



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO

CHAGAS

MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS

INFECCIOSAS

HUGO BOECHAT ANDRADE

PROGNÓSTICO DE PACIENTES INFECTADOS

PELO HIV INTERNADOS NA UNIDADE DE

TERAPIA INTENSIVA – um estudo multicêntrico

brasileiro

Rio de Janeiro

2016

**Prognóstico de pacientes infectados pelo HIV
internados na Unidade de Terapia Intensiva - um
estudo multicêntrico brasileiro**

HUGO BOECHAT ANDRADE

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação em pesquisa clínica em doenças infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia para obtenção de grau de mestre em ciências em 2016.

Orientadores: Dr. André Miguel Japiassú e Dr. Fernando Augusto Bozza.

Rio de Janeiro

2016

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

A553 Andrade, Hugo Boechat

Prognóstico de pacientes infectados pelo HIV internados na Unidade de Terapia Intensiva: um estudo multicêntrico brasileiro / Hugo Boechat Andrade. – Rio de Janeiro, 2016.
xvii, 117 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2016.

Bibliografia: f. 78-86.

1.HIV. 2. Aids. 3. UTI. 4. Terapia intensiva. 5. Fatores prognósticos. 6. Mortalidade. 7. cART. I. Título.

CDD 616.9792

HUGO BOECHAT ANDRADE

**Prognóstico de pacientes infectados pelo HIV internados
na Unidade de Terapia Intensiva - um estudo
multicêntrico brasileiro**

Orientadores: Dr. André Miguel Japiassú
Dr. Fernando Augusto Bozza

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação em pesquisa clínica em doenças infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia para obtenção de grau de

Aprovado em: 13/04/2016

BANCA EXAMINADORA

Dr. Estevão Portela Nunes (Presidente)
Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias
INI / Fiocruz

Dr. Antonio Guilherme Fonseca Pacheco
Doutor em Epidemiologia
PROCC / Fiocruz

Prof.^a Dra. Ho Yeh Li
Doutora em Doenças Infecciosas e
Parasitárias
HC-FM USP

Ao médico dos médicos, Emmanuel Andrade,
À minha orientadora da vida, Leticia Boechat e
Ao meu parceiro de útero Daniel Boechat

Aos meus mais que amados
Mariana Menezes e Nicolas Boechat

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus queridos orientadores, Dr. André Miguel Japiassú e Fernando Augusto Bozza. Eu não poderia ter maior sorte do que tê-los como mestres nesta jornada em que muito aprendi. Obrigado por me ensinarem a fazer Ciência e acreditarem em um projeto desafiador.

Agradeço aos caros colegas Drs. Ho Yeh Li e Frederico Bruzzi de Carvalho por entrarem de cabeça num desafio que é fazer um estudo multicêntrico.

Agradeço aos meus caros parceiros Drs. Cássia Righy Shinotsuka, Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil, Rodrigo Amâncio e Emerson Mesquita, parte do grupo do Dr. Fernando Augusto Bozza, por me ajudar a realizar este trabalho.

Agradeço especialmente ao querido e inteligentíssimo colega Dr. Ivan Rocha Ferreira da Silva não só pela parceria nos plantões de quinta como pela inestimável ajuda nos cálculos estatísticos desta obra.

Agradeço ao Dr. Rogério Valls de Souza, meu companheiro de aventuras na enfermaria, e por ser exemplo de profissional e ser humano.

Agradeço à farmacêutica Grazielle Viana Ramos, parte do grupo do Dr. Fernando, por toda ajuda e por tanto ter me aturado no REDCap.

Agradeço aos meus caríssimos colegas de labuta na enfermaria, Drs. Andrea Gina Varon, Andrea D'Ávila, Denise Medeiros, Marcelo Luiz Carvalho Gonçalves, Cristiane da Cruz Lamas e Estevão Portela Nunes por terem me recebido de braços abertos na Fiocruz e tanto me ajudado a fazer o mestrado. Sem vocês, seria impossível.

Agradeço aos Drs. Nelson Pereira, Cláudia Adelino Espanha, Jacqueline Anita de Menezes e André Germano De Lorenzi por terem me feito Infectologista.

Aos médicos da minha vida: Emmanuel, Rodolfo e Daniel.

À Mamãe, ao Carlito, à Ana, à Rita e à Miá, pelo carinho e as correções do português.

E, finalmente, ao Nico e à Nana. Por tudo.

“Ou suceda-me o contrário.”

Hipócrates, 450 a.C.

Andrade, HB. **Rio de Janeiro, 2016. Prognóstico de pacientes infectados pelo HIV internados na Unidade de Terapia Intensiva - um estudo multicêntrico brasileiro.** Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

A terapia antirretroviral combinada (cART) revolucionou o tratamento do HIV/Aids, com significativo impacto na sobrevivência e na qualidade de vida. No entanto, a mortalidade de pacientes HIV que evoluem com gravidade e são internados em unidades de terapia intensiva (UTI) continua elevada. Conhecer os fatores prognósticos e prever o desfecho dos pacientes críticos com HIV são importantes para a adoção de medidas preventivas e tratamento mais adequado.

Foi realizada, na primeira parte da dissertação, uma revisão sistemática da literatura sobre fatores prognósticos de curto prazo (mortalidade na UTI e hospitalar) de pacientes críticos portadores do HIV que concluiu que fatores associados com a gravidade da doença aguda, como escores prognósticos, albumina e falências orgânicas (choque e insuficiência respiratória), parecem ter maior importância como determinantes da mortalidade de curto prazo do que os associados ao HIV, mas uso de cART durante a internação na UTI pode ser benéfico conforme metanálise dos dados, apresentada na segunda parte da dissertação como um artigo científico original em inglês.

Para comprovar os dados da revisão relativos à mortalidade na UTI, na terceira parte da dissertação apresenta-se um estudo observacional prospectivo multicêntrico, com três unidades de terapia intensiva brasileiras, que concluiu que choque à admissão, coma, hipoalbuminemia grave e infecção bacteriana adquirida na UTI são fatores independentemente associados com a mortalidade na unidade de terapia intensiva; enquanto fatores associados à infecção pelo HIV não apresentaram associação com a mortalidade na UTI.

Palavras chave: 1. HIV. 2. Aids. 3. UTI 4. Terapia Intensiva. 5. Fatores prognósticos. 6. Mortalidade 7. cART.

Andrade, HB. **Rio de Janeiro, 2016. Prognosis of HIV-infected patients admitted to the Intensive Care Unit - a brazilian multicenter study.** Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

ABSTRACT

Combination antiretroviral therapy (cART) has revolutionized the treatment of HIV/AIDS, with a significant impact on survival and quality of life. However, the mortality of HIV patients who develop critical illness and are admitted to intensive care units (ICU) remains high. Knowing the prognostic factors and predicting the outcome of critically ill HIV patients are important for the adoption of preventive measures and appropriate treatment.

A systematic review of the literature on short-term prognostic factors (ICU and hospital mortality) for critically ill HIV patients was performed and it concluded that factors associated with severity of acute illness, such as prognostic scores, albumin and organ failure (shock and respiratory failure), seem to have greater importance as determinants of short-term mortality than those associated with HIV. However, the use of cART during ICU stay can be beneficial as demonstrated by meta-analysis of revision data.

To corroborate the systematic review's conclusions on ICU mortality, we conducted a multicenter prospective observational study with three Brazilian intensive care units that showed that shock on admission, coma, severe hypoalbuminemia and bacterial infection acquired in the ICU are factors independently associated with mortality in the intensive care unit; while factors associated with HIV infection were not associated with mortality in the ICU.

Keywords: 1. HIV. 2. AIDS. 3. ICU 4. Intensive care. 5. Prognosis. 6. Mortality 7. cART. 8. HAART.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS/Aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AMIB	Associação de Medicina Intensiva Brasileira
APACHE	Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation
BGN	Bacilos gram negativos
cART	Terapia antirretroviral combinada (combined Antiretroviral Therapy)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention, EUA
CMV	Citomegalovírus
CNES	Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde
EUA	Estados Unidos da América
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
HAART	Highly active antiretroviral therapy
HANA	HIV-associated non-AIDS conditions
HC-FM	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (São Paulo, SP)
HEM	Hospital Eduardo de Menezes (Belo Horizonte, MG)
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (Human immunodeficiency virus)
HTLV	Vírus T-linfotrópico humano (Human T lymphotropic virus)
ICU	Intensive care unit
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (Rio de Janeiro, RJ)
IO	Infecção oportunista
IRIS	Immune reconstitution inflammatory syndrome
MAC	complexo <i>Mycobacterium avium</i> (complex)
MINORS	Methodological Index for Non-randomized Studies
MPM	Mortality Prediction Model
MS	Ministério da Saúde do Brasil
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCP	Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
SAPS	Simplified Acute Physiologic Score
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
SIRS	Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SUS	Sistema Único de Saúde do Brasil
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
USP	Universidade de São Paulo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VAP	Pneumonia associada à ventilação mecânica (ventilation associated pneumonia)
WHO	World Health Organization

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Capítulo 1: Artigo de revisão sistemática de fatores prognósticos

Figura 1	Fluxograma da revisão sistemática de fatores de mortalidade de curto prazo	11
Tabela 1	Fatores de risco mais frequentemente associados à mortalidade na UTI	12
Tabela 2	Fatores de risco mais frequentemente associados à mortalidade hospitalar	13

Capítulo 2: Artigo de revisão sistemática e metanálise de cART na UTI

Figure 1	cART systematic review flow diagram	32
Figures 2 & 3	Forest plots of cART Effect on ICU Mortality	36
Figure 4	Funnel plot of cART Effect on ICU Mortality	36
Figures 5 & 6	Forest plots of cART Effect on Hospital Mortality	38
Figure 7	Funnel plot of cART Effect on Hospital Mortality	38
Table 1	Studies general characteristics	33
Table 2	Methodological Index for Non-randomized Studies (MINORS)	34
Table 3	Studies Characteristics - ICU mortality	35
Table 4	Studies Characteristics - Hospital mortality	37
Table 5	Studies Characteristics - Long term mortality	39

Capítulos 3: Artigo sobre o estudo multicêntrico

Tabela 3.1	Dados demográficos e clínicos	56
Tabela 3.2	Internação na UTI	57
Tabela 3.3	Dados HIV/Aids	58
Tabela 3.4	Perfil microbiológico	59
Tabela 3.5	Associação com desfecho: óbito na UTI	61
Tabela 3.6	Regressão logística simples - desfecho: óbito na UTI	63
Tabela 3.7	Análise de Variância (ANOVA) II - modelo inicial de regressão múltipla	65
Tabela 3.8	Análise de Variância (ANOVA) II - modelo refinado de regressão múltipla	66
Tabela 3.9	Modelo final - regressão logística múltipla - desfecho: óbito na UTI	66

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS E ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO.....	4
1 ARTIGO 1: REVISÃO SISTEMÁTICA DOS FATORES PROGNÓSTICOS.....	6
INTRODUÇÃO.....	7
OBJETIVO DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	8
METODOLOGIA DA REVISÃO.....	9
RESULTADOS	10
Fatores demográficos.....	14
Gravidade da doença aguda.....	14
Principais diagnósticos à admissão.....	15
Fatores associados à infecção pelo HIV/Aids.....	16

DISCUSSÃO.....	18
CONCLUSÕES.....	24
2 ARTIGO 2: “Combined antiretroviral therapy for critically ill HIV patients during ICU stay: a Systematic Review and Meta-analysis”.....	25
Title page.....	26
Abstract and keywords.....	27
Introduction.....	28
Methods.....	29
Results.....	31
Discussion.....	40
Conclusions.....	41

References.....	42
Appendix.....	46
3 ARTIGO 3 (resultados parciais): ESTUDO PROSPECTIVO MULTICÊNTRICO.....	48
INTRODUÇÃO.....	49
OBJETIVOS.....	50
Objetivo geral.....	50
Objetivos específicos.....	50
METODOLOGIA.....	51
Desenho do estudo.....	51
População do estudo.....	51
CrITÉRIOS de exclusão.....	52
Materiais, procedimentos e técnicas.....	52
Análise estatística.....	54

RESULTADOS.....	55
Análise descritiva.....	55
Associações com o desfecho.....	60
Regressão logística simples.....	63
Regressão logística múltipla.....	64
DISCUSSÃO.....	67
Limitações.....	74
Considerações finais.....	75
CONCLUSÕES.....	75
4 PERSPECTIVAS.....	76
5 CONCLUSÕES FINAIS DA DISSERTAÇÃO	77
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78

APÊNDICES

APÊNDICE 1: TABELAS DE REVISÃO SISTEMÁTICA DE FATORES PROGNÓSTICOS DE PACIENTES HIV INTERNADOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA.....	87
--	----

APÊNDICE 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	91
---	----

APÊNDICE 3: FORMULÁRIO REDCAP DO ESTUDO MULTICÊNTRICO.....	93
--	----

ANEXOS

ANEXO 1: SISTEMA CLASSIFICAÇÃO CDC HIV/AIDS.....	109
--	-----

ANEXO 2: ESCALA DE PERFORMANCE STATUS DE ZUBROD (ECOG, OMS)	111
---	-----

ANEXO 3: ESCALA DE COMA DE GLASGOW.....	112
---	-----

ANEXO 4: ESCORE PROGNÓSTICO SAPS 3.....	114
---	-----

ANEXO 5: ESCORE PROGNÓSTICO SOFA.....	116
---------------------------------------	-----

ANEXO 6: CRITÉRIOS DE SIRS/SEPSE E DISFUNÇÕES ORGÂNICAS.....	117
--	-----

INTRODUÇÃO

Cerca de 36,9 milhões de pessoas vivem com HIV/Aids em todo o mundo e, em 2014, cerca de 1,2 milhões de mortes foram atribuídas a esta doença (UNAIDS 2015), que representa a sexta causa de morte no mundo (WHO 2011). No Brasil, desde o início da epidemia, foram registrados pelo Ministério da Saúde (MS) 798.366 casos de síndrome da imunodeficiência adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome - Aids*) até junho de 2015, e 290.929 mortes relacionadas à Aids até dezembro de 2014 (Boletim epidemiológico HIV/Aids 2015).

A definição de caso de infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus - HIV*) é importante para fins de vigilância e saúde pública. Organizações como os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (*Centers of Disease Control and Prevention - CDC*) dos Estados Unidos e a Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO 2007) estabeleceram critérios para padronizar a descrição de casos. Neste estudo, usaremos o sistema de classificação do CDC (CDC 1992), descrito no Anexo 1.

A introdução, em 1996, da terapia antirretroviral combinada (cART) no tratamento dos pacientes infectados pelo HIV foi determinante para a melhora do prognóstico a médio e longo prazos (Ledergerber et al. 1999; Vincent et al. 2004; Palella et al. 2006; Brooks et al. 2009), e na diminuição da letalidade e consequente aumento da sobrevida e cronificação da infecção, iniciando a era cART (Dore et al. 2002; Mocroft et al. 2003). A mortalidade de pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ maior que 500 células/mm³, em uso de cART há mais de seis anos, é semelhante à da população geral (Lewden et al. 2007).

A cART tem provocado uma mudança epidemiológica gradual das doenças associadas ao HIV, que se espelha no conceito de "condições associadas ao HIV, mas não à Aids", *HIV-associated non-AIDS (HANA) conditions* (Soriano et al. 1994). Entre estas, as mais importantes são: disfunção hepática, cardiovascular, pulmonar e neoplasias não relacionadas à Aids (Grinsztejn et al. 2013). Ilustrando essa tendência, Pacheco et al. (2009) seguiram 1.538 indivíduos infectados pelo HIV de 1997 a 2006. A partir de período mais recente (2005-

2006), as causas de morte não relacionadas à Aids passaram a superar as causas de morte relacionadas à Aids.

Em suma, as complicações relacionadas a uma infecção viral persistente com consequente ativação imune celular (Hunt et al. 2011), inflamação (Tien et al. 2010) e senescência (Cao et al. 2009), bem como o uso crônico de antirretrovirais, acarretam uma incidência aumentada de intercorrências, como complicações cardiovasculares, metabólicas e neoplásicas (Rowland-Jones 2003), que podem demandar Terapia Intensiva (Schmidt et al. 2011).

Apesar dos avanços terapêuticos, entre os desafios enfrentados atualmente na atenção à saúde dos pacientes com HIV/Aids, destacam-se o diagnóstico tardio, a adesão insuficiente ao tratamento antirretroviral e o aumento das complicações relacionadas ao uso crônico desses medicamentos (Pierantoni 2008).

Mesmo com acesso universal à cART no país, cerca de 40% dos pacientes ainda são diagnosticados com HIV/Aids tardiamente, já apresentando manifestações graves relacionadas à imunodeficiência avançada, principalmente infecções oportunistas (IOs), resultando em elevada mortalidade precoce. Isso perpetua o perfil inicial dos pacientes que chegavam aos serviços de saúde no começo da epidemia, quando nenhuma intervenção terapêutica encontrava-se disponível (Pierantoni 2008).

Conseqüentemente, não só espera-se uma alta demanda por vagas de Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), como sabe-se que a mortalidade dos pacientes críticos com HIV, no Brasil e no mundo, continua significativa (Morris et al. 2002; Narasimhan et al. 2004; Vincent et al. 2004). Os estudos que identificam alguma redução de mortalidade nesse grupo atribuem a mudança mais à melhoria dos cuidados nas UTIs, do que ao tratamento antirretroviral (Miller et al. 2006; Dickson et al. 2007). O manejo desses pacientes permanece um desafio, pois trata-se de um campo ainda repleto de dúvidas em relação a condutas de tratamento (Rosen 1999, 2005).

Falar sobre a demanda envolve comentar a disponibilidade de leitos de Terapia Intensiva no país. A Portaria nº 1.101 de 2002, do Ministério da Saúde, estabelece a necessidade de 1 a 3 leitos de terapia intensiva por 10.000 habitantes, e de 4% a 10% do total dos leitos hospitalares destinados à Terapia Intensiva. Um censo realizado em 2010, pela

Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), com dados do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES), relata que o Brasil conta com cerca de 25.367 leitos de UTI, dos quais 15.727 (62%) acessíveis ou mantidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). De acordo com esses dados, o Brasil possui uma cobertura de 1,37 leito de UTI por 10.000 habitantes, variando de 0,5 no Maranhão e no Acre, até acima de 2 leitos/10.000 habitantes no Rio de Janeiro e no Distrito Federal, o que demonstra uma distribuição irregular de leitos no território.

Essa insuficiência relativa de leitos de UTI no Brasil é um problema já conhecido (Pierantoni 2008), e para os pacientes com HIV, essa situação é ainda mais grave, visto que muitas vezes estes pacientes ainda são preteridos na disponibilização de vagas, em prol de outros sem a doença, embora com prognósticos semelhantes. Ou seja, pacientes HIV positivos podem não ser selecionados para internação na UTI por uma avaliação equivocada dos tomadores de decisão, talvez permeada por discriminação ou desconhecimento do seu tratamento e mudanças no prognóstico (Naidoo et al. 2013).

As causas de admissão em UTI são classificadas, de forma resumida, em 3 categorias: doenças oportunistas, complicações decorrentes da cART e problemas médicos não relacionados ao HIV (Davaro and Thirumalai 2007). Huson et al. (2016) demonstraram que infecções ainda são o principal motivo de internação de pacientes com HIV na UTI, mesmo que a sua prevalência esteja diminuindo. Há uma tendência de mudança da etiologia oportunista clássica para não oportunista, com a sepse, principalmente bacteriana, um dos principais fatores determinantes do prognóstico para essa população a curto e médio prazos (Huang et al. 2006; Japiassú et al. 2010).

Conhecer os fatores prognósticos e prever o desfecho dos pacientes HIV gravemente doentes, admitidos em UTI na era cART, são aspectos importantes para a adoção de medidas preventivas e tratamento mais adequado. A compreensão sobre o conjunto de indivíduos que utiliza os recursos desse tipo de setor hospitalar, assim como suas principais características sociodemográficas e clínicas, se faz necessária, para a adequação do sistema de saúde às necessidades da população e formulação de políticas públicas (Silva Junior et al. 2006).

Soma-se a isso o fato de o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes críticos HIV positivos e as causas de internação nas UTIs do Brasil, e mesmo em UTIs especializadas ao

redor do mundo, serem conhecidos predominantemente através de estudos retrospectivos e unicêntricos, o que não permite a uniformização da epidemiologia e de protocolos de tratamento nessa população (Rosen 2005).

OBJETIVOS E ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO

OBJETIVO GERAL

Estudar os fatores determinantes de mortalidade a curto prazo (UTI e hospitalar) dos pacientes infectados pelo HIV internados em Unidades de Terapia Intensiva na era cART.

Objetivos específicos:

Capítulo 1: Futuro artigo de revisão sistemática da literatura, cujo objetivo específico é rever os fatores determinantes de mortalidade a curto prazo dos pacientes infectados pelo HIV internados em Unidades de Terapia Intensiva.

Capítulo 2: Artigo original de revisão sistemática e metanálise do uso de antirretrovirais em UTI: *Combined antiretroviral therapy for critically ill HIV patients during ICU stay - a systematic review and meta-analysis*. Objetivo específico: estudar o efeito do uso (início ou manutenção) da terapia antirretroviral combinada, na mortalidade a curto prazo, de pacientes com HIV, internados em Unidades de Terapia Intensiva.

Capítulo 3: Futuro artigo do estudo prospectivo multicêntrico de pacientes com HIV/Aids internados em Unidades de Terapia Intensiva especializadas em Doenças Infecciosas no Brasil. Seus objetivos específicos são:

- descrever as causas da admissão de pacientes com infecção pelo HIV nas UTIs participantes;
- estudar os fatores independentemente associados à mortalidade na UTI destes pacientes.

Capítulo 1 ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA: "Revisão sistemática de fatores prognósticos a curto prazo de pacientes portadores do HIV internados em Unidade de Terapia Intensiva"

Autores:

Hugo Boechat Andrade, Cássia Righy Shinotsuka, Ivan Rocha Ferreira da Silva, Ho Yeh Li, Frederico Bruzzi de Carvalho, André Miguel Japiassú, Fernando Augusto Bozza.

Situação do manuscrito:

A ser traduzido para o inglês e submetido para publicação.

"Revisão sistemática dos fatores prognósticos a curto prazo de pacientes portadores do HIV internados na Unidade de Terapia Intensiva"

INTRODUÇÃO

A introdução, em 1996, da terapia antirretroviral combinada (cART) no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome - Aids*), foi determinante para a melhora do prognóstico dos pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus - HIV*), a médio e longo prazos (Ledergerber et al. 1999; Vincent et al. 2004; Palella et al. 2006; Brooks et al. 2009). O início da era cART acarretou a cronificação da infecção e a diminuição da mortalidade, que em pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ maior que 500 células/mm³, em uso de cART há mais de seis meses, é semelhante à da população geral (Lewden et al. 2007).

Apesar dos avanços terapêuticos, entre os desafios enfrentados atualmente na atenção à saúde dos pacientes com HIV/Aids, destacam-se o diagnóstico tardio, a adesão insuficiente ao tratamento antirretroviral e o aumento das complicações relacionadas ao uso crônico desses medicamentos (Pierantoni 2008).

Mesmo com acesso universal à cART no país, cerca de 40% dos pacientes ainda são diagnosticados com HIV/Aids tardiamente, já apresentando manifestações graves relacionadas à imunodeficiência avançada, principalmente infecções oportunistas (IO), resultando em elevada mortalidade precoce. Isso perpetua o perfil inicial dos pacientes que chegavam aos serviços de saúde no começo da epidemia, quando nenhuma intervenção terapêutica encontrava-se disponível (Pierantoni 2008).

Somam-se ao cenário as complicações relacionadas a uma infecção viral persistente com consequente ativação imune celular (Hunt et al. 2011), inflamação (Tien et al. 2010) e senescência (Cao et al. 2009), bem como o uso crônico de antirretrovirais, acarretam uma incidência aumentada de intercorrências, como complicações cardiovasculares, metabólicas e neoplásicas (Rowland-Jones 2003), que podem demandar Terapia Intensiva (Schmidt et al. 2011).

Consequentemente, não só espera-se uma alta demanda por vagas de Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), como sabe-se que a mortalidade dos pacientes críticos com HIV, no Brasil e no mundo, continua significativa (Morris et al. 2002; Narasimhan et al. 2004; Vincent et al. 2004). Os estudos que identificam alguma redução de mortalidade nesse grupo atribuem a mudança mais à melhoria dos cuidados nas UTIs, do que ao tratamento antirretroviral (Miller et al. 2006; Dickson et al. 2007). O manejo desses pacientes permanece um desafio, pois trata-se de um campo ainda repleto de dúvidas em relação a condutas de tratamento (Rosen 1999, 2005).

Conhecer os fatores prognósticos a curto prazo dos pacientes portadores do HIV gravemente doentes, admitidos em UTI na era cART, são aspectos importantes para a adoção de medidas preventivas e tratamento mais adequado. A compreensão sobre o conjunto de indivíduos que utiliza os recursos desse tipo de setor hospitalar, assim como suas principais características sociodemográficas e clínicas, se faz necessária, para a adequação do sistema de saúde às necessidades da população e formulação de políticas públicas (Silva Junior et al. 2006).

Para conhecer os mais significativos e frequentes fatores determinantes de mortalidade a curto prazo (UTI e hospitalar após internação na UTI) de pacientes com HIV internados em unidades de terapia intensiva na era cART, foi realizada uma revisão sistemática da literatura sobre o assunto.

OBJETIVO

Rever os fatores determinantes de mortalidade a curto prazo (UTI e hospitalar hospitalar após internação na UTI) dos pacientes com HIV internados em Unidades de Terapia Intensiva, através de revisão sistemática da literatura, focada nos artigos da era cART.

MÉTODOS

Em 02/10/2015 foi realizada uma busca na internet, em três bases de dados de indexação de artigos científicos (PubMed, Scopus e Web of Science), por trabalhos que investigaram fatores prognósticos de mortalidade ou sobrevida a curto prazo de pacientes infectados pelo HIV, criticamente enfermos, internados em UTI, após a introdução da cART em 1996.

O seguintes termos de busca foram usados no PubMed e na Web of Science: ("*HIV*" OR "*Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus*" OR "*AIDS Virus*" OR "*AIDS Viruses*" OR "*Virus, AIDS*" OR "*Viruses, AIDS*" OR "*Acquired Immunodeficiency Syndrome*" OR "*Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired*" OR "*Acquired Immune Deficiency Syndrome*" OR "*Acquired Immuno-Deficiency Syndrome*") AND ("*Critical Care*"[Mesh] OR "*Intensive Care*" OR "*Critical Illness*" OR "*Critically Ill*" OR "*Intensive Care Units*").

Para o Scopus, outros termos foram usados devido à estrutura do seu mecanismo de busca: *search - TITLE-ABS-KEY (hiv) OR TITLE-ABS-KEY (aids) AND TITLE-ABS-KEY (critical care) OR TITLE-ABS-KEY (intensive care) OR TITLE-ABS-KEY (critically ill) OR TITLE-ABS-KEY (critical illness) AND SUBJAREA (mult OR bioc OR immu OR neur orphar OR mult OR medi OR nurs OR heal) AND PUBYEAR > 1995 .*

Os artigos identificados foram então selecionados por etapas:

- 1) Triagem dos títulos (745 resultados do PubMed, 484 do Scopus, 772 da Web of Science) pelo autor, com eliminação das publicações não relevantes: revisões, cartas editoriais, opiniões, artigos pediátricos e obstétricos, sem informação sobre HIV/Aids ou UTI, ou sem avaliação de desfecho. Dessa forma, o número de artigos foi reduzido para 72 do PubMed, 18 do Scopus e 49 da Web of Science.
- 2) Após exclusão dos artigos duplicados, 76 resumos foram lidos pelo autor e um revisor (Dra. Cássia Righy Shinotsuka), para avaliação de elegibilidade. Os critérios foram os seguintes: publicação após 01/01/1996, estudos com maiores de 18 anos, informações coletadas de coortes após o início da era cART, informação clara e disponível sobre o

desfecho de interesse e seus fatores de risco. Dessa forma, 36 artigos foram escolhidos para leitura integral, após retirada de 40 por não terem dados sobre fatores prognósticos ou mortalidade/sobrevida.

- 3) A leitura dos estudos permitiu a remoção de mais 10 artigos, resultado 26. Qualquer desacordo entre autor e revisor foi resolvido por um terceiro (Dr. André Miguel Japiassú).
- 4) Entre os artigos escolhidos, 15 tratam de fatores determinantes de mortalidade na UTI (Alves et al. 2001; Rosenberg et al. 2001; Casalino et al. 2004; Vincent et al. 2004; Miller et al. 2006; Dickson et al. 2007; Vargas-Infante et al. 2007; Croda et al. 2009; Coquet et al. 2010; Sonnevile et al. 2011; van Lelyveld et al. 2011; Ferrà et al. 2012; Meybeck et al. 2012; Morquin et al. 2012; Pathak et al. 2012), 9 sobre mortalidade hospitalar (Morris et al. 2002, 2003; Khouli et al. 2005; Barbier et al. 2009, 2014; Powell et al. 2009; Japiassú et al. 2010; Chiang et al. 2011; Greenberg et al. 2012) e 2 sobre as duas mortalidades (Adlakha et al. 2011; Amâncio et al. 2012).

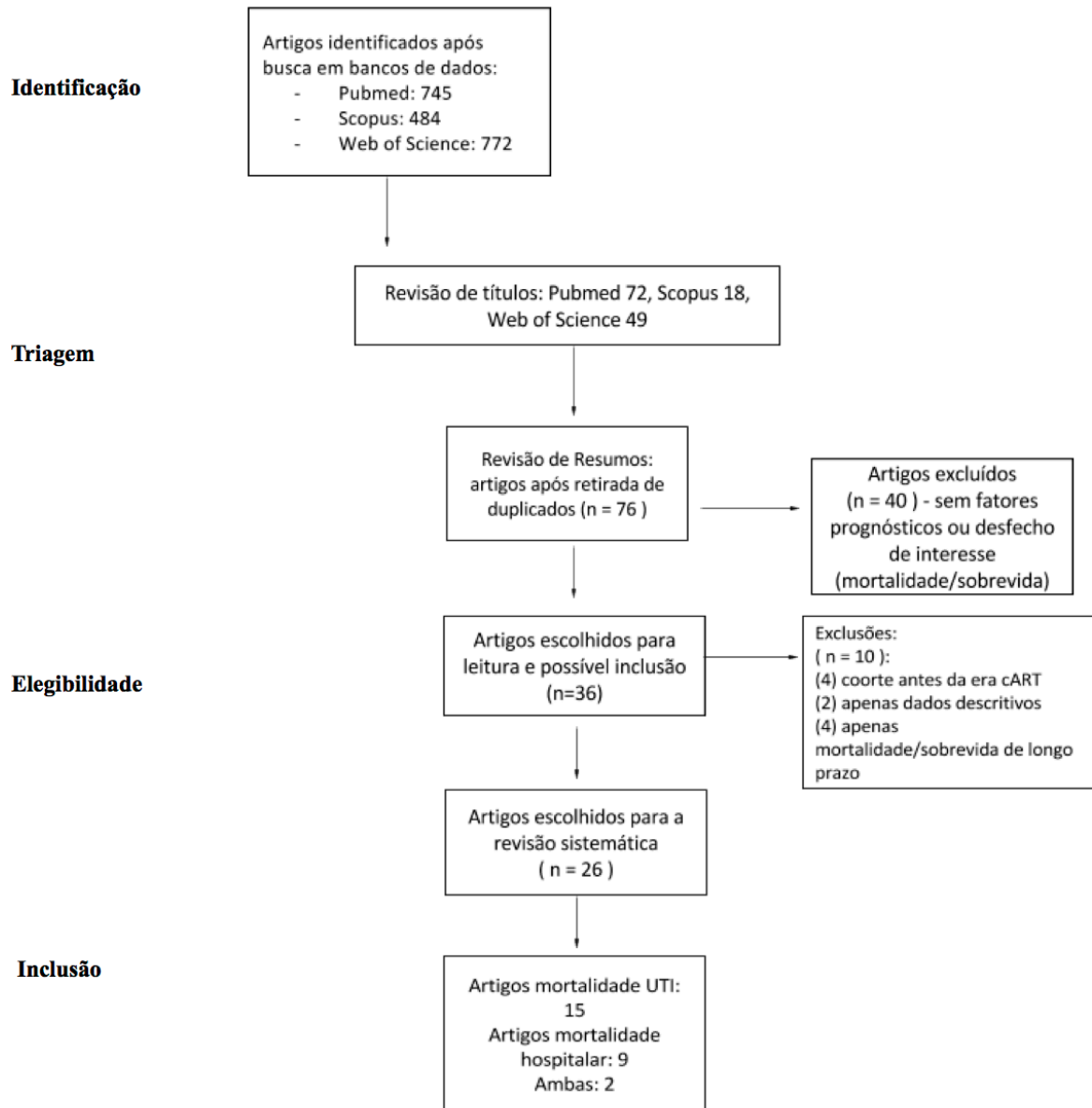
De cada artigo foram colhidas as seguintes informações: autor, ano, local e tipo de estudo, número de pacientes com HIV, mortalidade, fatores significativos na regressão logística simples e na regressão múltipla, principais causas de admissão e observações gerais sobre cada estudo, incluindo-se critérios de inclusão. As tabelas com os dados encontram-se no Apêndice 1.

RESULTADOS

Os 26 artigos estudaram um total de 10.195 pacientes HIV, com uma mortalidade na UTI de 35,1%, e hospitalar de 39,8%, publicados de 2001 a 2014, em vários países. Todos os estudos são coortes retrospectivas unicêntricas, com exceção de Japiassú et al. (2010), que é uma coorte prospectiva, e Barbier et al. (2014), que é uma coorte retrospectiva multicêntrica.

A figura 1 representa o fluxograma da revisão. A tabela 1 mostra os principais fatores de risco, citados nos artigos revisados, associados à mortalidade na UTI, e a tabela 2, os fatores associados à mortalidade hospitalar.

Figura 1: Fluxograma da revisão sistemática de fatores prognósticos de mortalidade de curto prazo (UTI e hospitalar)



Model Flow Diagram From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097 (cART): combination antiretroviral therapy ou terapia antirretroviral combinada

Tabela 1: Fatores de risco mais frequentemente associados à mortalidade de pacientes com HIV na UTI - 17 artigos

Fatores de risco	Número de artigos que estudaram o fator em regressão	Número de artigos com fator significativo apenas na análise univariada	Número de artigos com fator significativo na análise multivariada
Fatores demográficos			
Idade	10	7	3
Gênero (masculino)	5	5	0
Gravidade da doença aguda			
APACHE	10	4	6
SAPS	5	0	5
SOFA	0	0	0
Causas de admissão			
Sepse/choque séptico	5	1	4
Insuficiência respiratória	4	4	0
Coma	3	2	1
Evolução na UTI			
Albumina	6	3	3
Uso de drogas vasoativas	6	1	5
Ventilação mecânica	13	4	9
Infecção HIV/Aids			
Tempo de HIV	0	0	0
Classificação CDC	3	3	0
CD4	8	6	2
Carga viral	1	1	0
cART antes	6	5	1
cART UTI	7	3	4
Infecções oportunistas	4	0	4
Infecções por agentes não oportunistas	3	1	2

Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE), Simplified Acute Physiologic Score (SAPS), Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA), tempo de HIV = tempo de diagnóstico da infecção, CD4 = contagem de linfócitos CD4 no sangue periférico, carga viral = carga viral do HIV em sangue periférico, cART antes = uso de terapia antirretroviral antes da admissão na UTI, cART UTI = início ou manutenção dos antirretrovirais durante a internação na UTI.

Tabela 2: Fatores de risco mais frequentemente associados à mortalidade hospitalar, após internação na UTI, de pacientes críticos com HIV - 11 artigos

Fatores de risco	Número de artigos que estudaram o fator em regressão	Número de artigos com fator significativo apenas na análise univariada	Número de artigos com fator significativo na análise multivariada
Fatores demográficos			
Idade	4	3	1
Gênero (masculino)	3	3	0
Gravidade da doença aguda			
APACHE	6	2	4
SAPS	1	0	1
SOFA	1	0	1
Causas de admissão			
Sepse/choque séptico	2	0	2
Insuficiência respiratória	4	3	1
Coma	0	0	0
Evolução na UTI			
Albumina	5	2	3
Uso de drogas vasoativas	4	1	3
Ventilação mecânica	10	3	7
Infecção HIV/Aids			
Tempo de HIV	1	1	0
Classificação CDC	0	0	0
CD4	4	3	1
Carga viral	2	2	0
cART antes	3	3	0
cART UTI	7	2	1
Infecções oportunistas	6	1	5
Infecções por agentes não oportunistas	1	1	0

Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE), Simplified Acute Physiologic Score (SAPS), Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA), tempo de HIV = tempo de diagnóstico da infecção, CD4 = contagem de linfócitos CD4 no sangue periférico, carga viral = carga viral do HIV em sangue periférico, cART antes = uso de terapia antirretroviral antes da admissão na UTI, cART UTI = início ou manutenção dos antirretrovirais durante a internação na UTI.

Fatores demográficos

Três publicações (Miller et al. 2006; Adlakha et al. 2011; van Lelyveld et al. 2011) observaram associação da idade com a mortalidade na UTI na análise multivariada, enquanto outras seis (Alves et al. 2001; Casalino et al. 2004; Vincent et al. 2004; Sonnevile et al. 2011; Meybeck et al. 2012; Pathak et al. 2012) registraram relação apenas na regressão simples.

A idade se relaciona com a mortalidade hospitalar de maneira independente segundo um autor (Adlakha et al. 2011), mas apenas como variável dependente segundo outros três (Chiang et al. 2011; Amâncio et al. 2012; Greenberg et al. 2012).

O gênero masculino não apresentou relação independente, seja com mortalidade na UTI ou hospitalar, em qualquer dos artigos que evidenciaram associação na regressão simples (Casalino et al. 2004; Vincent et al. 2004; Miller et al. 2006; Chiang et al. 2011; Amâncio et al. 2012; Meybeck et al. 2012; Pathak et al. 2012).

Gravidade da doença aguda

Os quatro sistemas de pontuação (escores) preditivos mais usados para espelhar a gravidade da doença aguda são os seguintes: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE), Simplified Acute Physiologic Score (SAPS), Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) e Mortality Prediction Model (MPM) (Nassar et al. 2012).

Dos 17 artigos que estudaram mortalidade na UTI, seis (Alves et al. 2001; Rosenberg et al. 2001; Croda et al. 2009; Adlakha et al. 2011; van Lelyveld et al. 2011; Amâncio et al. 2012) observaram significativa relação do escore APACHE com o desfecho na análise multivariada, enquanto quatro (Miller et al. 2006; Dickson et al. 2007; Vargas-Infante et al. 2007; Pathak et al. 2012) a observaram na univariada.

Quanto à mortalidade hospitalar, dos onze estudos, quatro (Morris et al. 2002; Adlakha et al. 2011; Amâncio et al. 2012; Greenberg et al. 2012) observaram significativa relação do APACHE com o desfecho na análise multivariada e dois (Morris et al. 2003; Powell et al. 2009) na univariada.

Todos os cinco artigos que avaliaram a relação do SAPS com mortalidade na UTI (Casalino et al. 2004; Vincent et al. 2004; Sonnevile et al. 2011; Meybeck et al. 2012;

Morquin et al. 2012) foram significativos na análise multivariada, assim como o único artigo que avaliou a relação com a mortalidade hospitalar (Barbier et al. 2014).

O escore SOFA foi estudado apenas por um autor (Barbier et al. 2014) e apresentou na multivariada relação com a mortalidade hospitalar.

Três artigos (Alves et al. 2001; Adlakha et al. 2011; Pathak et al. 2012) observaram relação independente da dosagem de albumina com a mortalidade na UTI, enquanto outros 3 (Miller et al. 2006; Croda et al. 2009; Amâncio et al. 2012) observaram relação apenas na análise univariada.

Albumina e mortalidade hospitalar foram relacionadas de forma independente por Morris et al. (2002); Powell et al. (2009) e Adlakha et al. (2011); e apenas na univariada por Morris et al. (2003); Chiang et al. (2011) e Amâncio et al. (2012).

Principais diagnósticos à admissão

Dos 10.195 pacientes estudados nos 26 artigos da revisão, 48,5% apresentavam insuficiência respiratória, 25,2% choque, 17,1% coma/alterações de consciência e 9,2% outros diagnósticos à admissão na UTI.

Quatro artigos observaram relação na análise univariada entre insuficiência respiratória e mortalidade na UTI (Barbier et al. 2009; Adlakha et al. 2011; Sonnevile et al. 2011; Ferrà et al. 2012) e quatro notaram relação na análise univariada entre insuficiência respiratória e mortalidade hospitalar (Barbier et al. 2009; Japiassú et al. 2010; Adlakha et al. 2011; Greenberg et al. 2012). Apenas 1 estudo (Barbier et al. 2009) encontrou relação independente da insuficiência respiratória com mortalidade hospitalar.

A ventilação mecânica, por sua vez, apresentou relação na multivariada, com o óbito na UTI, em nove artigos (Casalino et al. 2004; Vincent et al. 2004; Miller et al. 2006; Croda et al. 2009; Adlakha et al. 2011; van Lelyveld et al. 2011; Amâncio et al. 2012; Ferrà et al. 2012; Morquin et al. 2012) de um total de treze publicações (as anteriores mais Dickson et al. 2007; Vargas-Infante et al. 2007; Sonnevile et al. 2011 e Meybeck et al. 2012). A mortalidade hospitalar se relacionou com a ventilação mecânica, de forma independente, em sete artigos (Morris et al. 2002, 2003; Khouli et al. 2005; Barbier et al. 2009, 2014; Powell et al. 2009; Adlakha et al. 2011), e dependente em três (Chiang et al. 2011; Amâncio et al. 2012; Greenberg et al. 2012).

Cinco estudos (Vargas-Infante et al. 2007; Croda et al. 2009; Coquet et al. 2010; Sonnevile et al. 2011; Pathak et al. 2012) analisaram a relação de sepse/choque séptico à admissão com a mortalidade na UTI, e apenas um (Pathak et al. 2012) encontrou associação na análise univariada; enquanto Japiassú et al. (2010) e Chiang et al. (2011) estabeleceram relação independente com a mortalidade hospitalar.

Uso de amins vasoativas na unidade, e sua relação com a mortalidade na UTI, foram estudadas por seis artigos (Vincent et al. 2004; Amâncio et al. 2012; Ferrà et al. 2012; Meybeck et al. 2012; Morquin et al. 2012; Pathak et al. 2012), e apenas um deles (Meybeck et al. 2012) não o encontrou como fator independente ao desfecho. A relação com a mortalidade hospitalar foi estudada, por sua vez, por 3 artigos (Barbier et al. 2009, 2014; Amâncio et al. 2012; Greenberg et al. 2012), e apenas um (Greenberg et al. 2012) não encontrou relação na análise multivariada.

Na revisão da literatura, um artigo (Coquet et al. 2010) de três (Coquet et al. 2010; Sonnevile et al. 2011; Meybeck et al. 2012) estabeleceu o coma (alteração aguda do nível de consciência) como variável, associada de forma independente, ao óbito na UTI. Nenhum artigo estudou sua associação com o desfecho hospitalar. Um dos artigos (Sonneville et al. 2011) também estudou a relação do *delirium*, para este trabalho definido como alteração aguda do nível de consciência, após admissão na UTI, com a mortalidade na unidade, mas não observou associação na análise multivariada.

Fatores associados à infecção pelo HIV/Aids

Apenas um estudo (Amâncio et al. 2012) encontrou relação do tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV com a mortalidade hospitalar em análise univariada.

Três artigos (Alves et al. 2001; Meybeck et al. 2012; Pathak et al. 2012) encontraram relação da classificação da doença, segundo critérios do CDC, com a mortalidade na UTI em análise univariada.

A contagem de linfócitos CD4 no sangue periférico foi estudada em oito artigos (Alves et al. 2001; Vincent et al. 2004; Dickson et al. 2007; Croda et al. 2009; Adlakha et al. 2011; Sonnevile et al. 2011; Meybeck et al. 2012; Pathak et al. 2012) que avaliaram sua associação com a mortalidade na UTI e apenas dois (Vincent et al. 2004; Croda et al. 2009)

encontraram associação independente com o desfecho quando a contagem fosse inferior a 50 células/ μ L. Quatro estudos (Khouli et al. 2005; Adlakha et al. 2011; Chiang et al. 2011; Greenberg et al. 2012) avaliaram sua relação com a mortalidade hospitalar e apenas um (Chiang et al. 2011) encontrou associação independente.

A carga viral plasmática do HIV apresentou relação com a mortalidade na UTI, na análise univariada de um artigo (Sonneville et al. 2011), e com a mortalidade hospitalar, na análise univariada, em dois artigos (Chiang et al. 2011; Greenberg et al. 2012).

O impacto do uso de terapia antirretroviral anterior à admissão (cART antes), na mortalidade na UTI, foi estudado por seis artigos (Rosenberg et al. 2001; Casalino et al. 2004; Vincent et al. 2004; Coquet et al. 2010; Adlakha et al. 2011; van Lelyveld et al. 2011), sendo significativo, na análise multivariada, por um autor (Adlakha et al. 2011). Três artigos (Morris et al. 2002; Khouli et al. 2005; Japiassú et al. 2010) não encontraram associação significativa independente para mortalidade hospitalar.

Quanto ao uso de antirretrovirais durante a internação na UTI (cART UTI), e seu efeito na mortalidade na unidade, sete artigos (Vargas-Infante et al. 2007; Croda et al. 2009; Adlakha et al. 2011; van Lelyveld et al. 2011; Amâncio et al. 2012; Meybeck et al. 2012; Morquin et al. 2012) abordaram o tema, com quatro deles (Vargas-Infante et al. 2007; Adlakha et al. 2011; Amâncio et al. 2012; Morquin et al. 2012) demonstrando alguma relação independente com o desfecho.

Sete autores (Morris et al. 2003; Barbier et al. 2009; Adlakha et al. 2011; Chiang et al. 2011; van Lelyveld et al. 2011; Amâncio et al. 2012; Greenberg et al. 2012) investigaram relação entre mortalidade hospitalar e o uso de cART na UTI. Três dos autores (Morris et al. 2003; Chiang et al. 2011; Greenberg et al. 2012) acharam relação com o desfecho na análise univariada, e um (Morris et al. 2003) encontrou relação significativa na multivariada.

Quatro estudos identificaram duas infecções oportunistas - pneumonia pelo fungo *Pneumocystis jiroveci* (pneumocistose ou *Pneumocystis jiroveci Pneumonia* ou PCP) (Alves et al. 2001; Vincent et al. 2004; Miller et al. 2006) e tuberculose (Amâncio et al. 2012) - como fatores independentemente associados à mortalidade na UTI. Outros cinco artigos (Morris et al. 2002, 2003; Khouli et al. 2005; Barbier et al. 2009, 2014; Amâncio et al. 2012)

observaram a associação independente de PCP, CMV, criptococose, aspergilose e candidíase invasiva com a mortalidade hospitalar.

Em relação a infecções por agentes não oportunistas, habituais em imunocompetentes, dois artigos (Rosenberg et al. 2001; Pathak et al. 2012) observaram que infecções bacterianas estão independentemente associadas ao óbito na UTI, enquanto um terceiro (Vincent et al. 2004) notou a mesma associação apenas na análise univariada. Finalmente, um autor (Barbier et al. 2009) associou, na regressão univariada, pneumonia por *Pseudomonas* sp. à mortalidade hospitalar.

DISCUSSÃO

Idade e gênero são fatores classicamente associados ao prognóstico de pacientes graves. Extremos de idade e sexo masculino geralmente estão relacionados a uma maior mortalidade a curto e médio prazos (Knobel 2006). No entanto, os pacientes críticos portadores do HIV, por serem em geral jovens, não demonstram essa associação de forma tão evidente, visto que três dos 26 estudos (Miller et al. 2006; Adlakha et al. 2011; van Lelyveld et al. 2011) relacionaram, de forma independente, a idade à mortalidade na UTI ou hospitalar, e nenhum artigo definiu o gênero como fator independente.

Os fatores mais frequentemente associados à mortalidade a curto prazo (na UTI e hospitalar) são os que espelham a gravidade da doença aguda. Como gravidade é um conceito subjetivo e complexo, alguns sistemas de escores preditivos, como APACHE, SAPS e SOFA, foram desenvolvidos, para medir a gravidade da doença aguda e prever o prognóstico dos pacientes na UTI. Tais medições são úteis para a tomada de decisão clínica, padronização das pesquisas e da avaliação da qualidade da assistência ao paciente, em diferentes UTIs.

Funcionam gerando um valor numérico, ou escore de gravidade, a partir de um conjunto definido de variáveis clínicas (Xiao et al. 2015). Todos os sistemas são baseados em variáveis clínicas e fisiológicas que espelham as funções orgânicas e sinais vitais: nível de consciência, hemodinâmica, respiração/oxigenação, coagulação, função renal, hepática e eletrólitos.

Os sistemas de predição devem ser atualizados periodicamente com dados clínicos e epidemiológicos atuais, sob o risco de deixarem de captar os efeitos das novas tecnologias e condutas, levando à perda gradual de calibragem, e a uma mortalidade superestimada (Nassar et al. 2012). Apesar de já existirem as versões 3 e 4 do SAPS e APACHE, respectivamente, todos os artigos usaram a versão 2 dos escores, o que pode comprometer suas acurácias para a população de pacientes com HIV internados em UTI.

O escore APACHE é, claramente, o mais estudado na população HIV: 10 artigos o relacionaram com a mortalidade na UTI e 6 com a hospitalar. O SOFA, por outro lado, foi estudado apenas em um artigo. O fato de haver poucos artigos disponíveis sobre os escores SAPS e SOFA implica baixa calibração desses sistemas preditivos no subgrupo de pacientes críticos com HIV (Kuzniewicz et al. 2008).

A concentração sérica da albumina é um significativo parâmetro laboratorial que espelha a gravidade da doença aguda (Blunt et al. 1998). Como principal proteína plasmática, concentrações progressivamente menores se relacionam, não só com o estado nutricional e função hepática do paciente, como também com o estado inflamatório do mesmo: desvio do metabolismo intermediário para a síntese de proteínas de fase aguda e aumento da permeabilidade vascular (Fontoura et al. 2006; Knobel 2006).

Na população de doentes críticos com HIV, a importância da albumina como fator prognóstico fica evidente, com os 5 artigos que relacionaram sua concentração à mortalidade a curto prazo, de forma independente. É sabido que os pacientes portadores do HIV que precisam de internação hospitalar frequentemente apresentam desnutrição protéico-calórica (Paton et al. 2006).

As principais síndromes clínicas que levam à internação em UTI são a insuficiência respiratória aguda, o choque circulatório e o coma. Eventualmente, pacientes com outras disfunções orgânicas - insuficiência hepática, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, em pós-operatório de grandes cirurgias e politraumatizados - podem ser considerados de risco para evolução para as 3 síndromes principais em algumas circunstâncias, e internados em UTI (Knobel 2006).

Insuficiência respiratória aguda é a incapacidade do sistema respiratório, desenvolvida agudamente, de promover adequadamente as trocas gasosas, ou seja, oxigenação (insuficiência hipoxêmica) e eliminação de gás carbônico (insuficiência hipercápnica) (Campbell 1967).

A insuficiência respiratória e a ventilação mecânica são fatores que se confundem, algo esperado pelo fato de a segunda ser o tratamento da primeira. As duas não devem ser analisadas conjuntamente. É importante diferenciar, em termos conceituais e prognósticos, os pacientes que se internam na terapia intensiva, por insuficiência respiratória, daqueles que evoluem para ventilação mecânica durante a permanência na unidade (Gay and Edmonds 1995; Knobel 2006).

Essa diferença conceitual se espelha nos resultados dos artigos, que demonstram que a associação da insuficiência respiratória com mortalidade a curto prazo (1 artigo) não é tão evidente quanto o uso da ventilação mecânica após a internação na UTI (14 artigos). O uso de ventilação durante a permanência é, por si só, marcador óbvio de mortalidade, visto que a maioria dos pacientes que falecem se encontram em ventilação mecânica.

A tendência de valorizar a ventilação mecânica já era observada desde antes do advento da cART: alguns autores (Wachter et al. 1995; Afessa and Green 2000; Nickas and Wachter 2000) que estudaram coortes de doentes antes da cART, evidenciaram a ventilação mecânica na UTI como o fator prognóstico mais significativo, seguido pelos escores de gravidade de doença aguda e choque.

Choque é definido como um estado de insuficiência circulatória, ou perfusão tecidual insuficiente (hipóxia celular e tecidual), devido ao reduzido fornecimento de oxigênio e/ou aumento do seu consumo ou sua utilização inadequada. Sua manifestação mais comum é a hipotensão. Deve ser reconhecido e tratado de imediato, para prevenir a progressão para disfunção orgânica irreversível. Existem quatro tipos de choque: distributivo, cardiogênico, hipovolêmico e obstrutivo, que não são excludentes: muitos pacientes com insuficiência circulatória podem ter uma combinação de uma ou mais formas de choque (Vincent and De Backer 2013).

Choque distributivo é caracterizado por vasodilatação periférica grave, mediada pelas mais variadas moléculas, dependendo da etiologia do choque, como citocinas inflamatórias presentes no choque séptico, culminação da sepse e o tipo mais frequente de choque distributivo (Vincent and De Backer 2013). A definição habitual de sepse foi a de Bone et al. (1992), encontrada no Anexo 6.

Choque séptico é a forma mais comum de insuficiência circulatória, entre os pacientes internados na UTI, seguida de choque cardiogênico e hipovolêmico. De Backer et al. (2010) estudaram 1600 pacientes com choque indiferenciado, com a seguinte prevalência: choque

séptico ocorreu em 62%, choque cardiogênico em 16%, choque hipovolêmico em 16%; outros tipos de choque distributivo em 4% (por exemplo, choque neurogênico, anafilaxia), e choque obstrutivo em 2%.

Nos pacientes com HIV/Aids, vários autores (Casalino et al. 1998, 2004; Alves et al. 2001; Palacios et al. 2006; Japiassú et al. 2010; Amancio et al. 2013) demonstraram que o choque séptico representa até 90% ou mais dos casos de choque nesta população e é comum o uso do termo sepse/choque séptico, como sinônimo nos artigos desta revisão, conforme descrito nas tabelas do Apêndice 1.

Seu tratamento compreende restauração da volemia do doente e uso de drogas vasoativas, para assegurar a pressão arterial, assim como suplementação de oxigênio e controle da causa do processo, como debelar foco infeccioso através de drenagem de abscesso, ou antibioticoterapia, no caso do choque séptico (De Backer et al. 2010; Japiassú et al. 2010; Vincent and De Backer 2013).

Da mesma forma que deve-se diferenciar insuficiência respiratória na admissão e evolução para ventilação mecânica, após a entrada na UTI, é importante diferenciar os pacientes que se internam na UTI com choque, dos que complicam com insuficiência circulatória e consequente uso de drogas vasoativas, após a admissão.

O uso de vasoativos, durante a permanência, também é por si só marcador óbvio de mortalidade, visto que a maioria dos pacientes que falecem se encontram chocados e em uso de aminas (Knobel 2006; Vincent and De Backer 2013).

Seis de sete artigos observaram associação independente do choque, como causa de admissão, com mortalidade a curto prazo, enquanto sete, de nove, acharam a mesma associação, estudando-o como complicação, na forma de uso de vasoativos, após a entrada. Treze artigos definindo o choque como fator independente espelham sua importância para a mortalidade, mas também um erro sistemático em estudá-lo como evento terminal.

A terceira síndrome, em frequência, como causa de internação na UTI é o coma. É um estado de alteração de nível de consciência, no qual o paciente encontra-se com dificuldade ou incapacitado de despertar a estímulos externos. A capacidade de estar alerta depende da interação e do funcionamento adequado de várias partes do sistema nervoso central, entre elas o sistema reticular ativador, diencéfalo, tálamo, hipotálamo e córtex cerebral. Ou seja, qualquer lesão em uma ou mais topografias descritas, ou a baixa perfusão de oxigênio, podem gerar coma, considerado uma emergência médica. A disfunção encefálica pode complicar

com insuficiência respiratória, alterações hemodinâmicas e até parada cardiorrespiratória. Logo, o coma pode ser tanto causa como consequência do choque e da insuficiência respiratória (Posner et al. 2008).

O coma pode ser precedido do *delirium*, uma alteração de estado de consciência, que cursa com estado confusional agudo, também conhecido como encefalopatia metabólica ou tóxica. Pode cursar com alterações da atenção, da cognição e memória, das emoções, incluindo agitação psicomotora, culminando, finalmente, com alterações do nível de consciência. Da mesma forma que o coma, o *delirium* também é comum em pacientes internados em UTI e espelha disfunção do sistema nervoso central (Lawlor and P 2004).

A Escala de Coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale - GCS*) é uma forma objetiva de padronizar a descrição e a gravidade da alteração da consciência, através de um escore prognóstico (Teasdale and Jennett 1974). Pontuação inferior a 12, numa escala de 3 a 15, indica coma, e pontuação inferior ou igual a 8 indica lesão grave do sistema nervoso central, com alto risco de evolução para insuficiência respiratória. Geralmente, esses doentes são submetidos à intubação orotraqueal e colocados em ventilação mecânica (Edlow et al. 2014). A escala encontra-se no Anexo 3.

O tratamento do coma e do *delirium* consiste na descoberta da causa do quadro e sua correção, seja de natureza clínica ou cirúrgica, enquanto oxigenação e perfusão são garantidos (Edlow et al. 2014). A frequente associação das alterações de consciência com choque e insuficiência respiratória, assim como a sedação universalmente usada na Terapia Intensiva, podem influenciar a interpretação do papel do coma como fator prognóstico independente.

Para o restante deste trabalho, usaremos o termo coma para alterações agudas de consciência como causa de admissão, e *delirium* como alterações agudas de consciência como complicação, após a admissão na UTI. Das três falências orgânicas mais frequentes, alteração de consciência foi a menos estudada (4 artigos), com apenas 1 deles (Coquet et al. 2010) estabelecendo relação independente com a mortalidade a curto prazo.

A gravidade da doença aguda, espelhada pelos escores prognósticos e expressa nas falências orgânicas principais, ou mesmo aspectos exclusivos da Terapia Intensiva, como manuseio do choque séptico, uso de sedativos, analgésicos e ventilação mecânica, parecem ter mais impacto no prognóstico a curto prazo dos pacientes sobreviventes, do que características ligadas à infecção pelo HIV (Tan and Walmsley 2013).

Tempo de diagnóstico do HIV, classificação da doença segundo critérios do CDC e carga viral não demonstraram associação independente com mortalidade a curto prazo.

Apesar da contagem de linfócitos CD4 espelhar o estado imunológico do paciente e, conseqüentemente, a probabilidade de evoluir com doenças oportunistas e, eventualmente, com gravidade clínica significativa, apenas três artigos encontraram associação independente com mortalidade.

Pouca informação se tem sobre o impacto da cART, na mortalidade dos pacientes com infecção pelo HIV, que se internam na UTI. Há controvérsia se o tratamento medicamentoso antirretroviral deve ser iniciado ou mantido em pacientes clinicamente instáveis, mesmo porque não há evidência inequívoca de benefício do uso dos medicamentos a curto ou médio prazos (Morquin et al. 2012; Tan and Walmsley 2013).

Um autor (Adlakha et al. 2011) encontrou efeito no desfecho a curto prazo do uso anterior à admissão de cART em análise multivariada, enquanto 5 (Morris et al. 2003; Vargas-Infante et al. 2007; Adlakha et al. 2011; Amâncio et al. 2012; Morquin et al. 2012) encontraram benefício a curto prazo, no uso de cART durante a internação, em análise multivariada.

Entre as infecções oportunistas, PCP, tuberculose, candidíase esofageana, neurotoxoplasmose, criptococose, histoplasmose, micobacterioses não tuberculosas (principalmente complexo *Mycobacterium avium* - MAC) e infecções por citomegalovírus (CMV) e herpes simples estão entre as IOs mais prevalentes em vários estudos, não havendo diferença significativa entre os que evoluem com ou sem gravidade (Brodt et al. 1997; Badri et al. 2005; Buchacz et al. 2010; Coelho et al. 2014). PCP é a mais prevalente e a principal causa de insuficiência respiratória, à admissão, nos 26 artigos. PCP e tuberculose foram as duas IOs mais significativas associadas de forma independente à mortalidade a curto prazo, em sete artigos.

Infecções por agentes habituais em imunocompetentes, como bactérias piogênicas comunitárias ou hospitalares - *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e bacilos gram negativos (BGN) - são mais frequentes e mais graves em pacientes críticos portadores do HIV, com um importante papel na morbimortalidade (Brettle 1997; Gilks 1998; Rosen 1999; Davaro and Thirumalai 2007; Japiassú et al. 2010). Nesta revisão, um artigo

(Rosenberg et al. 2001) observou-se internação por pneumonia ou infecção bacteriana, como fatores independentemente associados à mortalidade na UTI, e outro (Pathak et al. 2012) definiu pneumonia associada à ventilação mecânica (*ventilation associated pneumonia* - VAP) como outro fator independente, relacionado à mortalidade na UTI.

É importante comentar que talvez seja mais significativo, como fator prognóstico, a gravidade clínica da infecção do que a etiologia da mesma, seja oportunista ou por agente patogênico habitual em imunocompetentes.

CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática da literatura investigou os fatores determinantes de prognóstico a curto prazo (mortalidade na UTI e hospitalar) de pacientes críticos com HIV.

Fatores associados à gravidade da doença aguda, como escores prognósticos, albumina e falências orgânicas (choque e insuficiência respiratória), parecem ter maior importância como determinantes da mortalidade a curto prazo, do que os associados ao HIV (tempo de diagnóstico do HIV, contagem de linfócitos CD4, carga viral, história de uso de cART antes da internação ou mesmo etiologia de infecções associadas, oportunistas ou não).

O uso de cART durante a internação na UTI pode ser benéfico, pois 5 artigos demonstraram diminuição da mortalidade a curto prazo.

Parece também haver uma tendência de supervalorização da ventilação mecânica e do uso de drogas vasoativas, como fatores prognósticos, o que apresenta provável viés, devido à grande associação com o desfecho mortalidade.

2 ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE: “Combined antiretroviral therapy for critically ill HIV patients during ICU stay: a systematic review and meta-analysis”

Este Capítulo trata de um fator prognóstico específico, desdobramento dos achados no Capítulo 1, que gera controvérsia e polêmica na literatura: o uso de medicamentos antirretrovirais durante a estadia na UTI. A discussão sobre esse fator é feita sob a forma de um artigo original de revisão sistemática e metanálise do uso de antirretrovirais em UTI: “Combined antiretroviral therapy for critically ill HIV patients during ICU stay: a systematic review and meta-analysis”

Autores:

Hugo Boechat Andrade, Cássia Righy Shinotsuka, Ivan Rocha Ferreira da Silva, Camila Sunaitis Donini, Ho Yeh Li, Frederico Bruzzi de Carvalho, Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil, André Miguel Japiassú, Fernando Augusto Bozza.

Situação do manuscrito:

A ser submetido para publicação.

Title: Combined antiretroviral therapy for critically ill HIV patients during ICU stay: A Systematic Review and Meta-analysis

Short title: Antiretroviral therapy in critically ill HIV patients

Authors: Hugo Boechat Andrade¹, Cássia Righy Shinotsuka¹, Ivan Rocha Ferreira da Silva¹, Camila Sunaitis Donini², Ho Yeh Li², Frederico Bruzzi de Carvalho³, Pedro Emmanuel Alvarenga Americano do Brasil¹, André Miguel Japiassú¹, Fernando Augusto Bozza^{1*}.

¹Intensive Care Unit of Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Av. Brasil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

²Infectious Diseases Intensive Care Unit of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Rua Dr. Ovídio Pires de Campos 225, São Paulo, SP, Brazil.

³Intensive Care Unit of Hospital Eduardo de Menezes da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Rua Dr. Cristiano Resende 2213, Bom Sucesso, Belo Horizonte, MG, Brazil.

* Corresponding author: bozza.fernando@gmail.com (FAB), phone +55 21 3865-9693.

Other team members of the participant intensive care units are provided in the Acknowledgments section.

Take-home message: It is controversial whether the treatment of HIV infection with combination antiretroviral therapy during intensive care affects intensive care unit outcomes. Literature review and meta-analysis suggests a promising trend for better outcomes of patients treated with cART during ICU stay.

Tweet: Although cART for HIV-patients during ICU stay is controversial, literature review suggests better outcomes.

Abstract

Purpose: It is controversial whether treatment of HIV infection with combination antiretroviral therapy (cART) affects intensive care unit (ICU) outcomes. In this paper, we report the results of a systematic review and meta-analysis performed to summarize the effects of cART in critically ill HIV patients' prognosis, derived from published regression analyses.

Methods: An internet search was performed in 3 databases (PubMed, Web of Science and Scopus) to identify articles which investigated cART use during ICU stay for short and long-term survival. Eligible articles were established in a staged process and were assessed by two investigators independently. The methodological quality of the reporting of the selected articles was assessed using the *Methodological Index for Non-randomized Studies* (MINORS) tool.

Results: Eleven articles met the inclusion criteria, of which seven examined ICU mortality, seven articles observed hospital mortality, and six articles examined long-term mortality (≥ 90 days). The ICU mortality meta-analysis showed a strong beneficial effect of starting or maintaining cART during the ICU stay (random effects OR $p=0.006$). The hospital mortality meta-analysis, however, presented discordant outcomes, with marginal beneficial effect (fixed effects OR $p=0.05$, random effects OR $p=0.516$). The long-term data also showed decreased mortality, but a meta-analysis was not possible due to the heterogeneity of these studies.

Conclusions: The current meta-analysis suggests an interesting trend for better survival for patients treated with cART during ICU stay. The same effect does not apply for in-hospital mortality, although a non-significant trend of improved outcomes was also noticed on long-term outcome.

Keywords: AIDS, critical care, outcome, antiretroviral therapy, mortality

Introduction

The epidemiology of human immunodeficiency virus (HIV) infection and acquired immune deficiency syndrome (AIDS) has changed much since the introduction of combination antiretroviral therapy (cART) in 1996 [1, 2]. The mortality attributable to AIDS-related opportunistic infections has dropped significantly, and a growing proportion of treatment adherent HIV-infected patients are now living with controlled HIV replication and improved immune functions [3–5]. The increased survival translates into aging and its higher prevalence of chronic diseases, like cardiovascular and pulmonary diseases, malignancies and even some comorbidities which are now designated HIV-associated non-AIDS (HANA) conditions [6].

HIV-infected people are at higher risk of critical illnesses than demographically matched HIV-negative individuals with similar comorbidities [6]. Opportunistic infections still are the leading cause for intensive care mainly in development countries and for people with low treatment adherence or access [7, 8]. On the other hand, HANA conditions have gained increasing prominence as the reasons for intensive care unit (ICU) admission [6, 9]. Some studies have shown that short-term ICU mortality has decreased in HIV-infected patients, independently of CD4+ cell counts, HIV load and previous cART use, due to earlier diagnosis and improved critical care management across this last decade [9].

However, it is still uncertain which aspects of the HIV infection affect the ICU outcome. In this setting, the use of cART during critical illness, regardless of initiation or maintenance, there is also concern about satisfactory bioavailability due to enteral and hemodynamic status and consequence risk of the induction of viral resistance and collateral effects [7, 8, 10].

Therefore, we performed a systematic review and meta-analysis of published studies focusing on the impact of cART on the outcome of HIV-infected people. So, our hypothesis was that the use of cART during critical illness can influence the short and long-term outcomes.

Methods

This study was registered on the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>): registration number CRD42015026739.

An electronic search was performed on 10/02/2015 using online medical reference databases PubMed (MEDLINE <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Web of Science (Thomson Reuters <http://wokinfo.com/>) and Scopus (Elsevier <http://www.scopus.com/>) to identify published English-language articles in the cART era which investigated the prognostic factors for survival or mortality in critically ill adult patients with HIV/AIDS.

The following search term was used on PubMed and Web of Science: ("HIV" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus" OR "AIDS Virus" OR "AIDS Viruses" OR "Virus, AIDS" OR "Viruses, AIDS" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome" OR "Immunologic Deficiency Syndrome, Acquired" OR "Acquired Immune Deficiency Syndrome" OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome") AND ("Critical Care"[Mesh] OR "Intensive Care" OR "Critical Illness" OR "Critically Ill" OR "Intensive Care Units").

A specific was used for Scopus because of its search engine characteristics: search - TITLE-ABS-KEY (hiv) OR TITLE-ABS-KEY (aids) AND TITLE-ABS-KEY (critical care) OR TITLE-ABS-KEY (intensive care) OR TITLE-ABS-KEY (critically ill) OR TITLE-ABS-KEY (critical illness) AND SUBJAREA (mult OR bioc OR immu OR neur orphar OR mult OR medi OR nurs OR heal) AND PUBYEAR > 1995 .

The articles were identified in a staged process whereby titles were initially screened for potential eligibility by a single reviewer (HBA). We excluded papers that:

- (1) Review articles, editors letters, opinions, or comments;
- (2) Pregnant or pediatric population;
- (3) No HIV specific data;
- (4) No ICU specific data;
- (5) No outcome evaluation;

(6) No outcome of interest.

At this point, the abstracts were read by two reviewers (HBA and CRS) for possible eligibility. Articles were eligible if the following criteria were met:

- (1) Publication date after 01/01/1996;
- (2) Study of adult humans (age >18 years);
- (3) Information collected after cART era;
- (4) Clear and available critical care information about outcome of interest;
- (5) Risk factors for the outcome of interest.

Finally, the reviewers (HBA and CRS) searched full text articles that focused specifically on the impact of cART use during ICU stay and/or prognosis of critically ill HIV patients and included the ones with mortality data in regression analyses. The articles bibliographies were reviewed to determine if any relevant articles were missed. Any disagreements between the reviewers were resolved by a third investigator (AMJ).

Data were extracted onto standardized data extraction REDCap (web-based data capture tool for research studies www.project-redcap.org) sheets independently by HBA and CRS (data extraction sheets available on request). The following data were abstracted from each article: study design, method of data collection, number of HIV patients, mortalities with and without cART and strength of association demonstrated: data gathered on the adjusted odds (OR) and/or hazard (HR) ratios, 95% confidence intervals (CI 95%), and p-values (<0.05) for each of the studied outcomes.

The methodological quality of the reporting of the selected articles was assessed independently by two reviewers (HBA and CRS) using the *Methodological Index for Non-randomized Studies* (MINORS) tool [11].

The software used for the meta-analysis was MedCalc Version 15.8 for Windows (2015 - www.medcalc.org) after exporting REDCap data as Microsoft Excel 2016 compatible spreadsheets files. The comparison of the dichotomous primary outcome (death yes/no) was carried out using a conventional Mantel-Haenszel fixed and random effects meta-analysis and

reported as an odds ratio with 95% confidence interval (95% CI). Heterogeneity of the study-specific results was quantified by the descriptive I^2 inconsistency measure. Possible publication bias was inspected using asymmetry tests (funnel plots). Due to the nature of this study, we did not perform meta-regression neither sensitivity analysis.

Results

The first step was the identification of the future articles to be included in the analysis (745 results from PubMed, 772 from Web of Science and 484 from Scopus). It was possible to filter the first results through title review to 72 from PubMed, 49 from Web of Science and 18 from Scopus. Duplicates were excluded and then 76 abstracts were potentially eligible. After the screening, 36 full texts of those potentially eligible and their references were assessed. Finally, 11 papers were included in the qualitative synthesis. Seven of them were meta-analyzed for ICU mortality and five for hospital mortality. Figure 1 represents the review flowchart.

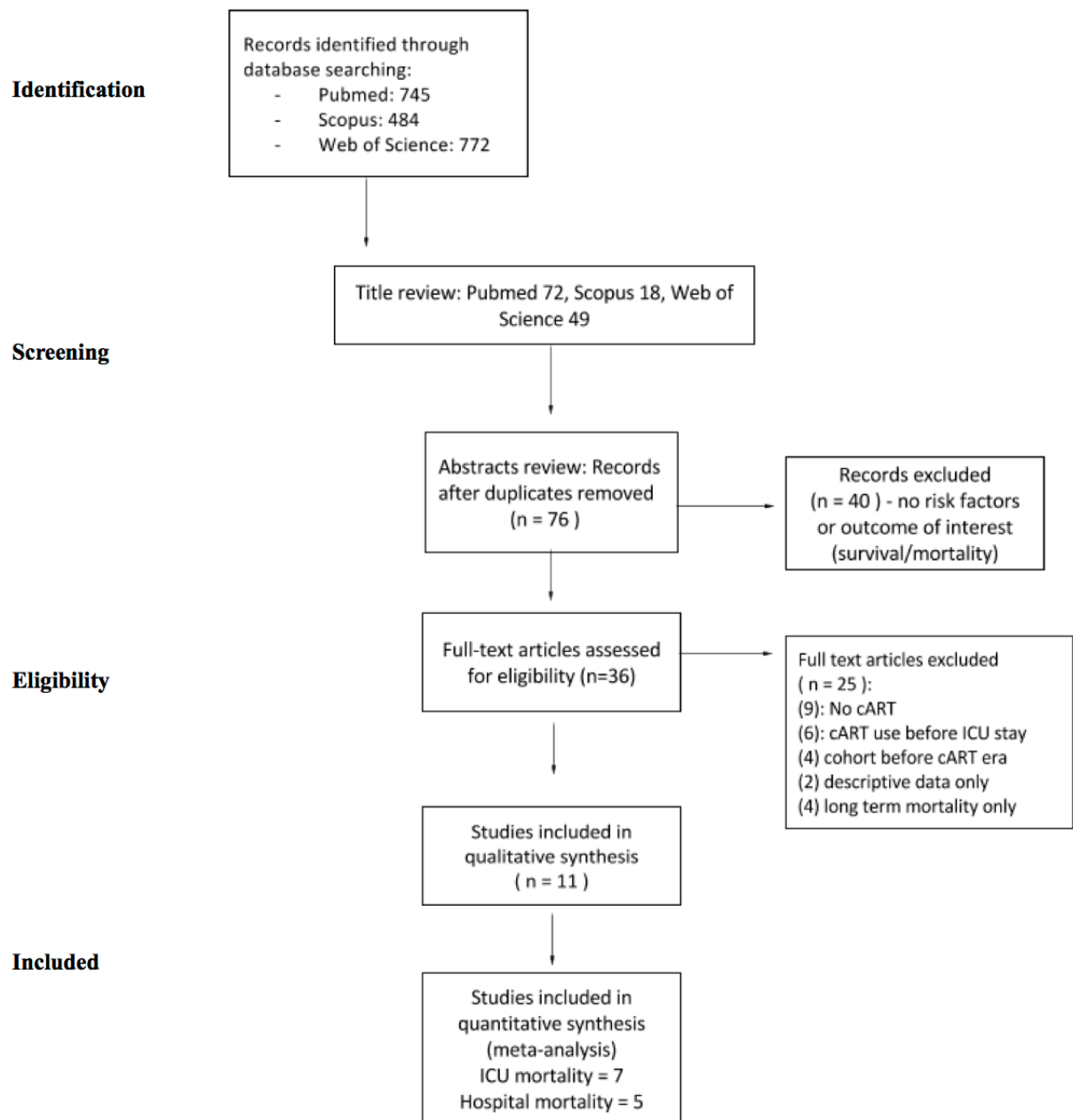


Fig. 1 cART systematic review flowchart. It shows how the eleven articles were selected for qualitative and quantitative synthesis. *cART* combination antiretroviral therapy; *ICU* intensive care unit. PRISMA Model Flow Diagram [12]

The eleven selected articles were conducted in various countries and published between 2003 and 2012. All of them were single retrospective cohort studies, with an absolute total number of 1419 HIV patients admitted to intensive care for any reasons. Table 1 is a descriptive table that summarizes the studies general characteristics.

Table 1 Studies general characteristics

Autor	Country	Period	Study Design	CD4 (cells/mm³)	Follow-up	Severity	Main cause of admission	Inclusion criteria
Adlakha [13]	London, UK	Jan99- Jun09	Retrospective cohort	110 (20–340)	Hospital discharge	APACHE II 16.5 (13-23)	PCP (50%)	All HIV-infected patients
Amâncio [14]	Belo Horizonte, Brazil	Jan-Dec06	Retrospective cohort	116 (±172)	24 months	APACHE II 22 (12)	Respiratory failure (43.20%)	All HIV-infected patients
Barbier [15]	Paris, France	Jan96- Dec06	Retrospective cohort	192 (46–393)	Hospital discharge	SOFA 4 (3-7)	Respiratory failure (100%)	HIV-infected patients with acute respiratory failure
Chiang [16]	Taipei, Taiwan	Jan01- Feb10	Retrospective cohort	30 (13-103)	100 days	APACHE II 19 (15-25)	Respiratory failure (78.5%)	All HIV-infected patients
Croda [7]	São Paulo, Brazil	Oct96- Oct06	Retrospective cohort	39 (16-92)	6 months	APACHE II 19	Respiratory failure (33%) and sepsis (31.3%)	All HIV-infected patients >24h
Greenberg [17]	Atlanta, USA	Oct06- Jan09	Retrospective cohort	30 (1–1501)	Hospital discharge	APACHE II 24 ±5	Sepsis (100%)	All HIV-infected patients with sepsis
Meybeck [18]	Tourcoing, France	Jan00- Dec09	Retrospective cohort	112 (1–935)	6 months	SAPS II 47 ± 20	Respiratory failure (51%)	All HIV-infected patients
Morquin [19]	Montpellier France	Jan97- Dec08	Retrospective cohort	173.5 ± 192	1 year	SAPS II 53.8 ± 20.7	Respiratory failure (38.8%)	All HIV-infected patients
Morris [20]	San Francisco, USA	Jan96- Jun01	Retrospective cohort	19 (1–580)	Hospital discharge	APACHE II 13 (4.5)	Respiratory failure (100%)	All HIV-infected patients with severe confirmed PCP
van Lelyveld [21]	Utrecht, The Netherlands	Jul06- Dec08	Retrospective cohort	83 (0-642)	5 years	APACHE II 25 (10-41)	Respiratory failure (43%)	All HIV-infected patients, excluding postoperative and intoxications
Vargas - Infante [22]	Mexico City, Mexico	Dec85- Jan06 Nov96- Jan06 cART era	Retrospective cohort	Aids CDC criteria 90.5%	5 years	APACHE II 11 (2-26) cART era	Respiratory failure (86%) cART era	All HIV-infected patients

APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score; *SAPS II* Simplified Acute Physiology Score II; *SOFA* Sequential Organ Failure Assessment score; *PCP* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; *cART* combination antiretroviral therapy

Table 2 compares the articles methodological quality through the *Methodological Index for Non-Randomized Studies* (MINORS) score system [11]. The twelve criteria used for scoring are detailed in the Appendix.

Table 2 Comparison of articles methodological quality through the *Methodological Index for Non-Randomized Studies* (MINORS) score system [11]

Criteria	Adlakha	Amâncio	Barbier	Chiang	Croda	Greenberg	Meybeck	Morquin	Morris	van Lelyveld	Vargas - Infante
1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	1	2	2	0	2	2	2	2	2
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	2	2	2	2	1	2	1	2	2	2
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
7	2	0	2	2	1	2	1	1	2	1	2
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	1	0	2	1	2	0	2	1	2	2	2
10	1	0	1	2	2	0	2	2	2	1	1
11	1	0	1	2	2	0	2	1	2	2	2
12	2	0	1	2	2	0	1	2	1	0	2
Total score	14	9	15	18	18	8	17	15	18	15	17

The MINORS criteria are: 1. An openly stated aim; 2. Inclusion of consecutive patients; 3. Prospective collection of data: data were collected according to a protocol established before the beginning of the study; 4. Endpoints appropriate to the aim of the study; 5. Unbiased assessment of the study endpoint; 6. Follow-up period appropriate to the aim of the study ; 7. Loss to follow-up less than 5%; 8. Prospective calculation of the study size; 9. An adequate control group; 10. Contemporary groups; 11. Baseline equivalence of groups; 12. Adequate statistical analysis. The items are scored 0 (not reported), 1 (reported but inadequate) or 2 (reported and adequate).

Effects on ICU mortality

Seven articles [7, 13, 14, 18, 19, 21, 22] shown on Table 3 studied ICU mortality and 4 of them [13, 14, 19, 22] presented statistically significant results on multivariate analysis. All seven also presented data that could be meta-analyzed.

Table 3 Studies characteristics - ICU mortality

Study	HIV (n)	cART (n)	Mortality n(%)	Univariate analysis	Multivariate analysis
Adlakha et al	192	107	43 (22.39%) cART: 14 No cART: 29	OR ^a 1.87 (0.95-3.66), p-value 0.068	OR ^a 2.24 (1.04-4.94), p-value 0.047
Amâncio et al	125	19	58 (46.4%) cART: 3 No cART: 43	OR 0.26 (0.08 – 0.82), p-value <0.05	OR 0.19 (0.05-0.77), p-value <0.05
Croda et al	278	204	154 (55.4%) cART: 111 No cART: 55	OR 0.86 (0.50–1.47), p-value >0.2	no data
Meybeck et al	91	32	17 (19%) cART: 5 No cART: 12	p-value 0.78 ^b	no data
Morquin et al	98	29	36 (36.7%) cART: 6 No cART: 36	OR 0.339 (0.123- 0.937), p-value 0.037	OR 0.278 (0.082-0.939), p- value 0.039
van Lelyveld et al	80	29	25 (31%) cART: 10 No cART: 15	no data	no data
Vargas - Infante et al	90	35	52 (58.4%) cART: 10 No cART: 42	HR 0.25 (0.12-0.5), p- value <0.0001	HR 0.3 (0.2-0.7), p-value 0.003

n absolute number; *HIV(n)* the number of HIV patients; *cART(n)* the number of HIV patients who received combination antiretroviral therapy (cART) during Intensive Care Unit stay; *OR* odds ratio; *HR* hazard ratio

^a OR calculated for survival

^b only p-value data available

Results showed total fixed effects odds ratio 0.450, IC 95% 0.331-0.612, z -5.082, $p < 0.001$; and random effects odds ratio 0.396, CI 95% 0.206-0.762, z -2.776, $p=0.006$. Test for heterogeneity with I^2 73.30% (42.68 - 87.56%) and significance level of $p=0.0010$. Figures 2, 3 and 4 show the forest plot of cART fixed effects on ICU mortality, the forest plot of cART random effects on ICU mortality and the funnel plot of this analysis, respectively.

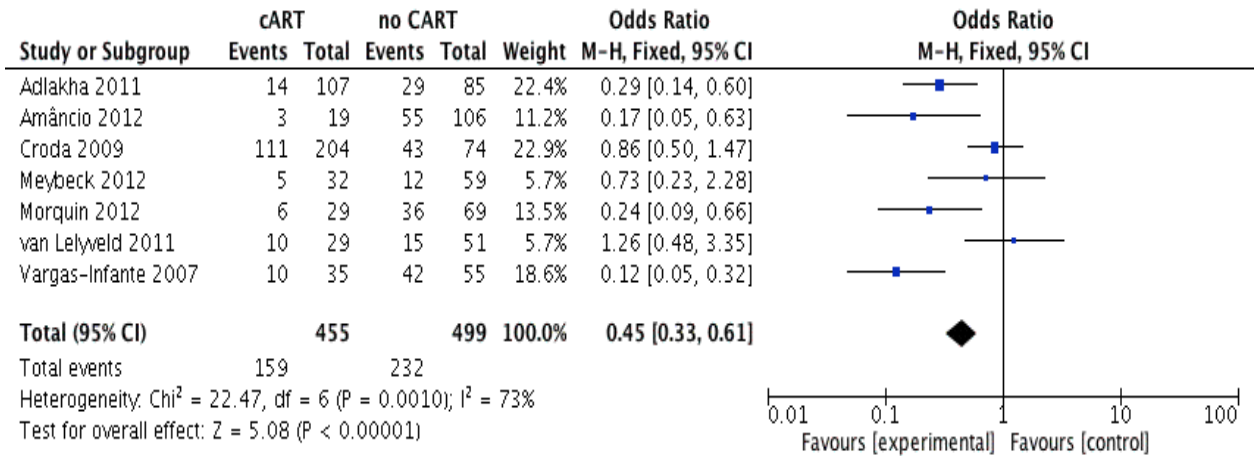


Fig. 2 Meta-analysis results: forest plot of combination antiretroviral therapy *fixed* effects odds ratio on *intensive care unit* mortality.

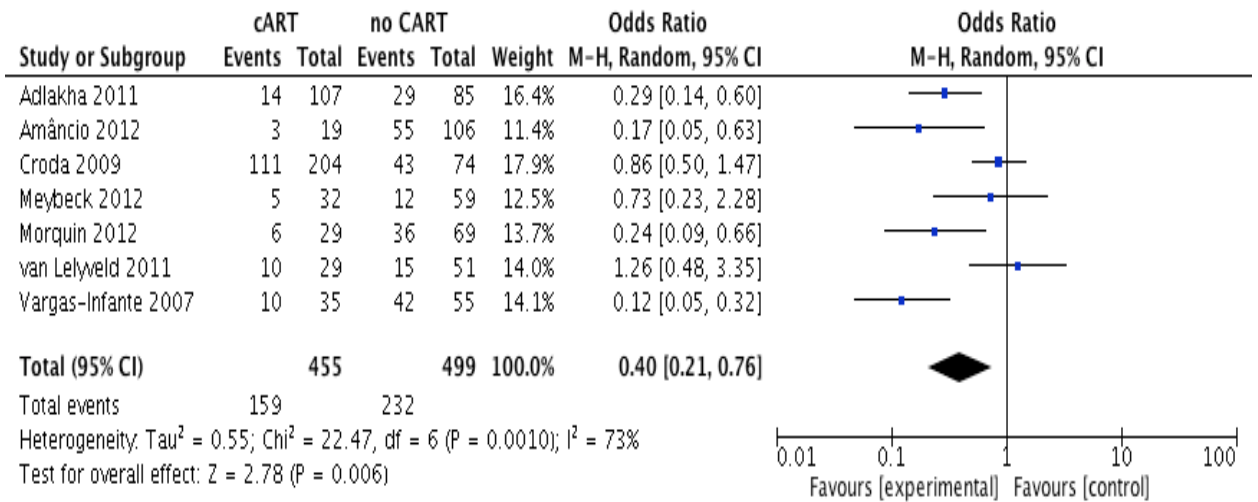


Fig. 3 Meta-analysis results: forest plot of combination antiretroviral therapy *random* effects odds ratio on *intensive care unit* mortality.

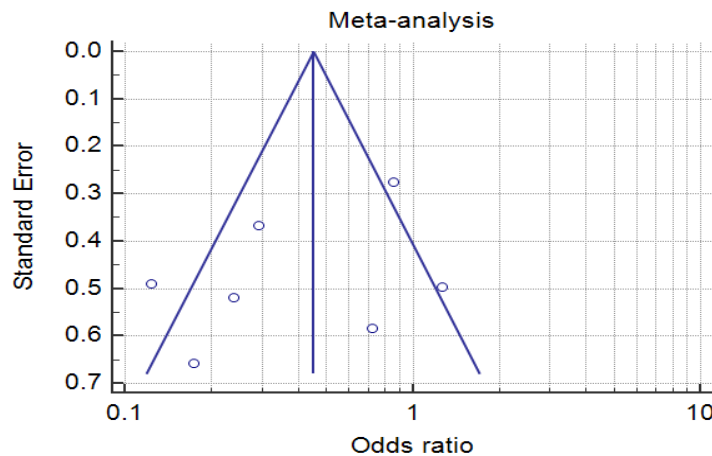


Fig. 4 Funnel plot of combination antiretroviral effects on *intensive care unit* mortality

Effects on hospital mortality

Seven articles [13–17, 20, 21] shown in Table 4 studied hospital mortality. Five of them presented data that could be meta-analysed, of which one paper [20] had statistically significant results on multivariate analysis.

Table 4 Studies characteristics - Hospital mortality

Study	HIV (n)	cART (n)	Mortality n(%)	Univariate analysis	Multivariate analysis
Adlakha et al	192	107	58 (30%) <i>cART</i> : 21 <i>No cART</i> : 38	no data	no data
Amâncio et al	125	19	85 (68%) ^a	no data	no data
Barbier et al	147	43	29 (19.7%) <i>cART</i> : 13 <i>No cART</i> : 16	no data	no data
Chiang et al	135	82	66 (48.9%) ^a	OR 1.12 (0.56-2.24), p-value 0.7	no data
Greenberg et al	125	43	52 (42%) <i>cART</i> : 15 <i>No cART</i> : 37	no data	OR 0.61 (0.24-1.54), p-value 0.18
Morris et al	58	12	32 (55.17%) <i>cART</i> : 3 <i>No cART</i> : 29	OR 0.2 (0.05-0.8), p-value 0.03	OR 0.14 (0.02-0.84), p-value 0.03
van Lelyveld et al	80	29	36 (45%) <i>cART</i> : 16 <i>No cART</i> : 20	no data	no data

n absolute number; *HIV(n)* the number of HIV patients; *cART(n)* the number of HIV patients who received combination antiretroviral therapy (cART) during Intensive Care Unit stay; *OR* odds ratio; *HR* hazard ratio

^aNo different mortalities data for treated and nontreated patients (cART x No cART)

Those five papers [13, 15, 17, 20, 21] were meta-analysed and the results showed total fixed effects odds ratio 0.699, IC 95% 0.489-1.000, $z = -1.960$, $P=0.050$; and random effects odds ratio 0.738, CI 95% 0.295-1.845, $z = -0.649$, $p=0.516$. Test for heterogeneity with I^2 82.11% (58.79 - 92.24%) and significance level of $p=0.0002$. Figures 5, 6 and 7 show the forest plot of cART fixed effects on hospital mortality, the forest plot of cART random effects on hospital mortality and the funnel plot of this analysis, respectively.

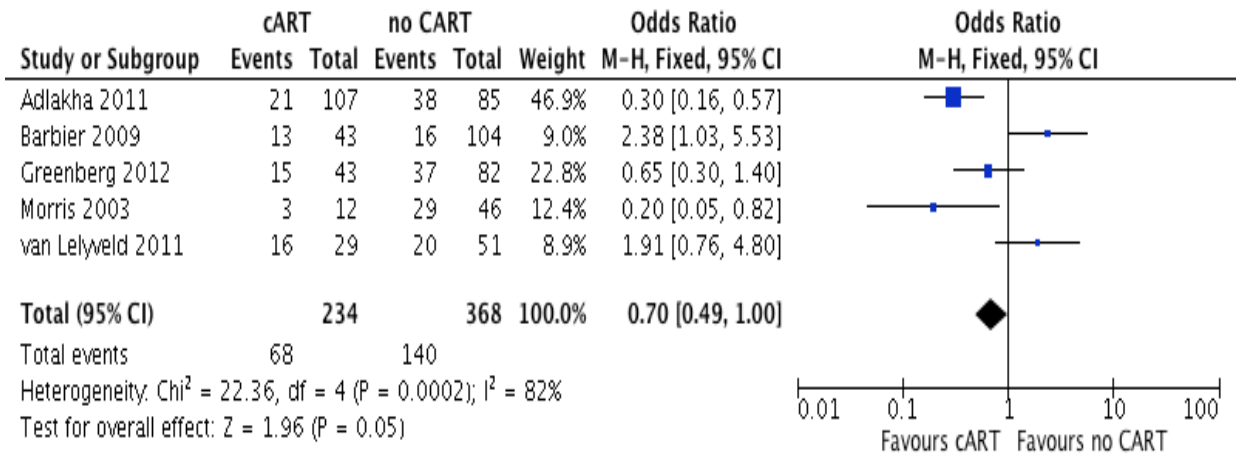


Fig. 5 Meta-analysis results: forest plot of combination antiretroviral therapy *fixed* effects odds ratio on *hospital* mortality

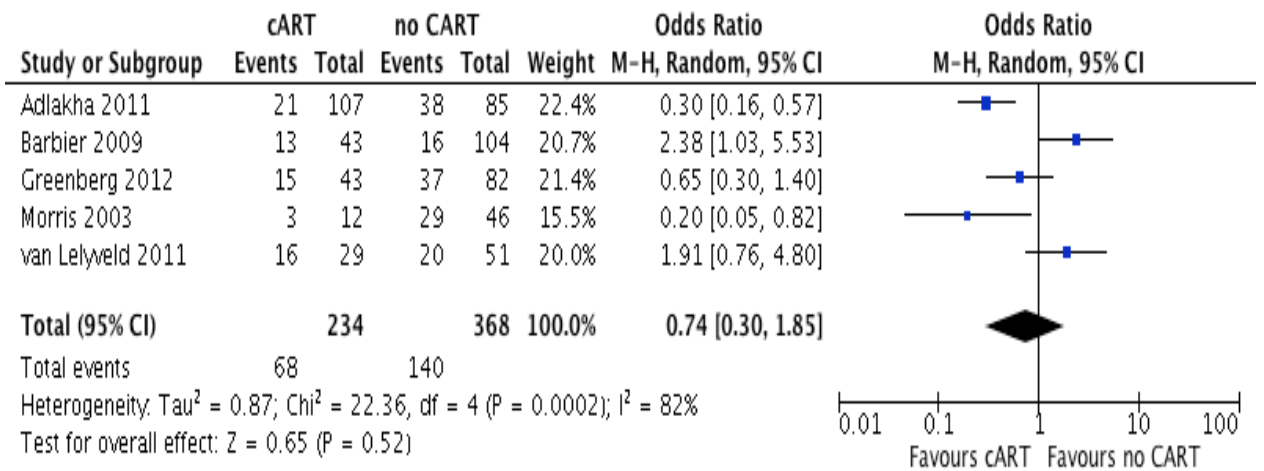


Fig. 6 Meta-analysis results: forest plot of combination antiretroviral therapy *random* effects odds ratio on *hospital* mortality

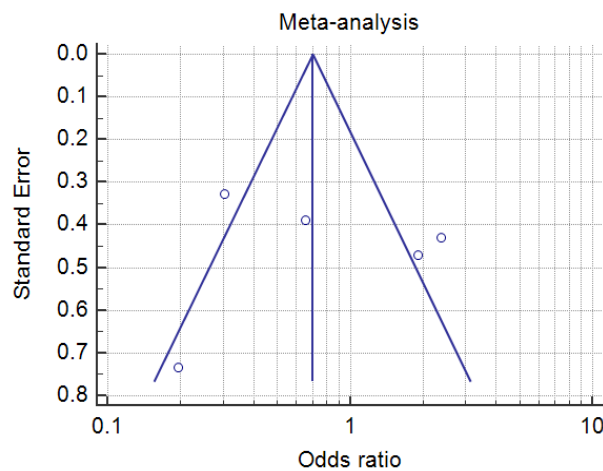


Fig. 7 Funnel plot of combination antiretroviral effects on *hospital* mortality

Effects on long-term mortality

Six articles [7, 14, 18, 19, 21, 22] shown in Table 5 studied different long-term (≥ 90 days) mortalities, so they were not meta-analysed. Even so, three of them [7, 19, 22] presented statistically significant beneficial effect of cART during ICU stay on multivariate analysis.

Table 5 Studies characteristics - Long-term mortality

Study	HIV (n)	cART (n)	Mortality n(%)	Univariate analysis	Multivariate analysis
Amâncio et al	125	19	two years: 38.8% ^a	No data	No data
Croda et al	278	204	180 days: 193 (69.4%) cART: 139 No cART: 54	HR 0.5 (0.31-0.98), p-value<0.05	HR 0.5 (0.35-0.71), p-value <0.05
Meybeck et al	91	32	180 days: 25 (69.4%) cART: 9 No cART: 16	p-value 0.99 ^b	log rank 0.04
Morquin et al	98	29	1 year: 61 (62.2%) ^a	0.807 (0.277-2.355), p-value 0.695	HR 0.166 (0.043-0.642), p-value 0.009
van Lelyveld et al	80	29	1 year: 44 (52.94%) cART: 20 No cART: 22	OR 0.86 (0.99-8.29), p-value 0.05	OR 1.12 (0.35-3.56), p-value 0.78
Vargas - Infante et al	90	35	90 days: 62 (69.6%) ^a	HR 0.3 (0.2-0.6), p-value <0.0001	HR 0.3 (0.2-0.7), p-value 0.002

n absolute number; *HIV(n)* the number of HIV patients; *cART(n)* the number of HIV patients who received combination antiretroviral therapy (cART) during Intensive Care Unit stay; *OR* odds ratio; *HR* hazard ratio

^aNo different mortalities data for treated and nontreated patients (cART x No cART)

^bonly p-value data available

Discussion

The ICU mortality meta-analysis shows a significant beneficial effect of starting or maintaining cART during the ICU stay. The hospital mortality meta-analysis, however, presents more discordant outcomes, although a beneficial tendency is present. The long-term data also shows decreased mortality, but it was not possible to meta-analyze due to missing data, different nature of outcomes or small number of studies.

Prescribing cART in the ICU setting presents distinct challenges related to drug doses, delivery [23] and interactions [10], and antiretroviral-associated toxic effects [24]. As few data are available to guide the use of cART in critically ill HIV-infected patients, the decision to start or maintain cART for the critically ill HIV patient is subjective, and there is no consensus [25]. Selection bias may be a problem, because the sickest patients, at more risk of dying, would not be able to use the antiretroviral medications due to clinical status, mainly when the patients have shock and possible reduced intestinal absorption and almost all of antiretroviral agents are available only as oral presentations.

Some aspects may explain the difference between the ICU and hospital mortality:

- Few number of articles affecting the analysis final results;
- Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) due to cART commonly takes some weeks to months to manifest, in general after ICU discharge [26];
- Some collateral effects may take more time to become evident, and patients are at risk of other opportunistic diseases for some time after cART initiation [27];
- Adherence to cART and quality of care may be different after the discharge to general ward [9];
- The use of cART is more beneficial for those patients with a history of cART use previous to hospital admission than in patients without a history of cART [7];
- Possible higher proportion of antiretroviral drug resistance after ICU discharge in patients treated with cART during intensive care [18]
- An AIDS stage severe enough to start treatment before discharge increases mortality [28].

The heterogeneity test shows that there is considerable variability between studies. There is also high heterogeneity of quality as expressed by the MINORS score. A meta-analysis of retrospective studies is expected to present heterogeneity and even publication bias, as shown by the funnel plots. We believe that our primary results cannot be invalid, as the goal is not to draw a definite evidence to guide the practice. This is the reason we did not perform a sensitivity analysis for publication bias or meta-regression to correct the heterogeneities.

Assessment of symmetry in a funnel plot is typically subjective. Any evaluation is particularly challenging when the number of trials is small; funnel plots are thought to be unreliable methods of investigating potential bias if the number of studies is less than 10 [29].

The patient population in different institutions and countries probably has unique characteristics and treatment preferences or protocols that influence the spectrum of the disease, as well as there are significant differences between hospital admission and discharge policies, and the practice patterns of the local staff [7].

This study has several limitations in the ability to generalize from its results. Missing odds ratios values on the original articles made it impossible to calculate meta-analysis with adjusted OR. Missing data and the small number of studies made impossible to meta-analyse the long-term outcomes. Clinical practice and demographics may differ across time, institutions, and countries. Observational retrospective studies have heterogeneities, missing data, bias and confounders could that have reduced the strength of our observations.

Conclusions

The current meta-analysis suggests a promising trend for better outcomes of patients treated with cART during ICU stay. The same does not entirely apply for in-hospital mortality, although a non-significant trend of improved outcomes was also noticed. This difference could be accounted to associated situations observed mostly outside of the critical care setting, such as IRIS, adherence to therapy and related side effects.

This meta-analysis is not intended to change the current standards of practice for the care of HIV-infected patients in the ICU, but could serve as a reliable hypothesis generator to support the development of large randomized controlled trials to assess better the question.

Acknowledgments

This manuscript would not be possible without the help from the following colleagues making acquisition of data:

- Herbert José Fernandes³
- Lorena Zaine Matos Martinho³
- Tamara Silveira Machado³
- Tatiana Caldeira Gomes³

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. (2000) Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 30 Suppl 1:S5–14. doi: 10.1086/313843
2. Narasimhan M, Posner AJ, DePalo VA, et al. (2004) Intensive care in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 125:1800–1804.
3. Lewden C, Chene G, Morlat P, et al. (2007) HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 46:72–77. doi:

10.1097/QAI.0b013e318134257a

4. Moore RD, Chaisson RE (1999) Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* 13:1933–1942.
5. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. (1998) Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 338:853–860. doi: 10.1056/NEJM199803263381301
6. Belloso WH, Orellana LC, Grinsztejn B, et al. (2010) Analysis of serious non-AIDS events among HIV-infected adults at Latin American sites. *HIV Med* 11:554–564. doi: 10.1111/j.1468-1293.2010.00824.x
7. Croda J, Croda MG, Neves A, De Sousa dos Santos S (2009) Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med* 37:1605–1611. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819da8c7
8. Japiassú AM, Amâncio RT, Mesquita EC, et al. (2010) Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients. *Crit Care* 14:R152. doi: 10.1186/cc9221
9. Casalino E, Wolff M, Ravaud P, et al. (2004) Impact of HAART advent on admission patterns and survival in HIV-infected patients admitted to an intensive care unit. *AIDS* 18:1429–1433.
10. Ramos GV, Guaraldo L, Japiassú AM, Bozza FA (2014) Comparison of two databases to detect potential drug-drug interactions between prescriptions of HIV/AIDS patients in critical care. *J Clin Pharm Ther.* doi: 10.1111/jcpt.12222
11. Slim K, Nini E, Forestier D, et al. (2003) Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg* 73:712–716.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. (2010) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 8:336–341. doi: 10.1016/j.ijssu.2010.02.007

13. Adlakha A, Pavlou M, Walker DA, et al. (2011) Survival of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 22:498–504. doi: 10.1258/ijsa.2011.010496
14. Amâncio FF, Lambertucci JR, Cota GF, Antunes CM (2012) Predictors of the short- and long-term survival of HIV-infected patients admitted to a Brazilian intensive care unit. *Int J STD AIDS* 23:692–697. doi: 10.1258/ijsa.2012.011389
15. Barbier F, Coquet I, Legriel S, et al. (2009) Etiologies and outcome of acute respiratory failure in HIV-infected patients. *Intensive Care Med* 35:1678–1686. doi: 10.1007/s00134-009-1559-4
16. Chiang H-H, Hung C-C, Lee C-M, et al. (2011) Admissions to intensive care unit of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: etiology and prognostic factors. *Crit Care* 15:R202. doi: 10.1186/cc10419
17. Greenberg JA, Lennox JL, Martin GS (2012) Outcomes for critically ill patients with HIV and severe sepsis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Crit Care* 27:51–57. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.08.015
18. Meybeck A, Lecomte L, Valette M, et al. (2012) Should highly active antiretroviral therapy be prescribed in critically ill HIV-infected patients during the ICU stay? A retrospective cohort study. *AIDS Res Ther* 9:27. doi: 10.1186/1742-6405-9-27
19. Morquin D, Le Moing V, Mura T, et al. (2012) Short- and long-term outcomes of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit: impact of antiretroviral therapy and immunovirological status. *Ann Intensive Care* 2:25. doi: 10.1186/2110-5820-2-25
20. Morris A, Wachter RM, Luce J, et al. (2003) Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 17:73–80. doi: 10.1097/01.aids.0000042946.95433.90
21. van Lelyveld SFL, Wind CM, Mudrikova T, et al. (2011) Short- and long-term outcome of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30:1085–1093. doi: 10.1007/s10096-011-1196-z

22. Vargas-Infante YA, Guerrero ML, Ruiz-Palacios GM, et al. (2007) Improving outcome of human immunodeficiency virus-infected patients in a Mexican intensive care unit. *Arch Med Res* 38:827–833. doi: 10.1016/j.arcmed.2007.05.007
23. Heyland DK, Tougas G, King D, Cook DJ (1996) Impaired gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients. *Intensive Care Med* 22:1339–1344.
24. Wit FWNM, Weverling GJ, Weel J, et al. (2002) Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 186:23–31. doi: 10.1086/341084
25. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. (2009) Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One* 4:e5575. doi: 10.1371/journal.pone.0005575
26. Grant PM, Komarow L, Andersen J, et al. (2010) Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS One* 5:e11416. doi: 10.1371/journal.pone.0011416
27. Grant P, Zolopa A (2009) Initiation of antiretroviral therapy in the hospitalized patient with an acute AIDS-related opportunistic infection and other conditions: no time to lose. *Curr HIV/AIDS Rep* 6:63–67. doi: 10.1007/s11904-009-0010-3
28. Critical Care of Patients with HIV. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-03-03-01>. Accessed 3 Nov 2015
29. Sedgwick P (2013) Meta-analyses: how to read a funnel plot. 346:f1342. doi: 10.1136/bmj.f1342

Appendix

Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS) [11]

Criteria for non-comparative studies:

1. An openly stated aim: the question addressed should be precise and relevant in the light of available literature
2. Inclusion of consecutive patients: all patients potentially fit for inclusion (satisfying the criteria for inclusion) have been included in the study during the study period (no exclusion or details about the reasons for exclusion)
3. Prospective collection of data: data were collected according to a protocol established before the beginning of the study
4. Endpoints appropriate to the aim of the study: an unambiguous explanation of the criteria used to evaluate the main outcome which should be in accordance with the question addressed by the study. Also, the endpoints should be assessed on an intention-to-treat basis.
5. Unbiased assessment of the study endpoint: blind evaluation of objective endpoints and double-blind evaluation of subjective endpoints. Otherwise, the reasons for not blinding should be stated.
6. Follow-up period appropriate to the aim of the study: the follow-up should be sufficiently long to allow the assessment of the main endpoint and possible adverse events.
7. Loss to follow-up less than 5%: all patients should be included in the follow-up. Otherwise, the proportion lost to follow-up should not exceed the proportion experiencing the major endpoint.
8. Prospective calculation of the study size: information of the size of detectable difference of interest with a calculation of 95% confidence interval, according to the expected incidence of the outcome event, and information about the level of statistical significance and estimates of power when comparing the outcomes.

Additional criteria for comparative studies:

9. An adequate control group: having a gold standard diagnostic test or therapeutic intervention recognized as the optimal intervention according to the available published data.
10. Contemporary groups: control and studied group should be managed during the same period (no historical comparison).
11. Baseline equivalence of groups: the groups should be similar regarding the criteria other than the studied

endpoints. Absence of confounding factors that could bias the interpretation of the results.

12. Adequate statistical analysis: whether the statistics were in accordance with the type of study with calculation of confidence intervals or relative risk.

Score system: The items are scored 0 (not reported), 1 (reported but inadequate) or 2 (reported and adequate). The ideal global score being 16 for non-comparative studies and 24 for comparative studies

Capítulo 3 ARTIGO - ESTUDO PROSPECTIVO MULTICÊNTRICO (resultados parciais): projeto “Prognóstico de pacientes infectados pelo HIV internados na terapia intensiva: estudo multicêntrico brasileiro”

Autores:

Hugo Boechat Andrade, Ivan Rocha Ferreira da Silva, Ho Yeh Li, Frederico Bruzzi de Carvalho, André Miguel Japiassú, Fernando Augusto Bozza.

Situação do manuscrito:

A ser traduzido para o inglês e submetido para publicação, após finalização da coleta de dados.

ESTUDO PROSPECTIVO MULTICÊNTRICO (resultados parciais): projeto “Prognóstico de pacientes infectados pelo HIV internados na terapia intensiva: estudo multicêntrico brasileiro”

INTRODUÇÃO

A introdução, em 1996, da terapia antirretroviral combinada (cART) no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome - Aids*), marcou o início da era cART e foi determinante para a melhora do prognóstico dos pacientes portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus - HIV*), a médio e longo prazos (Ledergerber et al. 1999; Vincent et al. 2004; Palella et al. 2006; Brooks et al. 2009).

Apesar dos avanços terapêuticos, os pacientes portadores do HIV mantem alta demanda por vagas de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (Schmidt et al. 2011) e sua mortalidade, quando em estado crítico, no Brasil e no mundo, continua significativa (Morris et al. 2002; Narasimhan et al. 2004; Vincent et al. 2004). As razões disso são:

- diagnóstico tardio da infecção, já apresentando manifestações graves relacionadas à imunodeficiência avançada, principalmente infecções oportunistas (IOs), resultando em elevada mortalidade precoce. Isso perpetua o perfil inicial dos pacientes que chegavam aos serviços de saúde no começo da epidemia, quando nenhuma intervenção terapêutica encontrava-se disponível (Pierantoni 2008);
- adesão insuficiente ao tratamento, com complicações similares ao do diagnóstico tardio, pois a doença segue sua história natural com o agravante das mutações de resistência virais esperadas com o tratamento inadequado (Pierantoni 2008);
- complicações relacionadas a uma infecção viral persistente com consequente ativação imune celular (Hunt et al. 2011), inflamação (Tien et al. 2010) e senescência (Cao et al. 2009), bem como o uso crônico de antirretrovirais, acarretam uma incidência aumentada de intercorrências, como complicações cardiovasculares, metabólicas e neoplásicas (Rowland-Jones 2003).

Conhecer os fatores prognósticos a curto prazo dos pacientes portadores do HIV gravemente doentes, admitidos em UTI na era cART, são aspectos importantes para a adoção de medidas preventivas e tratamento mais adequado. A compreensão sobre o conjunto de indivíduos que utiliza os recursos desse tipo de setor hospitalar, assim como suas principais características sociodemográficas e clínicas, se faz necessária, para a adequação do sistema de saúde às necessidades da população e formulação de políticas públicas (Silva Junior et al. 2006).

Soma-se a isso o fato de o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes críticos HIV positivos e as causas de internação nas UTIs do Brasil, e mesmo em UTIs especializadas ao redor do mundo, serem conhecidos predominantemente através de estudos retrospectivos e unicêntricos, o que não permite a uniformização da epidemiologia e de protocolos de tratamento nessa população (Rosen 2005).

Dessa forma, este trabalho visa preencher essa lacuna de conhecimento mostrando os resultados de um estudo prospectivo multicêntrico de fatores prognósticos de curto prazo (mortalidade na UTI e hospitalar) de pacientes críticos com HIV internados em unidades de terapia intensiva brasileiras, realizado em 2014-2015.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Estudar os fatores prognósticos de mortalidade na UTI, de pacientes com HIV/Aids internados em Unidades de Terapia Intensiva especializadas em Doenças Infecciosas no Brasil.

Objetivos específicos:

- Descrever as causas da admissão de pacientes com infecção pelo HIV nas UTIs participantes;

- estudar os fatores independentemente associados à mortalidade na UTI destes pacientes.

Observação: Como a pesquisa encontra-se em andamento, estes resultados parciais referem-se apenas à mortalidade na UTI. Pretende-se, futuramente, estudar a hospitalar e a de 90 dias.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo observacional multicêntrico tipo coorte prospectiva.

População do estudo

Foram incluídos todos os pacientes com HIV/Aids admitidos entre 01/08/2014 e 30/11/2015 nas Unidades de Terapia Intensiva dos seguintes hospitais:

- Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz (INI/Fiocruz), Rio de Janeiro (RJ): 28 leitos, dos quais 4 leitos de terapia intensiva, com média de 10 internações/mês;
- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FM USP), São Paulo (SP): 1200 leitos, dos quais 96 leitos de terapia intensiva, com 7 deles da unidade especializada em doenças infecciosas, onde há média de 24 internações/mês;
- Hospital Eduardo de Menezes (HEM) da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), Belo Horizonte (MG): 83 leitos, dos quais 10 leitos de terapia intensiva, com média de 22 internações/mês.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que não assinaram TCLE (0), com período de internação inferior a 24 horas (2), menores de 18 anos (0) e os que tiveram mais de uma internação no período da realização da coleta de dados, sendo considerada apenas a primeira internação.

Materiais, procedimentos e técnicas

Este estudo foi aprovado em 10/02/2014 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INI (CEP / CAAE 21706613.3.1001.5262), através do Parecer 531.445 de 17/02/2014. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido está detalhado no Apêndice 2.

Foram coletados dados clínico-laboratoriais dos prontuários de pacientes internados na UTI por qualquer motivo. Apenas a primeira internação de cada um foi considerada. Utilizaram-se dois formulários, um para a admissão e outro para a alta da unidade, conforme modelos detalhados no Apêndice 3. Foi utilizado o REDCap (*web-based data capture tool for research studies* www.project-redcap.org), serviço de formulário eletrônico via internet, voltado para pesquisa científica, com a devida certificação internacional de segurança de informação. Os dados coletados foram exportados para arquivos do aplicativo de planilha eletrônica Microsoft Excel 2016, para a análise estatística no programa R versão 3.2.3 (2015-12-10) - (Copyright (C) 2015 The R Foundation for Statistical Computing).

Os dados coletados foram os seguintes:

1) Na admissão (primeiras 24h de internação na unidade):

- Dados demográficos gerais: idade (em anos), gênero, origem (pronto-atendimento, enfermaria, outros hospitais, centro cirúrgico, outras UTIs), datas de admissão hospitalar e na UTI.
- Comorbidades: insuficiências orgânicas crônicas - hepatopatia (insuficiência hepática Child-Pugh C segundo (Pugh et al. 1973), cardiopatia (insuficiência cardíaca classe funcional IV da *New York Heart Association* - NYHA - segundo (Johnstone et al.

1992), insuficiência renal crônica em hemodiálise, pneumopatia (doenças pulmonares crônicas, como doença pulmonar obstrutiva crônica ou DPOC) -, neoplasias e doenças imunossupressoras. Dados exigidos pelos escores prognósticos.

- Principais diagnósticos de admissão: insuficiência respiratória, choque e coma grave (Glasgow \leq 8) nas primeiras 24 horas. As definições destas disfunções orgânicas (Levy et al. 2003) estão no Anexo 6. Diagnósticos não classificados como as três principais disfunções foram denominados “outros”.
- Diagnósticos infecciosos na admissão à UTI: data de diagnóstico, agente etiológico (germe habitual ou oportunista), perfil de resistência. Este quesito era preenchido na admissão e na alta, para contemplar as infecções manifestas à entrada e durante a internação na UTI. Para fins deste trabalho, foi definido, como infecção, o início de tratamento específico presuntivo ou confirmado microbiologicamente.
- Perfil clínico-laboratorial: Capacidade funcional (performance status) conforme ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ou Escala de Zubrod) (Oken et al. 1982) descrita no Anexo 2, sinais vitais das primeiras 24 horas (frequências cardíaca e respiratória mais altas, pressão arterial mais baixa e temperatura corporal), diurese em mililitros, pior (mais baixo) nível de consciência mensurado pela escala de coma de Glasgow (Teasdale and Jennett 1974), descrita no Anexo 3, plaquetometria, parâmetros bioquímicos (creatinina, albumina, bilirrubina total) e gasometria arterial. Essas variáveis foram usadas para definição das falências orgânicas e cálculo dos escores prognósticos SAPS 3 (Metnitz et al. 2005), no Anexo 4, e SOFA (Vincent et al. 1998; Ferreira et al. 2001), no Anexo 5.

2) Na alta:

- Diagnósticos infecciosos durante internação na UTI (após 72 horas de admissão): data de diagnóstico, agente etiológico, perfil de resistência. Este quesito era preenchido na admissão e na alta, para contemplar as infecções manifestas à entrada e durante a internação na UTI. Para fins deste trabalho, foi definido, como infecção, o início de tratamento específico presuntivo ou confirmado microbiologicamente.
- Dados da infecção pelo HIV: data do diagnóstico do HIV/Aids, tempo de diagnóstico em anos, últimas contagem de linfócitos CD4 e carga viral conhecidas nos 6 meses que antecederam a admissão, nadir de linfócitos CD4, data de início do último

esquema antirretroviral, classificação HIV/Aids conforme critérios do CDC 1993 (Anexo 1).

- Complicações e procedimentos durante a Terapia Intensiva (após 24 horas de admissão): ventilação mecânica não invasiva, ventilação mecânica invasiva, uso de aminas vasoativas (noradrenalina, adrenalina, dobutamina, dopamina) com doses em microgramas/quilograma de peso/minuto, hemodiálise, *delirium*, data de decisão de cuidados paliativos na UTI.
- Desfecho: data de alta/óbito na UTI e hospitalar*, destino após alta (*pendente).

Análise estatística

As medidas-resumo das variáveis quantitativas, por padrão neste estudo, foram apresentadas como medianas e intervalos interquartílicos (*interquartile range* - IQR), exceto na apresentação de resultados de cálculos de associação e regressão, se tivessem distribuição normal. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências. Significância estatística foi considerada, sempre que $p < 0,05$, exceto quando dito o contrário no texto. Diferenças entre os grupos foram avaliadas por teste t de Student ou Mann Whitney, ou análise de variância (ANOVA), quando forem incluídos mais de 2 grupos.

Para a investigação de associação das variáveis explicativas com a desfecho (óbito na UTI), foi usado teste t para variáveis quantitativas de distribuição normal e Wilcoxon sum test para as variáveis quantitativas, sem distribuição normal, definidas pelo teste de normalidade Shapiro-Wilk. Para as categóricas, foram empregados e os testes qui-quadrado de Pearson, e exato de Fisher (em caso de contagens esperadas inferiores a 5).

Em seguida, foram realizados modelos de regressão logística simples, de cada variável explicativa versus a variável desfecho, interpretados pelas razões de chances (*odds ratio* - OR) e seus respectivos intervalos de confiança (95%). As variáveis escolhidas para o modelo múltiplo inicial foram submetidas a ANOVA tipo II e *Stepwise Model Selection*, para o seu refinamento e definição do modelo final. A qualidade de ajuste foi verificada pelo teste de Hosmer e Lemeshow, onde p-valores $> 0,05$ indicaram um bom ajuste do modelo aos dados.

Está programada a mesma análise estatística para mortalidade hospitalar e de 90 dias, e análise de sobrevida após o término da coleta de dados.

RESULTADOS

Análise descritiva

De 1 de agosto de 2014 a 30 de novembro de 2015, as três instituições apresentaram 132 pacientes em 143 internações. Apenas a primeira internação foi avaliada. Houve uma taxa de reinternação de 7,7%. O Instituto Nacional de Infectologia, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e o Hospital Eduardo de Menezes contribuíram com 58 (43,5%), 48 (36,4%) e 26 (19,7%) pacientes, respectivamente.

A mediana de tempo da admissão hospitalar até internar na UTI foi de 1 dia (IQR 0-6) e a mediana de tempo de internação na unidade até o desfecho foi de 9 dias (IQR 2-12). A mediana de idade de todos os pacientes foi igual a 41,3 (IQR 33-49) e gênero masculino predominou com 85 (64,4%) indivíduos. A maioria dos doentes se originou das enfermarias e da emergência do próprio hospital (85,6%), sendo a quase totalidade de natureza clínica (97%).

As principais comorbidades encontradas foram cardiopatia (NYHA IV), com 3 casos (2,27%), insuficiência renal crônica, com 4 (3%), pneumopatia, com 11 (8,3%) e hepatopatia (Child-Pugh C), com 6 (4,5%) e, finalmente, imunodepressão não associada ao HIV, com 12 casos (9,1%): 11 neoplasias (8,3%), 7 delas hematológicas e 3 de órgãos sólidos, e 1 caso de uso crônico de glicocorticoide.

O uso de drogas recreativas lícitas e ilícitas foi pesquisado, assim como exames sorológicos das principais coinfeções, como vírus T-linfotrópico humano (*Human T lymphotropic virus* - HTLV), hepatites virais crônicas (B e C) e sífilis, porém houve grande número de dados incompletos, portanto não foram analisados.

Os escores foram os seguintes: 59,1% com Performance Status (ECOG) menor ou igual a um, o que representa atividades normais do dia a dia, ou apenas discreta redução. Escore SAPS 3 teve mediana de 63,5 (IQR 56-73) e o SOFA, mediana de 6 (IQR 4-9). A concentração plasmática de albumina apresentou mediana de 2,1 mg/dL (IQR 1,6 - 2,9).

As principais causas de admissão foram: insuficiência respiratória aguda (53,8%), choque (29,5%), coma grave ou profundo - escala de Glasgow inferior ou igual a 8 - (8,3%) e outros (8,3%): 3 casos de infarto agudo do miocárdio, 3 de insuficiência cardíaca congestiva, 3 de cetoacidose diabética, e 2 de pancreatite. Cento e treze (85,6%) pacientes se internaram com causas infecciosas.

Durante a estadia na UTI, as principais complicações/intervenções foram: ventilação mecânica invasiva (55,3%), ventilação mecânica não invasiva (49,2%), uso de aminas (49,2%), encefalopatia (28,8%) e hemodiálise (19,7%). A mortalidade na UTI foi de 30,3%, com 93% das altas destinadas às enfermarias/quartos. Após a admissão, foi decidida a instituição de cuidados paliativos em 18 pacientes (13,6%). Todos os dados encontrados até aqui, podem ser vistos nas tabelas 3.1 e 3.2.

Tabela 3.1: Estudo prognóstico multicêntrico de pacientes críticos com HIV - Dados demográficos e clínicos

Casuística	132 pacientes
Origem	INI / Fiocruz (RJ) 58 (43,5%) HC-FM USP (SP) 48 (36,4%) HEM (MG) 26 (19,7%)
Idade (anos)	41,5 (IQR 33-49)
Gênero	Masculino 85 (64,4%), feminino 47 (35,6%)
Tempo até admissão UTI (dias)	1 (IQR 0 - 6)
Tempo de internação na UTI (dias)	9 (IQR 2 - 12)
Procedência	Enfermaria e outros setores do hospital: 70 (53%) Emergência: 43 (32,9%) Centro cirúrgico: 1 (0,8%) Outra unidade (UPA, emergência, etc): 14 (10,6%) Outra UTI: 4 (3%)
Natureza da doença	Cirúrgicos: 4 (3%), clínicos: 128 (97%)

Comorbidades:	Imunodepressão (não-HIV): 12 (9%), com 11 neoplasias (8,3%): 7 hematológicas e 3 de órgãos sólidos. Pneumopatia: 11 (8,3%) Hepatopatia (Child-Pugh C): 6 (4,5%) Insuficiência renal crônica em hemodiálise: 4 (3%) Cardiopatia (NYHA IV): 3 (2,3%)
ECOG (pontos):	Zero: 44 (33,3%) 1: 34 (25,8%) 2: 22 (16,7%) 3: 24 (18,2%) 4: 7 (5,3%) Desconhecido: 1 (0,8%)
SAPS 3 (pontos)	63,5 (IQR 56 - 73)
SOFA (pontos)	6 (IQR 4 - 9)
Albumina (mg/dL)	2,1 (IQR 1,6 - 2,9)

INI: Instituto Nacional de Infectologia; HC-FM: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP; HEM: Hospital Eduardo de Menezes; NYHA IV: insuficiência cardíaca classe IV da New York Heart Association; ECOG: escala de performance status da OMS; SAPS: Simplified Acute Physiologic Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score.

Tabela 3.2: Estudo prognóstico multicêntrico de pacientes críticos com HIV - Dados da internação na UTI

Diagnóstico predominante à admissão	Insuficiência respiratória: 71 (53,8%) Choque: 39 (29,5%) Coma (Glasgow \leq 8) = 11 (8,3%) Outros: 11 (8,3%)
Causas infecciosas	113 (85,6%)
Cuidados paliativos na UTI	18 (13,64%)
Desfecho UTI	Óbito: 40 (30,3%) INI 16 (27,6%) , HEM 10 (38,5%), HC USP 14 (29,2%)

INI: Instituto Nacional de Infectologia; HC-FM: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP; HEM: Hospital Eduardo de Menezes

A Tabela 3.3 mostra os dados referentes à infecção pelo HIV. A mediana de tempo de diagnóstico é de 4 anos (IQR 0-11), com 37,9% dos diagnósticos com menos de um ano e 5,3% após a internação. O perfil é o de uma população imunodeprimida, com Aids avançada e já experimentada com cART: Classe C segundo critérios do CDC em 68,2%, mediana de contagem de linfócitos CD4 de 57 (IQR 18 - 239) céls./mm³, nadir de CD4 com mediana de

34,5 (IQR 15,25-168,5) céls./mm³ e mediana de carga viral plasmática do HIV de 5.129,5 (IQR 51-314.555) cópias/mm³. Apenas 29 (22%) pacientes tinham carga viral sabidamente indetectável. 71,2% deles já tinham feito uso de cART (cART antes) e 22 (16,7%) pacientes foram submetidos a algum esquema terapêutico antirretroviral, durante a internação na UTI, fosse início ou manutenção do tratamento (cART UTI).

Tabela 3.3: Estudo prognóstico multicêntrico de pacientes críticos com HIV - Dados HIV/Aids

Tempo de diagnóstico (anos):	4 (IQR 0 - 11) Diagnóstico < 1 ano: 50 (37,9%) Diagnóstico na internação: 7 (5,3%)
Classificação CDC	A: 20 (15,2%) B: 22 (16,7%) C: 90 (68,2%)
cART antes	Sim: 94 (71,2%), Não: 33 (25%), Desconhecido: 5 (3,8%)
cART UTI	22 (16,7%)
CD4 (céls./mm ³ - disponível em 125 pacientes)	57 (IQR 18 - 239)
Nadir de CD4 (céls./mm ³ - disponível 76 pacientes)	34,5 (IQR 15,25 - 168,5)
Carga Viral HIV (cópias/mm ³ - disponível em 120 pacientes):	5.129,5 (IQR 51 - 314.555) Carga Viral Indetectável (< 50) : 29 pacientes (22%)
cART antes: Pacientes com uso de cART prévio à internação; cART UTI: Pacientes com uso de cART na UTI.	

O perfil microbiológico está exposto na tabela 3.4. Cento e treze pacientes apresentaram 182 infecções à admissão, e 55 pacientes evoluíram com 59 infecções, após 72 horas de internação na UTI. Infecção oportunista foi a principal etiologia das infecções, com 63,3%. Cerca de 25% dos isolados bacterianos apresentam alguma resistência após 72 horas de internação, versus 7% ao chegar. Os pacientes apresentavam mais de uma infecção, concomitantemente, por isso as frequências somadas dão mais de 100%.

As frequências de infecções oportunistas foram as seguintes: pneumocistose 45 casos (39,8%), tuberculose 29 (25,6%), criptococose 12 (10,6%), toxoplasmose 10 (8,8%), CMV 7 (6,2%), histoplasmose 3 (2,6%), candidose não invasiva 2 (1,8%), micobactérias não tuberculosas 2 (1,8%), criptosporidiose 2 (1,8%), calazar 1 (0,9%), herpes simples 1 (0,9%) e outros 3 (2,6%).

Tabela 3.4: Estudo prognóstico multicêntrico de pacientes críticos com HIV - Perfil microbiológico

	Admissão UTI	Após 72h de admissão
	113 pacientes com 182 infecções	55 pacientes com 59 infecções
Instituição	INI: 73 (40,1%) HC-FM: 65 (35,7%) HEM: 44 (24,2%)	INI: 33 (56,3%) HC-FM: 6 (10,4%) HEM: 20 (33,3%)
Infecção oportunista	Sim: 117 (63,3%) Não: 65 (35,7%)	
Agentes oportunistas:	Pneumocistose: 45 (39,8%) Tuberculose: 29 (25,6%) Criptococose: 12 (10,6%) Toxoplasmose: 10 (8,8%) CMV: 7 (6,2%) Histoplasmose: 3 (2,6%) Candidose não invasiva: 2 (1,8%) Micobactérias: 2 (1,8%) Criptosporidiose: 2 (1,8%) Calazar: 1 (0,9%) Herpes simples: 1 (0,9%) Outros: 3 (2,6%)	
Germes habituais:	BGN: 7 (29,2%) Pneumococo: 5 (20,8%) <i>Enterococcus</i> sp: 2 (8,3%) <i>Staphylococcus aureus</i> : 2 (8,3%) <i>Pseudomonas</i> sp: 2 (8,3%) <i>Escherichia coli</i> : 2 (8,3%) <i>Klebsiella</i> sp: 1 (4,2%) SCN: 1 (4,2%) Outros: 2 (8,3%)	<i>Acinetobacter</i> sp: 9 (39,1%) <i>Staphylococcus aureus</i> : 4 (17,4%) <i>Klebsiella</i> sp: 3 (13%) <i>Pseudomonas</i> sp: 3 (13%) SCN: 1 (4,4%) <i>Enterococcus</i> sp: 1 (4,4%) <i>Escherichia coli</i> : 1 (4,4%) Outros BGN: 1 (4,4%)
Germes multirresistentes	6 (7%)	15 (25,4%)

INI: Instituto Nacional de Infectologia; HC-FM: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP; HEM: Hospital Eduardo de Menezes.

BGN: bacilos gram negativos (enterobactérias); CMV: citomegalovírus; pneumococo: *Streptococcus pneumoniae*; SCN: *Staphylococcus coagulase negativo*

Associações com o desfecho

Uma série de possíveis variáveis explicativas temporais, demográficas, clínicas, laboratoriais, infecciosas, específicas da infecção pelo HIV e específicas para a Terapia Intensiva foram escolhidas, baseadas na revisão sistemática do Capítulo 1, para investigação de posterior relação de causa-efeito com o desfecho óbito na UTI.

Na Tabela 3.5 observam-se as variáveis e suas associações com o desfecho. Um p-valor $<0,1$ foi considerado significativo para o início da regressão logística posterior das seguintes variáveis: tempo de internação na UTI em dias ($p=0,006$), gênero masculino ($p=0,038$), insuficiência renal crônica em hemodiálise ($p=0,083$), albumina sérica < 2 mg/dL ($p=0,006$), criptococose ($p=0,044$), escore SAPS 3 superior a 57 pontos na admissão ($0,004$), escore SOFA superior a 6 pontos na admissão ($p=<0,001$), escala de Glasgow com pontuação inferior ou igual a 8 ($p=0,011$), insuficiência respiratória à admissão ($p=0,037$), choque à admissão ($p<0,001$), infecção bacteriana após 72 horas de admissão ($p=0,005$), *delirium* na UTI ($p=0,002$), hemodiálise na UTI ($p<0,001$), ventilação mecânica não invasiva após admissão ($p=0,075$), ventilação mecânica invasiva após admissão ($p<0,001$), uso de aminas vasoativas ($p<0,001$) e cuidados paliativos ($p<0,001$).

As seguintes variáveis não mostraram associação com o desfecho: hospital de origem ($p=0,591$), tempo até internar na UTI ($p=0,202$), idade ($p=0,387$), cardiopatia (NYHA IV) (p-valor não calculado, por carência de casos para estudar associação), pneumopatia ($p=1,0$), insuficiência hepática (Child-Pugh C) ($p=0,367$), neoplasia ($p=1,0$), tempo de diagnóstico do HIV em anos ($p=0,862$), carga viral plasmática do HIV ($p=0,466$), contagem de linfócitos CD4 ($p=0,487$), classificação da doença segundo CDC ($p=0,879$), história de uso anterior de cART ($p=1,0$), uso de cART na UTI (início ou manutenção - $p=0,457$), infecção por citomegalovírus ($p=0,433$), histoplasmose (p-valor não calculado, por carência de casos para estudar associação), toxoplasmose ($p=0,281$), tuberculose ($p=0,719$), pneumocistose ($p=0,345$), pneumonia à admissão por qualquer causa ($p=0,572$), internação por quaisquer causas infecciosas ($p=0,1368$), performance status ECOG com pontuação superior a 2 pontos ($p=0,923$), plaquetometria inferior a 100.000 unidades/mm³ ($p=0,309$), creatinina sérica superior a 2mg/dL ($p=0,822$), bilirrubina sérica superior a 2mg/dL ($p=0,306$).

Tabela 3.5: Estudo prognóstico multicêntrico de pacientes críticos com HIV - Associação com desfecho: óbito na UTI

TOTAL 132 pacientes	Sobreviventes (92)	Não sobreviventes (40)	p-valor
Dados demográficos			
INI (RJ)	42	16	0,591
HC-FM (SP)	34	14	
HEM (MG)	16	10	
Gênero (Masculino)	54	31	0,038
Idade (mediana)	41,5	43,5	0,387
Idade>60 anos	20	11	0,473
Comorbidades			
Insuficiência renal crônica em hemodiálise	1	3	0,083*
Cardiopatia (NYHA IV)	3	0	Não testado - campo 0
Pneumopatia	8	3	1,0*
Hepatopatia (Child-Pugh C)	3	3	0,367*
Neoplasias	8	3	1,0*
Dados HIV/Aids			
Tempo de diagnóstico (anos - mediana)	4,5	5	0,862
Carga Viral HIV (cópias/mm ³)			0,466*
Desconhecida	7	5	
Indetectável (<50)	19	10	
Positiva (>50)	66	25	
Contagem CD4 (cél./mm ³)			0,487*
Desconhecida	3	4	
>500	12	3	
200-499	42	16	
50-199	22	10	
<50	13	7	
Classificação CDC			0,799*
A	15	6	
B	15	5	
C	62	29	
cART antes			1,0*
Desconhecido	4	1	
Não	23	10	
Sim	65	29	
cART UTI	17	5	0,457*

Infecções oportunistas			
Citomegalovírus	4	3	0,433*
Criptococose	5	7	0,044*
Histoplasmose	3	0	Não testado - campo 0
Pneumocistose	29	16	0,345
Toxoplasmose	9	1	0,281*
Tuberculose	21	8	0,719
Pneumocistose	29	16	0,345
Outras infecções			
Pneumonia à admissão (qualquer causa)	48	23	0,573
Internação por todas as causas infecciosas	76	37	0,181*
Infecção bacteriana após 72h de admissão na UTI	31	24	0,005
Admissão UTI			
Tempo até admissão na UTI (dias - mediana)	1	2,5	0,202
Tempo de internação na UTI (dias - mediana)	13	19,5	0,002
SAPS 3 > 57 pontos	62	34	0,004
SOFA > 6 pontos	29	28	<0,001
ECOG > 2 pontos	20	9	0,923
Albumina <2 mg/dL	18	17	0,006
<100.000 plaquetas	20	12	0,309
Creatinina >2 mg/dL	20	8	0,822
Bilirrubina >2 mg/dL	12	8	0,306
Coma (Glasgow ≤8 pontos)	3	8	0,011
Insuficiência respiratória à admissão	44	27	0,037
Choque à admissão	19	20	<0,001
Intercorrências UTI			
<i>Delirium</i> na UTI	19	19	0,002
Hemodiálise na UTI	11	15	<0,001
Ventilação mecânica não invasiva após admissão	50	15	0,075
Ventilação mecânica invasiva após admissão	36	37	<0,001
Uso de aminas vasoativas	29	36	<0,001

Cuidados paliativos	3	15	<0,001
---------------------	---	----	------------------

Negrito p-valor <0,1; * p-valor do teste exato de Fisher.

INI: Instituto Nacional de Infectologia; HC-FM: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP; HEM: Hospital Eduardo de Menezes; cART antes: uso de cART prévio à internação; cART UTI: início ou manutenção de terapia antirretroviral combinada na UTI; SAPS: Simplified Acute Physiologic Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score; ECOG: escala de performance status da OMS

Regressão logística simples

A regressão logística simples de cada variável está demonstrada na Tabela 3.6. Nesta etapa, p-valor <0,5 foi considerado significativo e, conseqüentemente, as seguintes variáveis selecionadas: tempo de internação na UTI (p=0,009), gênero masculino (p=0,041), albumina sérica < 2 (p=0,007), criptococose (p=0,035), escore SAPS 3 superior a 57 pontos na admissão (0,042), escore SOFA superior a 6 pontos na admissão (p<0,001), escala de Glasgow com pontuação inferior ou igual a 8 (p=0,001), insuficiência respiratória à admissão (p=0,039), choque à admissão (p=0,001), infecção bacteriana após 72 horas de admissão (p=0,006), *delirium* na UTI (p=0,002), ventilação mecânica invasiva após admissão (p<0,001), uso de aminas vasoativas (<0,001) e cuidados paliativos (<0,001).

As seguintes variáveis mostraram p>0,5 e retiradas da regressão múltipla: insuficiência renal crônica em hemodiálise (p=0,088), hemodiálise na UTI (p=0,643) e ventilação mecânica não invasiva após admissão (p=0,077).

Tabela 3.6: Estudo prognóstico multicêntrico de pacientes críticos com HIV. Regressão logística simples - desfecho: óbito na UTI

	OR	IC95%	p-valor (<0,05)
Tempo de internação na UTI	1,03	1,01-1,05	0,009
Gênero (Masculino)	2,42	1.04-5.67	0,041
Insuficiência renal crônica em hemodiálise	7,38	0.74-73,24	0,088
Criptococose	3,69	1,09-12,45	0,035
SOFA > 6 pontos	5,07	2,26-11,36	<0,001

SAPS 3 >57 pontos	2,75	1,04-7,24	0,042
Albumina <2 mg/dL	3,03	1,35-6,84	0,007
Glasgow ≤8 pontos	8,45	1,95-51,60	0,001*
Insuficiência respiratória à admissão	2,27	1,04-5	0,039
Choque à admissão	3,84	1,73-8,55	0,001
Infecção bacteriana após 72h de admissão	2,95	1,37-6,35	0,006
<i>Delirium</i> na UTI	3,5	1,56-7,74	0,002
Hemodiálise na UTI	1,21	0,53-2,76	0,643
Ventilação mecânica não invasiva após admissão	0,08	0,24-1,08	0,077
Ventilação mecânica invasiva após admissão	19,2	5,50-66,9	<0,001
Uso de aminas vasoativas	19,55	6,36-60,1	<0,001
Cuidados paliativos	19,99	6,46-79,9	<0,001

Negrito: estatisticamente significativas com $p < 0,05$.

* p-valor do teste exato de Fisher

SAPS: Simplified Acute Physiologic Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score

Regressão logística múltipla

Das 14 variáveis selecionadas na regressão simples e descritas na tabela 3.7, como um possível modelo de regressão múltipla inicial, os escores prognósticos SAPS 3 e SOFA, escala de Glasgow, *delirium* na UTI, insuficiência respiratória à admissão, choque à admissão, ventilação mecânica após admissão e uso de aminas vasoativas apresentam redundância de informações, espelhando gravidade clínica e disfunção orgânica. Optou-se,

para evitar colinearidade e confundimento, pela retirada de algumas variáveis para refinar o modelo final, permitindo que o modelo explique, de forma mais adequada, o desfecho ao internar na UTI.

Além disso, ventilação mecânica na UTI, uso de aminas e cuidados paliativos foram retirados, pois têm alta associação com óbito e espelham situação clínica terminal, prejudicando a interpretação de outros fatores, conforme discutido no Capítulo 1 deste trabalho.

Os escores SAPS 3 e SOFA foram retirados porque sua significância na regressão simples decorre, provavelmente, dos seus componentes de avaliação hemodinâmica, respiratória e neurológica, visto não ter ocorrido relação significativa da plaquetometria, dosagem de bilirrubina e função renal com o desfecho, outras variáveis usadas no cálculo dos escores. Da mesma forma, as variáveis Glasgow e *delirium* na UTI espelham comprometimento neurológico, sendo escolhida a primeira para a regressão logística inicial por se relacionar com o estado clínico de entrada.

Tabela 3.7: Estudo prognóstico multicêntrico de pacientes críticos com HIV. Análise de Variância (ANOVA) II - modelo inicial de regressão múltipla

Variável	Razão de verossimilhança χ^2	Graus de liberdade	Probabilidade $> \chi^2$
Gênero masculino	1,699	1	0,192
Tempo de internação na UTI	0,654	1	0,419
Albumina $< 2\text{mg/dL}$	1,759	1	0,185
Infecção após 72 horas*	0,993	1	0,319
Criptococose	0,574	1	0,449
Glasgow ≤ 8	1,359	1	0,244
<i>Delirium</i> na UTI	0,023	1	0,879
Insuficiência respiratória**	0,836	1	0,367
Choque à admissão	1,419	1	0,233
SAPS 3 > 57	0,282	1	0,596
SOFA > 6	0,525	1	0,469
Ventilação mecânica	4,797	1	0,029
Uso de aminas vasoativas	14,272	1	<0,001
Cuidados paliativos	17,435	1	<0,001

Negrito $\text{Pr}(> \chi^2) < 0,1$, *infecção bacteriana após 72 horas de admissão, ** insuficiência respiratória à admissão, SAPS: Simplified Acute Physiologic Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score

Então, as variáveis gênero masculino, tempo de internação na UTI, albumina <2mg/dL, infecção bacteriana após 72 horas de admissão, criptococose, Glasgow inferior ou igual a 8, insuficiência respiratória à admissão e choque à admissão foram submetidas a uma análise de variância tipo (ANOVA II), conforme exposto na Tabela 3.8, e os resultados, com $\text{Pr}(>\chi^2)$ inferiores a 0,1, escolhidos para prosseguir na regressão.

Tabela 3.8: Estudo prognóstico multicêntrico de pacientes críticos com HIV. Análise de Variância (ANOVA) II - modelo refinado de regressão múltipla.

Variável	RV χ^2	GL	$\text{Pr}(>\chi^2)$
Gênero masculino	1,803	1	0,179
Tempo de internação na UTI	0,693	1	0,405
Albumina < 2mg/dL	3,672	1	0,055
Infecção após 72 horas*	2,914	1	0,088
Criptococose	1,537	1	0,215
Glasgow ≤ 8	5,459	1	0,019
Insuficiência respiratória**	2,555	1	0,109
Choque à admissão	5,224	1	0,022

Negrito $\text{Pr}(>\chi^2) < 0,1$, *infecção bacteriana após 72 horas de admissão, ** insuficiência respiratória à admissão

Concentração de albumina <2mg/dL, infecção bacteriana após 72 horas de admissão, escala de Glasgow inferior ou igual a 8 e choque à admissão foram escolhidas para a regressão múltipla, após serem submetidas a uma *Stepwise Model Selection*. Os resultados do modelo final podem ser observados na Tabela 3.9. A adequação do modelo foi mensurada com o teste *Hosmer and Lemeshow goodness of fit (GOF)*: $\chi^2 = 4,501$, $gl = 8$, $p\text{-valor} = 0,809$, com percentual geral de correção de 72,73%.

Tabela 3.9: Estudo prognóstico multicêntrico de pacientes críticos com HIV. Modelo final da regressão logística múltipla - desfecho: óbito na UTI

Variável	OR	IC95%	p-valor (<0,05)
Albumina <2g/dL	2,61	1,06-6,41	0,036
Infecção bacteriana após	2,94	1,23-7,06	0,015

72h de admissão			
Glasgow \leq 8	5,89	1,35-25,64	0,018
Choque à admissão	3,39	1,37-8,45	0,008

Teste *Hosmer and Lemeshow goodness of fit (GOF)*: $\chi^2=4,501$, gl = 8, p-valor = 0,809, percentual geral de correção: 72,73%

Portanto, conclui-se que albumina $<2\text{mg/dL}$ ($p=0,036$), infecção bacteriana após 72 horas de admissão ($p=0,015$), Glasgow menor ou igual a 8 ($p=0,018$) e choque à admissão ($p=0,008$) são variáveis independentemente associadas ao desfecho óbito na UTI.

DISCUSSÃO

Este estudo prospectivo foi realizado em Unidades de Terapia Intensiva especializadas em doenças infecciosas dos três maiores centros urbanos brasileiros (São Paulo, Rio de Janeiro e Belo Horizonte), considerados centros de referência para doenças infecciosas, incluindo HIV/Aids, entre 01/08/14 e 30/11/15. Trata-se, até o momento, do primeiro estudo de coorte prospectiva multicêntrico sobre fatores prognósticos de mortalidade de pacientes com HIV internados em unidades de terapia intensiva.

Nossa mortalidade na UTI foi de 30,3%, semelhante a de outros centros em países industrializados (Afessa and Green 2000; Casalino et al. 2004; Narasimhan et al. 2004; Morris et al. 2006), e um pouco abaixo da mortalidade média, de 35%, da revisão sistemática dos fatores prognósticos, mas sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,221$). Em estudo conduzido por Amâncio et al. (2012), no HEM MG, um dos participantes do estudo multicêntrico, a mortalidade foi de 46,4% no ano de 2006, enquanto Croda et al. (2009) observaram mortalidade de 55,4% na UTI do HC-FM USP, de 1996 a 2006, comparadas com os atuais 38,5% e 29,2% em Minas Gerais e São Paulo, respectivamente. Essa mudança pode espelhar uma tendência de aumento da sobrevivência, com a melhora do tratamento do HIV e da própria terapia intensiva (Barbier et al. 2014), conforme previsto por Rosen (2005).

Os dados demográficos mostram uma população jovem (mediana de idade de 41,5 anos), predominantemente masculina (64,4%), quase na totalidade internada por doenças de

natureza clínica (97%). A prevalência de comorbidades foi baixa, com exceção de neoplasias (8,3%), principalmente hematológicas (5,3%), e pneumopatias (8,3%).

As comorbidades estudadas (cardiopatia, pneumopatia, hepatopatia e insuficiência renal crônica em diálise) não demonstraram associação significativa com o desfecho, com exceção da insuficiência renal, que mostrou associação limítrofe ($p=0,082$), não confirmada na regressão simples.

Barbier et al. (2014) observaram uma tendência ao envelhecimento (39 anos de 1999-2001 para 47 anos de 2008-2010, $p<0,001$), e aumento da prevalência de neoplasias (de 6,7% para 16,4%, $p<0,001$), o que pode ser uma tendência esperada, principalmente nos países industrializados, devido ao aumento da sobrevida.

Apesar de classicamente estar associada à mortalidade na UTI (Knobel 2006), a idade do paciente não apresentou associação com mortalidade, seja por comparação de médias das amostras ($p=0,387$) ou por dicotomização ($p=0,473$), talvez explicada por ser uma amostra de pessoas predominantemente jovens.

Houve associação de gênero masculino com óbito na UTI ($p=0,039$), ainda observada na regressão logística simples ($p=0,041$), mas não na regressão múltipla, como visto na análise de variância. Apesar de ser um fator prognóstico geral de terapia intensiva (Knobel 2006), vários estudos de fatores prognósticos de pacientes HIV, em terapia intensiva, não acharam associação significativa na regressão múltipla, conforme visto no Capítulo 1. Nossos achados podem apenas espelhar a maioria de homens da amostra.

A escala ECOG de performance status espelha uma população predominantemente independente, em termos de autocuidados, e considerada previamente de perfil ambulatorial, com 75,8% pontuando acima de 2. No entanto, cerca de 40% não possui capacidade laborativa por ter mais de um ponto, o que representa dependência econômica e um pesado fardo social para uma população jovem e, potencialmente, produtiva (Quinn 1996). Não observamos associação com o desfecho, apesar de a literatura oncológica tê-la observado (Jang et al. 2014), e outros autores (Wachter et al. 1995; Afessa and Green 2000; Nickas and Wachter 2000; Alves et al. 2001; Vargas-Infante et al. 2007; Powell et al. 2009) também a tenham constatado nos pacientes críticos portadores do HIV.

Conforme observado na revisão sistemática do Capítulo 1, descobrimos que a mortalidade de internação foi mais intimamente associada à gravidade da doença aguda,

espelhada principalmente pelos escores de gravidade, do que aos marcadores de imunodeficiência.

O escore APACHE não foi usado no presente trabalho, por termos dado preferência ao SAPS 3, que é um escore mais recente e ajustado para uso em diversas regiões do mundo, inclusive para a América Latina. O APACHE é, no entanto, o mais estudado, como demonstrado na revisão sistemática: em 6 artigos (Alves et al. 2001; Rosenberg et al. 2001; Croda et al. 2009; Adlakha et al. 2011; van Lelyveld et al. 2011; Amâncio et al. 2012), os autores observaram significativa relação do APACHE com a mortalidade na UTI, em análise multivariada.

O escore SAPS 3 foi criado para predição de mortalidade. Em estudos de validação do escore em pacientes cirúrgicos, por falta de artigos em doentes clínicos, ponto de corte de 57 pontos foi o de maior acurácia de predição de mortalidade na UTI, com média de $57,4 \pm 20$ pontos, no grupo que faleceu, e $41,7 \pm 14,9$ no de sobreviventes (Haq et al. 2014). Silva Junior et al. (2010) encontraram ponto de corte semelhante (57 pontos), para predição de mortalidade hospitalar. No entanto, não há estudos para definição do ponto de corte ótimo, para a população com HIV, apesar do SAPS ter sido estudado em 5 artigos (Casalino et al. 2004; Vincent et al. 2004; Sonnevile et al. 2011; Meybeck et al. 2012; Morquin et al. 2012). A mediana do escore SAPS 3, encontrada no presente estudo, foi de 63,5 pontos (IQR 56-73), o que espelha uma população grave. A mediana de SAPS 3, do grupo sobrevivente, foi de 61, enquanto a do grupo que faleceu, 70,5 pontos ($p < 0,001$). O ponto de corte da literatura (57) mostrou, neste estudo, boa associação com o desfecho ($p = 0,004$), mas um de maior acurácia, específico para a população com HIV, poderá ser definido em futuros trabalhos.

O escore SOFA foi pouco estudado na literatura sobre pacientes HIV/Aids: apenas (Barbier et al. 2009) encontraram associação em análise multivariada com mortalidade hospitalar, e não na UTI. Nossa mediana foi de 6 pontos (IQR 4-9), o que espelha não só pacientes graves, mas também com Síndrome de Disfunção Orgânica Múltipla (Vincent et al. 1998).

Pontuação superior a 6 pontos prevê uma mortalidade de, pelo menos, 15-20%. Menor ou igual a 6 prevê 10% ou menos de mortalidade, enquanto 15-24 pontos, 90% ou mais. Ao contrário do SAPS ou do APACHE, o SOFA foi desenhado para focar na morbidade e disfunção orgânica, com menos ênfase na predição da mortalidade. Mais importante para a predição da mortalidade é a mudança de sua pontuação, após 48 horas de admissão: se

aumentar, prevê mais de 50% de mortalidade; estável, 27-35%; e se diminuir, mortalidade inferior a 27%.

O SOFA pode ser um instrumento melhor de decisão de complexidade de cuidado (enfermaria versus UTI), quando da chegada ao hospital, principalmente nos pacientes com mais de 5 pontos (Vincent et al. 1996, 1998; Ferreira et al. 2001). Em nosso trabalho, não realizamos o escore após 48 horas, mas o valor, na admissão na UTI, mostrou associação com o desfecho ($p < 0,001$).

A albumina é um parâmetro laboratorial facilmente disponível, para avaliação da gravidade da doença aguda. Como proteína negativa de fase aguda, tende a diminuir sua concentração em pacientes críticos, devido à inibição de sua síntese pelas citocinas e ao aumento da permeabilidade vascular com extravasamento para o espaço extracelular, sendo um bom indicador de lesão e do estresse metabólico. Além disso, a dosagem sérica de albumina pode refletir a presença de desnutrição crônica (Blunt et al. 1998).

Em uma população de pacientes críticos, é mais comumente um indicador da resposta inflamatória do que um índice de avaliação do estado nutricional (Fontoura et al. 2006). A revisão sistemática demonstrou, em 3 artigos (Alves et al. 2001; Adlakha et al. 2011; Pathak et al. 2012), a relação independente da dosagem de albumina com a mortalidade na UTI. Este estudo multicêntrico demonstrou forte associação de uma dosagem de albumina $< 2\text{g/dL}$ com o desfecho ($p = 0,006$), confirmada na regressão simples ($p = 0,007$) e no modelo final de regressão múltipla ($p = 0,036$).

As principais diagnósticos à admissão na UTI foram insuficiência respiratória (53,8%), choque: 39 (29,5%) e coma (Glasgow ≤ 8) (8,3%). Os valores estão próximos dos encontrados na revisão sistemática realizada na parte 1 deste trabalho: 48,5% de insuficiência respiratória; 25,2% de choque; 17,1% de coma/alterações de consciência e 9,24%, outros diagnósticos.

Nosso percentual de insuficiência respiratória pode ser justificado pela alta prevalência de internações por causas infecciosas (85,6%), com 71 casos de pneumonia (53,8%), em muitos deles com mais de um agente etiológico concomitante. Houve significativa associação da insuficiência respiratória com pneumonia ($p < 0,001$), e associação da insuficiência respiratória com o desfecho ($p = 0,037$), confirmada na regressão simples ($p = 0,039$), mas não confirmada nos modelos de regressão múltipla.

Pneumonia, por qualquer etiologia à admissão, não apresentou associação com o óbito ($p=0,573$), o que pode explicar não ser um fator independente na regressão múltipla. Nenhum artigo da revisão sistemática demonstrou evidência da associação de insuficiência respiratória, em análise multivariada, com óbito na UTI.

Foi feita uma divisão de ventilação mecânica não invasiva e invasiva na UTI: a primeira mostrou uma associação limítrofe ($p=0,075$), descartada na regressão simples ($p=0,077$). Algo esperado - visto sua limitação de emprego em pacientes mais graves -, como os que se encontram com instabilidade hemodinâmica (Knobel 2006). A invasiva, por sua vez, tinha grande associação ($p<0,001$), confirmada na regressão simples ($p<0,001$) e no modelo inicial da múltipla - conforme esperado pelos dados da revisão sistemática-, porém seu descarte no modelo final, por gerar confundimento: praticamente todo paciente em terapia intensiva falece em ventilação (Knobel 2006). Esse viés prejudicaria a interpretação do papel dos demais fatores de risco em análise.

A prevalência de choque à admissão encontrada (29,5%) concorda com achados de outros autores, segundo a revisão sistemática do Capítulo 1, que observou uma média de 25,2%. Existe uma tendência de aumento da sua prevalência, nos últimos anos, desde o início da era cART (Coquet et al. 2010; Japiassú et al. 2010; Barbier et al. 2014), principalmente quando decorrente de sepse (Japiassú et al. 2010).

O choque é um dos fatores prognósticos mais significativos de mortalidade na UTI (Huang et al. 2006; Miller et al. 2006; Morris et al. 2006; Dickson et al. 2007; Coquet et al. 2010), esperado para uma situação de falência circulatória e o consequente sofrimento de vários órgãos e sistemas. Neste trabalho, associou-se significativamente o choque à admissão e mortalidade na UTI ($p<0,001$), confirmado na regressão simples ($p=0,001$) e no modelo final da regressão múltipla ($p=0,008$).

Da mesma forma que a ventilação invasiva, o uso de aminas vasoativas na UTI mostrou grande associação com óbito ($p<0,001$), confirmada na regressão simples ($p<0,001$) e também no modelo inicial da múltipla, sendo excluído do modelo final, pelo mesmo motivo da ventilação mecânica.

Alterações do nível de consciência (confusão, *delirium*, estupor, coma) são a terceira síndrome, em frequência. Escala de Glasgow, com pontuação inferior ou igual a 8 (8,3%), que define coma, mostrou associação com o óbito ($p=0,011$), confirmada na regressão simples ($p=0,001$) e no modelo final da regressão múltipla ($p=0,018$). A revisão sistemática mostrou

apenas um artigo (Coquet et al. 2010), que define coma como fator independentemente associado ao desfecho.

Fatores específicos da infecção pelo HIV (tempo de diagnóstico, contagem de linfócitos CD4, carga viral plasmática do HIV, classificação do CDC, infecções oportunistas, causas infecciosas de admissão, uso prévio de terapia antirretroviral) não foram claramente identificados como preditores. A revisão sistemática demonstrou que, apenas 2 artigos de 26 (Vincent et al. 2004; Croda et al. 2009), mostraram contagem de linfócitos CD4 inferior a 50 células/mm³ como fator prognóstico independente e, em 4 artigos de 26 (Alves et al. 2001; Vincent et al. 2004; Miller et al. 2006; Amâncio et al. 2012), foram encontrados PCP e tuberculose como fatores prognósticos independentes de mortalidade na UTI.

Pneumocistose (39,8%), tuberculose (25,6%), criptococose (10,6%) e toxoplasmose (8,8%) foram as quatro infecções oportunistas mais prevalentes neste trabalho, corroborando com estudos brasileiros presentes na revisão sistemática (Croda et al. 2009; Japiassú et al. 2010; Amâncio et al. 2012) e na literatura geral (Buchacz et al. 2010; Coelho et al. 2014). PCP e TB não mostraram associação com o desfecho ($p=0,345$ e $0,719$, respectivamente), mas PCP mostrou associação com insuficiência respiratória ($p<0,001$).

A única infecção oportunista, que apresentou relação com o desfecho na regressão simples ($p=0,035$), foi a criptococose, não confirmada na regressão múltipla, conforme demonstrado na análise de variância. No entanto, houve forte associação ($p<0,001$) desta infecção com o coma (Glasgow ≤ 8) que, por sua vez, entrou no modelo final de regressão logística múltipla, como fator independente. Talvez o número relativamente pequeno e a heterogeneidade de certas infecções oportunistas (criptococose, tuberculose, citomegalovirose, etc) sejam responsáveis pela ausência da associação com o prognóstico.

Por isso, aspectos exclusivos do tratamento intensivo, como manuseio do choque séptico, uso de sedativos, analgésicos e ventilação mecânica, parecem ter mais impacto no prognóstico a curto prazo dos pacientes sobreviventes, do que características ligadas à doença HIV/Aids (Tan and Walmsley 2013). Um exemplo é a observação da melhora na sobrevida, de pacientes com insuficiência respiratória e Aids, que necessitaram de assistência ventilatória invasiva após o ano 2000, data da publicação do ARDSNetwork, no qual a estratégia ventilatória protetora, com volumes correntes baixos, reduziu a letalidade em pacientes com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) (Davis et al. 2008).

O uso de cART durante a internação na UTI, por outro lado, pode ser benéfico, diminuindo a mortalidade na UTI, conforme demonstrado na revisão sistemática com metanálise, no Capítulo 2 desta dissertação: efeitos fixos de razões de chances $p < 0,001$ e efeitos randômicos $p = 0,006$.

O efeito benéfico, no entanto, não foi observado no estudo multicêntrico: 22 doentes fizeram uso de cART durante a internação na UTI, sem relação com o desfecho ($p = 0,457$), mas houve uma significativa diferença de gravidade clínica ($p < 0,001$) entre o grupo que fez uso de antirretrovirais (mediana SAPS 3 de 56) e aquele que não o fez (mediana SAPS 3 de 66,5). Conclui-se que os medicamentos foram usados em doentes menos graves, provavelmente com menor instabilidade hemodinâmica e outras falências orgânicas, que impediriam o emprego de medicamentos de uso predominantemente oral/enteral. Esse é um dos grandes desafios à realização de ensaios clínicos, para elucidar definitivamente o benefício do uso de cART durante a internação em UTI.

Os isolados bacterianos corroboram alguns estudos, que demonstraram que pacientes com Aids possuem risco aumentado de infecções causadas por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* (Whimbey et al. 1986; Witt et al. 1987; Wurtz 1994; Hirschtick et al. 1995); e outros, que descreveram uma frequência crescente de infecções nosocomiais por bacilos gram negativos, principalmente não fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* (Wurtz 1994) e *Acinetobacter baumannii* (Husni et al. 1999; Manfredi et al. 2001), em pacientes internados em terapia intensiva (Ntusi et al. 2012).

As já comentadas altas prevalências de internação, por causas infecciosas (85,6%) e de pneumonia à admissão (53,8%), não apresentaram associação com a mortalidade ($p = 0,181$ e $0,573$, respectivamente). No entanto, a ocorrência de infecções bacterianas, após 72 horas de admissão, mostrou significativa associação com o desfecho ($p = 0,005$), confirmada na regressão simples ($p = 0,006$) e, finalmente, no modelo final da regressão múltipla ($p = 0,015$). A revisão sistemática encontrou 2 artigos (Rosenberg et al. 2001; Pathak et al. 2012) nos quais os autores constataram que infecções bacterianas estão, independentemente, associadas ao óbito na UTI.

Limitações

Este estudo apresenta algumas limitações, incluindo o tamanho amostral pequeno (n=132), no momento, para criar um modelo de predição clínica. A meta inicial era incluir seis centros de terapia intensiva pelo país, o que aumentaria o poder de generalização e de melhor definição do perfil dos pacientes portadores do HIV, que necessitam de Terapia Intensiva. Havia uma previsão inicial de recrutamento de 300 a 400 doentes em 12 a 18 meses de coleta, mas alguns imprevistos restringiram a 3 os centros participantes do estudo multicêntrico, com uma previsão de 150 a 200 pacientes. Os dados dos pacientes recrutados ainda estão sendo alimentados no banco de dados, por isso o trabalho foi realizado com resultados parciais, aguardando-se sua totalização para o estudo da mortalidade hospitalar e de 90 dias, e uma análise de sobrevivência.

Outra limitação foi a grande quantidade de dados indisponíveis para a avaliação de comorbidades importantes, como uso de substâncias entorpecentes e coinfeções frequentes, como hepatites virais, infecção pelo HTLV e sífilis. Outros dados laboratoriais e clínicos importantes - que poderiam ter relação com o desfecho -, como peso, altura, eletrólitos, proteína C reativa e lactato desidrogenase, também foram excluídos por haver um número muito elevado de dados indisponíveis. Por isso, optou-se pela exclusão de uma avaliação do estado nutricional, e do escore APACHE, como fatores prognósticos. No entanto, esse problema foi minimizado com o uso do SOFA e do SAPS 3, menos estudados nesta população e de mais simples mensuração, por precisarem de menor número de variáveis.

Estudos multicêntricos estão sob especial risco do viés de aferição/mensuração/informação, como forma de detecção dos eventos estudados (diagnóstico). Tentou-se corrigir esse viés, por contato frequente com os pesquisadores de cada centro, e padronização dos formulários e das definições, assim como a limitação de pessoal responsável pelo lançamento dos dados no banco. Outro recurso foi a simplificação do critério de infecção para qualquer início de tratamento de evento infeccioso, fosse este confirmado ou não, sabendo que essa conduta pode superdimensionar o número real de infecções.

Considerações finais

A infecção pelo HIV acarreta estado crítico numa parcela significativa de doentes, com elevada morbimortalidade. Neste inédito trabalho prospectivo multicêntrico foram estudados fatores determinantes de mortalidade de pacientes críticos, portadores de HIV/Aids, internados em três importantes unidades de terapia intensiva das três maiores capitais brasileiras. Fomos capazes de identificar 4 fatores independentemente associados à mortalidade na UTI.

Acreditamos que nossos achados podem ajudar a entender melhor a evolução e o desfecho de um grupo de pacientes, acometidos de significativa morbimortalidade.

CONCLUSÕES

- A) Observamos que os principais diagnósticos à admissão na UTI foram insuficiência respiratória (53,8%), choque (29,5%) e coma (Glasgow \leq 8) (8,3%);
- B) Observamos que choque à admissão na UTI, coma (Glasgow inferior ou igual a 8), hipoalbuminemia e infecção bacteriana adquirida após 72 horas de admissão na UTI são fatores independentemente associados com a mortalidade na UTI, enquanto os fatores associados à infecção pelo HIV não apresentaram associação com a mortalidade.

4 PERSPECTIVAS

- Publicação do artigo científico do Capítulo 1, baseado na revisão sistemática da literatura dos fatores prognósticos.
- Revisão sistemática com metanálise, do uso de antirretrovirais em terapia intensiva, pode servir de estímulo para a realização de um ensaio clínico nesta população.
- Conclusão da coleta dos dados que faltam para o estudo da mortalidade hospitalar e de 90 dias, realização de uma análise de sobrevida e, se possível, a produção de um modelo de predição clínica.
- Possibilidade de inclusão de novas Unidades de Terapia Intensiva no Brasil e no exterior, para realizar um estudo prospectivo multicêntrico internacional, após o refinamento da nossa ferramenta de coleta de dados, testada na execução deste trabalho.

5 CONCLUSÕES FINAIS DA DISSERTAÇÃO

- A) Observamos, na revisão sistemática dos fatores prognósticos, que os fatores associados à gravidade da doença aguda parecem ter maior importância do que os associados ao HIV, como determinantes da mortalidade a curto prazo, enquanto o uso de cART durante a internação na UTI pode ser benéfico.
- B) Observamos, na metanálise do uso de cART em Terapia Intensiva, que o emprego de medicamentos antirretrovirais durante a internação em UTI, pode diminuir a mortalidade a curto prazo (UTI e hospitalar) em pacientes críticos portadores do HIV.
- C) Observamos, no estudo prospectivo, que os principais diagnósticos à admissão na UTI foram insuficiência respiratória (53,8%), choque (29,5%) e coma (Glasgow \leq 8) (8,3%); choque à admissão na UTI, coma (Glasgow inferior ou igual a 8), hipoalbuminemia e infecção bacteriana adquirida após 72 horas de admissão na UTI são fatores independentemente associados com a mortalidade na UTI, enquanto os fatores associados à infecção pelo HIV não apresentaram associação com a mortalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adlakha A, Pavlou M, Walker DA, Copas AJ, Dufty N, Batson S, et al. Survival of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2011 Sep;22(9):498–504.

Afessa B, Green B. Clinical course, prognostic factors, and outcome prediction for HIV patients in the ICU. The PIP (Pulmonary complications, ICU support, and prognostic factors in hospitalized patients with HIV) study. *Chest*. 2000 Jul;118(1):138–45.

Alves C, Nicolás JM, Miró JM, Torres A, Agusti C, Gonzalez J, et al. Reappraisal of the aetiology and prognostic factors of severe acute respiratory failure in HIV patients. *Eur Respir J*. 2001 Jan;17(1):87–93.

Amâncio FF, Lambertucci JR, Cota GF, Antunes CM. Predictors of the short- and long-term survival of HIV-infected patients admitted to a Brazilian intensive care unit. *Int J STD AIDS*. 2012 Oct;23(10):692–7.

Badri M, Maartens G, Bekker L-G, Wood R. The spectrum and prognosis of AIDS-defining illnesses in Cape Town. *South Afr J HIV Med*. Sabinet Online; 2005;(19):-11.

Barbier F, Coquet I, Legriel S, Pavie J, Darmon M, Mayaux J, et al. Etiologies and outcome of acute respiratory failure in HIV-infected patients. *Intensive Care Med*. 2009 Oct;35(10):1678–86.

Barbier F, Roux A, Canet E, Martel-Samb P, Aegerter P, Wolff M, et al. Temporal trends in critical events complicating HIV infection: 1999-2010 multicentre cohort study in France. *Intensive Care Med* [Internet]. 2014 Sep 19; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3481-7>

Blunt MC, Nicholson JP, Park GR. Serum albumin and colloid osmotic pressure in survivors and nonsurvivors of prolonged critical illness. *Anaesthesia*. 1998 Aug;53(8):755–61.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest Journal*. American College of Chest Physicians; 1992;101(6):1644–55.

Brettle RP. Bacterial infections in HIV: the extent and nature of the problem. *Int J STD AIDS*. 1997 Jan;8(1):5–15.

Brodthorn HR, Kamps BS, Gute P, Knupp B, Staszewski S, Helm EB. Changing incidence of AIDS-defining illnesses in the era of antiretroviral combination therapy. *AIDS*. 1997 Nov 15;11(14):1731.

- Brooks JT, Kaplan JE, Holmes KK, Benson C, Pau A, Masur H. HIV-associated opportunistic infections--going, going, but not gone: the continued need for prevention and treatment guidelines. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1;48(5):609–11.
- Buchacz K, Baker RK, Palella FJ Jr, Chmiel JS, Lichtenstein KA, Novak RM, et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: a cohort study. *AIDS*. 2010 Jun 19;24(10):1549.
- Campbell EJ. The J. Burns Amberson Lecture. The management of acute respiratory failure in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1967 Oct;96(4):626–39.
- Cao W, Jamieson BD, Hultin LE, Hultin PM, Effros RB, Detels R. Premature aging of T cells is associated with faster HIV-1 disease progression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Feb 1;50(2):137–47.
- Casalino E, Mendoza-Sassi G, Wolff M, Bédos JP, Gaudebout C, Regnier B, et al. Predictors of short- and long-term survival in HIV-infected patients admitted to the ICU. *Chest*. 1998 Feb;113(2):421–9.
- 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 Jul 2;18(10):1429–33.
- CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992 Dec 18;41(RR-17):1–19.
- Chiang H-H, Hung C-C, Lee C-M, Chen H-Y, Chen M-Y, Sheng W-H, et al. Admissions to intensive care unit of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: etiology and prognostic factors. *Crit Care*. 2011;15(4):R202.
- Coelho L, Cardoso SW, Amancio RT, Moreira RI, Campos DP, Veloso VG, et al. Trends in AIDS-defining opportunistic illnesses incidence over 25 years in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2014 Jun 5;9(6):e98666.
- Coquet I, Pavie J, Palmer P, Barbier F, Legriel S, Mayaux J, et al. Survival trends in critically ill HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Crit Care*. 2010;14(3):R107.
- Croda J, Croda MG, 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*. 2009 May;37(5):1605–11.
- Davaro RE, Thirumalai A. Life-threatening complications of HIV infection. *J Intensive Care Med*. 2007 Mar;22(2):73–81.
- Davis JL, Morris A, Kallet RH, Powell K, Chi AS, Bensley M, et al. Low tidal volume ventilation is associated with reduced mortality in HIV-infected patients with acute lung

injury. *Thorax*. 2008 Nov;63(11):988–93.

De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):779–89.

Dickson SJ, Batson S, Copas AJ, Edwards SG, Singer M, Miller RF. Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Thorax*. 2007 Nov;62(11):964–8.

Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldor JM, Kaldo JM, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Apr 1;29(4):388–95.

Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, Wijdicks EFM. Diagnosis of reversible causes of coma. *Lancet*. 2014 Dec 6;384(9959):2064–76.

Ferrà C, de Guzmán BM, Morgades M, Lacoma A, Marcos P, Jiménez-Lorenzo M-J, et al. Lack of impact of human immunodeficiency virus infection on the outcome of lymphoma patients transferred to the intensive care unit. *Leuk Lymphoma*. 2012 Oct;53(10):1966–70.

Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001 Oct 10;286(14):1754–8.

Fontoura CSM, Cruz DO, Londero LG, Vieira RM. Nutritional assessment of the critical ill patient. *Rev bras ter intensiva. Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB*; 2006;18(3):298–306.

Gay PC, Edmonds LC. Severe hypercapnia after low-flow oxygen therapy in patients with neuromuscular disease and diaphragmatic dysfunction. *Mayo Clin Proc*. 1995 Apr;70(4):327–30.

Gilks CF. Acute bacterial infections and HIV disease. *Br Med Bull*. 1998;54(2):383–93.

Greenberg JA, Lennox JL, Martin GS. Outcomes for critically ill patients with HIV and severe sepsis in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Crit Care*. 2012 Feb;27(1):51–7.

Grinsztejn B, Luz PM, Pacheco AG, Santos DVG, Velasque L, Moreira RI, et al. Changing mortality profile among HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil: shifting from AIDS to non-AIDS related conditions in the HAART era. *PLoS One*. 2013 Apr 5;8(4):e59768.

Haq A, Patil S, Parcells AL, Chamberlain RS. The Simplified Acute Physiology Score III Is Superior to the Simplified Acute Physiology Score II and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II in Predicting Surgical and ICU Mortality in the “Oldest Old.” *Curr Gerontol Geriatr Res [Internet]*. Hindawi Publishing Corporation; 2014 Feb 17 [cited 2016 Jan 31];2014. Available from:

<http://www.hindawi.com/journals/cggr/2014/934852/>

Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JM, Kvale PA, et al. Bacterial Pneumonia in Persons Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med*. 1995;333(13):845–51.

Huang L, Quartin A, Jones D, Havlir DV. Intensive Care of Patients with HIV Infection. *N Engl J Med*. 2006 Jul 13;355(2):173–81.

Hunt PW, Cao HL, Muzoora C, Ssewanyana I, Bennett J, Emenyonu N, et al. Impact of CD8+ T-cell activation on CD4+ T-cell recovery and mortality in HIV-infected Ugandans initiating antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011 Nov 13;25(17):2123–31.

Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, Hall GS, Fatica C, Stoller JK, et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. *Chest*. 1999 May;115(5):1378–82.

Huson MA, Bakhshi-Raiez F, Grobusch MP, de Jonge E, de Keizer NF, van der Poll T. Characteristics and Outcome of Patients With AIDS in Dutch ICUs Between 1997 and 2014. *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):291–9.

Jang RW, Caraiscos VB, Swami N, Banerjee S, Mak E, Kaya E, et al. Simple Prognostic Model for Patients With Advanced Cancer Based on Performance Status. *J Oncol Pract*. 2014 Sep 1;10(5):e335–41.

Japiassú AM, Amâncio RT, Mesquita EC, Medeiros DM, Bernal HB, Nunes EP, et al. Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients. *Crit Care*. 2010;14(4):R152.

Johnstone D, Limacher M, Rousseau M, Liang CS, Ekelund L, Herman M, et al. Clinical characteristics of patients in studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am J Cardiol*. 1992 Oct 1;70(9):894–900.

Khouli H, Afrasiabi A, Shibli M, Hajal R, Barrett CR, Homel P. Outcome of critically ill human immunodeficiency virus-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Intensive Care Med*. 2005 Nov;20(6):327–33.

Knobel E. *Conduitas no paciente grave*. Atheneu; 2006.

Kuzniewicz MW, Vasilevskis EE, Lane R, Dean ML, Trivedi NG, Rennie DJ, et al. Variation in ICU risk-adjusted mortality: impact of methods of assessment and potential confounders. *Chest*. 2008 Jun;133(6):1319–27.

Lawlor P, P L. *Delirium in the palliative care population* Delirium: Acute Confusional States in Palliative Medicine By Augusto Caraceni and Luigi Grassi Published by Oxford University Press, New York, USA, 2003 280 pages, \$45 (soft cover). *J Pain Symptom Manage*. 2004;27(6):565.

Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H, et al. AIDS-related

opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *JAMA*. 1999 Dec 15;282(23):2220–6.

van Lelyveld SFL, Wind CM, Mudrikova T, van Leeuwen HJ, de Lange DW, Hoepelman AIM. Short- and long-term outcome of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Sep;30(9):1085–93.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250–6.

Lewden C, Chêne G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-Infected Adults With a CD4 Cell Count Greater Than 500 Cells/mm³ on Long-Term Combination Antiretroviral Therapy Reach Same Mortality Rates as the General Population. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007 Sep 1;46(1):72.

Manfredi R, Nanetti A, Valentini R, Chiodo F. Acinetobacter infections in patients with human immunodeficiency virus infection: microbiological and clinical epidemiology. *Chemotherapy*. 2001 Jan;47(1):19–28.

Metnitz PGH, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med*. Springer-Verlag; 2005 Aug 17;31(10):1336–44.

Meybeck A, Lecomte L, Valette M, Van Grunderbeeck N, Boussekey N, Chiche A, et al. Should highly active antiretroviral therapy be prescribed in critically ill HIV-infected patients during the ICU stay? A retrospective cohort study. *AIDS Res Ther*. 2012;9(1):27.

Miller RF, Allen E, Copas A, Singer M, Edwards SG. Improved survival for HIV infected patients with severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is independent of highly active antiretroviral therapy. *Thorax*. 2006 Aug;61(8):716–21.

Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003 Jul 5;362(9377):22–9.

Morquin D, Le Moing V, Mura T, Makinson A, Klouche K, Jonquet O, et al. Short- and long-term outcomes of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit: impact of antiretroviral therapy and immunovirological status. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):25.

Morris A, Creasman J, Turner J, Luce JM, Wachter RM, Huang L. Intensive Care of Human Immunodeficiency Virus–infected Patients during the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):262–7.

Morris A, Masur H, Huang L. Current issues in critical care of the human

immunodeficiency virus-infected patient*. *Crit Care Med.* 2006 Jan;34(1):42.

Morris A, Wachter RM, Luce J, Turner J, Huang L. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS.* 2003 Jan 3;17(1):73–80.

Naidoo K, Singh JA, Lalloo UG. Survey of ethical dilemmas facing intensivists in South Africa in the admission of patients with HIV infection requiring intensive care. *Southern African Journal of Critical Care.* Health & Medical Publishing Group; 2013 Jul 26;29(1):28–32.

Narasimhan M, Posner AJ, DePalo VA, Mayo PH, Rosen MJ. Intensive care in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest.* 2004 May;125(5):1800–4.

Nassar AP Jr, Mocelin AO, Nunes ALB, Giannini FP, Brauer L, Andrade FM, et al. Caution when using prognostic models: a prospective comparison of 3 recent prognostic models. *J Crit Care.* 2012 Aug;27(4):423.e1–7.

Nickas G, Wachter RM. Outcomes of intensive care for patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med.* 2000 Feb 28;160(4):541–7.

Ntusi NBA, Badri M, Khalfey H, Whitelaw A, Oliver S, Piercy J, et al. ICU-associated *Acinetobacter baumannii* colonisation/infection in a high HIV-prevalence resource-poor setting. *PLoS One.* 2012;7(12):e52452.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec;5(6):649–55.

Pacheco AG, Tuboi SH, May SB, Moreira LFS, Ramadas L, Nunes EP, et al. Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Aug 15;51(5):624–30.

Palacios R, Hidalgo A, Reina C, de la Torre M, Márquez M, Santos J. Effect of antiretroviral therapy on admissions of HIV-infected patients to an intensive care unit. *HIV Med.* 2006 Apr;7(3):193–6.

Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Sep;43(1):27–34.

Pathak V, Rendon ISH, Atrash S, Gagadam VPR, Bhunia K, Mallampalli SP, et al. Comparing outcomes of HIV versus non-HIV patients requiring mechanical ventilation. *Clin Med Res.* 2012 May;10(2):57–64.

Paton NI, Sangeetha S, Earnest A, Bellamy R. The impact of malnutrition on survival and the CD4 count response in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *HIV*

Med. Wiley Online Library; 2006;7(5):323–30.

Pierantoni CR. 20 anos do sistema de saúde brasileiro: o Sistema Único de Saúde. *Physis* [Internet]. 2008;18(4). Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-73312008000400002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

Posner JB, Saper CB, Schiff N, Plum F. Structural Causes of Stupor and Coma. In: Posner JB, Saper CB, Schiff N, Plum F, editors. *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma*. Oxford University Press; 2008. p. 88–118.

Powell K, Davis JL, Morris AM, Chi A, Bensley MR, Huang L. Survival for patients With HIV admitted to the ICU continues to improve in the current era of combination antiretroviral therapy. *Chest*. 2009 Jan;135(1):11–7.

Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 Aug;60(8):646–9.

Quinn TC. Global burden of the HIV pandemic. *Lancet*. 1996 Jul 13;348(9020):99–106.

Rodrigo T, Amancio, Andre M, Japiassu, Rachel N, Gomes, Emersom C, Mesquita, Edson F, Assis, Denise M, Medeiros, et al. The Innate Immune Response in HIV/AIDS Septic Shock Patients: A Comparative Study. 2013;8(7):e68730.

Rosenberg AL, Seneff MG, Atiyeh L, Wagner R, Bojanowski L, Zimmerman JE. The importance of bacterial sepsis in intensive care unit patients with acquired immunodeficiency syndrome: implications for future care in the age of increasing antiretroviral resistance. *Crit Care Med*. 2001 Mar;29(3):548–56.

Rosen MJ. Intensive care of patients with HIV infection. *Semin Respir Infect*. 1999 Dec;14(4):366–71.

Rosen MJ. Intensive care of patients with human immunodeficiency virus infection: time to take another look. *J Intensive Care Med*. 2005 Nov;20(6):360–3.

Rowland-Jones SL. AIDS pathogenesis: what have two decades of HIV research taught us? *Nat Rev Immunol*. Nature Publishing Group; 2003 Apr 1;3(4):343–8.

Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011 Jun 4;377(9781):1949–61.

Silva Junior JM, Malbouisson LMS, Nuevo HL, Barbosa LGT, Marubayashi LY, Teixeira IC, et al. Applicability of the simplified acute physiology score (SAPS 3) in brazilian hospitals. *Rev Bras Anesthesiol. Sociedade Brasileira de Anestesiologia*; 2010;60(1):20–31.

Sonneville R, Ferrand H, Tubach F, Roy C, Bouadma L, Klein IF, et al. Neurological complications of HIV infection in critically ill patients: clinical features and outcomes. *J*

Infect. 2011 Apr;62(4):301–8.

Soriano V, Valencia E, Laguna F, Gonzalez-Lahoz J. High morbidity and mortality associated with non-AIDS defining conditions in HIV-infected patients in Spain. *Genitourin Med.* 1994 Oct;70(5):355–6.

Tan DHS, Walmsley SL. Management of persons infected with human immunodeficiency virus requiring admission to the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2013 Jul;29(3):603–20.

Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974 Jul 13;2(7872):81–4.

Tien PC, Choi AI, Zolopa AR, Benson C, Tracy R, Scherzer R, et al. Inflammation and mortality in HIV-infected adults: analysis of the FRAM study cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Nov;55(3):316–22.

Vargas-Infante YA, Guerrero ML, Ruiz-Palacios GM, Soto-Ramírez LE, Del Río C, Carranza J, et al. Improving outcome of human immunodeficiency virus-infected patients in a Mexican intensive care unit. *Arch Med Res.* 2007 Nov;38(8):827–33.

Vincent B, Timsit J-F, Auburtin M, Schortgen F, Bouadma L, Wolff 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 May;30(5):859–66.

Vincent J-L, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31;369(18):1726–34.

Vincent J-L, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med.* 1998 Nov;26(11):1793.

Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* Springer; 1996;22(7):707–10.

Wachter RM, Luce JM, Safrin S, Berrios DC, Charlebois E, Scitovsky AA. Cost and outcome of intensive care for patients with AIDS, *Pneumocystis carinii* pneumonia, and severe respiratory failure. *JAMA.* 1995 Jan 18;273(3):230–5.

Whimbey E, Gold JW, Polsky B, Dryjanski J, Hawkins C, Blevins A, et al. Bacteremia and fungemia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1986 Apr;104(4):511–4.

Who W. Case Definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-related Disease in Adults and Children. WHO; 2007.

Witt DJ, Craven DE, McCabe WR. Bacterial infections in adult patients with the

acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Am J Med.* 1987 May;82(5):900–6.

Wurtz R. PSEUDOMONAS AERUGINOSA BRONCHOPULMONARY INFECTION IN LATE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS DISEASE Baron AR, Hollander H. *Am Rev Respir Dis.* 1993. *Infect Dis Clin Pract . LWW;* 1994;3(2):132.

Xiao Y, Jin H, Mei H, Liu X, Chen T, Liu Z, et al. [The predictive value of combination of anatomic scoring system and physiological scoring system in prediction of death in patients with severe trauma: a multicenter analysis of 614 cases]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2015 Apr;27(4):291–4.

AIDS by the numbers 2015 | UNAIDS [Internet]. [cited 2016a Jan 18]. Available from: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/AIDS_by_the_numbers_2015

Censo AMIB 2010 [Internet]. Available from: <http://www.amib.org.br/fileadmin/CensoAMIB2010.pdf>

APÊNDICES

APÊNDICE 1: TABELAS DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE FATORES PROGNÓSTICOS DE PACIENTES HIV INTERNADOS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA (N=26)

Tabela 1: Revisão sistemática de fatores prognósticos de Mortalidade na UTI para pacientes portadores do HIV

Autor/ano	Local e tipo de estudo	nHIV	M (%)	Regressão (p<0.05)	Principais causas de admissão	Observações
Adlakha 2011	Londres, Reino Unido, 1999-2009, coorte retrospectiva	192	22.39	Múltipla: Idade, APACHE II, VM, albumina, cART antes e cART UTI. Simples: CD4, hemoglobina, PaO ₂ /FiO ₂ (insuf. respiratória à admissão), hemodiálise	PCP (50%) Sepse (11.45%)	Todos os pacientes com HIV
Alves 2001	Barcelona, Espanha, 1993-1998, coorte prospectiva Dados da era cART (1996-1998)	57	40	Múltipla: APACHE II, albumina, PCP Simples: Idade, CD4, CDC, LDH, colesterol, acidose	Pneumonia (52.6%), PCP 36.8%	Todos os pacientes HIV com insuf. respiratória
Amâncio 2012	Belo Horizonte, Brasil, Jan-Dec06, coorte retrospectiva	125	46.4	Múltipla: APACHE II, VM, cART UTI, choque séptico na UTI (uso de aminas), tuberculose Simples: Albumina, sexo masculino, doença oportunista não TB	Insuf. respiratória (43.2 %), choque (20%), coma (24.8), outros (12%)	Todos os pacientes com HIV
Casalino 2004	Paris, França, 1995-1999, coorte retrospectiva Dados da era cART (1996-1999)	230	23	Múltipla: SAPS II, VM, Omega score Simples: Idade, sexo, insuf. cardíaca, insuf. respiratória, cART antes	Insuf. respiratória (31.7 %), sepse/choque (22.6%), coma (23.9%), Outros: 19.1	Todos os pacientes com HIV.
Coquet 2010	Paris, França, 1996 to 2005, coorte retrospectiva	284	13.73	Múltipla: Sepse na admissão, tempo até admissão na UTI, insuf. renal, coma, cirrose Simples: cART antes, ano de admissão na UTI	Insuf. respiratória (58.8) %, choque (20.77%), coma (32.04%)	Todos os pacientes com HIV.
Croda 2009	São Paulo, Brasil, 1996-2006, coorte retrospectiva	278	26	Múltipla: Sepse na admissão, CD4<50, APACHE II, VM, Simples: cART na UTI, LDH, albumina, uso de drogas injetáveis, ano de admissão	Insuf. respiratória (33.1) %, choque (31.3%)	Todos os pacientes com HIV >24h.
Dickson 2007	Londres, Reino Unido, 1999-2005, coorte retrospectiva	102	23	Simples: CD4, APACHE II, VM, anemia (apenas análise univariada)	Infecção respiratória (48%) %, sepse (9%), doença neurológica (14%)	Todos os pacientes com HIV

Ferrà 2012	Barcelona, Espanha, 2000-2010, coorte retrospectiva	12	83	Múltipla: Choque na UTI (uso de aminos), VM Simples: Insuf. respiratória, hepatopatia	Insuf. respiratória (33.33%), choque (58.33%), coma (8.3%)	Subgrupo de pacientes com linfoma com sorologia positiva para HIV
Meybeck 2012	Tourcoing, França, 2000-2009, coorte retrospectiva	85	19	Múltipla: SAPS Simples: Idade, sexo, CDC, CD4, Glasgow, VM, duração VM, duração do choque na UTI (uso de aminos), cART UTI	Insuf. respiratória (51%), choque (11%), coma (27%), outros (11%)	Todos os pacientes com HIV.
Miller 2006	Londres, Reino Unido, 1990-2005, coorte retrospectiva. Dados da era cART (1996-2005).	59	34	Múltipla: Idade, VM, pneumotórax, ano de diagnóstico do PCP (antes de 1996) Simples: Sexo, albumina, APACHE II, duração de VM	VM (57%)	Pacientes HIV com diagnóstico microbiológico de PCP. Atribui melhora da sobrevida a melhorias na terapia intensiva, e não à cART.
Morquin 2012	Montpellier, França, 1997-2008, coorte retrospectiva	98	36.7	Múltipla: Choque na UTI (uso de aminos), SAPS, VM, cART UTI Simples: sem dados	Insuf. respiratória (38.8%), sepse (11.2%), coma (25.5%), outros: (24.4%)	Todos os pacientes com HIV.
Pathak 2012	Chapel Hill, NC, EUA, Caso-controle retrospectivo	55	44	Múltipla: Choque na UTI (uso de aminos), febre, albumina, VAP Simples: Idade, sexo, CD4, CDC, APACHE II, insuf. cardíaca, sepse à admissão, pneumonia	Infecção aguda (45.45%), sepse (16.36%), coma (23.66%), outros (23.66%)	Todos os pacientes HIV com insuf. respiratória, em VM.
Rosenberg 2001	Washington DC, EUA. 1993-1996, coorte retrospectiva. Dados da era cART (1996)	129	41	Múltipla: APACHE II, internação por infecção bacteriana, pneumonia Simples: cART antes, n granulócitos, bacteremia	Sepse/choque (75.96%) Pneumonia (24%)	Pacientes HIV internados por infecção. Predomínio de sépticos..
Sonneville 2011	Paris, França, 2001-2008, coorte retrospectiva	210	29,5	Múltipla: Choque séptico à admissão, SAPS II, hipertensão intracraniana Simples: Idade, CD4, carga viral HIV, insf. respiratória, VM, insf. renal, encefalopatia, escalas de Glasgow e Knaus.	Insuf. respiratória (39%), choque (29%), coma/delirium (84%)	Pacientes HIV com complicações neurológicas
van Lelyveld 2011	Utrecht, Holanda 2006-2008, coorte retrospectiva.	80	31	Múltipla: Idade, APACHE II, VM Simples: cART antes, cART UTI,	Insuf. respiratória (59%), sepse/choque (23%), neurológico (16%)	Todos os pacientes com HIV excluindo pós-operatório e intoxicações

Vargas Infante 2007	Cidade do México, México, 1985-2006, coorte retrospectiva. Dados da era cART (1996-2006).	90	58.4	Múltipla: cART UTI, choque séptico na admissão Simples: uso de esteróide, VM, APACHE II	Insuf. respiratória/VM (83%), choque (26%), neurológico (15%)	Todos os pacientes com HIV. Comparação grupo era pré-cART com era cART.
Vincent 2004	Paris, França, 1995-2000, coorte retrospectiva. Dados da era cART (1998-2000)	236	25	Múltipla: Choque na UT (uso de aminos), SAPS II, CD4(<50), VM, PCP com pneumotórax, Kaposi Simples: Idade, sexo, performance status, cART antes UTI com sucesso, tumores relacionados ao HIV, infecção bacteriana	Insuf. respiratória/VM (38.6%), choque (38.6%), Toxo (14%)	Todos os pacientes com HIV. Comparação grupo era pré-cART com era cART.

M(%) = mortalidade. nHIV=número de pacientes HIV no estudo. VM = ventilação mecânica na UTI. Insuf. = insuficiência. CDC = classificação HIV/Aids segundo CDC americano. CD4= contagem de linfócitos CD4. cART antes = pacientes em uso prévio de antirretrovirais. cART UTI = uso de antirretrovirais na UTI. TB = tuberculose. Toxo = neurotoxoplasmose. Cripto = criptococose. Kaposi = sarcoma de Kaposi. PaO₂/FiO₂ = relação pressão parcial arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score. Simplified Acute Physiology Score (SAPS). PCP (Pneumocystis jirovecii pneumonia), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score. VAP = pneumonia associada à ventilação mecânica. SIRS = síndrome de resposta inflamatória sistêmica.

Tabela 2: Revisão sistemática de fatores prognósticos de Mortalidade Hospitalar para pacientes portadores do HIV

Autor/ano	Local e tipo de estudo	n HIV	M (%)	Regressão múltipla (p<0.05)	Principais causas de admissão	Inclusão
Adlakha 2011	Londres, Reino Unido, 1999-2009, coorte retrospectiva	192	30	Múltipla: Idade, APACHE II, VM, albumina Simples: CD4, hemoglobina, PaO ₂ /FiO ₂ (insuf. respiratória à admissão), hemodiálise	PCP (50%) Sepse (11.45%)	Todos os pacientes com HIV
Amâncio 2012	Belo Horizonte, Brasil Jan-Dec06, coorte retrospectiva	125	68	Múltipla: APACHE II, tempo até UTI, doença oportunista, choque na UTI (uso de aminos) Simples: Albumina, sexo masculino, idade, VM, tempo de HIV	Insuf. respiratória (43.2 %), choque (20%), coma (24.8)	Todos os pacientes com HIV
Barbier 2009	Paris, França, 1996-2006, coorte retrospectiva	192	19.7	Múltipla: Choque na UTI (uso de aminos), VM invasiva, número de causas de insuf. respiratória, tempo antes de admissão Simples: SOFA, SARA, hemodiálise, pneumonia Pseudomonas, pneumonia CMV, tempo de VM não invasiva, tempo até intubação	Insuf. respiratória (100 %), choque (26.5%), coma (-)	Todos os pacientes HIV com insuficiência respiratória
Barbier 2014	França, várias UTIs 1999-2010, coorte retrospectiva multicêntrica	6373	26.9	Múltipla: choque (uso de aminos na UTI), VM, hemodiálise na UTI, SAPS II, aspergilose, criptococose, candidíase invasiva, CMV, parada cardíaca, neoplasias, hepatopatia, admissão clínica X cirúrgica, tempo até admissão(>24h) Simples: sem dados	Insuf. respiratória (39.8 %), sepse/choque (27.4%), coma (22.7%)	Todos os pacientes com HIV do estudo CUB-Réa. Único estudo multicêntrico (34).

Chiang 2011	Taipei, Taiwan 2001-2010, coorte retrospectiva	135	48.9	Múltipla: Sepses à admissão, CD4 Simples: Idade, sexo, carga viral, VM, Tempo até UTI, albumina, cART UTI	Insuf. respiratória (44.48%), sepses (33.3%), doença neurológica (11.9%)	Todos os pacientes com HIV.
Greenberg 2012	Atlanta, EUA, 2006-2009, coorte retrospectiva	125	42	Múltipla: APACHE II, cART UTI Simples: Insuf. respiratória, VM, choque na UTI (uso de aminas), idade, CD4, carga viral HIV	VM (80%) Sepses (100%)	Todos os pacientes HIV com sepses graves.
Japiassú 2010	Rio de Janeiro, Brasil, 2006- 2008, coorte prospectiva	88	49	Múltipla: Sepses graves/choque séptico à admissão Simples: origem no hospital, disfunção cardiovascular, disfunção respiratória, cART antes	Insuf. respiratória (29%), choque (20%), coma/torpor (23%)	Todos os pacientes com HIV. Cox hazard regression para mortalidade 28 dias.
Khouli 2005	New York, EUA, 1997- 1999, coorte retrospectiva	242	39	Múltipla: VM, doença definidora na UTI fora PCP Simples: CD4, PCP, cART antes	Insuf. respiratória (45%), choque (11%), coma (27%), outros (11%)	Todos os pacientes com HIV.
Morris 2002	San Francisco, EUA, 1996-1999, coorte retrospectiva	354	29	Múltipla: albumina, doença oportunistas, APACHE II, PCP, VM Simples: LDH, cART antes	Insuf. respiratória (40.7%) sepses (12%), neurológico (12.14%)	Todos os pacientes com HIV.
Morris 2003	San Francisco, EUA, 1996-2001, coorte retrospectiva	58	55	Múltipla: VM, PCP com pneumotórax, cART UTI, tempo até UTI Simples: APACHE II, albumina	Insuf. respiratória (100%),	Pacientes HIV com diagnóstico microbiológico de PCP grave.
Powell 2009	San Francisco, EUA, 2000-2004, coorte retrospectiva	306	30,7	Múltipla: VM, albumina Simples: APACHE II, Sepses x insf. respiratória, neurológico x insf. respiratória, PCP x outros diagnósticos	Insuf. respiratória (40.3%) sepses (20.3%), neurológico (16.3%)	Todos os pacientes com HIV.

M(%) = mortalidade. nHIV=número de pacientes HIV no estudo. VM = ventilação mecânica na UTI. Insuf. = insuficiência. CDC = classificação HIV/Aids segundo CDC americano. cART antes = pacientes em uso prévio de antirretrovirais. CD4= contagem de linfócitos CD4. cART UTI = uso de antirretrovirais na UTI. TB = tuberculose. Toxo = neurotoxoplasmose. Cripto = criptococose. Kaposi = sarcoma de Kaposi. PaO₂/FiO₂ = relação pressão parcial arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score. Simplified Acute Physiology Score (SAPS). PCP (Pneumocystis jirovecii pneumonia), Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score. VAP = pneumonia associada à ventilação mecânica. SIRS = síndrome de resposta inflamatória sistêmica.

APÊNDICE 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

PROJETO: Avaliação do perfil epidemiológico e gravidade de pacientes infectados pelo vírus HIV internados na terapia intensiva

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Vamos avaliar causas de admissão de pacientes com HIV/Aids em unidades de terapia intensiva (UTIs) especializadas em doenças infecciosas, que estão habituadas a receber estes pacientes. Avaliaremos o estágio da doença HIV/Aids em que os pacientes se encontram ao internarem em UTI, qual é a gravidade que eles apresentam e a sua sobrevida.

PROPOSTA DO ESTUDO

O Sr(a) _____ esta sendo convidado (a) a participar deste estudo, que busca avaliar as características de pacientes com HIV/Aids na terapia intensiva.

BENEFÍCIOS

No seu caso não há benefícios diretos e imediatos, mas este estudo poderá ajudar a entender melhor detalhes da evolução, complicações e do tratamento de pacientes com HIV/Aids internados na terapia intensiva, tentando sempre melhorar sua qualidade e diminuir o número de mortes e sequelas.

DESCONFORTOS E RISCOS

Não há desconfortos ou riscos associados a este projeto. Ele é de caráter puramente observacional, e nenhuma intervenção de diagnóstico ou tratamento vai ser demandada por causa da participação neste projeto.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA NO ESTUDO

A participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar, bem como cancelar sua participação a qualquer momento do estudo. Esta decisão não afetará de nenhuma maneira os cuidados médicos que lhe serão oferecidos. Caso sua participação tenha sido autorizada por algum responsável em momento em que não tinha condições de opinar, este documento lhe será reapresentado para expressar seu desejo.

CONFIDENCIALIDADE

Seu prontuário médico poderá ser consultado pelos profissionais envolvidos na pesquisa e tratamento, mas não há como rastrear sua identidade pelos seus dados, cujo instrumento de levantamento será criptografado, oferecendo toda privacidade. O seu nome não será mencionado em publicações ou relatórios produzidos para este estudo.

EM CASO DE DÚVIDAS: Entrar em contato pelos telefones 3865-9520/3865-9620 com responsável pelo estudo: André Japiassú.

CONSENTIMENTO PARA A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

A sua assinatura significa que você leu este formulário, ou que ele foi lido para você, que lhe foram dadas todas as explicações sobre o estudo, que você recebeu respostas para as suas dúvidas, está satisfeito com as informações que lhe foram dadas e concordou com a participação no estudo.

Assinatura (Paciente) _____
Data

SE O PACIENTE NÃO É CAPAZ DE CONSENTIR:

A sua assinatura, como representante legal do paciente, significa que você leu este formulário, ou que ele foi lido para você, que lhe foram dadas todas as explicações sobre o estudo, que você recebeu respostas para as suas dúvidas, está satisfeito com as informações que lhe foram dadas e concordou com a participação do paciente no estudo.

_____ não é capaz de dar o seu consentimento.
(Nome do Paciente - em letra de forma)

Nome do Representante Legal _____
Grau de parentesco com o paciente

Assinatura (Representante legal) _____
Data

APÊNDICE 3: FORMULÁRIO REDCAP DO ESTUDO MULTICÊNTRICO

Confidential

HIV em CTI - Estudo Multicêntrico Brasileiro
Page 1 of 1

IDENTIFICAÇÃO

Participant ID (ex: IPEC001)

Hospital (SIGLA: ex IPEC)

- _____
- INI-IPEC / FIOCRUZ (RJ)
 HC-FM USP (SP)
 IMT Manaus (AM)
 HEM (MG)
 (Identificação da unidade hospitalar participante)

Registro hospitalar

Iniciais do paciente

Gênero

- _____
- Masculino
 Feminino

O paciente tem mais de 18 anos no dia da internação no CTI?

- Sim
 Não

Data de Nascimento

(Se DIA desconhecido, colocar 15; se MÊS desconhecido, colocar 07; se ANO desconhecido, colocar 2050. Não deixar data alguma em branco.)

Data da Internação Hospitalar:

(Se DIA desconhecido, colocar 15; se MÊS desconhecido, colocar 07; se ANO desconhecido, colocar 2050. Não deixar data alguma em branco.)

O paciente é portador do vírus HIV?

- Sim
 Não

Data de Diagnóstico da Infecção pelo HIV

(Se DIA desconhecido, colocar 15; se MÊS desconhecido, colocar 07; se ANO desconhecido, colocar 2050. Não deixar data alguma em branco.)

O paciente encontra-se internado no CTI há mais de 24h?

- Sim
 Não

Data da Internação na UTI:

(Se DIA desconhecido, colocar 15; se MÊS desconhecido, colocar 07; se ANO desconhecido, colocar 2050. Não deixar data alguma em branco.)

Localização (origem) antes da Internação na UTI

- Emergência
 Outra UTI
 Enfermaria e outros setores do Hospital
 Centro cirúrgico
 SEM INFORMAÇÃO

COMORBIDADES

NÚMERO DE REGISTRO INDIVIDUAL OBS: Ao criar novo recorde, cada paciente receberá um número que será seu registro no banco.

Dados de comorbidades para cálculo de escores prognósticos: APACHE II, SOFA, SAPS3.**AS COMORBIDADES DESCRITAS PRECISAM SER DOENÇAS/CONDIÇÕES ATUAIS, ATIVAS. OBEDECER AS INSTRUÇÕES DE CADA ITEM.**

A paciente é gestante?

- Sim
 Não

(Se paciente feminina, responder se está grávida ou não.)

Data da última menstruação (DUM)

(Se grávida, colocar a data estimada da última menstruação. Se DIA desconhecido, colocar 15; se MÊS desconhecido, colocar 07; se ANO desconhecido, colocar 2050. Não deixar data alguma em branco.)

Performance status - Modelo ECOG (Okemm,1982)

0. SEM QUALQUER RESTRIÇÃO
 1. Dificuldades apenas para atividades extenuantes, mas deambula e leva seu dia-a-dia normal
 2. Fora do leito/cadeira mais de 50% do tempo. Incapaz de atividades laborativas, mas capaz de autocuidados.
 3. No leito por mais de 50% do tempo e necessita de auxílio para atividades básicas. Autocuidados muito limitados.
 4. Preso ao leito; acamado; totalmente dependente.
 5. MORTO
 SEM DADOS
(Responder considerando os últimos 3 meses prévios à internação hospitalar.)

CARDIOVASCULAR: Insuficiência Cardíaca Congestiva - NYHA Classe IV

- Sim
 Não
(NYHA Classe IV)

RENAL: insuficiência renal crônica em diálise

- Sim
 Não

RESPIRATÓRIA: Doença restritiva, obstrutiva ou vascular com grave comprometimento funcional; hipoxemia, hipercapnia, policitemia ou hipertensão pulmonar grave (>40mmHg) crônicas e documentadas; ou dependência de oxigênio ou respirador.

- Sim
 Não

HEPATOPATIA: cirrose comprovada em biópsia, sangramento digestivo alto por hipertensão porta; encefalopatia, insuficiência hepática CHILD C.

- Sim
 Não
(insuficiência hepática)

OUTRAS IMUNODEPRESSÕES ALÉM de HIV/AIDS?(neoplasias; quimioterapia, radioterapia; doença inflamatória intestinal; uso de imunossupressores ou corticóides em doses elevadas/prolongadas)

- Sim
 Não
(Se houver outras causas associadas de imunodepressão além da Aids, marcar sim e abrirá opções para melhor detalhamento.)

Confidential

Page 2 of 3

- Doença de Chron? Sim
 Não
(O paciente tem doença de Chron, ativa, em tratamento?)
- Neoplasias hematológicas Sim
 Não
(Linfoma, leucemia, etc)
- Câncer (neoplasias sólidas) Sim
 Não
(mama, próstata, pulmão, etc)
- Tratamento de câncer: Quimioterapia e/ou Radioterapia Sim
 Não
(Tratamento para câncer no momento, ou até 3 meses antes da internação)

Co-Infeções (Usar os últimos resultados conhecidos dos testes abaixo disponíveis no prontuário. Positivo e reagente são termos intercambiáveis.)

	POSITIVO	NEGATIVO	SEM DADOS
Anti HBc total (IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti HBc IgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HBs Ag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HBe Ag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti HBe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti HBs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti HCV (qualquer método sorológico para Hepatite C)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carga Viral HBV (qualquer método molecular)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carga Viral HCV (qualquer método molecular)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti HTLV (qualquer método sorológico para HTLV)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorologia não treponêmica para sífilis: VDRL/RPR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorologia treponêmica para sífilis: FTA-abs, MHA-Tp ou TPHA; ELISA.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

USO/ABUSO DE ENTORPECENTES

	SIM	NÃO	SEM DADOS
TABAGISMO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ETILISMO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
USO DE COCAÍNA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
USO DE CRACK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Confidential

Prognóstico de pacientes infectados pelo vírus HIV internados na terapia intensiva: estudo multicêntrico brasileiro

Page 1 of 2

CAUSAS DE ADMISSÃO NO CTI

NÚMERO DE REGISTRO INDIVIDUAL OBS: Ao criar novo recorde, cada paciente receberá um número que será seu registro no banco.

INSTRUÇÕES: Os dados abaixo se referem às causas de internação no CTI.

Por isso, será preenchida à admissão na unidade fechada, com dados referentes às primeiras 24h.

OBSERVAÇÃO: Causas infecciosas serão detalhadas nos formulário específicos.

CAUSA CIRÚRGICA?

 Sim Não

(A causa de internação no CTI é doença de natureza cirúrgica? Se for de natureza clínica, marcar NÃO.)

TIPO DE CIRURGIA

 Cirurgia de emergência Cirurgia eletiva

Sítio Cirúrgico

 Transplante Cirurgia Cardíaca Neurocirurgia: AVE hemorrágico Trauma / Politrauma Outras cirurgias

Houve uso prévio de amins vasoativas?

 Sim Não

(antes de internar em unidade fechada? - EX: começar noradrenalina na emergência ou enfermaria.)

Causa(s) Infecciosa(s)?

 NÃO SIM - formulário próprio

(Choque séptico, pneumonia, tuberculose, PCP ou qualquer processo infeccioso, seja oportunista ou não - ESCOLHER SIM E PREENCHER O FORMULÁRIO PRÓPRIO À FRENTE.)

Causas Hepáticas

 INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA Outras doenças hepáticas Sem alterações hepáticas

Gastrointestinais

 ABDOME AGUDO (cirúrgico) PANCREATITE AGUDA HEMORRAGIA DIGESTIVA Outros causas gastrointestinais Sem alterações gastrointestinais

CARDIOVASCULARES

 ARRITMIA CHOQUE HIPOVOLÊMICO (Hemorrágico ou não) CHOQUE DISTRIBUTIVO (SÉPTICO, SÍRÉTICO, ETC) CHOQUE MISTO, INDEFINIDO OU ANAFILÁTICO OUTROS CHOQUES: choque cardiogênico, obstrutivo IAM ICC DESCOMPENSADA Sem alterações cardiovasculares

Confidential

Page 2 of 2

- CAUSAS NEUROLÓGICAS
- ALTERAÇÕES DE CONSCIÊNCIA: CONFUSÃO/DELIRIUM, COMA, ÉSTUPOR, etc.
 - CONVULSÕES
 - DEFICIT NEUROLÓGICO FOCAL
 - EFEITO DE MASSA INTRACRANIANO
 - Outras causas neurológicas
 - Sem alterações neurológicas
- RESPIRATÓRIO
- INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA
 - TEP
 - PNEUMOTÓRAX
 - OUTROS
 - Sem alterações respiratórias
- Hematológico
- ANEMIA SINTOMÁTICA/GRAVE
 - HEMORRAGIA
 - APLASIA DE MEDULA
 - HEMÓLISE (PTI, FÁRMACOS, etc.)
 - PTT/SHU, CIVD
 - OUTROS
 - Sem alterações hematológicas
- PELE e PARTES MOLES
- DERMATOSES (PSORÍASE, FARMACODERMIA ETC)
 - QUEIMADURA(S)
 - ÚLCERA(S)
 - OUTROS
 - Sem alterações de pele e partes/moles
- OSTEOMUSCULAR
- FRATURA(S)
 - RABDOMIÓLISE
 - DOENÇA REUMATOLÓGICA
 - OUTROS
 - Sem alterações osteomusculares
- RENAIS/GENITOURINÁRIOS
- INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA
 - OBSTRUÇÃO URINÁRIA (CALCULO, TUMOR ETC)
 - GRAVIDEZ
 - OUTROS
 - Sem alterações renais/genitourinárias
- METABÓLICAS / ENDÓCRINAS
- DIABETES (CETOACIDOSE, ETC)
 - DISTÚRBIOS HIDROLETROLÍTICOS E ÁCIDO-BÁSICOS
 - MIXEDEMA
 - INSF SUPRARRENAL
 - OUTROS
 - Sem alterações metabólicas
- Outras situações não previstas nas opções acima?
- Sim
 - Não
- (Marcar sim para especificar casos não previstos, observações gerais, etc.)
- MISCELÂNEA (Outros não previstos nos quesitos anteriores, ou observações importantes. Fazer breve descrição).
-

Confidential

Prognóstico de pacientes infectados pelo vírus HIV internados na terapia intensiva: estudo multicêntrico brasileiro

Page 1 of 3

INTERNAÇÃO CTI

NÚMERO DE REGISTRO INDIVIDUAL OBS: Ao criar novo recorde, cada paciente receberá um número que será seu registro no banco.

INSTRUÇÕES: Os dados abaixo sobre variáveis fisiológicas, laboratoriais e complicações à admissão no CTI, são referentes às primeiras 24h de evolução.

Seguir as instruções específicas de cada item. Não deixar itens em branco.

VARIÁVEIS FISIOLÓGICAS

Peso (Kg)	_____	(Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
Altura (cm)	_____	(Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
PA Sistólica (mmHg)	_____	(Menor Valor. Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
PA diastólica (mmHg)	_____	(Menor valor. Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
Freq. cardíaca (bpm)	_____	(Maior valor. Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
Freq. respiratória (irpm)	_____	(Maior valor. Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
Temperatura (°C)	_____	(Maior valor. Se desconhecida/não medida, colocar -1.)
Escala Glasgow (3-15 pontos)	_____	(Menor valor. Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1. Se intubado ou sedado, estimar.)
Diurese (mL/24h)	_____	(Se não medido, colocar -1.)

Variáveis Laboratoriais

Hematócrito (%)	_____	(Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
Leucócitos (x1000/mm ³)	_____	(Maior valor. Ex: se o paciente tiver 20.000 leucócitos/mm ³ , colocar 20 (x1000/mm ³). Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)

Confidential

Page 2 of 3

Plaquetas (x1000/mm ³)	(Menor valor. Ex: se o paciente tiver 100.000 plaquetas, colocar 100 (x1000/mm ³). Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
Uréia (mg/dL)	(Maior valor. Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
Creatinina (mg/dL)	(Maior valor. Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
Bilirrubina total (mg/dL)	(maior valor. Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
Sódio (mEq/L)	(Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
Potássio (mEq/L)	(Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
pH sérico	(Mais baixo. Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
PaO ₂ (mmHg)	(Mais baixo valor. Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
PCO ₂ (mmHg)	(Mais baixo valor. Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	(Valor mais baixo. Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
FiO ₂ (maior valor)	(100% = 1; 21%=0,21)
Saturação de Oxigênio Arterial	(Saturação arterial de O ₂ - em percentual)
Albumina (g/dL)	(Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
LDH (UI/L)	(Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)
Proteína C reativa (mg/dL)	(Se o valor for desconhecido/sem dados, colocar -1.)

Uso de aminas vasoativas (uso igual ou superior a uma hora)

	SIM	NÃO
Noradrenalina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dobutamina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dopamina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Adrenalina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dose de noradrenalina (mcg/kg/min)		(Se estiver usando o medicamento mas a infusão for de taxa desconhecida (sem dados), colocar -1.)
Dose de dobutamina (mcg/kg/min)		(Se estiver usando o medicamento mas a infusão for de taxa desconhecida (sem dados), colocar -1.)
Dose de dopamina (mcg/kg/min)		(Se estiver usando o medicamento mas a infusão for de taxa desconhecida (sem dados), colocar -1.)
Dose de adrenalina (mcg/kg/min)		(Se estiver usando o medicamento mas a infusão for de taxa desconhecida (sem dados), colocar -1.)

Confidential

Prognóstico de pacientes infectados pelo vírus HIV internados na terapia intensiva: estudo multicêntrico brasileiro
Page 1 of 7

INFECÇÕES ATUAIS / ATIVAS

NÚMERO DE REGISTRO INDIVIDUAL OBS: Ao criar novo recorde, cada paciente receberá um número que será seu registro no banco.

INSTRUÇÕES: Os dados abaixo se referem aos eventos infecciosos atuais/ativos, por germes habituais ou oportunistas. Atenção às instruções de preenchimento de cada campo.

Este formulário será preenchida em duas ocasiões:

1) À admissão no CTI, referentes às primeiras 24h

2) Na alta (último dia de internação no CTI).

Há espaço para descrição de 3 infecções, permitindo a descrição de mais de um evento infeccioso, caso seja necessário.

Estadiamento da gravidade da infecção:

CRITÉRIOS DE SIRS/SEPSE:

1. Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) - Dois ou mais dos seguintes critérios devem estar presentes: Temperatura > 38° ou < 36° C; Frequência cardíaca > 90 bpm; Frequência respiratória > 20 ipm ou PaCO₂ < 32 mmHg; Leucócitos > 12.000 ou < 4.000/mm³ ou >10% de bastões;

2. Sepses - Critérios de SIRS, com uma fonte de infecção presumida ou definida. EX: SIRS + infecção urinária, SIRS + tuberculose; etc.

3. Sepses graves - Sepses mais disfunção orgânica, hipotensão ou hipoperfusão (incluindo, mas não se limitando, a acidose láctica, oligúria ou alteração do estado mental);

4. Choque séptico - Sepses graves mais hipotensão arterial não responsiva à reposição volêmica inicial;

CRITÉRIOS DE DISFUNÇÃO ORGÂNICA:

Disfunção cardiovascular: presença de hipotensão (pressão arterial sistólica menor que 90 e/ou média menor que 70 mmHg); necessidade de aminas vasoativas (dobutamina, dopamina ou noradrenalina);

Disfunção respiratória: relação PaO₂/FiO₂ menor que 400;

Disfunção renal: creatinina sérica maior que 1,2 mg/dL e/ou diurese menor que 500 mL nas 24 horas;

Disfunção hematológica: plaquetometria menor que 150.000/mm³;

Disfunção hepática: bilirrubina sérica total maior que 1,2 mg/dL;

Disfunção neurológica: escala de coma de Glasgow menor que 13 pontos ou delirium.

INFECÇÃO(ÕES) EM ATIVIDADE/ATIVAS?

NÃO HOUVE INFECÇÃO(ÕES)

UMA INFECÇÃO

DUAS INFECÇÕES

TRÊS INFECÇÕES

(Marcar o número de infecções: até 3 - descrever as mais significativas)

Data da Infecção 1

É a causa da internação no CTI ? (1)

Sim

Não

(Marcar SIM se esta infecção descrita for a causa da internação no CTI)

Confidential

Page 2 of 7

- Gravidade (1)
- SEM GRAVIDADE
 - Sepsis
 - Sepsis grave
 - Choque séptico
- (Classificação da gravidade do processo infeccioso.)
- É infecção oportunista? (1)
- Sim
 - Não
- (Marcar se a infecção é por agente oportunista, por exemplo, os comumente associados a HIV/Aids)
- É infecção respiratória (exclusiva)? (1)
- Sim
 - Não
- (há infecção pulmonar exclusiva? Se o sítio for desconhecido, ou houver outros sítios concomitantes, marcar não)
- Sítio(s) de Infecção (1)
- FOCO INFECCIOSO DESCONHECIDO
 - Corrente sanguínea
 - NEUTROPENIA febril
 - Endocardite
 - Cavidade oral, dentes
 - Gastrointestinal
 - Meninge/SNC
 - Olhos/retina
 - Pulmões em conjunto com outros sítios
 - Vias aéreas superiores (sinusite, otite, bronquite etc)
 - Urinário
 - Genital (útero e anexos)
 - Pele
 - Partes moles, ossos e articulações
 - Linfonodos
 - OUTROS
- (Foco/Sítio da Infecção. Se mais de um for marcado, a infecção será disseminada ou multifocal.)
- Confirmação da infecção (1)
- Diagnóstico clínico-radiológico-terapêutico
 - Confirmação laboratorial (microbiológica)
- (Qual foi o tipo de confirmação da infecção?)
- Fatores complicantes da infecção (1)
- SEM FATORES COMPLICANTES
 - CATETER VASCULAR
 - VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA
 - CATETER VESICAL
 - OUTROS: próteses valvares, ortopédicas, derivações ventriculares e outros corpos estranhos
- (Por exemplo, se o sítio infeccioso é infecção da corrente sanguínea, e o foco suspeito for infecção de cateter venoso profundo, marcar "cateter vascular".)

Confidential

Page 3 of 7

Agentes Oportunistas (1)

- Bartonelose
- Calazar
- CANDIDOSE
- Chagas
- CMV
- CRIPTOCOCOSE
- Criptosporidiose
- Epstein Barr (EBV) e outros herpesvírus
- ESPOROTRICOSE
- HERPES SIMPLES
- HISTOPLASMOSE
- HIV (encefalopatia, retinite, mielite etc)
- Isosporíase
- Leishmanioses cutâneas
- MAC e outras micobacterioses
- Nocardiose
- Paracoco e outros fungos endêmicos
- PNEUMOCISTOSE (PCP)
- Rhodococcus sp.
- TOXOPLASMOSE
- TUBERCULOSE
- Vírus JC (ex: LEMP)
- OUTROS
- DESCONHECIDO

Germes habituais (1)

- SEM ISOLADO
 - Acinetobacter sp.
 - Burkholderia cepacia
 - Chlamydia sp.
 - Clostridium difficile
 - Dengue
 - Escherichia coli
 - Enterobacter sp.
 - Enterococcus sp.
 - Influenza
 - Klebsiella sp.
 - Legionella sp.
 - MALÁRIA
 - Meningococo
 - Morganella sp.
 - Mycoplasma sp.
 - OUTROS
 - OUTROS BGN
 - OUTROS Gram positivos
 - OUTROS vírus
 - Pseudomonas aeruginosa
 - Pneumococo
 - Proteus sp.
 - Stenotrophomonas maltophilia
 - Salmonella não-thyphi
 - Salmonella thyphi
 - Serratia sp.
 - Staphylococcus aureus
 - Staphylococcus coag. Neg.
 - Streptococcus pyogenes
 - SEM DADOS
- (Marque todas que se apliquem)

Germe Multirresistente? (1)

- SIM
 - NÃO
- (Marcar SIM se houver cultura confirmando resistência do agente microbiano em questão - ex: MRSA, KPC, TB MDR ou XDR etc)

Data da Infecção (2)

Confidential

Prognóstico de pacientes infectados pelo vírus HIV internados na terapia intensiva: estudo multicêntrico brasileiro
Page 1 of 4

INFECÇÃO PELO HIV

NÚMERO DE REGISTRO INDIVIDUAL OBS: Ao criar novo recorde, cada paciente receberá um número que será seu registro no banco.

DETALHES DA INFECÇÃO PELO HIV: os dados desta seção devem ser preenchidos com informações passadas e/ou atuais (desta internação), para a devida classificação clínica do paciente conforme critérios do CDC americano. Siga as instruções de cada item.

Alguma contagem de linfócitos CD4 conhecida/disponível?

- Sim
 Não
 (Na internação atual? No prontuário? Laudos médicos?)

Contagem de linfócitos CD4 (cél/m³)

(Último valor registrado.)

Data do último exame de CD4

(Se DIA desconhecido, colocar 15; se MÊS desconhecido, colocar 07; se ANO desconhecido, colocar 2050. Não deixar data alguma em branco.)

O pior valor de CD4 (nadir) da vida do doente é conhecido?

- Sim
 Não
 (Há o valor registrado no prontuário? Se houver apenas um valor de CD4 conhecido/registo, este será o nadir.)

Nadir de linfócitos CD4 (cél/m³)

(Pior valor conhecido de CD4 na vida do paciente.)

Alguma carga viral conhecida/disponível?

- Sim
 Não
 (Na internação atual? No prontuário?)

Última carga viral HIV (cópias/microml)

(Último exame. SE INDETECTÁVEL, colocar 0. Pode haver grande variabilidade: desde indetectável até 2.000.000 ou mais cópias/ml)

Data do último exame de carga viral

(Se DIA desconhecido, colocar 15; se MÊS desconhecido, colocar 07; se ANO desconhecido, colocar 2050. Não deixar data alguma em branco.)

USO PRÉVIO OU ATUAL DE ANTIRRETROVIRAIS

- SIM
 NÃO
 DESCONHECIDO

Data do início do último esquema ANTIVIRAL

(Se DIA desconhecido, colocar 15; se MÊS desconhecido, colocar 07; se ANO desconhecido, colocar 2050. Não deixar data alguma em branco.)

Confidential

Page 3 of 4

Histórico de Doenças definidoras de AIDS
(imunodeficiência avançada)

- Síndrome consumptiva associada ao HIV (perda involuntária de mais de 10% do peso habitual), associada a diarreia crônica (dois ou mais episódios por dia com duração \geq 1 mês) ou fadiga crônica e febre \geq 1 mês
- Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*
- Pneumonia bacteriana recorrente (dois ou mais episódios em um ano)
- Herpes simples com úlceras mucocutâneas (duração > 1 mês) ou visceral em qualquer localização
- Candidíase esofágica ou de traqueia, brônquios ou pulmões
- Tuberculose extrapulmonar
- Sarcoma de Kaposi
- Doença por Citomegalovírus (retinite ou outros órgãos, exceto fígado, baço ou linfonodos)
- Neurotoxoplasmose
- Encefalopatia pelo HIV
- Criptococose extrapulmonar
- Infecção disseminada por micobactérias não-*M. tuberculosis*
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Criptosporidiose intestinal crônica (duração > 1 mês)
- Isosporíase intestinal crônica (duração > 1 mês)
- Micoses disseminadas (histoplasmose, coccidiomicose)
- Septicemia recorrente por *Salmonella* não-*typhi*
- Linfoma não-Hodgkin de células B ou primário do sistema nervoso central
- Carcinoma cervical invasivo
- Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)
- Leishmaniose atípica disseminada
- Nefropatia ou cardiomiopatia sintomática associada ao HIV
- NENHUMA DAS ANTERIORES (CDC classe C. Marcar todas as doenças/condições apresentadas pelo paciente, seja na internação atual ou não, resolvidas ou não.)

Confidential

Page 4 of 4

Histórico de doenças indicativas de imunodeficiência moderada.

- Perda de peso inexplicada (> 10% do peso)
- Diarréia crônica por mais de um mês
- Febre persistente inexplicada por mais de um mês (> 37,6°C, intermitente ou constante)
- Candidíase oral persistente
- Candidíase vulvovaginal persistente, frequente ou não responsiva à terapia
- Leucoplasia pilosa oral
- Tuberculose pulmonar
- Infecções bacterianas graves (por exemplo: pneumonia, empiema, meningite, piomiosite, infecções ósteo-articulares, bacteremia, doença inflamatória pélvica grave)
- Estomatite, gengivite ou periodontite aguda necrosante
- Anemia inexplicada (< 8 g/dL), neutropenia (< 500 células/ μ L) e/ou trombocitopenia crônica (< 50.000 células/ μ L)
- Angiomatose bacilar
- Displasia cervical (moderada ou grave)/ carcinoma cervical in situ
- Herpes zoster (\geq 2 episódios ou \geq 2 dermatomas)
- Listeriose
- Neuropatia periférica
- Púrpura trombocitopênica idiopática
- NENHUMA DAS ANTERIORES
(CDC classe B. Marcar todas as doenças/condições apresentadas pelo paciente, seja na internação atual ou não, resolvidas ou não.)

Confidential

Prognóstico de pacientes infectados pelo vírus HIV internados na terapia intensiva: estudo multicêntrico brasileiro
Page 1 of 1

DESFECHO CTI

NÚMERO DE REGISTRO INDIVIDUAL OBS: Ao criar novo recorde, cada paciente receberá um número que será seu registro no banco.

Complicações durante INTERNAÇÃO NO CTI

	SIM	NÃO
Ventilação mecânica invasiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ventilação mecânica não invasiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traqueostomia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Drenagem torácica (pneumotórax, hidrotórax, pneumomediastino etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Choque (uso de aminas por mais de 1 hora)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diálise (hemodiálise, diálise peritoneal etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hemorragia digestiva (melena, hematêmese)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Encefalopatia (delirium, alteração nível de consciência, agitação etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Úlceras de decúbito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arritmia cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parada cardiorrespiratória	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Houve decisão de cuidados de fim de vida?

- Sim
 Não

Data da decisão para cuidados de fim de vida:

Saída da UTI:

- Óbito
 Alta

Data do desfecho no CTI: alta ou óbito

(data do desfecho: alta ou óbito)

Destino após a alta da UTI:

- Enfermaria ou quarto
 Unidade Semi-Intensiva
 Outra UTI do hospital
 Outro hospital
 Home Care
 Residência
 Outro/Ignorado

NÃO ESQUECER: TERMO DE CONSENTIMENTO

[Attachment: "TCLE - HIV CTI Multicentrico.pdf"]

Confidential

Prognóstico de pacientes infectados pelo vírus HIV internados na terapia intensiva: estudo multicêntrico brasileiro
Page 1 of 1

DESFECHO HOSPITALAR E DE 90 DIAS

NÚMERO DE REGISTRO INDIVIDUAL OBS: Ao criar novo recorde, cada paciente receberá um número que será seu registro no banco.

Saída do Hospital:

- Óbito
 Alta

Data de saída do hospital:

Destino após alta hospitalar:

- Residência
 Home Care
 Transf. do hospital
 Outro/Ignorado

O paciente está vivo após 90 dias (3 meses) da internação no CTI?

- Sim
 Não
(Sim/Não)

Data de óbito (ocorrido até 90 dias após alta do CTI)

_____ (data de óbito após alta do CTI)

EM CASO DE NECESSIDADE: TERMO DE CONSENTIMENTO (TCLE)

[Attachment: "TCLE - HIV CTI Multicentrico.pdf"]

ANEXOS

ANEXO 1: SISTEMA CLASSIFICAÇÃO CDC HIV/AIDS (modificado 1993) (CDC 1992)

Os pacientes são classificados como A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2, C3 conforme manifestações clínicas e contagem de linfócitos CD4.

=====

Categoria A: definida pelos portadores assintomáticos, que apresentam síndrome de soroconversão ou linfadenopatia persistente generalizada.

Categoria B: definida como condições sintomáticas ocorrendo em adulto ou adolescente infectado pelo HIV que apresente pelo menos um dos seguintes critérios:

- a) sejam atribuídas à infecção pelo HIV ou indiquem um defeito na imunidade celular;
- b) tenham o curso clínico complicado pela infecção pelo HIV.

Alguns exemplos (entre outros):

Angiomatose bacilar

Candidíase orofaríngea

Candidíase vulvovaginal persistente ou resistente

Doença inflamatória pélvica

Displasia cervical (moderada ou severa) / carcinoma cervical *in situ*

Leucoplasia pilosa oral

Púrpura trombocitopênica idiopática

Sintomas constitucionais tais como febre (> 38,5° C) ou diarreia com duração maior que 1 mês

Neuropatia periférica

Herpes zoster, envolvendo 2 ou mais episódios ou 1 ou mais dermatômos

Categoria C: definida por condições definidoras de Aids

Pneumonia bacteriana recorrente (2 ou mais episódios em 12 meses)

Candidíase de brônquios, traquéia ou pulmões

Candidíase esofageana

Carcinoma cervical invasivo, confirmado por biópsia

Coccidioidomicose disseminada ou extrapulmonar

Criptococose extrapulmonar

Criptosporidiose crônica intestinal (duração > 1 mês)

Doença por citomegalovírus (outra além de fígado, baço ou gânglios)

Encefalopatia relacionada ao HIV

Herpes simples: úlceras crônicas (duração > 1 mês), ou bronquite, pneumonite ou esofagite

Histoplomose disseminada ou extrapulmonar

Isosporíase intestinal crônica (duração > 1 mês)

Sarcoma de Kaposi

Linfoma de Burkitt, imunoblástico ou primário do SNC

Micobacteriose (*M. avium* ou *M. kansasii*) disseminada ou extrapulmonar

Tuberculose pulmonar ou extrapulmonar

Outras espécies de Micobactérias ou espécies não identificadas, disseminadas ou extrapulmonares

Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*)

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Septicemia recorrente por *Salmonella* sp. (não-tifóide)

Toxoplasmose cerebral

Síndrome consumptiva devida ao HIV (perda de peso involuntária > 10%), associada com diarreia crônica (2 ou mais evacuações por dia, por 1 mês ou mais) ou fraqueza crônica e febre documentada por 1 mês ou mais.

Categoria 1: >500 CD4 células/ μ L

Categoria 2: 200-499 CD4 células/ μ L

Categoria 3: <200 CD4 células/ μ L

ANEXO 2: ESCALA DE PERFORMANCE STATUS DE ZUBROD (ECOG, OMS)
(Oken et al. 1982)

PS 0: TOTALMENTE ATIVO; SEM RESTRIÇÕES FUNCIONAIS

PS 1: ATIVIDADE FÍSICA ESTENUANTE É RESTRITA; DEAMBULA SEM QUALQUER DIFICULDADE E É CAPAZ DE REALIZAR TRABALHO LEVE;

PS 2: CAPAZ DE SE AUTO-CUIDAR, PORÉM INCAPAZ DE QUALQUER ATIVIDADE LABORATIVA. CAPAZ DE MANTER-SE EM PÉ MAIS DO QUE 50% DO TEMPO DE VIGÍLIA.

PS 3: CAPACIDADE LIMITADA DE AUTO-CUIDADOS; CONFINADO À CAMA OU À CADEIRA MAIS DE 50% DO TEMPO DE VIGÍLIA;

PS 4: COMPLETAMENTE INCAPAZ, NÃO CONSEGUE SE AUTO-CUIDAR, TOTALMENTE CONFINADO À CAMA OU À CADEIRA.

PS 5: MORTE

ANEXO 3: ESCALA DE COMA DE GLASGOW (Teasdale and Jennett 1974)**Abertura ocular**

EXISTEM QUATRO NÍVEIS:

4 OLHOS SE ABREM ESPONTANEAMENTE.

3 OLHOS SE ABREM AO COMANDO VERBAL. (NÃO CONFUNDIR COM O DESPERTAR DE UMA PESSOA ADORMECIDA; SE ASSIM FOR, MARQUE 4, SE NÃO, 3.)

2 OLHOS SE ABREM POR ESTÍMULO DOLOROSO.

1 OLHOS NÃO SE ABREM. POR NENHUM MOTIVO

Melhor resposta verbal

EXISTEM 5 NÍVEIS:

5 ORIENTADO. (O PACIENTE RESPONDE COERENTEMENTE E APROPRIADAMENTE ÀS PERGUNTAS SOBRE SEU NOME E IDADE, ONDE ESTÁ E PORQUÊ, A DATA ETC)

4 CONFUSO. (O PACIENTE RESPONDE ÀS PERGUNTAS COERENTEMENTE MAS HÁ ALGUMA DESORIENTAÇÃO E CONFUSÃO)

3 PALAVRAS INAPROPRIADAS. (FALA ALEATÓRIA, MAS SEM TROCA CONVERSACIONAL)

2 SONS ININTELIGÍVEIS. (GEMENDO, GRUNIDO, SEM ARTICULAR PALAVRAS)

1 AUSENTE.

Melhor resposta motora

EXISTEM 6 NÍVEIS:

6 OBEDECE ORDENS VERBAIS. (O PACIENTE FAZ COISAS SIMPLES QUANDO LHE É ORDENADO.)

5 LOCALIZA ESTÍMULO DOLOROSO.

4 RETIRADA INESPECÍFICA À DOR.

3 PADRÃO FLEXOR À DOR. (DECORTICAÇÃO)

2 PADRÃO EXTENSOR À DOR. (DESCEREBRAÇÃO)

1 SEM RESPOSTA MOTORA.

Interpretação

- PONTUAÇÃO TOTAL: DE 3 A 15
 - 3 = COMA GRAVE OU PROFUNDO: (85% DE PROBABILIDADE DE MORTE; ESTADO VEGETATIVO)
 - 4 = COMA GRAVE OU PROFUNDO;
 - 7 = COMA INTERMEDIÁRIO;
 - 11 = COMA SUPERFICIAL;
 - 15 = NORMALIDADE.
- CLASSIFICAÇÃO DO TRAUMA CRANIOENCEFÁLICO (ATLS, 2005)
 - 3-8 = GRAVE; (NECESSIDADE DE INTUBAÇÃO IMEDIATA)
 - 9-12 = MODERADO;
 - 13-15 = LEVE.

ANEXO 4: ESCORE PROGNÓSTICO SAPS 3 (Metnitz et al. 2005)

3-Idade: _____

4-Sexo: (1) masculino (2) feminino

5-Dias de internação hospitalar antes da internação na UTI:

6-Comorbidades prévias à intimação na UTI:

- (1) terapia imunossupressora ou quimioterápica
- (2) câncer (3) neoplasia hematológica
- (4) insuficiência cardíaca (classe IV pela NYHA)
- (5) cirrose (Child-Pugh C)
- (6) Aids
- (8) não se aplica
- (9) não sabe ou não descrito

7-Necessidade de uso de vasopressor previamente à internação na UTI: (1)sim (2) não

(8) não se aplica (9) não sabe ou não registrado

8-Admissão à UTI: (1) planejada (2) não planejada (8) não se aplica (9) não sabe ou não registrado

9-Motivos da admissão à UTI:

A. Motivos cardiovasculares: (1) distúrbios do ritmo (2) choque hipovolêmico (3) choque séptico (4) choque anafilático (8) não se aplica (9) não sabe ou não registrado

B. Motivos neurológicos: (1) efeito de massa intracraniano (2) déficit neurológico focal (3) convulsões (4) coma, estupor, obnubilação, confusão, delírio (8) não se aplica (9) não sabe ou não registrado.

C. Causa hepática: (1) falência hepática (8) não se aplica (9) não sabe ou não registrado

D. Causa digestiva: (1) pancreatite grave (2) abdômen agudo ou outros (8) não se aplica (9) não sabe ou não registrado

10-Admissão cirúrgica à UTI: (1) cirurgia eletiva (2) cirurgia de urgência (3) internação clínica (8) não se aplica (9) não sabe ou não registrado

11-Se cirurgia, sítio anatômico cirúrgico: (1) transplante (2) trauma (3) cirurgia cardíaca (4) neurocirurgia.

12-Presença de infecção aguda na admissão à UTI:

(a) nosocomial: (1) sim (2) não (9) não sabe

(b) respiratória: (1) sim (2) não (9) não sabe

13-Escala de coma de Glasgow: (1) 3-4 (2) 5 (3) 6 (4) 7-12 (5) >13 (9) não sabe

14-Nível de bilirrubinas nas primeiras 24 horas de internação:

(1) <2 mg/dL (2) \geq 2 e <6 mg/dL (3) \geq 6 mg/dL (9) não sabe

15-Temperatura corporal: (1) \geq 35 graus Celsius (2) <35 graus Celsius (9) não sabe

16-Creatinina: (1) \geq 3,5 mg/dL (2) \geq 2 e <3,5 mg/dL (3) \geq 1,2 e <2 mg/dL (4) <1,2 mg/dL (9) não sabe

17-Frequência cardíaca: (1) <120 bpm (2) 120-160 bpm (3) >160 bpm (9) não sabe

18-Número de leucócitos totais: (1) <15 mil (2) \geq 15 mil (9) não sabe

19-PH concentração de hidrogênio: (1) >7,25 (2) \leq 7,25 (9) não sabe

20-Número de plaquetas: (1) \geq 100 g/l (2) \geq 50 e <100 g/l (3) \geq 20 e <50 (4) <20 g/l (9) não sabe

21-Pressão sistólica: (1) \geq 120 mmHg (2) \geq 70 e <120 mmHg (3) \geq 40 e <70 mmHg (4) <40 mmhg (9) não sabe

22- Oxigenação na admissão na UTI:

(1) PaO₂/FiO₂ \geq 100 e VM (2) PaO₂/FiO₂ <100 (3) PaO₂ <60 e sem VM (4) PaO₂ >60 e sem VM (9) não sabe

ANEXO 5: ESCORE PROGNÓSTICO SOFA (Vincent et al. 1998)

	0	1	2	3	4
Respiratório (PaO ₂ /FiO ₂)	> 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Cardiovascular	PAM > 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamina < 5 ou Dobutamina	Dopa > 5 ou Nora ou Adrenalina < 0,1	Noradrenalin a > 0,1 ou Adrenalina > 0,1
Hematológico (plaquetas x 10 ³ /mm ³)	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Renal (creatinina sérica ou oligúria)	< 1,2	1,2 a 1,9	2,0 a 3,4	3,5 a 4,9 ou diurese <500 mL/dia	> 5,0 ou diurese <200 mL/dia
Hepático (bilirrubinas mg/dL)	< 1,2	1,2 a 1,9	2,0 a 5,9	6,0 a 11,9	> 12
Neurológico (escala de coma de Glasgow)	15	13-14	10-12	6-9	< 6

ANEXO 6: Critérios de SIRS/Sepse (Bone et al. 1992)

1. Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) - Dois ou mais dos seguintes critérios devem estar presentes: Temperatura $> 38^{\circ}$ ou $< 36^{\circ}$ C; Frequência cardíaca > 90 bpm; Frequência respiratória > 20 ipm ou PaCO₂ < 32 mmHg; Leucócitos > 12.000 ou $< 4.000/\text{mm}^3$ ou $>10\%$ de bastões (formas jovens);
2. Sepse - Critérios de SIRS, com uma fonte de infecção presumida ou definida, ou seja, um quadro de inflamação sistêmica deflagrada por uma infecção;
3. Sepse grave - Sepse mais disfunção orgânica, hipotensão ou hipoperfusão (incluindo, mas não se limitando, a acidose láctica, oligúria ou alteração do estado mental);
4. Choque séptico - Sepse grave mais hipotensão arterial não responsiva à reposição volêmica inicial;

Critérios de disfunção orgânica (Levy et al. 2003)

Disfunção cardiovascular: presença de hipotensão (pressão arterial sistólica menor que 90 e/ou média menor que 70 mmHg); necessidade de aminas vasoativas (adrenalina, dobutamina, dopamina ou noradrenalina);

Disfunção respiratória: relação da pressão arterial de oxigênio com a fração inspirada de oxigênio no ar (PaO₂/FiO₂) menor que 400, ou necessidade de ventilação mecânica;

Disfunção renal: creatinina sérica maior que 1,2 mg/dL e/ou diurese menor que 500 mL nas 24 horas;

Disfunção hematológica: plaquetometria menor que 150.000/mm³;

Disfunção hepática: bilirrubina sérica total maior que 1,2 mg/dL;

Disfunção neurológica: escala de coma de Glasgow menor que 13 pontos ou *delirium*.