacos utilizados na TARV podem ser classificados de acordo com seu mecanismo de ação farmacológico, a saber: Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN); Inibidores de Transcriptase Reversa Não- Análogos de Nucleosídeos (ITRNN); Inibidores da Protease (IP); Inibidores de Fusão (IF); Inibidores da Integrase e Inibidores de entrada.

A terapia inicial deve sempre incluir combinações de três antirretrovirais, sendo dois ITRN/ITRNT associados a um ITRNN. O esquema de primeira linha deve ser o seguinte: Tenofovir (TDF) + Lamivudina (3TC) + Efavirenz (EFV). Em situações em que o uso de efavirenz e alternativas esteja impossibilitado, deve-se proceder à sua substituição por um IP (BRASIL, 2013).

### **1.3O paciente HIV na UTI**

A introdução da TARV modificou de forma efetiva o prognóstico dos pacientes infectados pelo vírus HIV a médio Vincent et al. (2004) e longo prazo Casalino et al. (2004). Assim, uma das questões médicas frequentemente enfrentadas na admissão de pacientes infectados pelo HIV na terapia intensiva, encontra-se justamente na decisão do início ou manutenção do esquema antirretroviral, uma vez que a internação pode estar diretamente relacionada à complicações do HIV. Além disso, deve-se considerar que, no paciente crítico, a absorção do antirretroviral pode ser errática contribuindo para indução de resistência do vírus Masur (2006 e Vincent et al. (2004)

A administração da TARV em pacientes críticos está associada a benefícios potenciais, bem como riscos, tais como interações com outros medicamentos e eventos adversos, como por exemplo o aumento na frequência da síndrome inflamatória da reconstituição imune (IRIS) Meybeck et al. (2012 e Tan; Walmsley (2013). Além disso, a análise dos potenciais riscos da terapia antirretroviral em pacientes críticos torna-se bastante complexa, devido ao perfil de utilização de medicamentos por estes pacientes, caracterizado por múltiplos medicamentos Vincent et al. (2004).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a incidência de reações adversas cresce com o aumento do número de fármacos prescritos para um mesmo paciente, fato característico de pacientes internados em unidades de tratamento intensivo (UTI) Aguirregoitia et al. (2007 e Bertsche et al. (2010 e Joshua et al. (2009). Além disso, pacientes críticos possuem alto risco de eventos adversos a medicamentos (EAM) por diversas razões, incluindo a complexidade de seu estado clínico, que implica em variações farmacocinéticas. Kane-Gill et al. (2010). Em UTI, as reações adversas a medicamentos são extremamente importantes, não só devido aos aspectos clínicos, contribuindo para maior morbidade, mas também devido ao prolongamento do tempo de internação hospitalar Joshua et al. (2009).

As vantagens do uso da TARV em pacientes críticos foram descritas em estudo retrospectivo, que mostrou uma taxa de mortalidade de 25% entre os pacientes que já estavam em uso ou iniciaram a terapia no momento da internação, em comparação com 63% dos que não receberam TARV Morris et al. (2006).

De acordo com Meybeck et al. (2012), a prescrição precoce de TARV em UTI pode reduzir a morbidade e mortalidade dos pacientes restaurando respostas imunes específicas aos patógenos e acelerando a reconstituição imune, melhorando assim a resposta do pacientes ao tratamento.

Estudo retrospectivo envolvendo 91 admissões em UTI de pacientes infectados pelo HIV sugeriu uma taxa de mortalidade menor no período de 6 meses em pacientes que fizeram uso de TARV durante a internação em UTI Meybeck et al. (2012). Morquin e colaboradores (2012), também em estudo retrospectivo envolvendo 88 admissões em UTI de pacientes infectados pelo HIV, verificaram que a introdução ou manutenção de TARV em UTI esteve associada a uma menor mortalidade em UTI ( $p < 0,05$ ). Avaliando-se a mortalidade destes pacientes no período de 1 ano foi verificado que a introdução de TARV em pacientes que não estavam recebendo o tratamento na admissão esteve associado a melhor desfecho (HR=0,17; IC 95% 0,04-0,64;  $p < 0,01$ ).

No Brasil, as vantagens do uso da TARV em pacientes críticos foram descritas em estudo com 278 pacientes infectados pelo HIV internados em terapia intensiva. O uso de TARV, principalmente quando instituído nos primeiros 4 dias de internação no CTI, foi associado a maior sobrevivência em 6 meses. Mesmo em pacientes que não utilizavam TARV na admissão, a sua instituição na terapia intensiva esteve associada a menor mortalidade em longo prazo. (CRODA et al., 2009).

É importante considerar que o início da TARV constitui um desafio num contexto de início concomitante de vários medicamentos, possibilitando interações medicamentosas, reações adversas, contribuindo para uma carga excessiva de comprimidos, adequação de esquemas para pacientes entubados e a incapacidade de fornecer aconselhamento adequado para início de tratamento, essencial para a adesão pós alta Morris et al. (2006 e Tan; Walmsley (2013). Neste cenário, devemos considerar também o perfil dos pacientes admitidos nas unidades intensivas.

Além disso, devemos considerar que os avanços da TARV atual tem aumentado a expectativa de vida de pacientes infectados com o vírus HIV, alterando o perfil das causas de admissões destes pacientes em UTI. Entretanto, ainda existem 3 cenários gerais em

que os pacientes infectados com o HIV podem requerer a admissão em UTI: (1) doença grave associada ao HIV, tais como uma infecção oportunistas, (2) complicações graves relacionadas a TARV ou (3) pacientes com HIV em uso de TARV que requerem cuidados intensivos por razões não relacionadas ao HIV Masur (2006 e Tan; Walmsley (2013). Tais aspectos serão melhor discutidos a seguir.

### 1.3.1 TARV na UTI em infecções oportunistas

A história natural da infecção pelo HIV mudou drasticamente após a introdução da TARV. Entretanto, apesar de melhorias na assistência, as infecções oportunistas ainda representam uma das principais causas de morbidade em pacientes com HIV internados em UTI durante a era TARV, seja pela ausência de diagnóstico prévio do HIV ou a falta de adesão ao esquema Masur (2006 e Tan; Walmsley (2013). Estudo realizado por Japiassú et al (2010) em coorte de pacientes com HIV/AIDS admitidos em UTI, identificou que 70% dos pacientes internados apresentavam infecções oportunistas. Por esta razão, nos casos de sepse, deve-se sempre considerar infecções oportunistas como potenciais causas Moreira et al. (2015).

Existem vantagens potenciais para o início de TARV o mais rapidamente possível após o diagnóstico de infecção oportunista relacionada ao HIV na UTI, incluindo o potencial para acelerar a recuperação da doença aguda e a capacidade de fazer isso em um ambiente altamente controlado Masur (2006).

Diversos estudos foram desenvolvidos com objetivo de avaliar o início precoce da TARV na vigência de infecções oportunistas. O estudo ACTG A5164 avaliou o momento ideal do início da TARV no tratamento de infecções oportunistas agudas. Neste estudo foram randomizados 282 participantes para iniciar a TARV de forma precoce ou tardia após o início do tratamento de infecções oportunistas. A maioria dos participantes do estudo apresentou infecção por *Pneumocystis jirovecii* (63%), seguida por meningite criptocócica (12%) e infecções bacterianas graves (12%). A TARV iniciada de forma precoce foi associada a um menor risco de morte ou nova doença definidora de AIDS, sem implicar em um aumento de eventos adversos, como IRIS (Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune) ou perda de resposta virológica, embasando assim o início precoce da TARV em pacientes que se apresentam com infecções oportunistas agudas relacionadas à AIDS Zolopa et al. (2009).

Outros estudos avaliaram o início do TARV especificamente frente ao diagnóstico e tratamento da tuberculose (TB) pulmonar. O estudo randomizado STRIDE, que envolveu

809 indivíduos com HIV e TB, verificou uma menor mortalidade em pessoas com contagens de células T CD4 + < 50 células/mm que iniciaram TARV precocemente (2 semanas após o início do tratamento de TB) em relação às que iniciaram tardiamente (8-12 semanas após o início do tratamento de TB) Havlir et al. (2011). Resultado semelhante foi verificado no estudo randomizado SAPIT com 642 pacientes com TB e HIV. Houve aumento na sobrevivência entre os indivíduos com contagens de células T CD4 + < 50 células/mm, que o iniciaram TARV precocemente. Entretanto, os autores observaram que o adiamento do início de TARV para 4 semanas após a conclusão da fase intensiva de tratamento de TB, especialmente nos pacientes com contagens mais elevadas de células T CD4 +, reduziu o risco de IRIS e outros eventos adversos relacionados com TARV Karim et al. (2010, 2011). O estudo CAMELIA realizado com adultos com co-infecção HIV e TB, randomizados em início de TARV precoce ou tardia (2 vs 8 semanas após iniciar o tratamento contra a tuberculose), verificou que início do TARV duas semanas após o início do tratamento para TB melhorou significativamente a sobrevivência em adultos infectados com HIV com contagens de células T CD4 + ≤ 200 células/mm quando comparado com início tardio Blanc et al. (2011).

Torok e colaboradores (2011) avaliaram o início de TARV em 253 pacientes com diagnóstico de meningite tuberculosa, randomizados em TARV precoce (7 dias após o início do tratamento para TB) e TARV tardio (após 2 meses do tratamento para TB). O início precoce não reduziu a mortalidade de pacientes com meningite tuberculosa associada ao HIV. Registraram-se significativamente mais eventos adversos de grau 4 no grupo TARV precoce, sugerindo maior segurança no início tardio de TARV na meningite tuberculosa associada ao HIV Török et al. (2015).

Ainda com relação a utilização de antirretrovirais frente a infecções oportunistas, Makadzange e colaboradores (2010) avaliaram o início de TARV em 54 pacientes com HIV/AIDS diagnosticados com meningite criptocócica, randomizados em dois grupos: TARV precoce (72h após o diagnóstico de meningite criptocócica) e TARV tardio (10 semanas após do início do tratamento com fluconazol). Observou-se risco de mortalidade quase 3 vezes maior no grupo que utilizou TARV de maneira precoce Makadzange et al. (2010). Tais resultados enfatizam a importância dos resultados laboratoriais e diagnóstico precoce para o estabelecimento de uma melhor estratégia de tratamento com TARV na vigência de infecções oportunistas.

### 1.3.2 Complicações relacionadas a TARV

Outras causas de admissão em UTI que devem ser consideradas são aquelas relacionadas às reações adversas relacionadas aos TARV. Embora a segurança e tolerabilidade dos agentes antirretrovirais modernos tenham melhorado significativamente, toxicidades relacionadas aos fármacos, como reações de hipersensibilidade, acidose láctica, hepatite grave e insuficiência renal aguda, continuam a ser uma importante causa de hospitalização, e devem ser avaliadas no diagnóstico diferencial de pacientes com HIV/AIDS que se apresentam com doença aguda Masur (2006 e Tan; Walmsley (2013).

Além disso, múltiplas interações medicamentosas podem ocorrer com a utilização de antirretrovirais. Os esquemas com ITRNN e IP possuem diversas interações com outros antirretrovirais, assim como, com os demais medicamentos utilizados para tratamento e profilaxia das infecções oportunistas e medicamentos de uso comum em UTIs, como sedativos e antibióticos Huang et al. (2006 e Masur (2006).

O principal mecanismo das interações envolvendo os antirretrovirais é a inibição ou indução do citocromo hepático P450, responsável pela metabolização da maior parte dos fármacos de uso clínico Flexner (2006). Essas interações podem levar à aumento ou diminuição das concentrações plasmáticas dos antirretrovirais, promovendo reações adversas ou privando o paciente do benefício terapêutico. Para a TARV, a manutenção de níveis inferiores aos terapêuticos, pode ter consequências na efetividade do tratamento, bem como na gênese de resistência irreversível aos medicamentos Masur (2006).

Além das interações medicamentosas, outros problemas associados à farmacoterapia são registrados. Estudo retrospectivo em pacientes hospitalizados em uso de TARV verificou que 25,8% das admissões apresentavam erros associados ao tratamento. Dentre estes, a terceira maior causa de erro foi a combinação de antirretrovirais com medicamentos contraindicados. Considerando apenas as admissões em unidades semi-intensivas e intensivas a frequência de erros foi ainda maior (41,4%) Rastegar et al. (2006). Li e Foisy (2014) em uma revisão sistemática evidenciaram alta taxa de erro de medicação em pacientes HIV positivos hospitalizados, principalmente no momento da admissão. Também foram detectados erros durante toda a internação e na alta hospitalar.



### 1.3.3 TARV em complicações não infecciosas

O terceiro grupo relacionado às causas de internação de pacientes com AIDS em UTI são aquelas relacionadas a complicações não infecciosas de HIV / AIDS. Com o advento da TARV e aumento da sobrevida, as pessoas vivendo com HIV/AIDS têm maior probabilidade de ocorrência de doenças crônico-degenerativos que acometem a população em geral. Desta forma, tem sido observado um aumento do número de admissões por diagnósticos não tradicionalmente relacionados com AIDS, como as doenças cardiovasculares Masur (2006 e Tan; Walmsley (2013).

Estudos tem evidenciado que indivíduos infectados pelo HIV possuem um risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares Hemkens; Bucher (2014 e Montecucco et al. (2009 e Nüesch et al. (2013). O controle insuficiente da hipertensão arterial foi associado com o aumento do risco de eventos cardiovasculares, indicando a necessidade de um melhor acompanhamento em indivíduos infectados pelo HIV Nüesch et al. (2013). Apesar de TARV poder induzir dislipidemia, reduzir a sensibilidade à insulina e promover a redistribuição da gordura corporal, o que contribui para o risco de doenças cardiovasculares, o aumento do risco absoluto é moderado e os benefícios relacionados à supressão sustentada do HIV devem ser considerados, uma vez que reduz os marcadores inflamatórios sistêmicos Hemkens; Bucher (2014 e Phillips et al. (2008).

O uso da TARV na UTI é complexo e potencialmente deletério, no entanto pode estar associado a benefícios na sobrevivência, o que poderia justificar seu uso. Estudos avaliando a efetividade (a curto e longo prazo) do TARV em pacientes críticos ainda são escassos. Estudos que ampliem o conhecimento dos riscos/benefícios a que os pacientes com HIV/AIDS criticamente enfermos estão expostos, podem contribuir para o desenvolvimento de uma gestão estratégica otimizada do tratamento e melhoria da assistência prestada nestes pacientes.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar o uso de antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS internados no CTI do INI no período de 2010 a 2014 e seu impacto na mortalidade em 1, 2 e 5 anos.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Descrever o perfil da população assim como a utilização dos antirretrovirais no período estudado;
- Avaliar os fatores relacionados aos desfechos de longo prazo (mortalidade e reinternações) e sua associação com a utilização de antirretrovirais.
- Descrever as alterações dos esquemas antirretrovirais prescritos e suas possíveis causas.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Desenho do estudo**

Estudo retrospectivo avaliando pacientes com HIV/AIDS admitidos no centro de terapia intensiva (CTI) do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) com seguimento de 1 ano após alta hospitalar.

#### **3.2 População de estudo**

Foram incluídos todos os pacientes com HIV/AIDS, de ambos os sexos, adultos (18 anos ou mais), internados no CTI do INI no período de 2010 a 2014 que obtiveram alta hospitalar. Neste segmento, foi considerada somente a primeira internação hospitalar no período estudado.

Foram excluídos os pacientes com tempo de internação inferior a 48 horas, participantes de ensaios clínicos em uso fármaco em fase investigacional assim como pacientes em que havia erro na identificação no banco utilizado ou com registro incompleto no atendimento durante a internação no CTI.

#### **3.3 Coleta de dados clínicos e laboratoriais**

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INI sob nº CAAE 60079316.2.0000.5262.

A triagem inicial foi realizada através do banco de dados do CTI-INI, sendo identificados os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão no estudo. Os dados foram coletados dos prontuários destes pacientes, registrando-se os dados demográficos, história clínica pregressa, evolução médica (CTI e enfermagem) até alta hospitalar, prescrições hospitalares e exames laboratoriais durante a internação. Para o acompanhamento ambulatorial foi consultado o sistema interno hospitalar do INI, avaliando as consultas e evoluções médicas no período de 1 ano pós alta hospitalar, exames laboratoriais e dispensações da farmácia no período. Os dados foram inseridos na base de dados RedCap para posterior análise.

As variáveis coletadas foram sexo, idade, raça, escolaridade, tempo de diagnóstico de HIV (diferença entre as datas de internação e data de diagnóstico HIV), tempo de internação CTI, tempo de internação hospitalar e razão de admissão. As seguintes variáveis referentes a gravidade e comorbidades foram coletados do banco de dados do CTI-INI : SAPS 3 (*Simplified Acute Physiologic Score*) que é um score

prognóstico a partir do qual são estimadas a probabilidade de óbito hospitalar para os pacientes Moreno et al. (2005), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) que avalia a extensão e a gravidade da disfunção dos órgãos através de uma série de escores de disfunção de órgãos Vincent et al. (1996), índice de Charlson que é um método que classifica o paciente, atribuindo um risco de morte, baseado em condições clínicas pré-determinadas, que são identificadas como diagnóstico secundário Charlson et al. (1987) e valores de CD4 e carga viral (CV) na admissão. Para a variável uso de TARV foram coletadas informações referentes ao uso prévio e esquemas prescritos. Para a avaliação dos desfechos foram coletadas informações referentes a valores de CD4 e CV 1 ano após a alta, assim como óbito e reinternações neste período com os respectivos tempos da alta até estes desfechos. Para a variável troca de TARV, foram coletadas informações bem como os motivos e local da troca (CTI, enfermaria e ambulatório) através dos prontuários, verificando o relato do profissional médico na evolução do paciente, tanto no seguimento hospitalar como no ambulatorial.

O desfecho primário foi a mortalidade em até 5 anos após alta do CTI. Para avaliação foram considerados os principais fatores prognósticos que poderiam estar relacionados nesta população, relacionadas ao HIV e ao tratamento antirretroviral,

Para fins de análise e no intuito de refletir a situação clínica do paciente no momento da admissão foram considerados apenas os valores de CD4 e CV obtidos no período de 3 meses antes da internação no CTI até 1 semana da mesma. Na avaliação destas mesmas variáveis no período pós-alta foram considerados os valores de CD4 e CV obtidos no período de 3 meses antes ou após 1 ano da internação estudada.

Os desfechos secundários de interesse foram a troca do esquema de TARV e reinternações no período pós-alta hospitalar (considerando-se a primeira reinternação após a alta hospitalar). As variáveis analisadas bem como suas categorias e fontes de coletas estão descritas no Quadro 1.

**Quadro 1. Lista de variáveis, categorias e fontes de informação utilizadas no estudo**

<b>Variáveis</b>	<b>Categorias</b>	<b>Fonte</b>
Sexo	Masculino Feminino	Prontuário médico
Raça	Branca Parda Negra	Banco de dados - Coorte HIV INI
Escolaridade	Até 9 anos de estudo Acima de 9 anos de estudo	Banco de dados - Coorte HIV INI
Razão de Admissão	Infecção/Sepse Neurológico Respiratório (exceto sepse/infecção) Cardiovascular Endócrino/Metabólico Gastrintestinal Renal Hematológico Doenças alérgicas, auto-imunes e colagenoses	Banco de dados - CTI INI
Tempo de diagnóstico HIV	≤ 30 dias >30dias a 1 ano > 1 ano	Prontuário médico
CD4	<200 200 – 499 ≥ 500	Banco de dados - Coorte HIV INI
Carga viral	<50 50 – 999 1000 – 100.000 >100.000	Banco de dados - Coorte HIV INI
Uso prévio de TARV	Em uso de TARV Uso prévio com abandono de tratamento Virgem de tratamento	Prontuário médico
Uso TARV no CTI	Uso TARV durante a internação Início de TARV durante a internação Sem uso de TARV durante a internação	Prontuário médico
Local de troca de esquema ARV	CTI Enfermaria Ambulatório	Prontuário médico
Motivo de troca do esquema ARV	Suspeita de RAM Critério médico médico não especificado Falha terapêutica Problemas com o fornecimento Ambulatório externo (sem informação) Gestação Início tratamento para tuberculose Ensaio clínico	Prontuário médico
Reinternação hospitalar	≤ 3 meses >3 meses	Prontuário médico
Mortalidade	≤ 3 meses >3 meses	Prontuário médico
Idade	—	Banco de dados

SAPS 3	—	Banco de dados
Ventilação mecânica	—	Banco de dados
Índice de Charlson	—	Banco de dados
SOFA	—	Banco de dados
Tempo de permanência CTI	—	Banco de dados
Tempo de permanência Hospitalar	—	Banco de dados

### 3.4 Análise estatística

A seleção de pacientes foi dada a partir da série histórica do CTI-INI, com base em amostra de conveniência, englobando todos os pacientes com HIV/AIDS admitidos no período estudado (2010-2014) que atendessem os critérios de inclusão e exclusão.

As informações foram coletadas em formulário pré-testado e os dados inseridos na base de dados RedCap gerando planilha eletrônica para posterior análise estatística.

Foram realizadas análises descritivas avaliando as características dos pacientes. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências e porcentagens e as variáveis contínuas como mediana e mínimo/máximo cujas diferenças entre os grupos foram avaliadas por teste t de Student e Mann Whitney quando aplicável.

As características dos pacientes foram comparadas entre os grupos, avaliando o uso ou não de TARV durante a internação no CTI, mortalidade e reinternações utilizando os testes Qui-Quadrado e teste exato de Fischer, visando verificar as associações entre as variáveis.

As reações adversas a medicamentos (RAM) registradas nas trocas de TARV foram classificadas segundo a probabilidade de serem associadas aos uso de antiretrovirais (causalidade) pela escala de Naranjo, que é um algoritmo composto por perguntas do tipo sim e não, e busca a relação causal entre a reação adversa e o fármaco, através de somatório e permite classificar as RAMs em quatro categorias: definida, provável, possível, duvidosa Naranjo et al. (1981), e segundo o sistema órgão afetado pela metodologia da OMS (WHO-ART, 2016) e apresentadas como frequências de acordo com as categorias obtidas na análise de causalidade (definido/provável/possível/duvidoso).

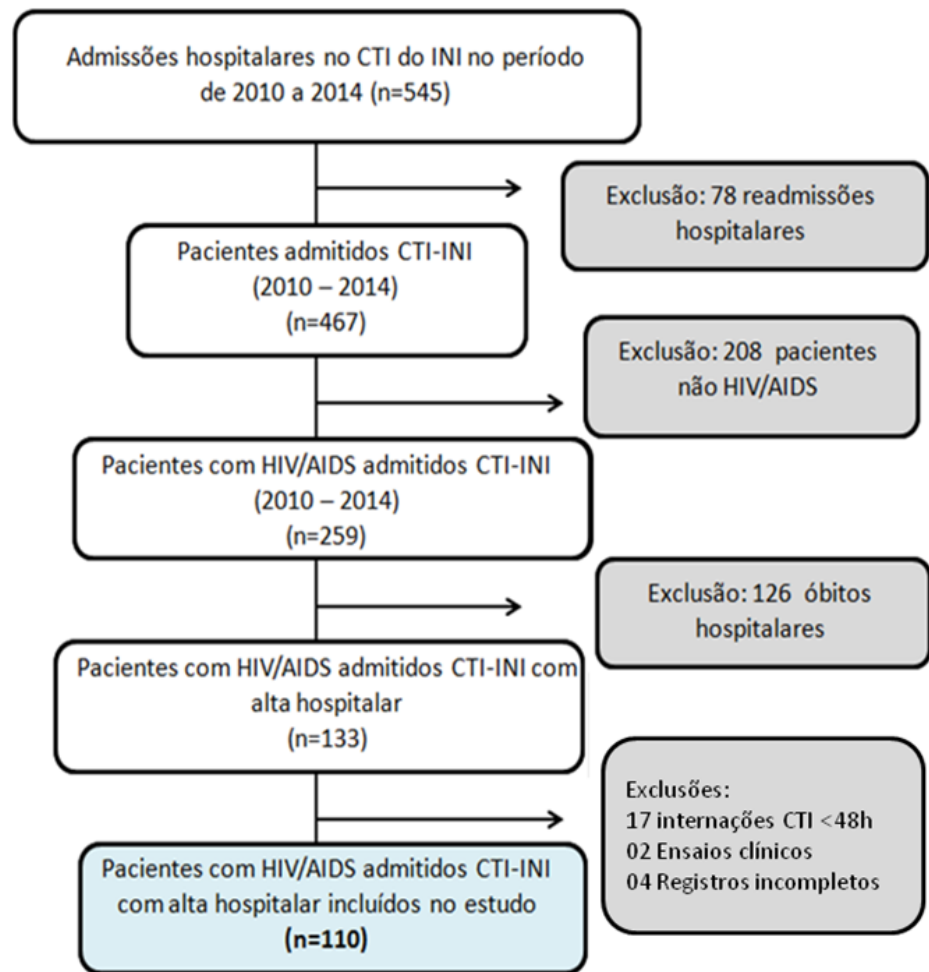
Uma análise de sobrevivência foi realizada para avaliar o tempo decorrido entre a alta do CTI e a ocorrência do óbito até 31/12/2016 (término do estudo) ou a data do último atendimento no INI (censura). O método de Kaplan-Méier foi utilizado para avaliar o tempo de sobrevivência dos pacientes e descrever os fatores relacionados com o principal desfecho do estudo, usando na comparação o teste de log-rank. O modelo de Cox foi usado para analisar e interpretar o efeito dos principais fatores na

ocorrência do óbito, sendo a significância testada por Wald. Um modelo multivariado foi ajustado para avaliar a importância relativa de cada fator na ocorrência do desfecho, usando a razão de verossimilhança na sua seleção.

Na avaliação dos testes estatísticos e nos modelos ajustados foi considerado o nível de significância 5%.

#### **4 RESULTADOS**

Excluindo-se as readmissões, foram verificadas 467 admissões hospitalares no CTI do INI (2010-2014) sendo 55,5% de pacientes com diagnóstico de HIV/AIDS. Destes pacientes, 48,7% vieram a óbito durante a internação hospitalar. Foram excluídos 23 pacientes, a maioria por internações no CTI por um período inferior a 48h, sendo incluídos 110 pacientes no estudo (Figura 4). Dos pacientes incluídos, verificaram-se quatro pacientes com perda de seguimento no período de um ano, destes somente para um foi evidenciada reinternação antes da perda.



**Figura 4. Fluxograma de inclusão de pacientes HIV/Aids no CTI, INI, 2010-2014.**

Para os 110 pacientes incluídos no estudo a mediana da idade foi de 39 anos, com predomínio do sexo masculino (60,9%). A raça predominante foi a branca (40,0%) e maioria dos pacientes possuía até 9 anos de estudo (66,4%). A principal razão de admissão em CTI foi Infecção/sepse (52,7%), e o tempo de permanência na CTI variou de 2 a 74 dias, com mediana de 8 dias. Valores de CD4 <200 e carga viral >1000 foram observados em 61,8% e 29,2% respectivamente, refletindo o grau de imunossupressão e baixo controle da doença, tendo a infecção/sepse como principal razão de admissão hospitalar (52,7%)(Tabela 1).

A maioria dos pacientes apresentou tempo de diagnóstico HIV maior que 1 ano (66,4%) e 32,7% dos pacientes admitidos eram virgens de tratamento. O uso de TARV durante o período de internação em CTI foi verificado em 63,6% dos pacientes; 34,6% iniciaram ou reiniciaram TARV durante a internação na enfermaria e somente dois pacientes obtiveram alta hospitalar sem prescrição de TARV. A mortalidade até um ano após alta hospitalar foi de 19,1% (Tabela 1).



**Tabela 1. Características gerais dos pacientes com HIV/AIDS internados no CTI do INI no período de 2010 a 2014 que obtiveram alta hospitalar (N=110)**

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Categorias</b>		
<b>Sexo masculino</b>	67	60,9
<b>Idade (mediana, min-max)</b>	39	(19 - 68)
<b>Raça</b>		
Branca	44	40,0
Parda	36	32,7
Negra	28	25,5
Ignorado	2	1,8
<b>Escolaridade</b>		
Até 9 anos	73	66,4
> 9 anos	32	29,1
Ignorado	5	4,5
<b>Razão de admissão</b>		
Infecção/Sepse	58	52,7
Neurológico	18	16,3
Respiratório (exceto sepse/infecção)	16	14,5
Cardiovascular	10	9,1
Endócrino/Metabólico	2	1,8
Gastrintestinal	2	1,8
Renal	2	1,8
Hematológico	1	0,9
Doenças alérgicas, auto-imunes e colagenoses	1	0,9
<b>Uso de Ventilação Mecânica</b>	47	42,7
<b>SAPS 3 (mediana, min-max)</b>	55	(33 - 89)
<b>Índice de Charlson (mediana, min-max)</b>	6	(6 - 12)
<b>SOFA (mediana, min-max)</b>	4	(0 - 15)
<b>Tempo de permanência CTI (mediana, min-max)</b>	8	(2 - 74)
<b>Tempo de permanência Hospitalar (mediana, min-max)</b>	28	(2 - 208)
<b>Tempo de diagnóstico HIV</b>		
≤30 dias	22	20
>30 dias - 1 ano	15	13,6
> 1 ano	73	66,4
<b>CD4 internação<sup>a</sup></b>		
<200	42	61,8
200 - 499	17	25,0
≥ 500	9	13,2

<b>Carga Viral internação<sup>a</sup></b>		
<50	15	23,1
50 - 999	11	16,9
1000 - 100.000	20	30,8
>100.000	19	29,2
<b>Uso prévio de TARV</b>	73	66,4
Em uso de TARV	54	49,1
Uso prévio com abandono de tratamento	20	18,2
Sem uso prévio de TARV	36	32,7
<b>Uso de TARV no CTI</b>	70	63,6
Uso de TARV durante a internação	48	43,6
Início de TARV durante a internação	22	20
Sem uso de TARV durante a internação	40	36,4
<b>Troca do esquema antirretroviral no período</b>	30	27,3
<b>Reinternação até 1 ano pós alta</b>	38	34,6
<b>Mortalidade até 1 ano pós alta</b>	21	19,1

a - Considerando apenas os pacientes com valores de CD4 e CV válidos no período (resultados referentes a 3 meses antes da internação até 07 dias da admissão no CTI).

Considerando os pacientes que fizeram uso de TARV no CTI, foram registrados 21 diferentes esquemas antirretrovirais utilizados. Os esquemas mais utilizados envolveram 2 fármacos ITRN + 1 IP (45,7%), seguido de 2 fármacos ITRN + 1 ITRNN (35,3%) (Tabela 2). Os esquemas mais prescritos foram os seguintes : Tenofovir(TDF)+ Lamivudina (3TC)+ Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) e Tenofovir(TDF)+ Lamivudina (3TC)+ Efavirenz (EFV), administrados em 18,8% e 15,9% dos pacientes respectivamente.

**Tabela 2. Esquemas antirretrovirais utilizados durante a internação no CTI em pacientes com HIV/AIDS admitidos no INI durante o período de 2010 a 2014 (N=68)**

<b>Esquema</b>	<b>n (%)</b>
2 ITRN + IP	32 (45,7)
2 ITRN + ITRNN	24 (35,3)
IP	5 (7,1)
2 ITRN + IP + RAL	3 (4,4)
2 ITRN + RAL	1 (1,5)
3 ITRN + IP	1 (1,5)
ITRN + IP + RAL	1 (1,5)
ITRN + IP	1 (1,5)

ITRN - Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos

ITRNN - Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos

IP - Inibidores de Protease

RAL – Raltegravir

Dentre os 70 pacientes que utilizaram TARV no CTI, foi observada a troca do esquema prescrito em 23 pacientes (32,9%) , sendo a maioria ainda durante a internação avaliada. Destes pacientes, 10 trocas foram no período de hospitalização em enfermaria (46,4%). O principal motivo de troca foi “a critério médico não especificado” (50,0%), seguido de “suspeita de reação adversa a medicamento” (35,7%).

Considerando todos os 110 pacientes, avaliando-se também aqueles que iniciaram ou reiniciaram TARV no período de enfermaria ou ambulatorial, observou-se a troca do esquema prescrito em 30 pacientes (27,3%) dos pacientes, sendo a maioria após a alta, durante o acompanhamento ambulatorial (50,0%). Para estes pacientes, o principal motivo de troca foi “suspeita de reação adversa a medicamento” (44,1%) (Tabela 3).

**Tabela 3. Trocas de esquemas antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS internados INI durante o período de 2010 a 2014 (N=34)\***

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Local da troca do esquema ARV (n, %)</b>		
CTI	4	11,8
Enfermaria	13	38,2
Ambulatório	17	50,0
<b>Motivo da troca do esquema ARV (n, %)</b>		
Suspeita de RAM	15	44,1
Critério Médico	12	35,3
Falha terapêutica	2	5,9
Problemas com o fornecimento	1	2,9
Ambulatório externo (sem informação)	1	2,9
Gestação	1	2,9
Início tratamento para tuberculose	1	2,9
Ensaio Clínico	1	2,9

\* 30 pacientes realizaram troca do esquema TARV no período, entretanto 2 pacientes realizaram troca em dois momentos e 1 paciente realizou troca em 3 momentos durante o período estudado, totalizando 34 trocas.

Foram registradas 19 reações adversas que foram motivo de troca de esquema TARV em 15 pacientes. As trocas ocorreram com maior frequência na enfermaria. Os sistemas órgão mais afetados foram “Células sanguíneas vermelhas” e “Pele e distúrbios afins”. A RAM mais observada foi a anemia (31,6%) sendo o fármaco mais envolvido em

RAM a zidovudina. A maioria das RAM foi classificada como de causalidade possível (74%) segundo a escala de Naranjo. (Tabela 4).

**Tabela 4. Reações Adversas a medicamentos (RAM) que foram motivo de troca de esquema antirretroviral (N=19)**

Classificação Sistema Órgão	RAM	n	Farmácos envolvidos	Local de identificação	Causalidade
				CTI (1)	
Células sanguíneas vermelhas	Anemia	6	Zidovudina	Enfermaria (4) Ambulatório (1)	Provável (2) Possível (4)
Pele e distúrbios afins	Rash	5	Efavirenz (4) Estavudina (1)	Enfermaria (3) Ambulatório (2)	Possível
Sistema gastro-intestinal	Pancreatite	2	Estavudina Tenofovir	Enfermaria	Possível
	Diarréia	2	Lopinavir/Ritonavir	Ambulatório	Possível Provável
Metabolismo e da nutrição	Dislipidemia	1	Lopinavir/Ritonavir	Ambulatório	Provável
Sistema urinário	Nefropatia	1	Tenofovir	Enfermaria	Possível
Sistema nervoso central e periférico	Delírio	1	Efavirenz	Enfermaria	Provável
	Neuropatia Periférica	1	Didanosina		Possível

Verificando-se os resultados segundo o uso de TARV durante a internação no CTI, observa-se que os pacientes que utilizaram TARV possuíam maior mediana de idade (43,5 anos) e tempo de diagnóstico superior (mediana de 84 meses) quando comparados aos que não fizeram uso em CTI ( $p < 0,01$ ). Observou-se que o uso de TARV no CTI foi mais frequente entre aqueles com diagnóstico superior a 1 ano, enquanto que para os pacientes recém-diagnosticados ( $\leq 30$  dias) prevaleceu a opção pela não prescrição de TARV em CTI ( $p < 0,05$ ) (Tabela 5).

Em relação ao uso de TARV no CTI, observou-se também que o uso de TARV antes da internação também corroborou para a decisão pela manutenção ou reinício de TARV durante a internação no CTI. Dentre os 70 pacientes cujo TARV foi prescrito no

CTI, 78,6% fizeram uso prévio de TARV antes da internação comparados a 45% do grupo que não utilizou TARV no CTI ( $p < 0,01$ ).

Dentre os 36 pacientes virgens de tratamento, 15 iniciaram TARV em CTI. Não foram observadas diferenças significativas entre os valores de CD4 e CV na internação tanto para o grupo que iniciou como para aqueles que não iniciaram TARV no CTI. Para o grupo que iniciou TARV em CTI, foram observados valores medianos de CD4 e CV de 30 e 34.559  $\text{cels/mm}^3$  respectivamente, enquanto que para o grupo que não iniciou TARV em CTI os valores medianos de CD4 e CV foram de 44 e 265.541  $\text{cels/mm}^3$ .

Dos pacientes que iniciaram TARV no CTI, 6 realizaram troca do esquema inicial ainda durante a internação, sendo que 3 trocaram ainda no CTI e 3 na enfermaria. Destas trocas, 3 foram motivadas por RAM.

Quanto a ocorrência de óbito e reinternação um ano após a alta (Tabela 6), observou-se similaridade entre os dois grupos (uso e não uso de TARV em CTI). Em ambos os grupos a maioria dos pacientes (52,8% e 40% respectivamente) conseguiu obter melhora do *status* virológico no período de 1 ano, atingindo CD4 entre 200 a 499  $\text{cels/mm}^3$  e CV menor que 50  $\text{cels/mm}^3$ .

Dentre os pacientes virgens de tratamento também observou resultados similares comparando pacientes que iniciaram e não iniciaram TARV em CTI. Ambos os grupos atingiram valores medianos de 354  $\text{cels/mm}^3$  e 49  $\text{cels/mm}^3$  para CD4 e CV respectivamente. Desta população, somente 2 pacientes não atingiram CV menor que 50  $\text{cels/mm}$  no período de 1 ano, um paciente de cada grupo.

O percentual de reinternação nesta população foi de 34,5%. Dentre os pacientes que reinternaram, verificou-se maior frequência da mesma em até 3 meses após a alta hospitalar para ambos os grupos, com uso e sem uso de TARV no CTI (81,8% e 62,5% respectivamente) ( $p < 0,001$ ). O percentual de mortalidade foi também similar entre os grupos com uso ou sem uso de TARV (20,0% e 17,5% respectivamente). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para essas variáveis.

Tabela 5. Características dos pacientes com HIV/AIDS DURANTE A INTERNAÇÃO no CTI do INI durante o período de 2010 a 2014 segundo a utilização de antirretroviral (N=110)

Características	Uso TARV CTI (n=70)		Sem Uso TARV CTI (n=40)		p valor
	n	%	n	%	
<b>Sexo masculino</b>	44	62,9	23	57,5	0,5797
<b>Idade (mediana, min - max)</b>	43,5	(23 - 68)	35,5	(19 - 54)	<b>0,0002</b>
<b>Raça</b>					
Branca	30	42,9	14	35,0	0,3439
Parda	25	35,7	11	27,5	
Negra	14	20,0	14	35,0	
Ignorado	0	0,0	1	2,5	
<b>Escolaridade</b>					
Até 9 anos	46	65,7	27	67,5	0,4508
> 9 anos	22	31,4	10	25,0	
Ignorado	2	2,9	3	7,5	
<b>Tempo de diagnóstico HIV (meses; mediana, min-max)</b>	84	(0 - 326)	27,5	(0 - 212)	<b>0,0037</b>
<b>Tempo de diagnóstico HIV (anos)</b>					
≤30 dias	8	11,4	14	35,0	<b>0,0116</b>
>30 dias - 1 ano	11	15,7	4	10,0	
> 1 ano	51	72,9	22	55,0	
<b>SAPS 3 (mediana, min-max)</b>	54	(33 - 89)	58,5	(39 - 83)	0,2083
<b>Índice de Charlson (mediana, min-max)</b>	6	(4 - 12)	6	(6 - 9)	0,2142
<b>SOFA (mediana, min-max)</b>	3	(0 - 15)	4	(0 - 15)	0,2978
<b>Tempo de permanência CTI (dias, mediana)</b>	8	(2 - 74)	6	(2 - 59)	0,0455

<b>Tempo de permanência Hospitalar (dias, mediana)</b>	29,5	(4 - 208)	24,5	(2 - 127)	0,0923
<b>Uso prévio de TARV</b>	55	78,6	18	45,0	<b>0,0003</b>
<b>Uso de Ventilação Mecânica</b>	30	42,9	17	42,5	0,9706
<b>Uso de Vasopressor</b>	23	32,9	15	37,5	0,6221
<b>CD4 internação<sup>a</sup></b>	92,5	(2 - 2160)	35,5	(4 - 837)	0,2741
<200	26	56,5	16	72,7	
200 - 499	14	30,4	3	13,6	0,3141
≥ 500	6	13,0	3	13,6	
<b>Carga Viral internação<sup>a</sup></b>	999	(0 - 2.458.963)	55.808	(39 - 1.334.807)	0,4133
<50	14	31,8	1	5,3	
50 - 999	9	20,5	2	10,5	
1000 - 100.000	11	25,0	9	47,4	0,0916
> 100.000	10	22,7	9	47,4	

a - Considerando apenas os pacientes com valores de CD4 e CV válidos no período (resultados referentes a 3 meses antes da internação até 07 dias da admissão no CTI).

Tabela 6. Características dos pacientes com HIV/AIDS internados no CTI do INI durante o período de 2010 a 2014 UM ANO PÓS-ALTA segundo a utilização de antirretroviral (N=110)

Características	Uso TARV CTI (n=70)		Sem Uso TARV CTI (n=40)		p valor
	n	%	n	%	
<b>CD41 ano (Pós Alta)<sup>a</sup></b>	347	(3 - 1087)	390	(5 - 1069)	0,2632
<200	8	22,2	5	25,0	
200 - 499	19	52,8	8	40,0	0,6434
≥ 500	9	25,0	7	35,0	
<b>Carga Viral 1 ano (Pós Alta)<sup>a</sup></b>	49	(0 - 268.172)	49	(39 - 998.605)	0,2003
<50	23	63,9	16	76,2	
50 - 999	4	11,1	1	4,8	
1000 - 100.000	7	19,4	3	14,3	0,7167
> 100.000	2	5,6	1	4,8	
<b>Reinternação hospitalar até 1 ano da alta</b>	22	31,4	16	40,0	0,6609
≤ 3 meses	18	81,8	10	62,5	
> 3 meses	4	18,2	6	37,5	<b>0,0000</b>
<b>Mortalidade até 1 ano da alta</b>	14	20,0	7	17,5	0,8151
≤ 3 meses	9	64,3	3	42,9	
> 3 meses	5	35,7	4	57,1	0,7447

a - Considerando apenas os pacientes com valores de CD4 e CV válidos no período (resultados referentes a 3 meses antes ou depois do período de 1 ano após alta do CTI).



A avaliação da reinternação também foi realizada estratificando a população estudada segundo a ocorrência ou não de reinternação (Tabela 7). Dentre os 110 pacientes estudados, verificou-se 38 reinternações (34,5%). Observou-se similaridade nos resultados para ambos os grupos, com predomínio do sexo masculino, mediana de idade de 38 e 39 anos respectivamente, maioria da população de raça/cor branca e maior frequência de escolaridade de até 9 anos de estudo.

Dentre 69 os pacientes que não reinternaram, 77,3% atingiram CV menor que 50 céls/mm<sup>3</sup> um ano após a alta. Dos pacientes que reinternaram observou-se que os mesmos possuíam maior tempo de diagnóstico ( $p < 0,05$ ) e valores de CD4 e CV um ano após alta, compatíveis com ausência de controle virológico ( $p < 0,04$  e  $p < 0,01$  respectivamente). Verificou-se também, dentre os pacientes que reinternaram, maior frequência de mortalidade atingindo 42,1% desta população ( $p < 0,01$ ).

Avaliando o acompanhamento dos pacientes por um ano após a sua alta, observou-se a ocorrência de 21 óbitos. Dentre o grupo dos não sobreviventes, 81% eram do sexo masculino ( $p < 0,05$ ), com pontuação de SAPS 3 mais elevada ( $p < 0,01$ ) e maior tempo de internação hospitalar (36 dias contra 25 dias dentre os sobreviventes) ( $p < 0,05$ ). Referente a raça, foi observada maior frequência da classificação branca entre os sobreviventes, enquanto que dentre os não sobreviventes foi observada maior frequência da classificação parda, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa. A faixa etária foi similar entre os dois grupos, em torno de 40 anos, assim como o nível de escolaridade (até 9 anos de estudo).

Dos 21 óbitos observados, 16 ocorreram durante uma internação no INI ou em outra unidade hospitalar. A maioria dos óbitos (42,9%) tiveram o choque séptico como pelo menos uma das causas de óbito. Comparando as reinternações ocorridas até um ano após a alta, observamos alta frequência entre o grupo de não sobreviventes (76,2%) quando comparados ao grupo de sobreviventes (24,7%) ( $p < 0,01$ ). Para ambos os grupos observou-se maior frequência de reinternação em até 3 meses após a alta. Entretanto, essa frequência foi maior entre o grupo não sobrevivente (93,8%) quando comparado aos sobreviventes (61,9%) ( $p < 0,05$ ) (Tabela 8).

Tabela 7. Características dos pacientes com HIV/AIDS internados no CTI do INI no período de 2010 a 2014 segundo a REINTERNAÇÃO no período após 1 ano da alta hospitalar (n=107)<sup>a</sup>

Características	Com Reinternação (n=38)		Sem Reinternação (n=69)		p valor
	n	%	n	%	
<b>Sexo masculino</b>	22	57,9	44	63,8	0,5498
<b>Idade (mediana, min - max)</b>	38	(19 - 64)	39	(19 - 68)	0,2363
<b>Raça</b>					
Branca	14	36,8	29	42,0	0,8280
Parda	13	34,2	22	31,9	
Negra	11	28,9	16	23,2	
Ignorado	0	0,0	2	2,9	
<b>Escolaridade</b>					
Até 9 anos	27	71,1	46	66,7	0,3385
> 9 anos	8	21,1	21	30,4	
Ignorado	3	7,9	2	2,9	
<b>Tempo de diagnóstico HIV (meses; mediana, min-max)</b>	92	(0 - 318)	51	(0 - 327)	<b>0,0200</b>
<b>Tempo de diagnóstico HIV</b>					
≤30 dias	5	13,2	16	23,2	0,4136
>30 dias - 1 ano	5	13,2	10	14,5	
> 1 ano	28	73,7	43	62,3	
<b>SAPS 3 (mediana, min-max)</b>	57,5	(39 - 89)	55	(33 - 88)	0,1865
<b>Índice de Charlson (mediana, min-max)</b>	6	(6 - 10)	6	(4 - 12)	0,2915
<b>SOFA (mediana, min-max)</b>	4	4 (0 - 13)	3	(0 - 15)	0,3517
<b>Tempo de permanência CTI (dias, mediana)</b>	7	(2 - 29)	8	(2 - 74)	0,0571
<b>Tempo de permanência Hospitalar (dias, mediana)</b>	25	(2 - 208)	30	(6 - 116)	0,3314
<b>Uso prévio de TARV</b>	28	73,7	44	63,8	0,2954
<b>Uso de Ventilação Mecânica</b>	17	44,7	28	40,6	0,6767

<b>CD4 internação<sup>b</sup></b>	66	(4 - 837)	86	(2 - 2.160)	0,2574
<200	16	66,7	25	61,0	
200 - 499	5	20,8	10	24,4	0,9000
≥ 500	3	12,5	6	14,6	
<b>Carga Viral internação<sup>b</sup></b>	10.992	(49 - 500.002)	8.489	(0 - 2.458.963)	0,1544
<50	1	4,5	14	35,0	
50 - 999	5	22,7	5	12,5	<b>0,0217</b>
1000 - 100.000	10	45,5	8	20,0	
> 100.000	6	27,3	13	32,5	
<b>CD4 1 ano pós alta<sup>c</sup></b>	203	(5 - 1.069)	395	(3 - 1087)	0,0879
<200	7	50,0	7	16,3	
200 - 499	4	28,6	23	53,5	<b>0,0377</b>
≥ 500	3	21,4	13	30,2	
<b>Carga Viral 1 ano pós alta<sup>c</sup></b>	7.417	(39 - 998.605)	49	(0 - 268.172)	<b>0,0121</b>
<50	5	35,7	34	77,3	
50 - 999	1	7,1	4	9,1	<b>0,0104</b>
1000 - 100.000	6	42,9	5	11,4	
> 100.000	2	14,3	1	2,3	
<b>Uso TARV CTI</b>	22	57,9	46	66,7	0,3234
<b>Troca de TARV</b>	6	15,8	24	34,8	0,3626
<b>Reação Adversa a TARV</b>	3	7,9	12	17,4	0,1755
<b>Mortalidade 1 ano pós alta</b>	16	42,1	5	7,2	<b>0,0000</b>
≤ 3 meses	10	62,5	2	40,0	
> 3 meses	6	37,5	3	60,0	0,4721

a - Quatro pacientes com perda de seguimento no período, destes somente para um foi evidenciada reinternação antes da perda.

b - Considerando apenas os pacientes com valores de CD4 e CV válidos no período (resultados referentes a 3 meses antes da internação até 07 dias da admissão no CTI).

c - Considerando apenas os pacientes com valores de CD4 e CV válidos no período (resultados referentes a 3 meses antes ou depois do período de 1 ano após alta do CTI).

Tabela 8. Características dos pacientes com HIV/AIDS internados no CTI do INI no período de 2010 a 2014 segundo a avaliação de **MORTALIDADE** após 1 ano da alta hospitalar (n=106)<sup>a</sup>

Características	Sobreviventes (n=85)		Não Sobreviventes (n=21)		p valor
	n	%	n	%	
<b>Sexo masculino</b>	49	57,6	17	81,0	0,0485
<b>Idade (mediana, min - max)</b>	38	(19 - 68)	40	(24 - 4)	0,1779
<b>Raça</b>					
Branca	37	43,5	6	28,6	0,3530
Parda	26	30,6	8	38,1	
Negra	21	24,7	6	28,6	
Ignorado	1	1,2	1	4,8	
<b>Escolaridade</b>					
0 - 9 anos	59	69,4	14	66,7	0,9512
> 9 anos	23	27,1	7	33,3	
Ignorado	3	3,5	0	0,0	
<b>Tempo de diagnóstico HIV (meses; mediana, min-max)</b>	56,8	(0 - 326)	77	(0 - 318)	0,1955
<b>Tempo de diagnóstico HIV</b>					
≤30 dias	19	22,4	2	9,5	0,2099
>30 dias - 1 ano	10	11,8	5	23,8	
> 1 ano	56	65,9	14	66,7	
<b>SAPS 3 (mediana, min-max)</b>	54	(33 - 88)	63	63 (42 - 89)	0,0026
<b>Índice de Charlson (mediana, min-max)</b>	6	(4 - 9)	6	6 (6 - 12)	0,0038
<b>SOFA (mediana, min-max)</b>	3	(0 - 15)	5	5 (0 - 13)	0,2324
<b>Tempo de permanência CTI (dias, mediana)</b>	8	(2 - 74)	5	(2 - 54)	0,3591
<b>Tempo de permanência Hospitalar (dias, mediana)</b>	25	(6 - 158)	36	(2 - 208)	0,0489

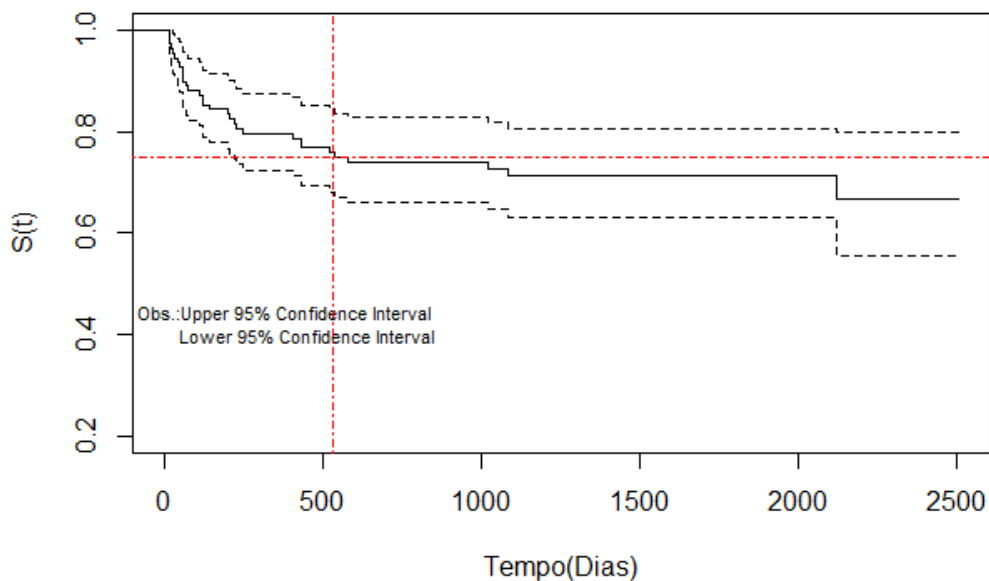
<b>Uso prévio de TARV</b>	55	64,7	17	81,0	0,1533
<b>Uso de Ventilação Mecânica</b>	38	44,7	6	28,6	0,1790
<b>CD4 internação (cels/mm<sup>3</sup>; min-max)<sup>b</sup></b>	195	(2 - 1.210)	71	(11 - 2.160)	0,1564
<200	34	63,0	7	70,0	
200 - 499	13	24,1	2	20,0	0,9111
≥ 500	7	13,0	1	10,0	
<b>Carga Viral internação<sup>b</sup></b>	10719	(0 - 2.485.963)	567	(39 - 499.962)	0,2785
<50	12	23,1	3	33,3	
50 - 999	8	15,4	1	11,1	0,8103
1000 - 100.000	16	30,8	1	11,1	
> 100.000	16	30,8	4	44,4	
<b>Uso TARV CTI</b>	54	63,5	14	66,7	0,7881
<b>Troca de TARV no período</b>	26	27,1	4	19,1	0,2931
<b>Reação Adversa a TARV no período</b>	13	15,3	2	9,5	0,4974
<b>Reinternação hospitalar até 1 ano da alta</b>	21	24,7	16	76,2	<0,01
≤ 3 meses	13	61,9	15	93,8	0,0250
> 3 meses	8	38,2	1	6,2	

a - Quatro pacientes com perda de seguimento no período.

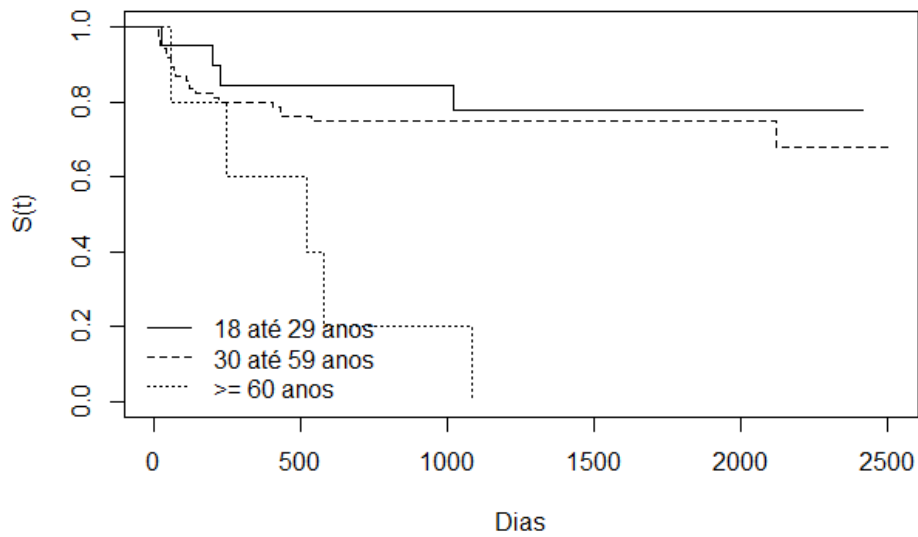
b - Considerando apenas os pacientes com valores de CD4 e CV válidos no período (resultados referentes a 3 meses antes da internação até 07 dias da admissão no CTI).

Avaliando-se o tempo de sobrevivência dos pacientes em 1 ano, 2 anos e 5 anos através do método de Kaplan-Méier, verificou-se que os fatores relacionados ao principal desfecho do estudo foram idade acima de 60 anos e uso prévio de TARV ( $p < 0,01$ ). Analisando-se o efeito dos principais fatores na ocorrência do óbito através do modelo de Cox verificou-se a manutenção das variáveis relacionadas a idade acima de 60 anos e uso prévio de TARV, bem como o tempo de diagnóstico HIV ( $p < 0,05$ ), SAPS 3 e Índice de Charlson ( $p < 0,01$ ) (Tabela 9).

Referente ao tempo de sobrevida, verificou-se que em pouco mais de 500 dias (537 dias) após a alta do CTI, 75% dos pacientes permaneciam vivos [IC95% 67 – 84]. Além disso, 70% dos pacientes permaneciam vivos por pouco mais de 1000 dias (Figura 5). Os pacientes com 60 anos ou mais apresentaram sobrevida significativamente menor que os demais pacientes ( $p < 0,01$ ) (Figura 6).



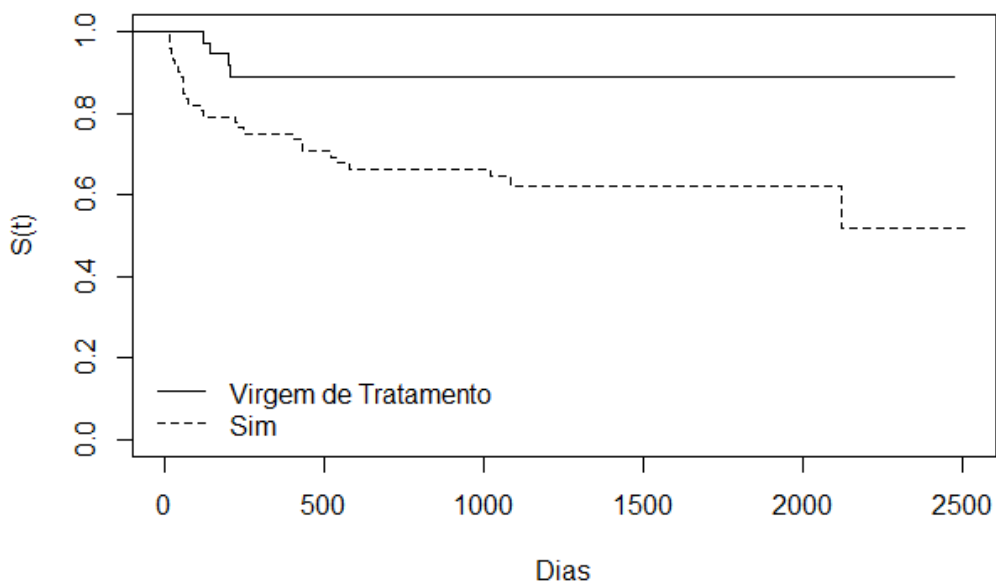
**Figura 5. Sobrevida pós-alta CTI de pacientes com HIV/AIDS admitidos no CTI do INI (2010-2014)**



**Figura 6. Sobrevida por faixa etária de pacientes com HIV/AIDS admitidos no CTI do INI (2010 -2014)**

Embora se tenha observado um tempo maior de sobrevida entre as mulheres, essa diferença não foi significativa, bem como para os tempos de diagnóstico categorizados em menos de um mês, entre um mês e um ano e mais de um ano.

As diferenças observadas entre os pacientes sem uso prévio de TARV ao ingressarem no CTI foram altamente significativas ( $p < 0,001$ ) (Figura 7). Entretanto, essa diferença não foi observada entre os pacientes que usaram e não usaram TARV no CTI. Não foi possível observar diferenças significativas entre os pacientes de raça/cor distintas, assim como para os pacientes que estudaram mais de 9 anos em relação aos que estudaram menos.



**Figura 7. Sobrevida de pacientes com HIV/AIDS admitidos no CTI do INI (2010 - 2014) de acordo com o uso prévio de TARV**

**Tabela 9. Probabilidade de sobrevida de pacientes com HIV/AIDS admitidos no CTI-INI (2010-2014) através da análise de Kaplan- Meier e Cox Univariado**

Características		Probabilidade de Sobrevivência (Kaplan-Meier)				Cox Univariado	
	Categorias	1 ano [IC95%]	2 anos [IC95%]	5 anos [IC95%]	p valor	HR [IC95%]	p valor
<b>Amostra (n=110)</b>		0,79 [0.71-0.87]	0,73 [0.65-0.82]	0,67 [0.56-0.80]	-	-	-
<b>Sexo</b>					0.157		0.1628
	Feminino	0.88 [0.79-0.98]	0.88 [0.79-0.98]	0.88 [0.79-0.98]		-	
	Masculino	0.71 [0.61-0.83]	0.69 [0.59-0.82]	0.58 [0.40-0.82]		1.74 [0.80-3.78]	
<b>Idade</b>					<b>0.00201</b>		<b>0.006066</b>
	18 até 29 anos	0.78 (0.61-0.99)	0.78 (0.61-0.99)	0.78 (0.61-0.99)		-	
	30 até 59 anos	0.78 (0.70-0.88)	0.78 (0.70-0.88)	0.68 (0.54-0.85)		1.41 [0.49-4.11]	
	>= 60 anos	0.4 [0.14-1.00]	0.4 [0.14-1.00]	0,00		6.26 [1.67-23.46]	
<b>Raça</b>					0.616		
	Branca	0.82 [0.71-0.94]	0.69 [0.56-0.85]	0.59 [0.44-0.80]			
	Parda	0.75 [0.62-0.90]	0.75 [0.62-0.90]	0.75 [0.62-0.90]			
	Negra	0.78 [0.64-0.95]	0.78 [0.64-0.95]	0.78 [0.64-0.95]			
<b>Escolaridade</b>					0.952		
	0 - 9 anos	0.79 [0.70-0.89]	0.71 [0.61-0.83]	0.65 [0.51-0.82]			
	> 9 anos	0.76 [0.62-0.93]	0.76 [0.62-0.93]	0.72 [0.57-0.91]			
<b>Tempo de diagnóstico HIV (meses; mediana, min-max)</b>		-	-	-	-	1.004 [1.00-1.01]	<b>0.02725</b>
<b>Tempo de diagnóstico HIV</b>					0.117		
	≤30 dias	0.94 [0.83-1.00]	0.94 [0.83-1.00]	0.94 [0.83-1.00]		-	0.1925
	>30 dias - 1 ano	0.71 [0.55-0.94]	0.71 [0.55-0.94]	0.71 [0.55-0.94]		5.61 [0.67-46.65]	
	> 1 ano	0.78 [0.68-0.88]	0.68 [0.58-0.70]	0.58 [0.42-0.79]		6.37 [0.86-47.16]	
<b>SAPS 3 (mediana, min-max)</b>		-	-	-	-	1.05 [1.02-1.08]	<b>0.003424</b>
<b>Índice de Charlson (mediana, min-max)</b>		-	-	-	-	1.45 [1.14-1.85]	<b>0.002646</b>



<b>SOFA (mediana, min-max)</b>		-	-	-	-	1.08 [0.99-1.18]	0.07455
<b>Tempo de permanência CTI</b>		-	-	-	-	0.99 [0.97-1.02]	0.7241
<b>Uso prévio de TARV</b>					<b>0.004</b>		<b>0.008381</b>
(Virgem de tratamento ARV)	Não	0.89 [0.79-0.99]	0.89 [0.79-0.99]	0.89 [0.79-0.99]			
	Sim	0.74 [0.64-0.85]	0.64 [0.54-0.77]	0.52 [0.38-0.78]		4.22 [1.47-12.1]	
<b>Uso de Ventilação Mecânica</b>					0.137		
	Não	0.72 [0.62-0.85]	0.65 [0.54-0.79]	0.65 [0.54-0.79]			0.1423
	Sim	0.86 [0.75-0.96]	0.80 [0.69-93]	0.68 [0.49-0.96]		0.57 [0.27-1.21]	
<b>Uso TARV CTI</b>					0.358		
	Não	0.79 [0.67-0.93]	0.76 [0.63-0.91]	0.76 [0.63-0.91]		-	
	Sim	0.77 [0.69-0.88]	0.69 [0.59-0.81]	0.60 [0.44-0.82]		1.436	0.3608
<b>Troca de TARV no período</b>							0.4823
	Não	0.76 [0.67-0.86]	0.69 [0.59-0.81]	0.67 [0.57-0.79]		-	
	Sim	0.78 [0.64-0.95]	0.59 [0.32-1.00]	0.59 [0.32-1.00]		0.74 [0.32-1.72]	
<b>Reação Adversa a TARV no período</b>					0.618		0.6187
	Não	0.77 [0.69-0.86]	0.70 [0.62-0.80]	0.65 [0.52-0.80]			
	Sim	0.74 [0.53-1,00]	0.74 [0.53-1,00]	0.74 [0.53-1,00]		0.74 [0.22-2.43]	

Dentre os modelos ajustados o que considerou o Índice de Charlson foi o que melhor estimou os dados ( $R^2=19\%$ ) e apresentou resultado significativo para um índice de gravidade. Este modelo (modelo 3) estimou um risco aumentado em 35% (1,35 [1,05-1,72]) para cada aumento de uma unidade no índice quando controlado por sexo idade e uso prévio de TARV. Ainda nesse modelo ser virgem de TARV foi um fator de proteção significativo (0,30 [0,10-0,88]). Os pacientes mais velhos tem um risco de morte significativamente maior em relação aos mais jovens apenas quando controlado por sexo e ter feito uso prévio de TARV (4,19 [1,08-16,34]) e quando controlado também pelo Índice SOFA (3,98 [1,00-15,81]). Nos quatro modelos ajustados, sexo foi considerado, mas não foi significativo, ou seja, não foi possível observar diferenças na ocorrência de óbito entre homens e mulheres.

**Tabela 10. Modelos de Cox para risco de óbito em pacientes com HIV/AIDS admitidos no CTI-INI (2010-2014)**

	<b>Modelo 1</b>	<b>Modelo 2</b>	<b>Modelo 3</b>	<b>Modelo 4</b>
<b>Sexo Masculino</b>	1,79 [0,82-3,91]	1,48 [0,64-3,42]	1,87 [0,85-4,12]	1,67 [0,71-3,89]
<b>Idade de 30 até 59 anos</b>	1,22 [0,41-3,61]	1,24 [0,42-3,65]	1,06 [0,35-3,19]	1,24 [0,42-3,66]
<b>Idade &gt;= 60 anos</b>	4,19 [1,08-16,34]	3,16 [0,76-13,09]	3,56 [0,88-14,36]	3,98 [1,00-15,81]
<b>Virgem de tto</b>	0,29 [0,10-0,86]	0,31 [0,11-0,93]	0,30 [0,10-0,88]	0,30 [0,10-0,89]
<b>SAPS3</b>	-	1,02 [0,99-1,06]	-	-
<b>Índice de Charlson</b>	-	-	1,35 [1,05-1,72]	-
<b>SOFA</b>	-	-	-	1,02 [0,93-1,12]
<b>p valor</b>	0,002383	0,002946	0,0008042	0,005093
<b>R<sup>2</sup></b>	15,2%	16,4%	18,9%	15,3%
<b>Concordância</b>	67,7%	69,2%	69,5%	67,7%

## 5 DISCUSSÃO

Neste estudo descrevemos o perfil de utilização de antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS admitidos em CTI e seu impacto nos desfechos até um ano após a alta. A população estudada, 110 pacientes com HIV/AIDS internados no CTI do INI no período de 2010 a 2014 que obtiveram alta hospitalar, foi composta predominantemente por homens, com idade mediana de 39 anos, tendo como principal causa de admissão Infecção/Sepse (52,7%). O mesmo foi observado por Japiassú et al (2010) em estudo anterior envolvendo o centro analisado. Estudos como o de Medrano et al (2014) evidenciaram que a infecção pelo HIV aumenta o risco de desenvolvimento de sepse e contribui para o aumento da mortalidade. A interação entre a infecção pelo HIV e o desenvolvimento de sepse em pacientes críticos foi estudada por Moreira et al (2015), em revisão sistemática, verificando uma prevalência de sepse em pacientes com HIV/AIDS admitidos em CTI de até 62%, representando uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes críticos. Tais resultados são semelhantes aos encontrados por nós, onde mais da metade da população estudada teve como razão de admissão Infecção/Sepse.

O uso de TARV durante a internação no CTI foi observado em quase dois terços da população estudada (63,6%). Embora ainda não seja consenso para os pacientes críticos, a prescrição precoce, bem como a manutenção do esquema antirretroviral é recomendada pelos *guidelines* nacionais e internacionais, uma vez que pode reduzir a morbidade e mortalidade restaurando a resposta imune Meybeck et al. (2012), . Entretanto, nesta coorte, não foram observadas diferenças significativas na comparação entre os grupos referente a utilização de TARV em CTI que evidenciasse benefícios frente aos desfechos estudados: reinternação e mortalidade. Além do tamanho amostral pequeno, tal resultado pode ter sido influenciado pela inclusão somente de pacientes sobreviventes, ou seja, com alta hospitalar pós admissão no CTI. Desta maneira, o benefício da utilização da TARV durante o período crítico da internação pode ter sido mascarado, apesar de excluir pacientes sem tempo necessário para observação dos efeitos da TARV.

Outro fator importante a ser considerado é a prevalência do uso de TARV anterior à internação. O uso prévio de TARV foi observado em 66,4% dos pacientes incluídos. Destes, 49,1% estavam em uso de TARV no momento da internação. Estudo realizado por Shrosbree et al (2013) avaliando os fatores de risco para a admissão de pacientes com HIV/AIDS em UTI identificaram que o uso de TARV possui um efeito altamente

benéfico e protetor referente a necessidade de cuidados intensivos por estes pacientes. Além disso, outros estudos sugerem que a introdução da TARV não só aumenta a sobrevivência de pacientes admitidos em UTI como modifica as razões de admissão em unidades intensivas, reduzindo a frequência das mesmas em função de doenças oportunistas Casalino et al. (2004 e Vincent et al. (2004). Tendo em vista que em nossa população mais da metade dos pacientes teve contato com a TARV, os efeitos do uso prévio dos antirretrovirais também pode ter influenciado os resultados, uma vez que até mesmo os pacientes sem uso de TARV no CTI podem ter se beneficiado dos efeitos protetores da utilização prévia da TARV.

Avaliando-se o perfil de utilização da TARV durante a hospitalização no CTI, observa-se que o padrão de conduta foi a manutenção/reinício do tratamento para aqueles pacientes com uso prévio da TARV. Os fatores associados à utilização de antirretroviral no CTI, segundo a análise univariada, foram maior faixa etária, maior tempo de diagnóstico da doença, maior tempo de permanência em CTI e uso prévio de TARV.

Embora no presente estudo não tenham sido observados desfechos benéficos a longo prazo, o padrão de uso prévio é semelhante aos dos estudos de Croda et al (2009) e Morquin et al (2012) que encontraram benefícios. A relação entre a manutenção de TARV durante a internação em UTI com o tempo de diagnóstico de HIV e o histórico de uso prévio de antirretroviral também foi evidenciada por Croda et al (2009), em estudo retrospectivo das admissões em UTI de pacientes com HIV/AIDS em um hospital terciário em São Paulo. Neste estudo, o uso de TARV foi benéfico para os pacientes com uso prévio de antirretrovirais, e a descontinuidade da terapia durante a internação em UTI elevou o risco de mortalidade na população avaliada Croda et al. (2009). Os benefícios da utilização de TARV em UTI também foram evidenciados por Morquin et al (2012) em estudo retrospectivo das admissões em UTI de pacientes com HIV/AIDS em hospital universitário na França. Neste estudo, a introdução de TARV em pacientes sem prescrição de antirretrovirais no momento da admissão e a manutenção da terapia em CTI foi associada a melhores desfechos de longo prazo.

Para a população com menor tempo de diagnóstico (<30 dias), o padrão de prescrição foi oposto, com a ausência de TARV durante o período do CTI. Tal conduta pode ser justificada pela recomendação de orientação e concordância do início da TARV junto ao paciente, visando melhor adesão ao tratamento Tan; Walmsley (2013), o que pode ser prejudicada durante a hospitalização no CTI pois em diversos momentos o

paciente pode estar sedado. Desta forma, a conduta nesta coorte foi o início de TARV no momento pós-alta CTI.

A frequência de reinternação na população estudada foi de 34,5%, ocorrendo em grande maioria até três meses após a alta hospitalar. Os fatores associados à reinternação hospitalar, segundo a análise univariada, foram o tempo de diagnóstico do HIV e ausência de controle virológico (CD4 e CV), sendo observada maior mortalidade no grupo que reinternou. Coelho et al (2017) avaliaram as reinternações hospitalares (incluindo enfermaria e UTI) de pacientes com HIV/AIDS pertencentes ao mesmo centro do presente estudo, verificando uma frequência de 14% de reinternações em até 30 dias após a alta;, tendo a baixa contagem de CD4 e o maior tempo de diagnóstico do HIV também como fatores associados a um maior risco de reinternações. Estudo retrospectivo conduzido por Nijhawan et al (2015), também analisando as readmissões até 30 dias após a alta, em hospital universitário em Dallas (EUA), verificou uma frequência de 19% de reinternações e a utilização de TARV durante a internação foi associada à prevenção destas reinternações Nijhawan et al. (2015). Em nossa população a reinternação em até 30 dias foi de 25,4%. A maior frequência observada neste estudo pode ser justificada pela inclusão somente de pacientes admitidos em CTI, caracterizando maior gravidade dos mesmos.

O presente estudo observou uma frequência de 19,1% de mortes um ano após alta. Foram associados ao óbito o sexo masculino, tempo de internação hospitalar e reinternações até 3 meses após a alta hospitalar. Croda et al (2009) identificaram um efeito protetor da utilização de TARV durante a hospitalização na sobrevida em 6 meses, especialmente quando a terapia foi introduzida durante os primeiros 4 dias de hospitalização em UTI. Entretanto, em nosso estudo não foi observada maior tempo de sobrevida entre os pacientes que utilizaram TARV em CTI em comparação aqueles que não utilizaram.

Em contrapartida aos benefícios evidenciados nos estudos previamente citados, outros estudos assim como este, não identificaram associação entre o uso de antirretrovirais e sobrevida a longo prazo. Meybeck et al (2012) em estudo retrospectivo de admissões em UTI de pacientes com HIV/AIDS em um centro hospitalar na França, avaliou tanto o bem como sua utilização durante a admissão em UTI e não observou associação entre uso de TARV antes ou durante a admissão no CTI, e sobrevida em UTI ou sobrevida em 6 meses. Entretanto, a prescrição de TARV em UTI foi associada à redução da incidência de novos eventos relacionados a AIDS em 6 meses. Orsini et al

(2013), em estudo prospectivo avaliando insuficiência respiratória em pacientes com HIV/AIDS em UTI e de hospital geral nos Estados Unidos, também não observou associação entre o uso prévio e maior sobrevida, porém evidenciou a associação com maiores contagens de CD4 e menores contagens de CV, o que contribuiu para um melhor prognóstico. Tais estudos, assim como o nosso, apesar de não mostrarem benefício direto na sobrevida com a utilização de TARV no CTI, também não evidenciaram agravos negativos relacionados aos desfechos de interesse como a mortalidade.

Em nosso estudo, um terço dos pacientes que fizeram uso de TARV no CTI, tiveram seus esquemas antiretrovirais trocados. Maior percentual (44,1%) foi observado quando considerados também aqueles que iniciaram ou reiniciaram TARV no período de enfermagem ou ambulatorial. Os principais motivos de troca foram “suspeita de reação adversa a medicamento” (44,1%) e “critério médico não especificado em prontuário” (35,3%), quando não foi identificado em prontuário as razões de alteração do esquema. A ausência de informação referente a troca ou suspensão de TARV em prontuário também foi observada por Meybeck et al (2012), onde dos 23 pacientes com interrupção do tratamento antirretroviral, não foi identificada a justificativa em prontuário do mesmo para 82,6%. A falta de registro de informações em prontuário médico prejudica não só as análises, mas também a continuidade no cuidado destes pacientes, tendo em vista a alta frequência observada em nossos pacientes.

Considerando as reações adversas registradas, foram observadas 19 reações adversas que foram motivo de troca da TARV em 15 pacientes. A RAM mais observada foi a anemia (31,6%) e o fármaco mais envolvido em RAM a zidovudina. A frequência de alteração do esquema antirretroviral por suspeita de reação adversa neste estudo (44,1%), foi similar ao publicado por Weldegebreal et al (2016), cuja frequência de alteração do esquema inicial por RAM foi de 41,2%.

A anemia também foi a RAM mais observada em estudos, englobando a população em geral, que avaliaram as razões de modificação e/ou suspensão da TARV Meybeck et al. (2012 e Tetteh et al. (2016 e Torres et al. (2014 e Weldegebreal et al. (2016), sendo a zidovudina o fármaco mais associado ao desenvolvimento desta RAM em todos os estudos. A presença de toxicidade relacionada aos fármacos pode limitar os benefícios da TARV nestes pacientes, podendo acarretar em significativa morbidade, redução da qualidade de vida, resultado em ausência de adesão e conseqüente falha terapêutica bem como resistência virológica Tetteh et al. (2016 e Torres et al. (2014). Torna-se necessário

o manejo adequado incluindo o ajuste dose, a alteração do esquema para regimes mais apropriadas e o estímulo à adesão nesta população Tetteh et al. (2016).

Nesta coorte, observou-se que a maioria dos indivíduos permaneceu vivo durante o período estudado, onde 70% dos pacientes sobreviveram até 1000 dias após a alta do CTI, independente do uso ou não de TARV durante a internação. Os fatores de risco para redução do tempo de sobrevida foram consistentes com fatores previamente identificados na literatura. Estes se relacionam com a idade do paciente (>60 anos) e as comorbidades associadas, caracterizando gravidade, através do índice de Charlson Christensen et al. (2011 e Obel et al. (2011). Tais fatores também podem contribuir para maior risco de reinternações unidades intensivas Japiassú et al. (2009) e consequente chance de óbito.

O Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) é um sistema de classificação de gravidade que utiliza dados de registro de diagnósticos secundários para atribuir o peso da morbidade, gerando um risco adicional de morte do paciente. O escore final do ICC é a soma dos pesos atribuídos a 19 condições clínicas predeterminadas, incluindo a AIDS (CHARLSON et al, 1987). Por esta razão, deve-se ressaltar que todos os pacientes incluídos no estudo tiveram escore mínimo de 6 pontos, pontuação relativa a AIDS, conforme evidenciado através da mediana do índice de Charlson verificada neste estudo (6 pontos).

Além disso, verificou-se que o fato do paciente não ter feito uso prévio de TARV no momento da admissão no CTI teve um efeito protetor na sobrevida a longo prazo. Tal fato pode estar relacionado ao recém-diagnóstico, e consequente redução das comorbidades associadas a AIDS, quando comparados com pacientes admitidos no CTI com longo tempo de diagnóstico. Entretanto, deve-se ressaltar que destes pacientes sem uso prévio de TARV, 41,7% iniciaram o esquema antirretroviral no CTI. Apesar desse efeito protetor da não utilização prévia de TARV no momento de admissão na sobrevida destes pacientes, o mesmo não foi observado para os pacientes que não usaram TARV no CTI, englobando os pacientes sem uso prévio de TARV que não iniciaram o esquema durante a internação na terapia intensiva.

Não foi observada associação entre o uso de terapia antirretroviral no CTI e melhora nos desfechos de longo prazo na amostra estudada. Frente à complexidade do tema analisado e da metodologia utilizada, os resultados devem ser avaliados considerando também suas limitações. A coleta retrospectiva de dados pode gerar um viés devido a um registro incompleto dos prontuários dos pacientes. Em segundo lugar, foram incluídos somente pacientes com alta hospitalar pós admissão no CTI, excluindo os

óbitos da análise. Terceiro, este estudo foi desenvolvido em uma UTI especializada, desta forma a conduta prescritiva pode ter sido influenciada por ser este um centro de referência e instituição de pesquisa. Outro fator importante a ser considerado é a casuística pequena incluída do estudo, que pode ter reduzido o poder estatístico e influenciado nos resultados, assim como a não avaliação da adesão destes pacientes ao tratamento antirretroviral.

Não obstante essas limitações, este estudo traz contribuições referentes à segurança na farmacoterapia do paciente crítico com AIDS na terapia intensiva, contribuindo para ampliar o conhecimento referente ao perfil de utilização de TARV na UTI, assim como dos pacientes que se beneficiam com a manutenção ou início de TARV durante a internação em centros intensivos. A difusão do conhecimento aos profissionais de saúde, quanto ao perfil dos pacientes que se beneficiam da utilização de TARV no CTI, bem como o impacto nos desfechos de longo prazo, podem constituir um instrumento na otimização da terapia, garantindo a segurança do paciente e a eficácia do tratamento. O risco-benefício da administração dos antirretrovirais poderá ser melhor compreendido em estudos prospectivos com maior casuística, considerando também a mortalidade durante a internação hospitalar e avaliando a farmacocinética e a genotipagem nesta população.



## 6 CONCLUSÕES

- Verificou-se que o uso prévio de TARV contribuiu para a decisão pela manutenção ou reinício de TARV durante a internação no CTI. Além disso, o uso de TARV no CTI foi mais prevalente entre aqueles com diagnóstico superior a 1 ano, enquanto que para os pacientes recém-diagnosticados ( $\leq 30$  dias) prevaleceu a opção pela não prescrição de TARV em CTI. Foi verificada a utilização de 21 esquemas antirretrovirais diferentes, a mortalidade até 1 ano nesta população foi de 19,1% e o percentual de reinternação até 1 ano após a alta hospitalar foi de 34,5%. Dentre os pacientes que reinternaram, verificou-se maior frequência da mesma em até 3 meses após a alta hospitalar para tanto para o grupo com uso como para o grupo sem uso de TARV em CTI.
- Verificou-se que em pouco mais de 500 dias após a alta do CTI, 75% dos pacientes permaneciam vivos. Os fatores de risco para redução do tempo de sobrevida foram relacionados com a idade ( $>60$  anos) e as comorbidades associadas, caracterizando gravidade. O não uso prévio de TARV no momento da admissão no CTI teve um efeito protetor na sobrevida a longo prazo. Nesta coorte não foram observadas diferenças significativas na comparação entre os grupos, referente a utilização de TARV durante a internação em CTI, que evidenciasse benefícios frente aos desfechos estudados. Entretanto, também não evidenciaram agravos negativos relacionados aos desfechos de interesse como a mortalidade.
- Dentre os pacientes que utilizaram TARV no CTI, foi observada a troca do esquema prescrito em 32,9% pacientes, sendo a maioria ainda durante a internação, no período de hospitalização em enfermaria (46,4%). O principal motivo de troca foi a critério médico não especificado (50,0%), seguido de suspeita de reação adversa (35,7%). Foram observadas 19 reações adversas que foram motivo de troca de esquema TARV em 15 pacientes. A RAM mais observada foi a anemia (31,6%), sendo o fármaco mais envolvido em RAM a zidovudina. A maioria das RAM foi classificada como possível (74%) e o local mais envolvido em trocas por RAM foi o ambulatório.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIRREGOITIA, P. J.; ETXEBARRIA, L. U.; BENGOCHEA, M. M. J. et al. Prospective assessment of drug interactions in hospitalized patients using a computer programme. **Farmacia hospitalaria**, v. 31, n. 2, p. 93–100, 2007.
- BERTSCHE, T.; PFAFF, J.; SCHILLER, P. et al. Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. **Intensive care medicine**, v. 36, n. 4, p. 665–72, 2010.
- BLANC, F.-X.; SOK, T.; LAUREILLARD, D. et al. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. **N Engl J Med**, v. 365, n. 16, p. 1471–1481, 2011.
- BRASIL. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. **Ministério da Saúde**, v. a, 2016a.
- BRASIL. Relatório de monitoramento clínico do HIV. **Ministério da Saúde**, v. b, 2016b.
- CASALINO, E.; WOLFF, M.; RAVAUD, P. et al. Impact of HAART advent on admission patterns and survival in HIV-infected patients admitted to an intensive care unit. **Aids**, v. 18, n. 10, p. 1429–1433, 2004.
- CHARLSON, M. E.; POMPEI, P.; ALES, K. L.; MACKENZIE, R. A new method of classifying prognostic in longitudinal studies: development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, 1987.
- CHRISTENSEN, S.; JOHANSEN, M. B.; CHRISTIANSEN, C. F.; JENSEN, R.; LEMESHOW, S. Comparison of Charlson comorbidity index with SAPS and APACHE scores for prediction of mortality following intensive care. **Clinical Epidemiology**, v. 3, n. 1, p. 203–211, 2011.
- COELHO, L.; RIBEIRO, S.; JAPIASSU, A. et al. 30-day readmission rates in an HIV-infected cohort from Rio de Janeiro, Brazil. **J Acquir Immune Defic Syndr.**, v. Mar, n. 10, 2017.
- CRODA, J.; CRODA, M.; NEVES, A.; DE SOUSA DOS SANTOS, S. Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. **Crit Care Med**, v. 37, n. 5, p. 1605–1611, 2009.
- FLEXNER, C. Agentes Anti-retrovirais e Tratamento da Infecção pelo HIV. In: L. Brunton; J. Lazo; K. Parker (Orgs.); **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**. p.1145–1184, 2006. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil.

LE GALL, J.; LEMESHOW, S.; SAULNIER, F. A new Simplified Acute Physiologic Score (SAPS II) based on an European/North American multicenter study. **JAMA**, , n. 270, p. 2957–2963., 1993.

GRANICH, R. M.; GILKS, C. F.; DYE, C.; DE COCK, K. M.; WILLIAMS, B. G. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. **The Lancet**, v. 373, n. 9657, p. 48–57, 2009.

GRINSZTEJN, B.; HOSSEINIPOUR, M. C.; RIBAUDO, H. J. et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV - 1 infection : results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial Popular Articles. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 4, p. 281–290, 2014.

HAVLIR, D. V; KENDALL, M. A.; IVE, P. et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. **New England Journal of Medicine**, v. 365, p. 1482–1491, 2011.

HEMKENS, L. G.; BUCHER, H. C. HIV infection and cardiovascular disease. **European Heart Journal**, v. 35, p. 1373–1381, 2014.

HUANG, L.; QUARTIN, A.; JONES, D.; HAVLIR, D. V. Current Concepts: Intensive Care of Patients with HIV Infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 2, p. 173–181, 2006.

INSIGHT START. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. **N Engl J Med**, v. 373, n. 9, p. 795–807, 2015.

JAPIASSÚ, A. M.; AMÂNCIO, R. T.; MESQUITA, E. C. et al. Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV / AIDS patients. **Critical Care**, v. 14, n. R152, p. 2–9, 2010.

JAPIASSÚ, A. M.; CUKIER, M. S.; QUEIROZ, A. G. C. D. M. et al. Fatores preditores precoces de reinternação em unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 21, n. 4, p. 353–358, 2009.

JOSHUA, L.; DEVI, P.; GUIDO, S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. **pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 18, p. 639–645, 2009.

KANE-GILL, S.; JACOBI, J.; ROTHSCHILD, J. Adverse drug events in intensive care units: Risk factors, impact, and the role of team care. **Crit Care Med**, v. 38, p. S83 – S89, 2010.

KARIM, S. S. A.; NAIDOO, K.; GROBLER, A. et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy. **N Engl J Med**, v. 362, n. 8, p. 697–706, 2010.

KARIM, S. S. A.; NAIDOO, K.; GROBLER, A. et al. Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment. **N Engl J Med**, v. 365, n. 16, p. 1492–1501, 2011.

LI, E.; FOISY, M. Antiretroviral and Medication Errors in Hospitalized HIV-Positive Patients. **Ann Pharmacother**, v. 48, n. 8, p. 998–1010, 2014.

MAKADZANGE, A. T.; NDHLOVU, C. E.; TAKARINDA, K. et al. Early versus Delayed Initiation of Antiretroviral Therapy for Concurrent HIV Infection and Cryptococcal Meningitis in Sub-Saharan Africa. **HIV/AIDS**, v. 6241, n. 11, p. 1532–1538, 2010.

MASUR, H. Management of patients with HIV in the intensive care unit. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 3, n. 1, p. 96–102, 2006.

MEDRANO, J.; ÁLVARO-MECA, A.; BOYER, A.; JIMÉNEZ-SOUSA, M. A.; RESINO, S. Mortality of patients infected with HIV in the intensive care unit (2005 through 2010): significant role of chronic hepatitis C and severe sepsis. **Critical care (London, England)**, v. 18, n. 4, p. 475, 2014.

MEYBECK, A.; LECOMTE, L.; VALETTE, M. et al. Should highly active antiretroviral therapy be prescribed in critically ill HIV-infected patients during the ICU stay? A retrospective cohort study. **AIDS research and therapy**, v. 9, n. 1, p. 27, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos vivendo com HIV / AIDS - Versão preliminar. , p. 1–75, 2013.

MINISTERIO DA SAUDE; SECRETARIA DE VIGILANCIA EM SAUDE; DEPARTAMENTO DE DST, A. E H. V. Protocolo de assistencia farmacêutica em DST/HIV/Aids : recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica. **Série A. Normas e Manuais Técnicos**, p. 224p:il, 2010.

MONTECUCCO, F.; CALMY, A.; NGUYEN, A. et al. HIV increases markers of cardiovascular risk : results from a randomized , treatment interruption trial. **AIDS**, v. 23, p. 929–939, 2009.

MOORE, R. D.; KERULY, J. C. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. **Clinical infectious diseases** , v. 44, n. 3, p. 441–6, 2007.

- MOREIRA, J.; AMANCIO, R.; COELHO, L.; ANDRADE, H. Interactions between HIV Infection and Sepsis among Critically Ill Patients: A Systematic Review. **Clin Res HIV/AIDS**, v. 2, n. 2, p. 1021, 2015.
- MORENO, R. P.; METNITZ, P. G. H.; ALMEIDA, E. et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Intensive Care Medicine**, v. 31, n. 10, p. 1345–1355, 2005.
- MORQUIN, D.; LE MOING, V.; MURA, T. et al. Short- and long-term outcomes of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit: impact of antiretroviral therapy and immunovirological status. **Annals of intensive care**, v. 2, n. 1, p. 25, 2012.
- MORRIS, A.; MASUR, H.; HUANG, L. Current issues in critical care of the human immunodeficiency virus-infected patient\*. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 1, p. 42–49, 2006.
- NARANJO, C.; BUSTO, U.; SELIERS, E. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther**, v. 30, n. 2, p. 239–245, 1981.
- NIJHAWAN, A. E.; KITCHELL, E.; ETHELTON, S. S. et al. Half of 30-Day Hospital Readmissions Among HIV-Infected Patients Are Potentially Preventable. **AIDS patient care and STDs**, v. 29, n. 9, p. 465–73, 2015.
- NÜESCH, R.; WANG, Q.; ELZI, L. et al. Risk of Cardiovascular Events and Blood Pressure Control in Hypertensive HIV-Infected Patients: Swiss HIV Cohort Study ( SHCS ). **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 62, n. 4, p. 396–404, 2013.
- OARAC. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults.
- OBEL, N.; OMLAND, L. H.; KRONBORG, G.; et al. Impact of Non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-Infected patients on haart: A Population-Based nationwide cohort study. **PLoS ONE**, v. 6, n. 7, p. 5–10, 2011.
- ORSINI, J.; AHMAD, N.; BUTALA, A. et al. Etiology and outcome of patients with HIV infection and respiratory failure admitted to the intensive care unit. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, 2013.
- PHILLIPS, A. N.; CARR, A.; NEUHAUS, J. et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from

the SMART trial. **Antiviral Therapy**, v. 13, p. 177–187, 2008.

RASTEGAR, D. A.; KNIGHT, A. M.; MONOLAKIS, J. S. Antiretroviral Medication Errors among Hospitalized Patients with HIV Infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 43 (7), n. Oct 1, p. 933–938, 2006.

SAMJI, H.; CESCO, A.; HOGG, R. S. et al. Closing the gap: Increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. 6–13, 2013.

SHROSBREE, J.; CAMPBELL, L. J.; IBRAHIM, F. et al. Late HIV diagnosis is a major risk factor for intensive care unit admission in HIV-positive patients: a single centre observational cohort study. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 23, 2013. BMC Infectious Diseases.

TAN, D. H. S.; WALMSLEY, S. L. Management of Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus Requiring Admission to the Intensive Care Unit. **Crit Care Clin**, v. 29, p. 603–620, 2013.

TEMPRANO. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. **N Engl J Med**, v. 373, n. 9, p. 808–822, 2015.

TETTEH, R. A.; NARTEY, E. T.; LARTEY, M. et al. Association Between the Occurrence of Adverse Drug Events and Modification of First-Line Highly Active Antiretroviral Therapy in Ghanaian HIV Patients. **Drug Safety**, v. 39, n. 11, p. 1139–1149, 2016. Springer International Publishing.

TÖRÖK, M. E.; YEN, N. T. B.; CHAU, T. T. H. et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus ( HIV )– Associated Tuberculous Meningitis. **Clin Infect Dis.**, v. 52, n. 11, p. 1374–1383, 2015.

TORRES, T. S.; CARDOSO, S. W.; VELASQUE, L. S.; VELOSO, V. G.; GRINSZTEJN, B. Incidence rate of modifying or discontinuing first combined antiretroviral therapy regimen due to toxicity during the first year of treatment stratified by age. **Braz J Infect Dis.**, v. 18, n. 1, p. 34–41, 2014.

UNAIDS. AIDS by the numbers. **Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)**, 2016.

VINCENT, B.; TIMSIT, J.-F.; AUBURTIN, M. et al. Characteristics and outcomes of HIV-infected patients in the ICU: impact of the highly active antiretroviral treatment era.

**Intensive care medicine**, v. 30, n. 5, p. 859–66, 2004.

VINCENT, J. L.; MORENO, R.; TAKALA, J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. **Intensive Care Medicine**, v. 22, n. 7, p. 707–710, 1996.

WELDEGEBREAL, F.; MITIKU, H.; TEKLEMARIAM, Z. Magnitude of adverse drug reaction and associated factors among hiv-infected adults on antiretroviral therapy in hiwot fana specialized university hospital, Eastern Ethiopia. **Pan African Medical Journal**, v. 24, n. 255, 2016.

ZOLOPA, A. R.; ANDERSEN, J.; KOMAROW, L. et al. Early Antiretroviral Therapy Reduces AIDS Progression / Death in Individuals with Acute Opportunistic Infections : A Multicenter Randomized Strategy Trial. **PloS one**, v. 4, n. 5, p. e5575, 2009.

**INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ**



## 8. ANEXOS

### 8.1 Anexo I – Parecer de Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Uso de antirretrovirais em pacientes com HIV/AIDS internados em terapia intensiva e impacto na mortalidade a longo prazo

**Pesquisador:** Lusiele Guaraldo

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 60079316.2.0000.5262

**Instituição Proponente:** INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.737.953

#### Apresentação do Projeto:

A administração da terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART) em pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) é uma questão médica importante e amplamente discutida, mas ainda sem o estabelecimento de um consenso com informações referentes à eficácia e segurança desses fármacos neste perfil de paciente. O uso da HAART na UTI é complexo e potencialmente perigoso, mas pode estar associada com benefícios na sobrevivência, que poderiam justificar seu uso. Estudo de coorte retrospectivo avaliando pacientes admitidos na terapia intensiva com seguimento de 1 ano após alta. Serão incluídos todos os pacientes com HIV/AIDS, de ambos os sexos, adultos (18 anos ou mais), internados no CTI do INI no período de 2010 a 2013 com seguimento de 1 ano após a admissão. Serão excluídas as readmissões e pacientes com tempo de internação inferior a 48 horas, assim como pacientes em uso de fármacos ainda em estudo (ensaios clínicos). Os dados serão coletados através dos prontuários e banco de dados do CTI- INI, considerando as seguintes variáveis sócio demográficas (Idade e Sexo) e Clínicas (Diagnóstico de admissão, Comorbidades, SAPS 3, SOFA, Uso de Ventilação Mecânica, Uso de Aminas, CD4, Carga Viral, Tempo de internação no CTI, Antirretrovirais utilizados e Eventos Adversos a medicamentos).

**Endereço:** Avenida Brasil 4365

**Bairro:** Manguinhos

**UF:** RJ

**Telefone:** (21)3865-9585

**CEP:** 21.040-360

**Município:** RIO DE JANEIRO

**E-mail:** cep@ini.fiocruz.br



INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.737.953

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar o uso de antiretrovirais em pacientes com HIV/AIDS internados em UTI e seu impacto na mortalidade a longo prazo.

Objetivo Secundário:

- Descrever o perfil da população assim como a utilização de antiretrovirais em UTI no período de 2010 a 2013.
- Avaliar o impacto da utilização de HAART em UTI na mortalidade a longo prazo.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

O estudo é retrospectivo, baseado em análise de prontuários, portanto não há riscos associados.

Benefícios:

O estudo poderá contribuir para uma melhor compreensão referente a utilização de antirretrovirais em unidade de terapia intensiva, beneficiando pacientes futuros.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O desenvolvimento de estudos que ampliem o conhecimento dos riscos/benefícios a que os pacientes com AIDS criticamente enfermos estão expostos pode contribuir para o desenvolvimento de uma gestão estratégica otimizada do tratamento e melhoria da assistência prestada.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados.

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências e nem inadequações.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto aprovado a ser referendado na próxima reunião deste CEP em 10 de outubro de 2016.

**Endereço:** Avenida Brasil 4365

**Bairro:** Manguinhos

**CEP:** 21.040-360

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3865-9585

**E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

**INSTITUTO NACIONAL DE  
INFECTOLOGIA EVANDRO  
CHAGAS - INI / FIOCRUZ**



Continuação do Parecer: 1.737.953

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_785374.pdf	19/09/2016 11:08:30		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	19/09/2016 11:07:43	Grazielle Viana Ramos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_Responsabilidade.pdf	19/09/2016 11:05:11	Grazielle Viana Ramos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	19/09/2016 11:04:56	Grazielle Viana Ramos	Aceito
Folha de Rosto	FR_Projeto_Grazielle_Ramos.pdf	19/09/2016 10:50:44	Grazielle Viana Ramos	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 21 de Setembro de 2016

**Assinado por:**

**Léa Ferreira Camillo Coura  
(Coordenador)**

**Endereço:** Avenida Brasil 4365

**Bairro:** Manguinhos

**CEP:** 21.040-360

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3865-9585

**E-mail:** cep@ini.fiocruz.br

## 8.2 Anexo II – Ficha de Coleta

### USO DE ANTIRRETROVIRAIS EM PACIENTES COM AIDS NO CTI

Número: \_\_\_\_\_

---

Prontuário: \_\_\_\_\_

Período CTI: \_\_\_\_\_

CID 1ª: \_\_\_\_\_

CID 2ª: \_\_\_\_\_

Comorbidade: \_\_\_\_\_

Data Diagnóstico HIV: \_\_\_\_\_

TARV prévio? \_\_\_\_\_ Sim, em uso. \_\_\_\_\_ Sim, abandono. \_\_\_\_\_ Não, VT

Se sim, qual o esquema prévio: \_\_\_\_\_

Uso TARV internação? \_\_\_\_\_ Sim \_\_\_\_\_ Não

Se sim, qual o esquema: \_\_\_\_\_

Data do início: \_\_\_\_\_

Suspendeu algum dia? \_\_\_\_\_ Sim \_\_\_\_\_ Não

Período suspenso: \_\_\_\_\_

Uso VM? \_\_\_\_\_ Sim \_\_\_\_\_ Não

CD4 internação: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

CV internação: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Reação Adversa? \_\_\_\_\_ Sim \_\_\_\_\_ Não

Se sim, qual : \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Desfecho: \_\_\_\_\_ Alta \_\_\_\_\_ Óbito

---

**1 ano**

Status vital: \_\_\_\_\_ Sobrevivente \_\_\_\_\_ Óbito \_\_\_\_\_ Sem informação

Se óbito, data: \_\_\_\_\_

Causa: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Uso TARV no período? \_\_\_\_\_ Sim \_\_\_\_\_ Não

Se sim, troca do esquema da internação? \_\_\_\_\_ Sim \_\_\_\_\_ Não

Se sim, motivo: \_\_\_\_\_ Falha terapêutica

\_\_\_\_\_ Reação Adversa

\_\_\_\_\_ Outros: \_\_\_\_\_

CD4 1 ano: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

CV 1 ano: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Reinternação? \_\_\_\_\_ Sim \_\_\_\_\_ Não

Data(s): \_\_\_\_\_

## 8.3 – Anexo III – Artigo 1 publicado no tema de pesquisa “Comparison of two databases to detect potential drug–drug interactions between prescriptions of HIV/AIDS patients in critical care”

### Comparison of two databases to detect potential drug–drug interactions between prescriptions of HIV/AIDS patients in critical care

G. V. Ramos PharmD, L. Guaraldo PharmD PhD, A. M. Japiassú MD PhD and F. A. Bozza MD PhD  
Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

Received 25 August 2014, Accepted 14 September 2014

**Keywords:** AIDS, critically ill, drug prescriptions, drug–drug interactions, intensive care unit, pharmacovigilance

#### SUMMARY

**What is known and objective:** Adverse drug events (ADE), common and underestimated in ICU patients, have direct consequences on length of stay, mortality and hospital costs. Critically ill patients with HIV/AIDS are at a high risk of ADE because of their need for multiple drug therapies. ADE can be prevented, especially by the identification of potentially harmful drug–drug interactions (DDIs). Electronic databases are useful tools for the investigation of DDIs to avoid potential ADEs, thereby increasing patient safety. The purpose of this study was to compare the classification and severity rating of potential adverse drug interactions seen in the prescriptions for patients with HIV/AIDS in two databases, one with free access (Drugs.com™) and another requiring payment for access (Micromedex®).

**Methods:** A cross-sectional retrospective study of the prescriptions issued for 40 ICU HIV/AIDS patients on mechanical ventilation, admitted for more than 48 h, in a referral hospital for infectious diseases in Rio de Janeiro, Brazil, was undertaken. One prescription was reviewed each week for each patient from the second day after admission. A list of all drug–drug interactions was generated for each patient using the two drug–drug interactions databases. The weighted kappa index was estimated to assess the agreement between the classifications of DDIs identified by both databases and qualitative assessment made of any discordant classification of recorded drug–drug interactions.

**Results and discussion:** Of the 106 prescriptions analysed, Micromedex® and Drugs.com identified 347 and 615 potential DDIs, respectively. A predominance of moderate interactions and pharmacokinetic interactions was observed. The agreement between the databases regarding the severity rating was only 68.3%. The weighted kappa of 0.44 is considered moderate. Better agreement (82.4%) was observed in the classification of mechanism of interaction, with a weighted kappa of 0.61.

**What is new and Conclusion:** DDIs are common between the prescriptions of patients with HIV/AIDS admitted to the ICU. Although both databases were able to identify the clinically relevant DDIs, we observed a significant discrepancy in the classification of the severity of DDIs in the two bases. The free access database could serve as an alternative to the identification of DDIs in resource-limited settings; however, there is a need for

better evidence-based assessments for your use on clinical management of more serious DDIs.

#### WHAT IS KNOWN AND OBJECTIVE

The long-term survival of patients with human immunodeficiency virus (HIV) has improved markedly since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART).<sup>1,2</sup> UNAIDS/WHO estimated that around 34 million of people were living with HIV worldwide at the end of 2010.<sup>3</sup> This number is expected to continue to grow, in particular in third-world urban centres. This setting presents multiple challenges in establishing acceptable, efficacious and minimally toxic regimens, especially in the treatment of patients with HIV/AIDS with severe infections.<sup>4</sup>

Patients with HIV/AIDS presenting acute and severe illnesses can require multiple therapeutic schemes simultaneously, predisposing them to significant drug interactions and adverse drug events (ADE).<sup>5</sup> These events can affect patient's outcome and hinder clinical management, increasing hospital stay and costs.<sup>6,7</sup> Additionally, patients with HIV have a much greater rate of ADE to many drug classes, such as antimicrobials and anticonvulsants, including severe and life-threatening hypersensitivity reactions.<sup>8</sup> Therefore, critically ill patients with HIV/AIDS are prone to ADE, and their drug prescriptions should be monitored.

ADE can be prevented through the identification of relevant drug–drug interactions (DDIs). The term DDIs refers to the presence of a second drug altering the effectiveness or toxicity of the first drug. Clinically relevant DDIs can be predicted from the drug's properties, the method of drug administration and patient-specific parameters. Electronic databases are useful tools for to investigate and to prevent potential ADE, increasing patient safety.<sup>9</sup> Severely ill patients are especially susceptible to potential interactions, and the estimated incidence of potential interactions in the ICU is as high as 287.5 per 100 admissions.<sup>10</sup> However, many of the reference databases in pharmacovigilance, such as Micromedex® and Lexi-Interact™, require payment for access, restricting their use to a limited number of institutions. Therefore, we propose free access to electronic tools as an alternative for the management of DDIs in healthcare facilities with limited resources, especially in lower-income countries.

Therefore, the aim of this study was to compare the identification and classification of potential DDIs between prescriptions for patients with HIV/AIDS in the ICU using two databases, one with free access (Drugs.com™) and another requiring payment for access (Micromedex®).

Correspondence: Fernando Augusto Bozza, Oswaldo Cruz Foundation – Av. Brasil, 4365 – Mangunhos, Rio de Janeiro, RJ 21040-900, Brazil. Tel./fax: 21 3865959; e-mail: bozza.fernando@gmail.com or fernando.bozza@ipecc.fiocruz.br



## METHODS

This cross-sectional retrospective study included patients with HIV/AIDS who were 18 years or older, using mechanical ventilation, and admitted for more than 48 h to the ICU of the Evandro Chagas Clinical Research Institute from November 2006 to September 2008. A non-probabilistic sample of 40 patients was selected from 75 eligible patients.

One prescription per week for the length of stay in the ICU was reviewed for each patient from the second day after admission. We considered only the drugs effectively administered and excluded prescribed drugs that were not administered.

We collected data on the prescription drugs, ICU length of stay, and demographic and clinical information from medical records. The Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) was calculated to assess the severity of acute illness.<sup>11</sup>

This study was approved by the Evandro Chagas Clinical Research Institute Review Board and was registered in the National System of Information on Ethics in Research.

### Drug Interaction Identification

Thomson Reuters Micromedex<sup>®12</sup> and Drug Information Database<sup>™</sup> (Drugs.com<sup>™13</sup>) databases were used to identify potential drug–drug interactions. The overall study design is shown in Fig. 1.

Micromedex<sup>®</sup> is a registered database requiring payment that offers information related to references for drug management,

diseases and conditions, as well as toxicology and patient education. This software identifies potential interactions and provides information regarding the mechanisms of potential adverse reactions and their clinical consequences.<sup>12</sup>

Drugs.com<sup>™</sup> is a free database powered by four independent leading medical information suppliers: Wolters Kluwer Health, American Society of Health-System Pharmacists, Cerner Multum and Micromedex<sup>®</sup>.<sup>13</sup>

A list of all drug–drug interactions was generated for each patient according to each database. Both databases classify DDIs according to severity. Micromedex classifies DDIs in four categories: contraindicated, major, moderate and minor. Drugs.com classifies severity into three categories: major, moderate and minor. For the database comparisons, the DDIs specified as contraindicated by Drugs.com were placed in a separate category (the complete database classifications are presented in Table S1). Additionally, Micromedex<sup>®12</sup> classifies the documentation (excellent, good and fair) and the onset of the event (rapid, delayed and not specified). The interaction mechanism was classified as pharmacokinetic or pharmacodynamic, through the use of the information provided by the databases. For pharmacokinetic interactions, the researchers identified the process involved (absorption, distribution, metabolism or excretion).

Each specific pair of drug–drug interaction was counted only once per patient. The drugs were classified in therapeutic classes according to the third level of the anatomical therapeutic chemical (ATC) classification.<sup>14</sup>

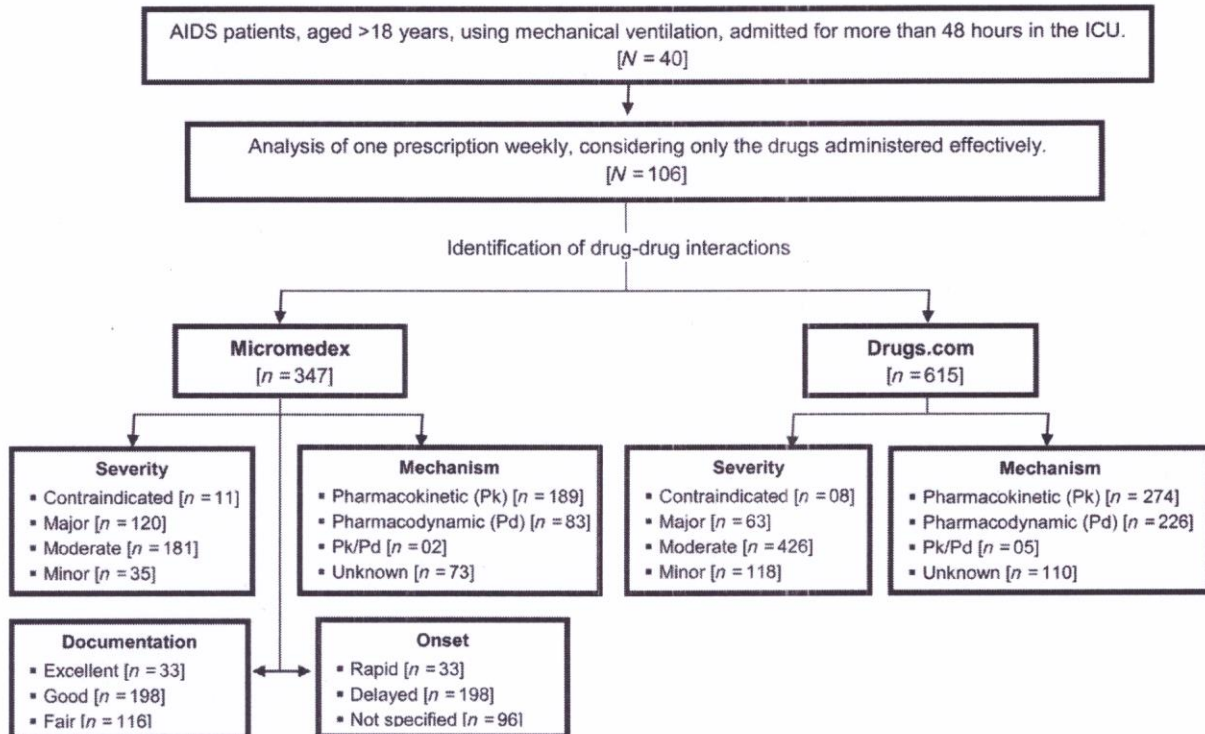


Fig. 1. Flowchart of the study: critically ill patients with AIDS, aged > 18 years, using mechanical ventilation, admitted for more than 48 h in the ICU.



### Data analysis

Data were entered into EPIDATA 3.1 (<http://www.epidata.dk>) and were analysed with SPSS for Windows version 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Exploratory analyses of demographic data and DDIs were performed using frequencies, medians and ranges. All tests were stratified for a comparison of the two bases.

The weighted kappa index was estimated to assess agreement between the classifications of DDIs identified by both databases and qualitative assessment made of any discordant classification of recorded drug–drug interactions. The kappa value was interpreted according to Landis and Koch<sup>15</sup> using qualitative descriptors: intraclass correlation values >0.80 are 'almost perfect'; 0.61–0.80, 'substantial'; 0.41–0.60, 'moderate'; 0.21–0.40, 'fair'; 0.00–0.20, 'slight'; and <0.00, 'poor'.

### RESULTS

The study population comprised 40 patients and 106 prescriptions. The median age of patients was 36 years, with a male predominance (70%). The median SAPS II was 57 (range 31–87) points, and the length of stay in the ICU ranged from 2 to 52 days, with a median of 12 days. A median of 9 (range 3–18) drugs was prescribed for each patient.

Of the 106 prescriptions analysed, the Micromedex<sup>®</sup> database identified 347 potential DDIs, and the Drugs.com<sup>™</sup> database identified 615 potential DDIs. A total of 307 DDIs were described in both of the databases. We observed a predominance of moderate interactions and pharmacokinetic mechanism in both databases. The Micromedex<sup>®</sup> database identified a predominance of DDIs with a delayed onset time (59.7%) and good scientific documentation (57.1%) (Table 1).

The most frequent DDI was Midazolam × Omeprazole, which was present in 55% of the prescriptions. Among the therapeutic classes, both databases identified Opioids × Hypnotics/Sedatives as the most common DDI of the therapeutic classes. However, 8.3% (Drugs.com<sup>™</sup>) and 15.3% (Micromedex<sup>®</sup>) of these DDIs are regarded as expected interactions resulting from institutional clinical protocols.

Regarding the severity of DDIs, Micromedex classified 37.6% of DDIs as contraindicated or major, whereas Drugs.com identified only 11.3%. DDIs classified as moderate were more frequent in both bases, 52.2% and 69.3%, respectively. The agreement between the two databases regarding severity was 68.3% with a moderate-weighted kappa ( $\kappa = 0.44$ ) (Table 1). Micromedex detected six contraindicated DDIs. However, one of them was classified as moderate (Amitriptyline × Metoclopramide) by Drugs.com (Table 2). Efavirenz × Midazolam interaction was the most frequent (4/11) contraindicated DDIs. There were also differences in the severity classification of major DDIs detected between Micromedex and Drugs.com. Twenty-two major DDIs detected by Micromedex were classified by Drugs.com as moderate or minor in severity, whereas six major DDIs identified by Drugs.com were classified as minor and moderate by Micromedex database (Table S2).

Regarding the classification of the mechanism of action, we observed a predominance of pharmacokinetic DDIs. They represent 54.5% and 44.6% of DDIs identified by Micromedex and Drugs.com databases, respectively. The correlation between the databases was 82.4% with a substantially weighted kappa of 0.61.

Among the 347 DDIs identified by the Micromedex database, 9.5% (33) were classified as having an excellent documentation, being mostly of moderate severity (Table S3).

**Table 1.** Comparison of drug–drug interactions characteristics between the Micromedex and Drugs.com databases

	Micromedex (n = 347)	Drugs.com (n = 615)
Severity, n (%) <sup>a</sup>		
Contraindicated	11 (3.2)	8 (1.3)
Major	120 (34.6)	63 (10.2)
Moderate	181 (52.2)	426 (69.3)
Minor	35 (10.1)	118 (19.2)
Mechanism, n (%) <sup>b</sup>		
Unknown	73 (21.0)	110 (17.9)
Pharmacokinetic	189 (54.5)	274 (44.6)
Pharmacodynamic	83 (23.9)	226 (36.7)
Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic	2 (0.6)	5 (0.8)
Onset, n (%) <sup>c</sup>		
Rapid (until 24 h)	44 (12.7)	–
Delayed (after 24 h)	207 (59.7)	–
Not Specified	96 (27.7)	–
Documentation, n (%) <sup>c</sup>		
Excellent	33 (9.5)	–
Good	198 (57.1)	–
Fair	116 (33.4)	–

<sup>a</sup>Weighted kappa for severity: 0.44.

<sup>b</sup>Weighted kappa for mechanism: 0.61.

<sup>c</sup>Information about the onset and documentation is only present in the Micromedex database.

**Table 2.** Comparison of contraindicated drug–drug interactions between the Micromedex and Drugs.com databases

	MICROMEDEX	DRUGS.COM
Efavirenz × Midazolam	Contraindicated	Contraindicated
Midazolam × Ritonavir	Contraindicated	Contraindicated
Amitriptyline × Metoclopramide	Contraindicated	Moderate
Haloperidol × Metoclopramide	Contraindicated	Contraindicated
Metoclopramide × Risperidone	Contraindicated	Contraindicated
Atazanavir × Midazolam	Contraindicated	Contraindicated

### DISCUSSION

In this population of severely ill patients with HIV/AIDS, we demonstrated a high frequency of DDIs between prescriptions. Both databases were able to identify DDIs, and both showed a higher frequency of observations related to moderate interactions and pharmacokinetic mechanism. The agreement between the databases regarding severity and mechanism of action was considered moderate ( $\kappa = 0.44$ ) and substantial ( $\kappa = 0.61$ ), respectively.

The most prevalent drug interaction between therapeutic classes in the two databases was Opioids × Hypnotics/Sedatives. Among the DDIs related to these classes, stands out Midazolam × Fentanyl, a common combination frequently used for patients sedation during mechanical ventilation. The combination of these two drugs can be characterized as a



pharmacodynamic interaction, mainly by the additive effects on the central nervous system (CNS). The high frequency of DDIs among these classes was also observed by Reis and Cassiani.<sup>16</sup> In their study, Fentanyl × Midazolam was the most identified DDI. However, the combination of Opioids × Hypnotics/Sedatives is used in intensive care in clinical protocols with therapeutic goals,<sup>17</sup> and the high prevalence of this interaction in our sample of severely ill patients was expected. Among the unexpected DDIs, Midazolam × Omeprazole was the most detected in both databases. Their mechanism of action is pharmacokinetic and involves reduction of metabolism and excretion of midazolam with the potential increase in the CNS depressant effects.

Stratifying the interactions according severity and comparing the findings from both databases, we found that the base Drugs.com tends to be less stringent than the Micromedex. Among the contraindicated DDIs, we observed discrepancy between Amitriptyline × Metoclopramide classified as moderate by Drugs.com. The same trend was observed between the major interactions, which may influence the relevance and appropriate clinical management against these interactions.

We observed a significant agreement between the two databases regarding the identification of DDIs. We also observed a moderate and substantial agreement for severity and mechanism of action, respectively. However, the Drugs.com™ interaction database identified a greater number of DDIs than Micromedex®.

This difference in the number of interactions identified can be explained by the fact that the Drugs.com™ database is powered by four independent leading medical information suppliers, including Micromedex®. However, individual drug information in the Drugs.com™ database can be misleading because it is compiled from these sources in its complete and unaltered format. Alternatively, the Micromedex® database screens published data on evidence-based concepts, using peer-review scientific journals and providing an assessment of the quality of documentation. This approach avoids the problem of identifying a large number of drug–drug interactions with no clear presentation of clinical significance or relevance, which can lead to fatigue to clinical alerts.<sup>18</sup>

The present study has limitations. First, a retrospective data collection can generate a bias due to an incomplete patient record. However, the analysis of this study only considered drugs that were effectively administered. Second, this study was developed in a specialized ICU, thus limiting the ability to generalize the results. Moreover, as the Drugs.com database is also fuelled by the Micromedex database, data concordance may be overestimated.

## REFERENCES

1. Vincent B, Timsit J-F, Auburtin M *et al.* Characteristics and outcomes of HIV-infected patients in the ICU: impact of the highly active antiretroviral treatment era. *Intensive Care Med*, 2004;**30**:859–866.
2. Casalino E, Wolff M, Ravaud P, Choquet C, Bruneel F, Regnier B. Impact of HAART advent on admission patterns and survival in HIV-infected patients admitted to an intensive care unit. *AIDS*, 2004;**18**:1429–1433.
3. World Health Organization, UNAIDS, UNICEF. Global HIV/AIDS response. *Epidemic update and health sector progress towards Universal Access*. Progress report, 2011.
4. Masur H. Management of patients with HIV in the intensive care unit. *Proc Am Thorac Soc*, 2006;**3**:96–102.
5. Kane-Gill S, Jacobi J, Rothschild J. Adverse drug events in intensive care units: risk factors, impact, and the role of team care. *Crit Care Med*, 2010;**38**:S83–S89.
6. Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Clin Drug Investig*, 2011;**31**:309–316.
7. Vargas E, Simón J, Martín JC *et al.* Effect of adverse drug reactions on length of stay in intensive care units. *Clin Drug Investig*, 1998;**15**:353–360.
8. Lin D, Tucker M, Rieder M. Increased adverse drug reactions to antimicrobials and anticonvulsants in patients with HIV infection. *Ann Pharmacother*, 2006;**40**:1594–1601.
9. Papadopoulos J, Smithburger P. Common drug interactions leading to adverse drug

## WHAT IS NEW AND CONCLUSIONS

In conclusion, both databases were able to identify DDIs. However, we observed a significant discrepancy in the classification of the severity of DDIs in the two bases. The free access database could serve as an alternative to the identification of DDIs in resource-limited settings, but there is a need for better evidence-based assessments for your use on clinical management of more serious DDIs. Besides, to understand the connection between potential DDIs in prescriptions and ADEs arising from DDIs, future studies are needed to quantify and characterize DDIs and their consequences.

## ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by grants from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## AUTHORS CONTRIBUTIONS

All authors made substantial contribution to the study design and methods. GVR, LG, AMJ and FAB conceived of the study. GVR and AMJ collected clinical data. All authors performed the data analysis. The authors thanks Dr Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira for the statistical support. GVR, LG, and FAB drafted the manuscript, and AMJ critically revised it for important intellectual content. All authors read and approved the final version of the manuscript. The authors have not disclosed any potential conflicts of interest.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

**Table S1** Severity classification according the Micromedex and Drugs.com databases.

**Table S2** Comparison of major drug-drug interactions between the Micromedex and Drugs.com databases.

**Table S3** Drug-Drug interactions with excellent documentation according severity, detected by Micromedex database.

- events in the intensive care unit: management and pharmacokinetic considerations. *Crit Care Med*, 2010;**38**:S126–S135.
10. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units: an analysis of patients in an academic medical centre in the US. *Drug Saf*, 2010;**33**:879–888.
  11. Le Gall J, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiologic Score (SAPS II) based on an European/North American multicenter study. *JAMA*, 1993;**270**:2957–2963.
  12. Micromedex®. *Micromedex 2.0 Healthcare Series*. Drug Interactions. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Available at: <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian> (accessed 1 June 2011).
  13. Drugs.com™. *Drugs Information Online*. Drug Interactions Checker. Available at: <http://www.drugs.com> (accessed 1 June 2011).
  14. ATC/DDD Index 2011. *The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System and the Defined Daily Dose (DDD)*. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Available at: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whocc.no/atc_ddd_index) (accessed 1 June 2011).
  15. Landis J, Koch G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 1977;**33**:159–174.
  16. Reis A, Cassiani S. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*, 2011;**6**:9–15.
  17. Devlin J, Roberts R. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Crit Care Clin*, 2009;**25**:431–449.
  18. Mangus D, Rodgers S, Avery A. GP's views on computerized drug interaction alerts, questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther*, 2002;**27**:377–382.



**8.4 - Anexo IV – Artigo 2 submetido no tema de pesquisa “Preventable adverse drug events in critically ill patients: Is the detection of potential drug-drug interactions a useful tool?”**

**RAPID COMMUNICATIONS**

**Preventable adverse drug events in critically ill patients: Is the detection of potential drug-drug interactions a useful tool?**

**Running title: ADEs related to DDIs in critically ill patients**

Grazielle Viana Ramos, Pharm.D, MSc<sup>1,2</sup>; André Miguel Japiassú, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>; Fernando Augusto Bozza, M.D., Ph.D.<sup>1,2</sup>; Lusiele Guaraldo, Pharm.D, DSc.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

<sup>2</sup> D’Or Institute for Research and Education, Rio de Janeiro, Brazil

**AUTHORS CONTRIBUTIONS**

All authors made a substantial contribution to the study design and methods. GVR, LG, AMJ and FAB conceived of the study. GVR and AMJ collected clinical data. All authors performed the data analysis. GVR, LG, and FAB drafted the manuscript, and AMJ critically revised it for important intellectual content. All authors read and approved the final version of the manuscript.

**Corresponding author:**

Lusiele Guaraldo

Oswaldo Cruz Foundation - Av. Brasil, 4365 - Manguinhos  
21040-900 - Rio de Janeiro, RJ - Brazil

Tel/Fax: +55 21 38659654 Email: [lusiele.guaraldo@ini.fiocruz.br](mailto:lusiele.guaraldo@ini.fiocruz.br)

**CONFLICT OF INTEREST**

No potential conflict of interest is reported by the authors.

**ABSTRACT**

**Objectives:** The aim of this study was to develop a strategy to identify adverse drug events associated with drug-drug interactions by analyzing the prescriptions of critically ill patients.

**Methods:** A retrospective study included HIV/AIDS patients who were admitted to an intensive care unit between November 2006 and September 2008. The data were collected in two stages. In the first stage, three prescriptions administered throughout the entire duration of the patients' hospitalization were reviewed by the Micromedex database to evaluate for potential drug-drug interactions. In the second stage, a search for adverse drug events in all medical, nurse and laboratory records available was performed. The probability of a drug-drug interaction causing the adverse drug events was assessed using the Naranjo algorithm.

**Results:** One hundred eighty-six drug prescriptions of 62 HIV/AIDS patients were analyzed. Of the 331 potential drug-drug interactions, 9% resulted in adverse drug events in 16 patients; these adverse drug events included treatment failure (16.7%) and adverse reactions (83.3%). The majority of the adverse drug reactions were classified as possible according to the Naranjo algorithm.

**Conclusions** This method was able to detect adverse drug events related to 9 % of drug-drug interactions identified, which affected 26% of the study population. By monitoring adverse drug events based on the prescriptions, the combination of the evaluation of potential drug-drug interactions by the clinical pharmacy and monitoring of critically ill patients is an effective strategy and can be used as a complementary tool in the safety assessment and prevention of adverse drug events.

**Keywords:** Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Drug Interactions, Intensive Care Units

## **INTRODUCTION**

Critically ill patients are at high risk of adverse drug events (ADEs) for several reasons including the complexity of their clinical condition, which can involve pharmacokinetic variations and the simultaneous use of multiple drugs (1). These events can seriously affect the evolution of the patient and frequently complicate the clinical management by increasing the length of hospital stay and medical costs (2,3).

An ADE has been defined as “any injury occurring during the patient’s drug therapy and resulting either from appropriate care or from unsuitable or suboptimal care” and includes adverse drug reactions (ADRs) during recommended use of the medicine and any harm secondary to a medication error (4).

There are several methods for detecting ADE. The spontaneous reporting is the traditional ADE method and is often used in the systematic analysis of ADEs (5). However, this type of monitoring has the disadvantage of being more vulnerable to underreporting and lack of detail, all of which hamper the analysis (6). Another method is active surveillance based in focused and structured activity that includes direct observation, patient chart audits and trigger tools. This strategy is often used in pharmacovigilance studies in the ICU (7).

A large proportion of ADRs are known and preventable, and they are often due to the coadministration of drugs that have an established interaction (6). Recent publications have shown that many potential drug-drug interactions (DDI) can be identified in drug prescriptions (2,8). In a previous study using two electronic databases, we detected a high number of potential DDIs (including major and contraindicated) among the prescriptions of critically ill HIV patients (9).

Although the literature shows high estimates of potential DDIs in critically ill patients, there are few studies that correlate DDIs with clinically relevant ADEs. The aim of this study was to evaluate a



severe, moderate, mild and unknown), level of evidence based on the quality of documentation (excellent, good, fair, poor, unlikely and unknown) and the time of onset (immediate and delayed).

For purposes of this analysis and considering the clinical relevance of potential DDIs, this study only examined moderate, severe and contraindicated interactions with levels of evidence that were classified as either excellent or good. Drug interactions present in the sedation protocols or in treatments for tuberculosis were not considered in this analysis.

Potential interactions and others variables were recorded in a standardized and tested form. The drugs involved in potential DDIs were classified according the anatomical therapeutic chemical classification (ATC/DDD 2010) (12).

In the second stage of this study, the search for ADEs in the medical records was performed. Based on the potential DDIs identified in the previous stage and their clinical consequences, we conducted a search in the medical records to detect ADEs. The data were obtained from medical and nursing notes as well as from laboratory test results present in the medical chart.

The identified ADEs were also assessed by the probability of being caused by potential DDIs using the Naranjo algorithm, a ten-item questionnaire that classifies the events into three categories: probable, possible and doubtful. The algorithm considered each pair of drugs involved in the interaction (13).

Data were entered into *EpiData 3.1* and were analyzed with **SPSS** for Windows version **16.0**. Exploratory analyses of the demographic data, DDIs and ADEs were performed using frequencies, medians and ranges.

## **ETHICS**

The authors confirm to have adhered to ethics principles during all phases of this study. This study was approved by the Institutional Review Board of the INI.

## **RESULTS**

We analyzed the medical records of 62 HIV/AIDS patients who required mechanical ventilation. The median age of the patients was 37.5 years with a male predominance (72.6%). The median SAPS II score was 56 (range 31-91) points, and the length of stay in the ICU ranged from 3 to 122 days with a median of 13 days. There were 186 prescriptions analyzed with a mean of 9 drugs per prescription.

Of the total prescriptions analyzed, the Micromedex<sup>®</sup> database identified 331 potential DDIs (Figure 1). We observed a predominance of moderate interactions (74.0%) with a delayed onset time (63.7%), pharmacokinetic mechanisms (68.3%) and good scientific documentation (65.9%). It was found that 9% of the identified DDIs were related to ADEs; 24 ADEs were identified in 16 patients (Table 1). Adverse drug reactions constituted 83.3% of the ADEs identified and were mostly classified as moderate and possible. There were four cases (16.7%) of therapeutic failure; the most common ADE was seizure during anticonvulsant treatment.

Among the pairs of drugs involved in DDIs and associated with ADEs, fluconazole x omeprazole was the most frequent as it was suspected by 6 of the 24 ADEs, which were related to elevated transaminase levels and diarrhea.

## **DISCUSSION**

The results suggest that the method of identifying ADEs using potential DDIs is feasible. It was possible to identify a high frequency of potential DDIs among the prescriptions, where 9% of these DDIs resulted in ADEs and affected 26% of the study population.

In this study, the percentage of patients with ADEs (26%) was higher than that estimated by others. Krahenbul-Melcher et al. (14) identified a frequency of less than 5%, while Reis & Cassiani (8) found 7% of critically ill patients with ADE-related potential DDIs. The increased frequency observed in our study is probably due to the cohort of critically ill HIV patients who require frequent multiple and simultaneous therapeutic schemes.

The percentage of therapeutic failure identified in our study is similar to that observed in the study by Reis & Cassiani (8), who showed a range of 17.5 to 19% of potential DDIs detected in the prescriptions of critically ill patients at a university hospital were related to therapeutic failures.

The probability of ADRs caused by a DDI was assessed by the Naranjo algorithm. We observed that the majority of ADRs was classified as possible (80%); this result was similar to that of the Bucşa study (15), which reported that 71.4% of ADRs related to DDIs were classified as possible.

The Naranjo algorithm has proven to be useful in the both prospective and retrospective diagnosis of ADRs in ICU patients (1,2). However, considering the categories of causality, many studies accept only those events classified with a probability above possible as ADRs (2). From this perspective, these results point to the effectiveness of an ADR tracking method by considering potential DDIs.

Considering the complexity of the population analyzed and the methodology used, the results should be evaluated carefully. The retrospective data collection by chart review can generate bias due to an incomplete patient record. To minimize these bias, we used medical and nursing notes as well as laboratory results to identify ADEs. Another limitation is the small cohort included in the study, although we sought to minimize this limitation by analyzing 3 prescriptions per patient, which manifested as 186 days of observation.

Despite these limitations, this method provides improvements regarding the safety in the pharmacotherapy of critically ill patients in intensive care. This method also contributes to improving the knowledge about the occurrence of DDIs and ADEs and their impact on the outcomes of critically ill patients by considering the clinical complexity, polypharmacy and other factors that hamper the detection and evaluation of ADEs in these patients.

In conclusion, this method was able to detect ADEs, including therapeutic failure and adverse drug reactions, related to 9 % of DDIs identified. Considering the complexity of ADE evaluation in ICU patients, the strategy of monitoring ADEs through potential DDIs in prescriptions can be effective

to identify and prevent relevant events in critically ill patients, and this approach should be used as a complementary tool in safety assessments.

## ACKNOWLEDGEMENTS

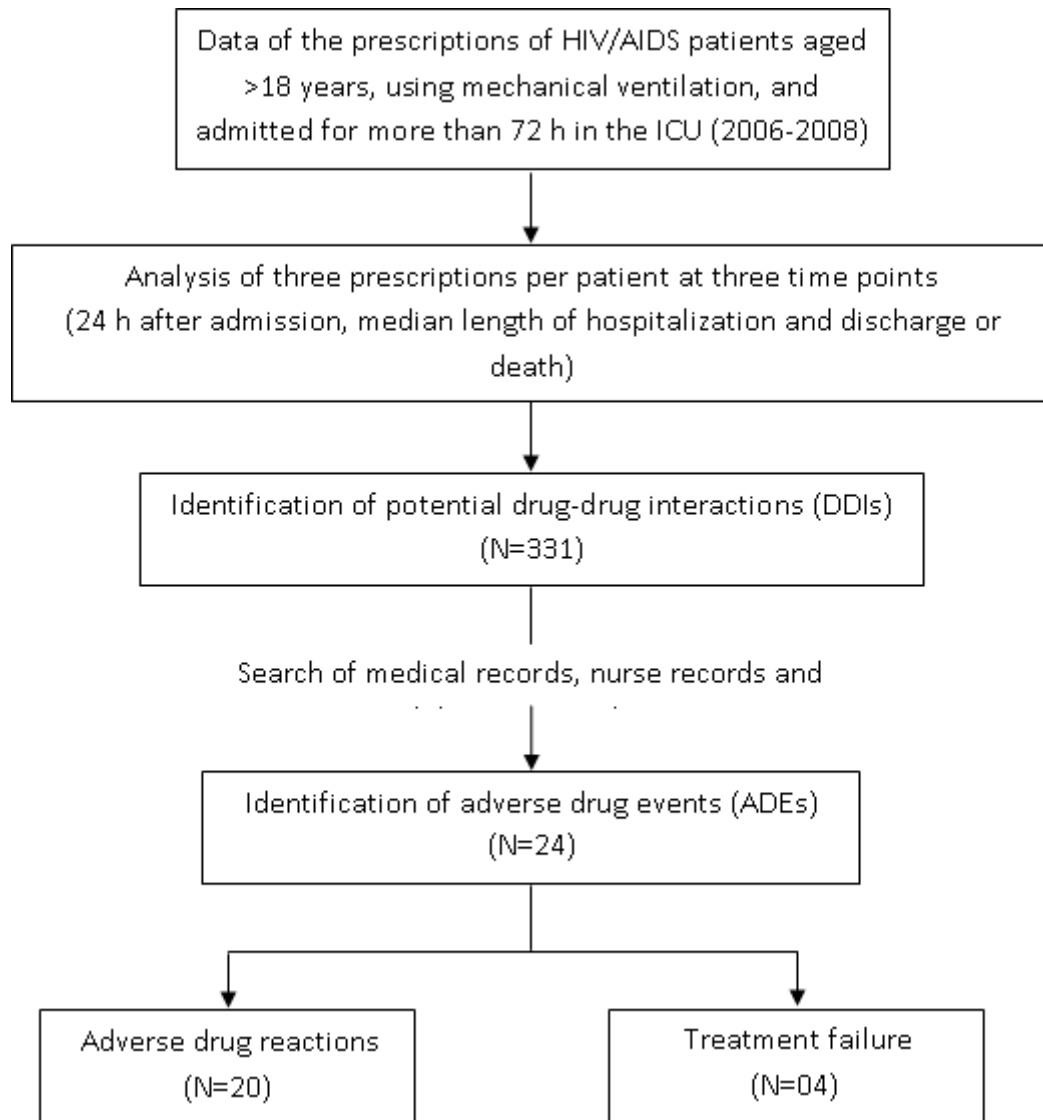
This work was supported by grants from the Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), the Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq) and the Post-Graduation Program of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases- Fiocruz.

## REFERENCES

1. Kane-Gill S, Jacobi J, Rothschild J. Adverse drug events in intensive care units: Risk factors, impact, and the role of team care. *Crit Care Med* 2005; 38: S83 – S89.
2. Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Clin. Drug Investig.* 2011; 31: 309–16.
3. Vargas E, Simón J, Martín JC, Puerro M, González-Callejo MA, Jaime M, et al. Effect of adverse drug reactions on length of stay in intensive care units. *Clin. Drug Investig.* 1998; 15: 353–60.
4. Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care (SP-SQS). Expert Group on Safe Medication Practices. Glossary of terms related to patient and medication safety [Internet]. 2005 [cited 2017 Jan 5]. Available from: <http://www.bvs.org.ar/pdf/seguridadpaciente.pdf>
5. Morimoto T, Gandhi T, Seger A, Hsieh T, Bates D. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Heal. Care* 2004; 13: 306–314.
6. Strandell J, Bate A, Lindquist M, Edwards IR. Drug-drug interactions - A preventable patient safety issue? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 65: 144–146.
7. Dipoto JP, Buckley MS, Kane-gill SL. Evaluation of an Automated Surveillance System Using Trigger Alerts to Prevent Adverse Drug Events in the Intensive Care Unit and General Ward. *Drug Saf.* 2015; 38: 311–317.
8. Reis A, Cassiani S. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics* 2011; 6: 9–15.
9. Ramos GV, Guaraldo L, Japiassú AM, Bozza FA. Comparison of two databases to detect potential drug-drug interactions between prescriptions of HIV/AIDS patients in critical care. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2015; 40:63–67.
10. Le Gall J, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiologic Score (SAPS II) based on an European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 2957–2963.
11. Micromedex 2.0. Drug Interactions. Thomson Reuters Inc. [Internet]. [cited 2016 Dez 5]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian?partner=true>
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC classification index with DDDs [Internet] 2016. [cited 2016 Dez 20] [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whocc.no/atc_ddd_index)
13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug; 30(2):239-45.



14. Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf.* 2007;30(5):379-407.
15. Bucşa C, Farcaş A, Cazacu I, Leucuta D, Achimas-Cadariu A, Mogosan C, Bojita M. How many potential drug-drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *Eur J Intern Med.* 2013 Jan;24(1):27-33.



**Figure 1. Flowchart of the study**

**Table 1. Adverse drug events related to drug-drug interactions in patients admitted to the ICU at the INI (N = 24)**

	<b>Adverse drug events</b>	<b>Drug-drug interactions</b>	<b>n</b>
Treatment failure	Seizure	Valproic acid x Ritonavir	3
		Phenytoin x Rifampin	
		Phenytoin x Ritonavir	
		Acyclovir x Phenytoin	
		Ciprofloxacin x Phenytoin	
Poor sedation	Morphine x Rifampin	1	
	Fentanyl x Rifampin		
Elevated transaminase levels	Fluconazole x Omeprazole	3	
	Fluconazole x Prednisone		
Diarrhea	Fluconazole x Omeprazole	3	
Excessive sedation	Fluconazole x Midazolam	3	
	Clonazepam x Ritonavir		
Oral bleeding *	Pyrimethamine x SMX/TMP**	2	
Adverse Drug Reaction	Hypotension	Amlodipine x Fluconazole	1
	Depression	Prednisone x Ritonavir	1
	Hepatotoxicity	Phenytoin x Acetaminophen	1
	Hypertension	Clarithromycin x Prednisone	1
		Pyrimethamine x SMX+TMP**	
	Pancytopenia *		1
	Cardiac arrest *	Amiodarone x Fentanyl	1
		Amiodarone x Rifampin	
		Clarithromycin x Fluconazole	
	Somnolence	Risperidone x Ritonavir	1
Vomiting	Diazepam x Phenytoin	1	
Anxiety	Clarithromycin x Prednisone	1	
* serious interactions		<b>Total</b>	<b>24</b>
**sulfamethoxazole/trimethoprim			