JOÃO MANOEL SILVA JUNIOR

Caracterização da resposta inflamatória no paciente com infecção por
HIV/aids e sepse

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de: Doenças Infecciosas e Parasitárias
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Sigrid de Sousa dos Santos

São Paulo
2011

JOÃO MANOEL SILVA JUNIOR

Caracterização da resposta inflamatória no paciente com infecção por
HIV/aids e sepse

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de: Doenças Infecciosas e Parasitárias
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Sigrid de Sousa dos Santos

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva Junior, João Manoel

Caracterização da resposta inflamatória no paciente com infecção por HIV/aids e sepse / João Manoel Silva Junior. -- São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Sigrid de Sousa dos Santos.

Descritores: 1.Sepse 2.Síndrome de imunodeficiência adquirida 3.HIV
4.Inflamação 5.Letalidade 6.Marcadores biológicos 7.Proteína C-reativa
8.Calcitonina/sangue 9.Interleucina-10

USP/FM/DBD-199/11

Agradecimento

***À Fundação de Amparo À Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP,
pelo apoio financeiro. Processo 2006/03362-7***

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	vii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
RESUMO	xi
SUMMARY	xiii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Marcadores biológicos de sepse.....	2
1.1.1. Proteína C-Reativa	2
1.1.2. Procalcitonina	2
1.1.3. Citocinas.....	3
1.2. Imunodepressão e Sepsis	5
1.3. Aids e Sepsis	6
2. OBJETIVOS.....	10
3. METODOLOGIA	11
3.1. Aspectos Éticos	11
3.2. Local	11
3.3 Desenho do Estudo	11
3.4 População.....	12
3.5 Critérios de inclusão.....	12
3.6 Critérios de exclusão	13
3.7 Formação dos grupos.....	13
3.8. Avaliação inicial.....	14
3.8.1. Avaliação Clínica.....	14
3.8.2. Avaliação Laboratorial	15
3.9. Seguimento	16
3.10. Armazenamento dos dados	16
3.11. Análises dos resultados.....	16
4. RESULTADOS	19
5. DISCUSSÃO	37
6. CONCLUSÕES.....	44
7. ANEXOS	45

7.1 Anexo I – Aprovação na Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (HCFMUSP)	45
7.2 Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	46
7.3 Anexo III – Formulário de coleta de dados	48
8. REFERÊNCIAS.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS

HIV	Vírus da imunodeficiência humana
EUA	Estados Unidos da América
PCR	Proteína c-reativa
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
PCT	Procalcitonina
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
MHCII	Complexo principal de histocompatibilidade II
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da FMUSP
SISNEP	Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
DMIP	Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
FiO₂	Fração inspirada de oxigênio
PEEP	Pressão positiva expiratória final
PaCO₂	Pressão parcial de gás carbônico
PaO₂	Pressão parcial de oxigênio
RNA	Ácido ribonucléico
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ROC	Características de Operação do Receptor

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes sepse com ou sem infecção por HIV/aids admitidos no estudo – UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08	19
Tabela 2	Características dos pacientes com infecção pelo HIV/aids e sepse admitidos no estudo - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08	20
Tabela 3	Doenças definidoras de aids diagnosticadas nos pacientes com aids e sepse admitidos no estudo - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08	21
Tabela 4	Microorganismos isolados em pacientes sépticos com ou sem infecção por HIV/aids internados na UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08	22
Tabela 5	Evolução dos marcadores inflamatórios e SOFA em pacientes com sepse com ou sem infecção por HIV/aids - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08	27
Tabela 6	Evolução clínica dos pacientes com sepse com ou sem infecção por HIV/aids admitidos no estudo - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição dos pacientes com sepse com ou sem infecção por HIV/aids segundo o critério de exclusão no estudo - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08	17
Figura 2	Distribuição dos pacientes com sepse com ou sem infecção por HIV/aids de acordo com o foco de infecção – UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08	21
Figura 3	Distribuição das concentrações de proteína c-reativa e procalcitonina em pacientes admitidos com sepse associada ou não à infecção por HIV/aids - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08	23
Figura 4	Distribuição das concentrações de IL-6 em pacientes admitidos com sepse associada ou não à infecção por HIV/aids - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08	24
Figura 5	Distribuição das concentrações de IL-10 em pacientes admitidos com sepse associada ou não à infecção por HIV/aids - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08	25
Figura 6	Distribuição da relação IL-6/ IL-10 em pacientes sépticos com e sem infecção pelo HIV/Aids à admissão – UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08	26
Figura 7	Curva de sobrevida de 28 dias de pacientes com sepse associada ou não á infecção por HIV/aids, ajustada para sexo, idade, agente etiológico e número de disfunções orgânicas - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08	29
Figura 8	Curva de sobrevida de seis meses de pacientes com sepse associada ou não á infecção por HIV/aids, ajustada para sexo, idade, agente etiológico e número de disfunções orgânicas - UTI do Tétano DMIP-	29

	HCFMUSP – 2006/08	
Figura 9	Evolução das concentrações de PCR e PCT em pacientes com sepse e infecção pelo HIV/aids de acordo com a sobrevivência – UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08	33
Figura 10	Curvas ROC comparando a acurácia das determinações séricas de PCT, PCR, IL6 e IL10 à admissão predizerem o óbito hospitalar em pacientes com sepse e infecção por HIV/aids – UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08	32
Figura 11	Curvas ROC comparando a acurácia das determinações séricas de PCT, PCR, IL6 e IL10 à admissão predizerem o óbito hospitalar em pacientes com sepse não infectados por HIV – UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08	33

RESUMO

Silva Jr, J. M. **Caracterização da resposta inflamatória em pacientes com infecção pelo HIV/aids e sepse**. 2011. [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011

Sepse é uma resposta sistêmica do hospedeiro à infecção caracterizada por alterações clínicas e laboratoriais. Em pacientes imunodeprimidos, tais alterações podem não ser nem sensíveis nem específicas para causas infecciosas, assim como agentes etiológicos, focos primários de infecção e evolução clínica podem ser distintos. A identificação de marcador laboratorial de sepse poderia auxiliar no diagnóstico, tratamento e avaliação prognóstica dessa população. O objetivo do presente estudo foi avaliar a evolução clínica, laboratorial e de marcadores inflamatórios em pacientes com infecção pelo HIV/aids e sepse, comparando-os a pacientes sépticos não infectados pelo HIV. Tratou-se de estudo prospectivo observacional de pacientes adultos com sepse grave ou choque séptico associados ou não à infecção pelo HIV/aids e admitidos em unidade de terapia intensiva. Os pacientes foram avaliados à admissão, no terceiro e sétimo dias de internação na unidade de terapia intensiva quanto a parâmetros clínicos, laboratoriais e escores de gravidade, assim como os seguintes marcadores inflamatórios: proteína c-reativa (PCR), procalcitonina (PCT), interleucina-6, interleucina-10 e TNF- α . Os pacientes também foram avaliados quanto à sobrevida por ocasião da alta da hospitalar, aos 28 dias e após seis meses de inclusão no estudo. O estudo envolveu 58 pacientes consecutivamente com sepse grave e/ou choque séptico, sendo 36 com infecção pelo HIV/aids e 22 com sorologia negativa para HIV. Todos os pacientes com infecção pelo HIV preencheram critérios para aids (CDC/2008). Os pacientes sépticos com infecção pelo HIV/aids apresentaram maior ocorrência de infecções pulmonares (83,3% versus 40,9% $p=0,001$) e de etiologia fúngica (44,4% versus 9,1% $p=0,001$). Apesar dos grupos serem semelhantes em termos de

gravidade, a mortalidade hospitalar e após 6 meses da admissão foi maior nos pacientes com infecção pelo HIV/aids em comparação aos pacientes não infectados pelo HIV (55,6 versus 27,3% $p=0,03$, e 58,3 versus 27,3% $p=0,02$, respectivamente). As concentrações iniciais de PCR e PCT foram mais baixas nos pacientes sépticos com aids que em pacientes soronegativos para HIV (130 versus 168 mg/dL $p=0,005$ e 1,19 versus 4,06 ng/mL $p=0,04$, respectivamente), com tendência a diminuição progressiva nos pacientes sobreviventes. Não houve diferença significativa entre as concentrações iniciais de IL-6 e TNF- α em pacientes com ou sem infecção pelo HIV/aids. As concentrações iniciais de IL-10 foram maiores (4,4 pg/mL versus 1,0 pg/mL; $p=0,005$) e apresentaram melhor poder em prever o óbito (área sob a curva ROC =0,74) em pacientes sépticos com infecção pelo HIV/aids. Concluindo, a evolução da sepse foi mais grave em pacientes com aids, sendo mais comuns o foco pulmonar e a etiologia fúngica. Além disso, os marcadores de resposta inflamatória apresentaram concentrações menos elevadas na população séptica soropositiva para HIV, exceto pela IL10, que também mostrou ter importante poder prognóstico nesta população.

Descritores: 1.Sepse 2.Síndrome de imunodeficiência adquirida 3.HIV 4.Inflamação 5.Letalidade 6.Marcadores biológicos 7.Proteína C-reativa 8.Calcitonina/sangue 9.Interleucina-10

SUMMARY

Silva Jr, J. M. **Inflammatory response characters in patients with sepsis and HIV infection/AIDS**. 2011. [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2011

Sepsis is a systemic host response to infection characterized by clinical and laboratory findings. In immunosuppressed patients, these findings may not be sensitive or specific for infectious insults, and etiologic agents, primary foci of infection and clinical outcome may also be different. The identification of a laboratory marker of sepsis could help in diagnosis, treatment and assessment of prognosis for that population. Therefore, the aim of this study was to evaluate the course of clinical, biochemical and inflammatory markers in HIV-infected and HIV-uninfected patients with sepsis. The study was prospective observational in adult patients with severe sepsis or septic shock associated or not to HIV infection/AIDS, and admitted to intensive care unit. Patients were evaluated on the first, third and seventh day of admission in relation to clinical and laboratory parameters, severity scores, besides the following inflammatory markers: c-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) interleukin-6, interleukin-10 and TNF- α . Patients were evaluated according survival at hospital discharge and after six months of admission on the study. The study involved 58 consecutive patients with severe sepsis or septic shock, 36 with HIV infection/AIDS and 22 non HIV-infected. All patients with HIV infection met criteria for AIDS (CDC/2008). The septic patients with HIV infection/AIDS presented more pulmonary infections (83.3% versus 40.9% $p = 0.001$) and fungal etiology (44.4% versus 9.1% $p = 0.001$). Although groups presented similar severity, the mortality rate at hospital discharge, 28 days and 6 months after admission was higher in patients with AIDS compared to patients without HIV infection (55.6 versus 27.3% $p=0.03$, and 58.3 versus 27.3% $p=0.02$, respectively). The initial concentrations of CRP and PCT were lower in septic patients with AIDS than in HIV-negative patients (130 versus

168 mg/dL $p=0.005$ and 1.19 versus 4.06 ng/mL $p=0.04$, respectively), with tendency to a progressive decrease in surviving patients. There was no significant difference between the initial concentrations of IL-6 and TNF- α in patients with or without HIV infection/AIDS. The initial concentrations of IL-10 were higher (4.4 pg/mL versus 1.0 pg/mL, $p=0.005$) and also they were better able to predict death (area under ROC curve = 0.78) in septic patients with HIV infection/AIDS. Concluding, the sepsis course was more severe in patients with AIDS, with more common pulmonary focus and fungal etiology. Furthermore, the markers of inflammatory response showed lower concentrations in septic HIV infected patients, except for IL10, which proved to have a significant prognostic power in this population.

Keywords: sepsis, Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV, inflammation, mortality, Biological markers, C - reactive protein, Calcitonin/blood, interleukin-10.

1. INTRODUÇÃO

O grande desafio dos médicos que trabalham em unidades de terapia intensiva é a resposta inflamatória proporcionada pela sepse. Esta doença é caracterizada pela sua alta agressividade evoluindo com perda progressiva da função de diversos órgãos. Portanto, caracterizar a resposta inflamatória pode indicar o prognóstico do paciente.

Entretanto, apesar do grande investimento de recursos humanos, pesquisas e tecnologia avançada para o suporte artificial da função orgânica, a taxa de mortalidade por sepse permanece elevada. Nos EUA a letalidade da sepse grave chega a 45% e no choque séptico 60% (1). No Brasil a letalidade por sepse grave/choque séptico é muito elevada podendo atingir 64% a 65,3%. (2, 3)

Um dos grandes problemas que dificulta o tratamento da sepse é o retardo no seu diagnóstico devido à dificuldade de diferenciação entre sepse e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (2), sendo que o tratamento precoce e adequado melhora o prognóstico destes pacientes com sepse (4-6). Particularmente em imunodeprimidos, a sintomatologia clínica pode ser inicialmente mais frustra, sendo fundamental o diagnóstico laboratorial, tanto pela caracterização do agente, como da resposta inflamatória. Além disso, marcadores que identificam pacientes com maior insulto inflamatório, podem também predizer pior evolução.

Baseados nessas premissas, diversos autores propuseram diferentes tipos de marcadores inflamatórios e dentre eles temos a proteína c-reativa (PCR), a procalcitonina (PCT) e algumas citocinas (interleucinas 6, 10, fator de necrose tumoral e outras). Estes marcadores são importantes para identificar pacientes com maior resposta inflamatória, auxiliam na decisão pela manutenção e retirada de antibióticos e por último podem indicar prognóstico dos pacientes.

1.1. Marcadores biológicos de sepse

1.1.1. Proteína C-Reativa

A PCR ganhou notoriedade em 1930 em pacientes com pneumonia, pois ocorria uma reação de precipitação da fração C do polissacarídeo do pneumococo, reação esta que não acontecia após resolução do quadro (7). A PCR é uma molécula de fase aguda, sintetizada no fígado após estimulação por interleucinas 1, 6 e 8 (IL-1, IL-6 e IL-8) (8). As concentrações séricas de PCR elevam-se em caso de infecções ou reações inflamatórias graves (4-6h), dobrando a cada 8h, com pico máximo em 36-50h. Permanecem elevadas se o estímulo persistir e apresentam queda rápida (meia-vida 19h) após resolução do quadro (9). Aumentam nas infecções por bactérias Gram positivas e Gram-negativas, mas também podem aumentar, em menor proporção, na síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) de outra etiologia, como trauma, pancreatite ou queimaduras (10). A concentração sérica está diretamente relacionada à intensidade do estímulo. Somente as intervenções terapêuticas que agem sobre a causa da resposta inflamatória modificam o curso da PCR (11). Concentrações séricas acima de 5 a 10 mg/dL, avaliadas pela técnica de nefelometria, sugerem infecção (11). Há relato que a PCR apresente valores mais baixos em pacientes com doença hepática. (12)

1.1.2. Procalcitonina

A PCT é um polipeptídeo, precursor do hormônio calcitonina (13). Ele é sintetizado em tecido adiposo pelos monócitos, modulado pelo lipopolissacarídeo e citocinas, como TNF α , IL-1 e IL-6. (14) Níveis elevados de PCT têm sido relatados em pacientes com infecções graves, mas concentrações menores que 0,5 ng/mL são dificilmente encontradas na sepse. (15)

Concentrações séricas da PCT acima de 1,0 ng/mL possibilitam a diferenciação entre sepse e SIRS, contribuindo não apenas para o diagnóstico precoce como para avaliação da resposta ao tratamento (13). A PCT é detectada no plasma de 3 a 4 horas após um estímulo inflamatório, atinge pico em 14 h, permanece elevada por cerca de 24 h, tem meia-vida de 35 h (16). Há, no entanto, relato de que o rim desempenha papel importante no metabolismo da calcitonina e que por isso na presença de doença renal a concentração do marcador PCT pode ser mais elevada, principalmente à custa dos seus precursores. (17)

A PCR e a PCT apresentam sensibilidade que varia de 60 a 100% e especificidade de 70 a 90% para causa infecciosa (18). Estes marcadores podem contribuir no diagnóstico diferencial entre SIRS e sepse, principalmente em pacientes idosos, imunodeprimidos e recém-nascidos, que apresentam poucas manifestações clínicas (19,20, 21). Sendo assim, esses são os maiores beneficiados pelo diagnóstico laboratorial.

1.1.3. Citocinas

As citocinas são mediadores glicoprotéicos ou polipeptídicos que são produzidos por células do sistema imune ou que apresentam ação regulatória sobre essas células, além disso, citocinas são também mensageiros químicos entre células, como nas células endoteliais e de musculo esquelético. Apresentam importante papel na patogenia da sepse e da disfunção de múltiplos órgãos. As citocinas inflamatórias formam um grupo heterogêneo de mediadores humorais da resposta inflamatória. Apresentam rápida resposta secretória a diferentes estímulos e meia vida curta. Podem ter ação local no mesmo tipo celular (autócrina) ou em tipo celular diferente (parácrina), além de poderem ter ação sistêmica (endócrina). Portanto, os picos de concentração nem sempre estão associados à gravidade da inflamação. Apresentam ações diversas no organismo. (22)

O TNF- α é uma das principais citocinas a induzir a resposta inflamatória sistêmica após insulto infeccioso. Produzido principalmente por macrófagos, mas também por linfócitos, mastócitos, células endoteliais, células musculares cardíacas, adipócitos, fibroblastos e neurônios. Induz apoptose, proliferação celular, diferenciação, inflamação, tumorigênese e replicação viral. Embora alguns estudos não tenham demonstrado eficácia desse mediador como marcador prognóstico na sepse, devido à sua curta meia vida no sangue, altas concentrações estão associadas à pior evolução da doença (23). O TNF- α foi a primeira citocina envolvida na patogenia da sepse. Alguns estudos observaram ação protetora de anticorpos anti-TNF α contra endotoxinas ou bactérias vivas infundidas na corrente sanguínea de animais. (24)

A IL-6 estimula a síntese de proteínas de fase aguda pelo fígado (PCR, amilóide A, α 1-glicoproteína ácida e fibrinogênio), a proliferação e diferenciação de linfócitos T e B e de células natural killer, a maturação de megacariócitos, e a produção de imunoglobulinas. A IL-6 pode ser secretada por linfócitos T, linfócitos B, macrófagos, monócitos, linfócitos, fibroblastos, células endoteliais, queratinócitos e células tumorais (25). Altas concentrações de IL-6 em pacientes com sepse geralmente indicam maior gravidade da doença, sendo que níveis persistentemente elevados de IL-6 refletem disfunção de múltiplos órgãos e estão associados a desfecho letal. (26)

No contexto da antiinflamação é fundamental a participação da IL-10 (27). Produzida por monócitos e linfócitos, leva a uma inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, da expressão de moléculas do complexo de histocompatibilidade principal tipo II (MHCII), da fagocitose de bactérias por macrófagos e da atividade pró-coagulante dessas células. Aumenta a sobrevivência, proliferação e produção de anticorpos por linfócitos B (28). Concentrações elevadas de IL-10 têm sido associadas a pior prognóstico de pacientes com choque séptico (29). No entanto, *Taniguchi et al* verificaram que adequada resposta de IL-10 tem efeito protetor em pacientes com

resposta inflamatória sistêmica, sendo que uma maior relação IL-6/IL-10 foi observada em pacientes com pior prognóstico. (30)

1.2. Imunodepressão e Seps

A incidência da seps está aumentada em pacientes com comorbidades, particularmente na presença de imunodepressão. Enquanto a incidência de seps está estimada em 150 a 300 casos por 100.000 habitantes, em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou com diabetes mellitus, a incidência está estimada em 755 e 700 casos por 100.000 pacientes, respectivamente. (1) Em pacientes com câncer ou infecção por HIV/aids, a incidência está estimada em cerca de 1.000 casos a cada 100.000 pacientes.

A resposta sistêmica à infecção encontra-se atenuada e a doença evolui de forma mais grave em pacientes imunodeprimidos. Pacientes com neutropenia febril apresentam maiores morbidade e mortalidade por infecção, sendo frequentemente tratados de forma inadequada, muitas vezes em consequência da falta de diagnóstico precoce. (31, 32) Da mesma forma, pacientes com câncer são mais susceptíveis a infecções por deficiências tanto na resposta imune inata como na adaptativa. (33, 34)

Como a resposta do hospedeiro à infecção é que determina a evolução de uma infecção para seps, seps grave, choque séptico e falência de múltiplos órgãos, o padrão de resposta imune do hospedeiro afeta de forma direta a gravidade dessa evolução. (34, 35)

De acordo com dois grandes estudos multicêntricos prospectivos realizados nos EUA (36) e na Europa (37) os pacientes imunossuprimidos respondem por 8 a 13% das internações em UTI. Tais pacientes têm risco aumentado de adquirir e morrer de seps (38, 39, 40). Além disso, alguns estudos detectaram imunossupressão como fator de risco independente de morte em pacientes com infecções graves. (41, 42)

Apesar dos biomarcadores inflamatórios PCT e PCR terem mostrado acurácia razoável em prever infecção sistêmica em algumas doenças e

condições com resposta imune anormal, (20, 21) esses marcadores são sabidamente precisos apenas no diagnóstico de sepse bacteriana, e parecem ser menos sensíveis para o diagnóstico de infecções sistêmicas por vírus, fungos e micobactérias. (43- 45)

1.3. Aids e Sepses

Dados publicados pela Organização Mundial da Saúde (WHO) e o Programa de HIV/AIDS das Nações Unidas (UNAIDS) demonstram que em 2009, cerca de 33,4 milhões de pessoas no mundo estavam contaminadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Na América Latina em 2008 cerca de dois milhões de pessoas apresentavam o diagnóstico de infecção por HIV, destes 77 mil mortes eram relacionados a aids. No Brasil, são aproximadamente 730.000 pessoas infectadas (UNAIDS, WHO, 2009).

A terapia antirretroviral e a profilaxia das doenças oportunistas proporcionaram melhora da expectativa de vida e redução da incidência de doenças oportunistas nos pacientes com infecção pelo HIV/aids (46). Dessa forma, a importância da sepse, de doenças pulmonares, cardíacas, gastrointestinais e renais não associadas à aids tem aumentado como causa de morbidade e de letalidade nessa população (47, 48). Assim, infecção nosocomial e sepse são as maiores causas de morbidade em pacientes infectados com HIV admitidos no hospital (49, 50). A ocorrência de sepse em pacientes infectados com HIV admitidos em UTI é de 12 a 23%. (51)

O pulmão é o principal foco de infecção em pacientes com infecção por HIV/aids e sepse. Apesar de *Pneumocystis jirovecii* ser a principal causa de insuficiência respiratória em pacientes com aids admitidos em unidade de terapia intensiva, o *Mycobacterium tuberculosis* também responde por boa parte dos acometimentos respiratórios no paciente grave (52, 53), particularmente em nosso meio. (46) Com o advento do tratamento antirretroviral e ampla utilização, a importância dos agentes bacterianos de

pneumonia tem aumentado, sendo os principais *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. (49, 52, 53) Fungos como *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum* passam a ser etiologias importantes a depender da localização geográfica. (46, 53) Outros focos evidentes de sepse nesta população são a corrente sanguínea e o trato urinário. (49)

Estudo multicêntrico avaliando 74020 pacientes com sepse grave associada ou não à infecção pelo HIV/Aids em hospitais americanos observou maior mortalidade nos pacientes com infecção pelo HIV/aids. Foi também verificado que esses pacientes eram menos frequentemente internados em unidade de terapia intensiva, mesmo comparando-se a pacientes com comorbidades de igual ou maior letalidade, evidenciando a falta de informação sobre esta doença (54). Por outro lado, outros estudos (48, 55) mostram que a postura dos médicos perante a pacientes infectados pelo HIV vem sofrendo mudanças, diante da melhora da sobrevida dessa população.

A melhora da sobrevida dos pacientes com infecção pelo HIV/aids, o aumento da importância da sepse como causa de injúria e a gravidade da sepse nessa população tornam imperioso o diagnóstico rápido e preciso de sepse na população infectada pelo HIV. Além disso, o estabelecimento de marcadores clínicos e laboratoriais de prognóstico é imprescindível para verificar a adequação do tratamento.

Desta forma, para precisa identificação de pior evolução em indivíduos com infecção pelo HIV/aids e sepse seria necessária mensuração de marcadores específicos que pudessem precocemente auxiliar no diagnóstico e tratamento, além de apontar o prognóstico.

A concentração sérica de interleucina-10 encontra-se aumentada em pacientes infectados por HIV, particularmente em pacientes com aids. Essa interleucina está associada à diminuição da resposta imune celular, havendo maiores concentrações de IL-10 no sangue em caso de maior replicação do HIV-1 em macrófagos. (56)

A utilidade de outros marcadores como PCR e PCT na sepse de pacientes com infecção por HIV/aids ainda não está definida. Como esses marcadores apresentam maior acurácia no diagnóstico de sepse de origem bacteriana, podem estar menos alterados em infecções de outras etiologias como virais (57), micobacterianas e fúngicas. (45, 58)

Em adição, pacientes infectados pelo HIV apresentam um desbalanço entre as respostas Th1 e Th2, com predomínio do perfil Th2 (56), fato que pode comprometer a mensuração de marcadores inflamatórios como PCR e PCT, pois estes dependem da modulação de citocinas pró-inflamatórias. (14)

A infecção pelo HIV ocasiona redução do número e alteração da função de células dendríticas, com diminuição de sua produção de interferon- α e de sua capacidade de estimular os linfócitos T a iniciar a resposta imune. Além disso, a disfunção de linfócitos T CD4+ também diminui a capacidade das células dendríticas ativarem os linfócitos T CD8+. (59)

Embora o esgotamento e disfunção de linfócitos T CD4+ e T CD8+ sejam os responsáveis pela maioria das complicações da infecção pelo HIV/aids, também há disfunção dos órgãos imunes, redução de capacidade quimiotática, fagocítica e microbicida de neutrófilos e macrófagos; da função citolítica de células natural killer, da expressão de receptores toll-like, e da produção de interleucinas como a IL-12, predispondo os pacientes a infecções bacterianas secundárias. (60)

Células da linhagem macrofágica são ricas em receptores de quimiocinas, apresentam ampla distribuição tecidual (alvéolos, peritônio, placenta, micróglia) e desempenham várias funções imunológicas como apresentação de antígenos, ativação de linfócitos T e B, produção de citocinas, fagocitose e quimiotaxia. Quando elas são infectadas pelo HIV-1 principalmente através do receptor CCR5, células afetadas apresentam desregulação na produção de citocinas e quimiocinas, interferindo diretamente na resposta inflamatória. (61)

Dada a importância da sepse, sua dificuldade diagnóstica e sabida pior resposta imune em pacientes com infecção por HIV/aids, estudos avaliando a evolução clínica e de biomarcadores tornam-se fundamentais. As mudanças no manejo clínico guiadas pelo uso de biomarcadores podem evitar a evolução desfavorável. Existem poucos estudos clínicos prospectivos na literatura que usam biomarcadores quanto à capacidade inerente de prever evolução (poder discriminatório) em pacientes imunodeprimidos sépticos.

2. OBJETIVOS

1. Avaliar as características clínicas, epidemiológicas, etiológicas e a sobrevida da sepse em pacientes com infecção por HIV/aids, comparando-os a pacientes sépticos não infectados por HIV.

2. Caracterizar a resposta de marcadores inflamatórios biológicos em pacientes com infecção pelo HIV/aids e sepse, comparando-os a pacientes sépticos não infectados pelo HIV.

3. Avaliar o poder discriminatório de marcadores inflamatórios biológicos em prever a letalidade de pacientes com infecção por HIV/aids e sepse, comparando-os a pacientes sépticos não infectados por HIV.

3. METODOLOGIA

3.1. Aspectos Éticos

Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias (DMIP) da Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo (FMUSP) e pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (HCFMUSP), sendo registrado no Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (SISNEP) sob a numeração CAAE – 3011.0.015.000-05 (Anexo I).

3.2. Local

O estudo foi desenvolvido na “Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Tétano” da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HCFMUSP.

A UTI do Tétano trata-se de uma unidade de terapia intensiva especializada em pacientes com doenças infecciosas e parasitárias composta de 6 leitos, coordenada diariamente por um médico e uma enfermeira. Médicos residentes prestam assistência aos pacientes internados, sob supervisão de um médico assistente.

3.3 Desenho do Estudo

Estudo de coorte prospectivo em pacientes sépticos com ou sem infecção pelo HIV/aids.

3.4 População

Participaram deste estudo indivíduos com sepse e infecção pelo HIV/aids e indivíduos com sepse e não infectados pelo HIV, todos admitidos na UTI do Tétano do DMIP-HCFMUSP, de 03 de julho de 2006 até 03 de dezembro de 2008.

O intuito da formação desses dois grupos consistiu em comparar as características clínicas e de marcadores laboratoriais de sepse de pacientes com infecção pelo HIV/Aids com indivíduos não infectados pelo HIV.

Inicialmente pensou-se em utilizar amostra de conveniência por não existir informação sobre o comportamento dos marcadores inflamatórios biológicos em pacientes com infecção por HIV/Aids e sepse. No entanto, a acurácia de biomarcadores em predizerem o óbito em pacientes com sepse tem sido estimada em 0,8 pela área abaixo da curva ROC (18, 10). Estimando-se que a acurácia desses biomarcadores fosse 0,5 em indivíduos sépticos com infecção pelo HIV/aids, e utilizando-se razão infectado pelo HIV/não infectado de 1:1, com intervalo de confiança de 95% e poder do teste de 80%, seria necessária amostra de 19 pacientes em cada grupo para comparar o desempenho desses biomarcadores em predizerem o óbito na sepse. A utilização da relação de pacientes em 2:1, ou seja, maior quantidade de pacientes com infecção pelo HIV/aids foi determinada com a finalidade de analisar melhor esta população, pois a dúvida principal envolve estes pacientes.(MedCalc 11.5.1; sampling: comparison of ROC curves)

3.5 Critérios de inclusão

Foram envolvidos no estudo pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) com sepse grave ou choque séptico (consenso de 1992) (62) admitidos na UTI do Tétano durante o período de estudo. Participaram do estudo aqueles que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo II).

3.6 Critérios de exclusão

- a) Pacientes que permaneceram tempo inferior a 24 horas na unidade de terapia intensiva
- b) Pacientes com tempo de tratamento antibiótico prévio a inclusão do estudo maior ou igual a 24 horas
- c) Pacientes com insuficiência hepática – bilirrubina total > 1,2 mg/dL e TAP < 25 % e albumina < 2 mg/dL.
- d) Pacientes com insuficiência renal crônica dialítica
- e) Pacientes em pós-operatório imediato (até 12 horas de pós-operatório)
- f) Pacientes imunodeprimidos por outras causas (transplantes, neoplasias malignas, usuários de drogas quimioterápicas ou imunossupressoras e imunodeficiências primárias).
- g) Pacientes moribundos, sem perspectiva de tratamento ou cuidados paliativos.

3.7 Formação dos grupos

Após a admissão no estudo, todos os pacientes que não dispunham de diagnóstico definitivo de infecção pelo HIV/aids foram submetidos à sorologia para HIV (ELISA e Western Blot). Os pacientes foram então classificados no grupo A (infecção pelo HIV/aids) ou no grupo B (sem infecção pelo HIV). Os pacientes foram consecutivamente admitidos até que fosse obtida a amostra mínima desejada para cada grupo.

3.8. Avaliação inicial

3.8.1. Avaliação Clínica

Todos pacientes foram avaliados do ponto de vista demográfico, epidemiológico, clínico e laboratorial (Anexo III). A infecção foi classificada de acordo com a localização do foco infeccioso, agente etiológico e gravidade. A caracterização do foco e agentes infecciosos baseou-se nos critérios do CDC (63). A classificação da gravidade da infecção baseou-se na presença ou não de disfunções orgânicas conforme definido no consenso de 1992 (62). Assim, o quadro infeccioso foi caracterizado como sepse, sepse grave ou choque séptico. Os agentes foram classificados em bactérias gram-negativas, gram-positivas, fungos, parasitas, e vírus. O *Pneumocistis jirovecii* foi avaliado à parte dada suas características clínicas diferenciadas de outros fungos.

Os pacientes com infecção por HIV/aids foram também avaliados quanto aos antecedentes e diagnóstico atual de doença definidora de aids, contagem de linfócitos T CD4+ em sangue periférico, quantificação da carga plasmática do RNA do HIV-1, e uso de medicações antirretrovirais.

Os piores valores das seguintes variáveis fisiológicas e laboratoriais foram registrados nas últimas 24 horas de evolução para cálculo dos escores de gravidade *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) (64) e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (65):

Todos os pacientes foram então submetidos a três coletas de amostra de sangue destinada à dosagem de:

- a) Proteína c-reativa
- b) Procalcitonina
- c) IL-6
- d) IL-10
- e) TNF- α

As coletas para as dosagens de proteína c-reativa e procalcitonina foram realizadas à admissão na UTI (D1), terceiro dia (D3) e no sétimo dia

de internação (D7): as coletas para dosagem de interleucinas, somente à admissão (D1) e no sétimo dia (D7).

Os pacientes com infecção pelo HIV/Aids foram também submetidos à coleta de sangue para quantificação plasmática do ácido ribonucleico (RNA) do HIV-1 e imunofenotipagem de linfócitos, caso não dispusessem desses exames nos 30 dias que antecederam a admissão no estudo.

3.8.2. Avaliação Laboratorial

As amostras de sangue destinadas à realização de dosagem de proteína C reativa (PCR) e procalcitonina foram colhidas em tubo vacutainer com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e centrifugadas para a separação do plasma. Os plasmas foram armazenados em tubos criogênicos e estocados a -20°C até o momento da realização dos testes laboratoriais.

A dosagem de PCR foi realizada por técnica de nefelometria. A dosagem de procalcitonina foi realizada através de método manual de quimioluminescência (LUMitest® PCT, BRAHMS AG, Hennigsdorf), pela equipe técnica especializada do Laboratório de Bioquímica do Instituto do Coração HCFMUSP, acompanhada pelo pesquisador. O processo analítico é baseado na captura de antígeno por pérolas magnéticas e na quimioluminescência para a detecção dos imunocomplexos.

As amostras de sangue destinadas à realização de ensaio imunoenzimático para IL-6, IL-10 e TNF- α foram colhidas em tubo vacutainer com gel e centrifugadas para a separação do soro. Os soros foram armazenados em tubos criogênicos e estocados a -20°C até o momento da realização do teste de ELISA. As dosagens de citocinas foram realizadas pelos próprios pesquisadores por ensaio imunoenzimático disponível comercialmente (Biotrak Easy ELISA), no Laboratório de Bacteriologia do DMIP-HCFMUSP, no Instituto de Medicina Tropical (LIM-54). Todas as amostras foram testadas em duplicata, admitindo-se coeficiente de variação intra-ensaio de até 10%.

3.9. Seguimento

Todos os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar, sendo verificada a evolução para alta ou óbito. Após seis meses do diagnóstico de sepse os pacientes foram contatados pessoalmente ou por telefone com finalidade de avaliar sobrevida.

3.10. Armazenamento dos dados

Os dados foram inseridos em um banco de dados eletrônico (Excel - Microsoft®) e posteriormente analisados através de programas estatísticos [SPSS 13.0(66) e MedCalc 11.5.1(67)].

3.11. Análises dos resultados

Inicialmente foram descritas as características demográficas, clínicas, imunológicas e fisiológicas dos pacientes inclusos no estudo. Para a descrição das variáveis categóricas foram calculadas as frequências e porcentagens. As variáveis quantitativas foram descritas com o uso de medidas de tendência central e de dispersão.

Os pacientes com infecção por HIV (grupo A) foram comparados aos pacientes não infectados por HIV (grupo B). A escolha do método estatístico a ser empregado na avaliação de cada variável foi baseada no padrão de distribuição da mesma. As variáveis contínuas com distribuição assimétrica foram avaliadas pelos testes de *Mann-Whitney* e *Wilcoxon* na comparação de duas variáveis e *Friedman* comparando mais que duas variáveis; as que apresentaram distribuição normal, pelo teste *T Student*. Para variáveis categóricas foi utilizados testes de Chi quadrado e exato de Fisher. Todos os testes estatísticos foram bicaudais, com nível de significância de 0,05.

Inicialmente foi analisada a homogeneidade entre os grupos em relação à idade, APACHE II, SOFA, lactato e glicemia por análise de

variância (teste T Student) e a proporção de pacientes do sexo masculino foi avaliada pelo teste Qui-quadrado.

As variáveis clínicas categóricas dos grupos A e B (gravidade da sepse, número de disfunções, distribuição de agentes etiológicos, uso de ventilação mecânica invasiva e uso de vasopressores) foram então comparadas por teste exato de Fisher. As variáveis clínicas contínuas (cortisol, contagem de leucócitos, tempo de disfunção orgânica e internação hospitalar prévia a UTI) foram avaliadas pelo teste de Mann-Whitney. A comparação dos grupos A e B com o foco de infecção foi realizada pelo teste exato de Fisher. Em adição, as concentrações séricas de PCR, PCT, IL6, IL10 e IL6/IL10 foram comparadas entre os grupos A e B pelo teste de Mann-Whitney. Por outro lado, o teste de Friedman foi empregado para avaliar as tendências evolutivas nos tempos entrada (1º dia), 3º dia e 7º dia dos valores de SOFA, PCR, PCT, IL6, IL10 e a relação IL6/IL10, sendo que estas mesmas variáveis foram testadas individualmente nos tempos basal, 3º dia e 7º dia pelo teste de Mann – Whitney, para comparar os grupos A e B nestes períodos. A criação da taxa IL6/IL10 foi obtida pela divisão destas variáveis, na tentativa de mostrar a relação entre resposta inflamatória e anti-inflamatória. (30)

As diferenças estatísticas entre os grupos A e B em relação ao tempo de internação na UTI e hospitalar foram verificadas pelo teste de Mann – Whitney e as letalidades pelo teste de Qui-quadrado.

O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar as concentrações de PCR e PCT de pacientes com infecção por HIV e sepse nos 1º, 3º e 7º dias, entre sobreviventes e não sobreviventes. Novamente o teste de Friedman foi empregado para testar a evolução da PCR e PCT nos pacientes sobreviventes.

Para determinar o risco relativo de morte foi desenvolvido modelo de regressão progressiva condicional de Cox. Variáveis consideradas para análise de regressão de Cox foram introduzidas neste modelo se apresentassem significativa associação na análise univariada ou se clinicamente relevante (sexo, idade, número de disfunções orgânicas, e

agente etiológico). Na sequência, estimativas de sobrevida aos 28 dias e seis meses foram calculadas para os grupos através de curvas de Kaplan Meier e comparadas pelo modelo de regressão de Cox.

Para testar o poder de discriminação da procalcitonina, da proteína c-reativa e das citocinas em predizerem a evolução clínica (capacidade de corretamente classificar sobreviventes e não-sobreviventes) foram utilizadas curvas de características de operação do receptor (ROC). Foram realizadas curvas em separado para grupos e biomarcadores.

A acurácia dos diferentes biomarcadores em predizer a morte foi comparada através da análise da curva ROC. Biomarcadores foram classificados como não informativos ($AUC = 0,5$), de baixa acurácia ($0,5 < AUC \leq 0,7$), de moderada acurácia ($0,7 < AUC \leq 0,9$), de alta acurácia ($0,9 < AUC < 1$) e perfeitos ($AUC = 1$). (68)

4. RESULTADOS

Durante o período de 03 de julho de 2006 a 03 de dezembro de 2008 foram admitidos 113 pacientes com sepse grave ou choque séptico na UTI do Tétano-HCFMUSP, sendo que 54 tinham infecção por HIV/aids (48%). Foram excluídos do estudo 55 pacientes, sendo a maioria deles pertencentes ao grupo sem infecção por HIV, e o principal motivo de exclusão foi a presença de outra causa de imunodepressão (Figura 1).

n = número de admissões ou pacientes, TCLE= termo de consentimento livre esclarecido.

Figura 1—Distribuição dos pacientes com sepse com ou sem infecção por HIV/aids segundo o critério de exclusão no estudo - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08

Dentre os 58 pacientes incluídos, 36 pacientes apresentavam diagnóstico de infecção pelo HIV/aids (Grupo A) e vinte e dois pacientes eram soronegativos para HIV (Grupo B).

Embora não tenha havido diferença significativa entre a distribuição quanto a sexo e idade entre os grupos, os pacientes com infecção por HIV/aids apresentaram tendência a serem mais idosos e do sexo masculino. A distribuição dos grupos quanto à gravidade da sepse e aos escores de gravidade APACHE e SOFA à entrada foi semelhante. Também não houve diferença entre o uso de vasopressores e a necessidade de ventilação mecânica invasiva, nem no tempo de internação hospitalar antes da admissão da UTI (Tabela 1).

No entanto, avaliando-se os microorganismos detectados durante o quadro séptico, houve um claro predomínio de infecção fúngica e por micobactéria nos pacientes com infecção pelo HIV/Aids, enquanto os cocos Gram positivos e os bacilos Gram negativos foram mais isolados em pacientes sem infecção por HIV. Os pacientes sépticos com infecção por HIV/aids apresentaram também menor contagem de leucócitos em sangue periférico à admissão (Tabela 1).

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes sépticos com ou sem infecção por HIV/aids admitidos no estudo – UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08

Variável	Grupo A (n=36)	Grupo B (n=22)	p
Idade (anos)	39,5± 9,8	46,3± 18,0	0,07
Sexo masculino (%)	66,7	45,5	0,09
Sepse grave (%)	44,4	45,5	0,58
Choque séptico (%)	55,6	54,5	0,58
APACHE II	21,5± 7,9	22,3 ± 6,2	0,67
SOFA	8,8 ± 4,6	7,8 ± 3,1	0,37
Número de disfunções	4,0 (2,0-5,0)	3,0 (2,0-5,0)	0,83
Agente etiológico recuperado (%)			0,001
Desconhecido	2,8	18,2	
Bactéria			
Bacilos Gram-	8,3	36,4	
Cocos Gram+	27,8	36,4	
Fungo	44,4	9,1	
Micobactéria	16,7	0,0	
Ventilação mecânica invasiva (%)	58,3	63,6	0,52
Vasopressores (%)	61,1	54,5	0,41
Lactato (mmol/L)	2,9 ± 1,3	2,8 ± 1,4	0,84
Glicemia (mg/dl)	125,5 ± 75,5	135,2 ± 57,9	0,61
Cortisol (ug/dl)	17,9	16,7	0,95
	(10,3 - 55,7)	(6,3-36,2)	
Leucócitos (/mm3)	5555	19630	0,02
	(3010 -12000)	(13140-25950)	
Tempo do início da primeira disfunção orgânica e inclusão no estudo (horas)	15	18	0,50
	(8,5-24,0)	(8,0-24,0)	
Tempo de internação hospitalar antes da internação na UTI (horas)	18,0	15,0	0,60
	(16,0-24,0)	(4,0-24,0)	
Grupo A: Pacientes com infecção pelo HIV/aids Grupo B: Pacientes soronegativos para HIV; valores entre parênteses representam mediana (25-75 percentil)			

Em relação às características dos pacientes com infecção por HIV/aids, a maioria tinha como fator de risco a exposição sexual (63,9%) e antecedente de doença definidora de aids (41,3%). Todos os pacientes tinham por definição a doença manifesta (aids), sendo que 58,7% apresentavam alguma doença definidora de aids no momento da internação na UTI, com mediana de contagem de linfócitos T CD4 de 25 células/mm³. No entanto, apenas 42,9% dos pacientes haviam feito uso prévio de antirretrovirais (Tabela 2).

Tabela 2 – Características dos pacientes com infecção pelo HIV/aids e sepse admitidos no estudo - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08

Características	N= 36
Categoria epidemiológica (%)	
Usuário de drogas endovenosas	33,3
Heterossexuais	36,1
Homens que fazem sexo com homens	27,8
Transfusão	2,8
Antecedente de doença definidora de aids (%)	41,3
Uso prévio de terapia antirretroviral (%)	42,9
Doença definidora de aids atual (%)	58,7
CD4 (cel/mm ³)	25 (12,5-100,5)
Log [carga plasmática do HIV-1]	5,1 (4,6-5,7)
Valores entre parênteses representam mediana (25-75 percentil)	

A Tabela 3 apresenta a distribuição das doenças definidoras de aids diagnosticadas nos pacientes com aids e sepse internados na UTI.

Tabela 3 – Doenças definidoras de aids diagnosticadas nos pacientes com aids e sepse admitidos no estudo - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08

Doença definidora de aids	N (%)
Citomegalovirose	12(24)
Pneumocistose	10(20)
Tuberculose	5(10)
Candidíase esofágica	5(10)
Pneumonia de repetição	4(8)
Toxoplasmose	4(8)
Histoplasmose	4(8)
Sarcoma de Kaposi	2(4)
Criptosporidiose	2(4)
Linfoma	1(2)
Isoporíase	1(2)
Total	50(100)

N= número de pacientes acometidos; houve pacientes com múltiplos diagnósticos etiológicos

O principal foco de infecção foi o pulmão, seguido do sistema nervoso central. Houve diferenças entre os focos primários de infecção entre os grupos dos pacientes. Os focos pulmonar e abdominal foram proporcionalmente mais associados aos quadros de sepse em pacientes com aids que em pacientes não infectados por HIV (Figura 2).

SNC= Sistema nervoso central; $p = 0,001$

Figura 2 – Distribuição dos pacientes com sepse com ou sem infecção por HIV/aids de acordo com o foco de infecção – UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08.

Os microorganismos isolados nos pacientes com sepse e aids foram diferentes daqueles isolados nos soronegativos, com predominância de fungos e micobactérias nos pacientes com aids (Tabela 3).

Os fungos mais identificados em pacientes com aids foram: *Pneumocystis jirovecii* (8 pacientes); *Histoplasma capsulatum* (4 pacientes); *Cryptococcus sp* (2 pacientes) (tabela 4). Quando a infecção foi por *Pneumocystis jirovecii*, agente não associado a repercussões sistêmicas, não foi isolado outro agente etiológico no diagnóstico de sepse (Tabela 4)..

Tabela 4 – Microorganismos isolados em pacientes sépticos com ou sem infecção por HIV/aids internados na UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08

Grupo A		Grupo B	
n	Micro-organismo identificado	n	Micro-organismo identificado
08	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	04	<i>Escherichia coli</i>
06	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	03	<i>Staphylococcus aureus</i>
04	<i>Histoplasma capsulatum</i>	03	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
04	<i>Staphylococcus aureus</i>	02	<i>Neisseria meningitidis</i>
04	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	02	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
02	<i>Cryptococcus sp</i>	02	<i>Enterococcus sp</i>
02	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	02	<i>Candida albicans</i>
02	<i>Enterococcus sp</i>	01	<i>Streptococcus viridans</i>
01	<i>Candida albicans</i>	01	<i>Haemophilus influenzae</i>
01	Microsporidio	04	Não identificados
01	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
01	Não identificado		

Grupo A: Pacientes com infecção pelo HIV/aids; Grupo B: Pacientes soronegativos; N: número de pacientes

As concentrações séricas dos marcadores inflamatórios PCR e PCT à admissão foram menores nos pacientes com sepse e infecção por HIV/aids que nos pacientes soronegativos (Figura 3).

Definições do Box-plot: retângulo = 50% dos valores centrais de distribuição; borda inferior = 1º quartil; borda superior = 3º quartil; hastes superiores e inferiores = valores extremos entre limite superior $[Q3+1,5(Q3-Q1)]$ e inferior $[Q1-1,5(Q3-Q1)]$; círculos = outliers.

Figura 3 – Distribuição das concentrações de proteína c-reativa e procalcitonina em pacientes admitidos com sepse associada ou não à infecção por HIV/aids - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08

Na admissão do estudo, não houve diferença nas dosagens de IL-6 entre pacientes sépticos com infecção pelo HIV/aids 38,0 (8,4-45,6) pg/mL ou soronegativos para HIV 20,1 (9,4-45,0) pg/mL ($p=0,52$) (Figura 4).

Definições do Box-plot: retângulo = 50% dos valores centrais de distribuição; borda inferior = 1º quartil; borda superior = 3º quartil; hastes superiores e inferiores = valores extremos entre limite superior $[Q3+1,5(Q3-Q1)]$ e inferior $[Q1-1,5(Q3-Q1)]$; círculos = outliers.

Figura 4 – Distribuição das concentrações de IL-6 em pacientes admitidos com sepse associada ou não à infecção por HIV/aids - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08

As concentrações séricas de IL-10 à admissão mostraram-se mais elevadas na população séptica com infecção por HIV/aids 4,4(1,0 - 38,1) pg/mL que na população não infectada por HIV 1,0(1,0-2,7) pg/mL ($p=0,005$) (Figura 5).

Definições do Box-plot: retângulo = 50% dos valores centrais de distribuição; borda inferior = 1º quartil; borda superior = 3º quartil; hastes superiores e inferiores = valores extremos entre limite superior $[Q3+1,5(Q3-Q1)]$ e inferior $[Q1-1,5(Q3-Q1)]$; círculos = outliers.

Figura 5 – Distribuição das concentrações de IL-10 em pacientes admitidos com sepse associada ou não à infecção por HIV/aids - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08

Pacientes sépticos com infecção pelo HIV apresentaram menor relação das concentrações séricas de IL6/IL10 no início do tratamento da sepse 3,5(0,9-11,7)pg/mL versus 11,9(5,4-20,1)pg/mL ($p=0,003$) nos soronegativos. (Figura 6)

Definições do Box-plot: retângulo = 50% dos valores centrais de distribuição; borda inferior = 1º quartil; borda superior = 3º quartil; hastes superiores e inferiores = valores extremos entre limite superior $[Q3+1,5(Q3-Q1)]$ e inferior $[Q1-1,5(Q3-Q1)]$; círculos = outliers.

Figura 6 - Distribuição da relação IL-6/ IL10 em pacientes sépticos com e sem infecção pelo HIV/Aids à admissão – UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08

Tanto os pacientes sépticos com infecção por HIV/aids quanto os pacientes não infectados por HIV mantiveram as concentrações séricas de TNF α dentro dos parâmetros da normalidade à admissão e no sétimo dia de internação.

A evolução do escore de lesão orgânica SOFA e dos marcadores inflamatórios laboratoriais dos pacientes sépticos com ou sem infecção por HIV/aids na admissão e no terceiro e sétimo dias de internação estão apresentados na Tabela 5. Houve tendência à diminuição das disfunções orgânicas e à queda das concentrações de marcadores inflamatórios em ambos os grupos. Nos pacientes com aids essa evolução foi particularmente observada com o SOFA e a concentração de IL10. Nos pacientes não infectados por HIV, houve evolução decrescente do SOFA e de todos os marcadores inflamatórios, exceto IL-10.

Tabela 5 – Evolução dos marcadores inflamatórios e SOFA em pacientes com sepse com ou sem infecção por HIV/aids - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08

Variáveis	Basal	3 ^o dia	7 ^o dia	p*
SOFA				
Grupo A	9,0(5,5-11,5)	8,0(3,0-12,0)	6,0(2,0-8,0)	0,04
Grupo B	8,0(5,0-10,0)	5,5(2,0-10,0)	3,0(1,0-6,0)	0,01
p ^a	0,44	0,16	0,27	
PCR				
Grupo A	130,5(86,9-158,0)	127,5(45,7-174,0)	102,0(10,5-151,2)	0,31
Grupo B	168,0(129,0-270,0)	94,9(74,2-134,0)	38,1(26,3-77,0)	0,00
p ^a	0,00	0,73	0,24	
PCT				
Grupo A	1,1(0,3-12,2)	1,1(0,2-7,2)	1,2(0,2-6,7)	0,92
Grupo B	4,1(2,8-7,0)	1,1(0,4-2,6)	0,3(0,2-0,5)	0,00
p ^a	0,04	0,83	0,06	
IL 6				
Grupo A	37,9(8,4-45,6)		9,5(1,6-42,1)	0,11
Grupo B	20,1(9,4-44,9)		4,2(1,4-9,0)	0,00
p ^a	0,52		0,03	
IL 10				
Grupo A	4,4(1,0-38,1)		1,0(1,0-2,7)	0,02
Grupo B	1,0(1,0-5,0)		1,0(1,0-1,5)	0,19
p ^a	0,01		0,08	
IL6/IL 10				
Grupo A	3,5(0,9-11,7)		5,2(1,0-18,5)	0,54
Grupo B	11,9(5,4-20,1)		2,3(1,4-5,8)	0,00
p ^a	0,00		0,43	

Grupo A: Pacientes com infecção pelo HIV/aids Grupo B: Pacientes soronegativos para HIV; valores entre parênteses representam mediana (25-75 percentil); p* Friedman teste; p^a:Mann-Whitney teste.

Tanto a letalidade na UTI como hospitalar foram maiores no grupo com diagnóstico de aids. Além disso, após seis meses de seguimento houve ocorrência de óbito entre os pacientes sépticos com infecção pelo HIV. Nos pacientes sem infecção pelo HIV, não ocorreram mais óbitos após a alta hospitalar (Tabela 6).

A análise de regressão de Cox identificou um efeito nocivo da infecção por HIV (HR 4,2, IC 95% 1,02-17,10) e do número de disfunções orgânicas (HR 1,38, IC 95% 1,05-1,80) no risco de morte dentro de 28 dias de seguimento após ajuste para potenciais fatores de confusão, como sexo, idade, agente etiológico, contagem de leucócitos e disfunção orgânica (Figura 7).

A análise de regressão de Cox verificou a manutenção do efeito nocivo da infecção por HIV (HR 3.73, IC 95% 1,46-9.53) e do número de disfunções orgânicas (HR 1.54, IC 95% 1,20-1,99) no risco de morte após seis meses de seguimento após ajuste para potenciais fatores de confusão, como sexo, idade, agente etiológico, contagem de leucócitos e disfunção orgânica (Figura 8).

Tabela 6 – Evolução clínica dos pacientes com sepse com ou sem infecção por HIV/aids admitidos no estudo - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08

Variável	Grupo A (n=36)	Grupo B (n=22)	p
Dias de internação na UTI	7,5 (4,5-12,5)	10 (7-15)	0,23
Dias de internação hospitalar	18,5(10,0-39,5)	22 (14-43)	0,31
Letalidade na UTI (%)	50,0	18,2	0,01
Letalidade hospitalar (%)	55,6	27,3	0,03
Letalidade após 06 meses	58,3	27,3	0,02

Grupo A: Pacientes com infecção pelo HIV/aids Grupo B: Pacientes soronegativos para HIV; UTI, unidade de terapia intensiva; valores entre parênteses representam mediana (25-75 percentil)

Figura 7 – Curva de sobrevida de 28 dias de pacientes com sepse associada ou não à infecção por HIV/aids, ajustada para sexo, idade, agente etiológico e número de disfunções orgânicas - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08.

Figura 8 – Curva de sobrevida de seis meses de pacientes com sepse associada ou não á infecção por HIV/aids, ajustada para sexo, idade, agente etiológico e número de disfunções orgânicas - UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08.

As concentrações totais (mediana de D1, D3 e D7 juntas) de PCR nos pacientes sépticos com aids não foram distintas entre os pacientes sobreviventes (100,2 mg/dL: 22,0-140,0 mg/dL) e não sobreviventes (155 mg/dL: 92,9-195,5 mg/dL). Também não houve diferença de concentrações de PCT nos pacientes sépticos com aids sobreviventes (1,1 ng/mL: 0,2 - 7,0 ng/dL) e não sobreviventes (2,6 mg/dL: 0,4 - 8,6ng/dL).

Quando comparadas às concentrações de PCR e PCT entre pacientes com aids que sobreviveram em relação aos que não sobreviveram, avaliando-se coleta inicial (D1), no terceiro dia (D3) e no sétimo dia (D7), as concentrações séricas dos marcadores inflamatórios nos pacientes que sobreviveram evoluíram com diminuição progressiva (Figura 9).

* Teste de Wilcoxon entre os grupos sobreviventes e não sobreviventes e Teste de Friedman entre D1, D3 e D7 dos sobreviventes.

Figura 9 – Evolução das concentrações de PCR e PCT em pacientes com sepse e infecção pelo HIV/aids de acordo com a sobrevida – UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08.

A maioria dos biomarcadores apresentaram poder discriminatório semelhante, com baixa acurácia na predição de óbito de pacientes sépticos com infecção por HIV/aids. Exceção mostrada pela concentração sérica de IL10 que apresentou moderada acurácia nessa predição. As áreas sob a curva ROC (IC95%) para dosagem de PCT, PCR, IL6 e IL10 à admissão foram respectivamente 0,57(0,35-0,69); 0,58(0,40-0,74); 0,65(0,41-0,75); 0,74 (0,54-0,85). (Figura 10)

Figura 10 – Curvas ROC comparando a acurácia das determinações séricas de PCT, PCR, IL6 e IL10 à admissão predizerem o óbito hospitalar em pacientes com sepse e infecção por HIV/aids – UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08

Nos pacientes sépticos não infectados por HIV, os biomarcadores apresentaram maior poder discriminatório e as dosagem séricas de IL-6 e a PCR apresentaram melhor acurácia na predição de óbito nessa população. As áreas sob a curva ROC (IC95%) para dosagem de IL10, PCT, IL6 e PCR à admissão foram respectivamente 0,60(0,38-0,80); 0,70(0,45-0,86); 0,72(0,49-0,89); 0,74(0,51-0,90). (Figura 11)

Figura 11 – Curvas ROC comparando a acurácia das determinações séricas de PCT, PCR, IL6 e IL10 à admissão predizerem o óbito hospitalar em pacientes com sepse não infectados por HIV – UTI do Tétano DMIP-HCFMUSP – 2006/08

5. DISCUSSÃO

A principal contribuição do presente estudo foi comparar evolução da sepse em pacientes com ou sem infecção por HIV/aids, assunto pouco abordado na literatura.

A melhora da sobrevida dos pacientes com infecção por HIV/aids devido ao advento da terapêutica antirretroviral de alta potência e a diminuição da letalidade de pacientes com aids internado em UTI têm estimulado a indicação mais precoce de suporte intensivo para essa população.(69, 70)

No entanto, em nosso meio, o diagnóstico da infecção por HIV ainda é tardio, na maioria das vezes pelo desenvolvimento de uma doença oportunista. (71) Como reflexo do diagnóstico tardio da infecção, os pacientes admitidos em nossa UTI encontravam-se gravemente imunodeprimidos, com doença definidora de aids atual ou prévia e com baixa contagem de linfócitos T CD4+ (mediana de 25 cel/mm³). Esse achado condiz com o encontrado em estudo prévio em nossa instituição. (46) Apesar da gravidade da doença poucos faziam uso de medicações antirretrovirais.

A sepse é de causa frequente e crescente de internação de pacientes com infecção por HIV/aids em UTI, implicando pior prognóstico desses pacientes.(46, 49, 54, 69) Assim, torna-se necessário conhecer melhor as características específicas da sepse nessa população.

Os focos infecciosos pulmonares e abdominais foram mais responsáveis pela sepse nos pacientes com aids que nos pacientes não infectados por HIV. A predominância de foco pulmonar como causa de sepse em pacientes com aids já foi observada em outros estudos em nosso meio.(49) No entanto, a maior frequência de foco abdominal no presente estudo indica maior investigação dessa possível fonte de infecção em pacientes com aids.

Outro fato que chama atenção é a elevada percentagem de diagnóstico etiológico obtida no estudo (97,2% nos pacientes com infecção por HIV/aids e 81,8% nos pacientes soronegativos), com maior proporção de identificação de fungos e micobactérias nos pacientes com infecção por HIV/aids. Isso provavelmente se deve à agressiva investigação etiológica realizada em nossa UTI. Essas etiologias certamente não teriam sido evidenciadas sem a adequada suspeição e investigação diagnóstica.

Mesmo descontando-se o *Pneumocystis jirovecii*, os fungos ainda foram responsáveis por 19,4% das infecções, o que justifica sua investigação em pacientes com aids que evoluem com sepse grave/choque séptico.

A etiologia diversa e o estado de grave imunodepressão podem estar associados ao fato dos pacientes sépticos com infecção por HIV/aids terem apresentado contagem de leucócitos significativamente menor que os pacientes não infectados pelo HIV. Isso poderia ocasionar retardo no diagnóstico, caso outros parâmetros clínicos de sepse não tivessem sido atentamente observados.

Além das diferenças clínicas e etiológicas, a resposta inflamatória apresentada na sepse grave e/ou no choque séptico, avaliada pela dosagem sérica de PCR, PCT e de citocinas à admissão, comportou-se de forma distinta em pacientes com infecção pelo HIV/aids, com menores concentrações de biomarcadores inflamatórios, exceto pela dosagem de IL10, que se mostrou mais elevadas nessa população.

Sem dúvida, critérios para o diagnóstico seguro da resposta inflamatória sistêmica têm sido amplamente perseguidos e desejados tanto por clínicos como por pesquisadores em todo o mundo, e a mais precisa identificação tem implicações não apenas no reconhecimento e na condução clínica dos pacientes, mas, sobretudo na sistematização dos estudos relacionados a esses quadros.

Recentemente, diversos estudos têm avaliado o uso da PCR e da PCT, na diferenciação entre SIRS de origem não infecciosa e infecciosa (sepse), observando que tanto a PCR quanto a PCT são marcadores

específicos de infecção bacteriana (72, 73, 74), encontrando-se em níveis progressivamente maiores nos pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico. (75, 76, 77)

Acredita-se que tanto a sensibilidade quanto à especificidade de ambos os métodos para detectar a SIRS de natureza infecciosa (sepse) encontram-se na faixa dos 60-90% (78, 79), embora alguns trabalhos defendam a superioridade da procalcitonina, demonstrando sensibilidades de até 97%. (80, 81)

Em pacientes com aids e sepse, poucos estudos mostraram o real impacto destes marcadores em prever evolução clínica destes pacientes. Um estudo francês (82) utilizando a PCT observou que este marcador encontrava-se somente elevado em pacientes infectados por HIV se houvesse infecção bacteriana. No caso de outro tipo de etiologia da sepse (por exemplo, fúngica) ou de processo inflamatório secundário a doença neoplásica maligna não havia alteração desse marcador. Esse estudo não apresentou grupo controle e a maioria dos pacientes infectados pelo HIV não tinham diagnóstico de aids. Diferentemente do estudo francês, além da etiologia micobacteriana e fúngica, a maioria dos nossos pacientes era gravemente imunodeprimida, o que provavelmente deve ter dificultado ainda mais a indução de uma resposta inflamatória potente.

Além disso, outro estudo (83), realizado em pacientes infectados pelo HIV com diagnóstico de pneumonia comunitária ou tuberculose, observou que os pacientes com tuberculose apresentavam concentrações séricas de PCT e PCR menores que os pacientes com pneumonias bacterianas comunitárias, fato que corrobora com o estudo em questão. Além disso, os pacientes com tuberculose apresentam menores contagens de linfócitos T CD4. Tal achado pode estar associado ao fato da tuberculose ser causa conhecida de imunodepressão e depleção de linfócitos T CD4. (84, 85)

Em relação às interleucinas, no presente estudo foram encontradas diferenças nas dosagens de IL-6 e IL-10 entre pacientes sépticos com ou sem infecção por HIV/aids. As concentrações séricas menores de IL-6 e maiores de IL-10 em pacientes com infecção por HIV/Aids pode explicar em

parte a pior resposta desses pacientes à agressão infecciosa aguda com pior evolução da sepse. (86)

Stylianou et al. (56) compararam concentrações séricas de IL10 entre 51 pacientes infectados pelo HIV e 23 indivíduos saudáveis e verificaram que a IL-10 encontra-se mais elevada na população infectada por HIV, particularmente em pacientes com pior prognóstico. Tal fato deve-se provavelmente ao efeito imunomodulador dos altos níveis de IL10, diminuindo a resposta TH 1 e a função de monócitos, promovendo redução da imunidade celular a micro-organismos intracelulares e assim favorecendo o desenvolvimento de infecções oportunistas em pacientes infectados por HIV (86, 87, 88, 89). A terapia antirretroviral diminui as concentrações séricas de IL-10 e melhora a sobrevida dos pacientes com infecção por HIV/aids.

No presente estudo menos da metade dos pacientes faziam uso de medicação antirretroviral, o que deve ter contribuído para a evolução desfavorável, com elevada, embora esperada, letalidade hospitalar (55,6%).

Nos últimos anos tem sido cada vez maior a compreensão de que o organismo humano responde de modo muito semelhante a insultos de diversas naturezas, ou seja, traumática, infecciosa e não infecciosa, através da liberação de cascata de mediadores inflamatórios, que irão determinar uma resposta proporcional à magnitude da agressão. Tal resposta é acompanhada quase simultaneamente pelo desencadeamento de mecanismos contrarreguladores, que, agindo via mediadores anti-inflamatórios, normalmente são capazes de manter o processo em equilíbrio. (90, 91, 92, 93) Todavia, indivíduos com aids podem apresentar alterações qualitativas e quantitativas tanto de linfócitos T e linfócitos B, como de células de resposta imune inata, com prejuízo na capacidade inflamatória. (94)

A infecção pelo HIV afeta todas as funções do sistema imune do hospedeiro, envolvendo tanto linfócitos T como linfócitos B, células apresentadoras de antígenos, células “Natural Killer” (NK) e neutrófilos. (61)

Muito provavelmente, existe um *continuum* na resposta inflamatória, e o desafio encontra-se em se estabelecer parâmetros que possam indicar de maneira precisa um ponto de corte a partir do qual a resposta inflamatória deixa de ser localizada e de menor importância para constituir processo mais amplo e com maior risco à homeostasia. Isso é particularmente grave em pacientes com resposta imune prejudicada, nos quais os parâmetros clínicos são pobres.

Igualmente, o desequilíbrio entre a resposta inflamatória e anti-inflamatória nos pacientes com sepse e infecção por HIV/aids, determinado pela relação IL6/IL10 diminuída, pode explicar o fato das concentrações séricas dos marcadores inflamatórios PCR e PCT apresentarem-se diminuídos em relação aos pacientes sépticos soronegativos. (95), (82) Isso é corroborado pelo fato de que essa relação se inverte após o tratamento para sepse, nos pacientes com melhor prognóstico.

A letalidade em UTI (50%) e a hospitalar (55,6%) encontradas no presente estudo encontram-se de acordo com a literatura, onde a letalidade hospitalar de pacientes com sepse e infecção por HIV/aids em UTI tem variado de 29 a 66%. (49, 54) A letalidade da sepse grave/choque séptico nos pacientes não infectados por HIV foi significativamente inferior, como esperado (27,3%).

A despeito da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes com infecção por HIV/aids ter melhorado nos últimos anos, ainda ocorrem graves complicações com alta letalidade, dentre elas, a sepse. As alterações de parâmetros clínicos e laboratoriais geralmente associadas a essa condição são menos evidentes, os acometimentos orgânicos e a etiologia são diversos. Todos esses fatores, além da própria imunodepressão, devem estar implicados no pior prognóstico dessa população.

Embora os biomarcadores inflamatórios PCR e PTC não tenham se mostrado igualmente elevados em pacientes sépticos com infecção por HIV/aids em relação aos pacientes sépticos soronegativos, nem tenham apresentado razoável acurácia na predição de óbito, a persistência de

concentrações elevadas desses marcadores foi associada a prognóstico mais reservado.

Desta forma, tanto a concentração sérica de PCR como a de PCT apresentaram poder discriminatório de maneira semelhante ao encontrado em pacientes não infectados pelo HIV, quando avaliadas evolutivamente. Portanto esses marcadores podem auxiliar em identificar pacientes sem resposta ao tratamento antimicrobiano introduzido, permitindo intervenção terapêutica mais precoce.

Outros estudos também evidenciaram valor preditivo de pior prognóstico da persistência de concentrações elevadas de PCR e PCT na primeira semana após o diagnóstico de uma insuficiência orgânica. (73, 74)

Diferentemente dos outros biomarcadores, houve evidência de moderada acurácia da dosagem sérica admissional de IL 10 em prever o óbito de pacientes sépticos com infecção por HIV/aids. Essa citocina parece estar profundamente implicada no desequilíbrio imune de pacientes com infecção por HIV. Esse conhecimento pode ter implicações terapêuticas, além de diagnósticas em pacientes com infecção por HIV/aids.

Os pacientes com aids continuaram a evoluir com o óbito após a alta hospitalar, o que pode significar suporte médico ou insuficiente após a alta hospitalar. Tal fenômeno requer avaliação mais detalhada.

Esse é um dos poucos estudos que comparou a acurácia de marcadores biológicos de inflamação em avaliar prognóstico de pacientes com aids. Apesar de estes marcadores terem se comportado diferentemente do observado em pacientes imunocompetentes, a evolução dos mesmos após o tratamento pôde prever prognóstico.

Contudo, alguns aspectos limitam este estudo, primeiro relacionado à amostra observada, além de ser único centro, ela é pequena e estudos maiores são necessários para fortalecerem os achados relatados, o que não invalida o estudo já que ele apresentou suficiente poder estatístico.

Outro aspecto relacionado à amostra é a falta de um grupo controle com infecção por HIV/aids sem sepse, uma vez que há um desbalanço na

produção de citocinas e de mediadores inflamatórios em pacientes com infecção por HIV/aids mesmo na ausência de sepse.

Como os grupos comparados apresentaram agentes etiológicos diferentes, isso pode ter interferido na resposta inflamatória. (96), (95) Eventualmente, em pacientes infecção por HIV/aids e sepse de origem bacteriana, esses marcadores poderiam ter apresentado maior acurácia em prever letalidade.

Por fim, embora não tenha sido padronizada a intervenção terapêutica antimicrobiana dos pacientes internados com sepse grave e choque séptico e infecção por HIV/aids, o serviço dispõe de equipe relativamente estável, com seguimento horizontal dos pacientes, o que diminui a variabilidade de condutas entre os pacientes.

6. CONCLUSÕES

1. Pacientes com sepse grave/choque séptico e infecção por HIV/aids internados em UTI apresentam como principais focos de infecção o pulmonar e o abdominal; menor leucocitose em sangue periférico; doenças oportunistas concomitantes ou associadas à sepse; contagens de linfócitos T CD4+ menores que 50 cels/mm³; micobactérias e fungos como principais agentes etiológicos; letalidade hospitalar de 55,6%.
2. Os pacientes com sepse e infecção pelo HIV/aids apresentam menores concentrações séricas de PCR e PCT comparados aos pacientes sépticos sem infecção pelo HIV, além de apresentar concentrações séricas mais elevadas de IL-10.
3. Em pacientes com sepse e infecção por HIV/aids, as concentrações admissionais de IL10 apresentaram maior acurácia em discriminar a evolução para óbito que as de PCR e PCT, diferentemente do encontrado em pacientes sépticos sem infecção por HIV. No entanto, concentrações persistentemente elevadas de PCR e PCT nos primeiros sete dias de admissão foram associadas a pior prognóstico em ambas as populações..

7. ANEXOS

7.1 Anexo I – Aprovação na Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas (HCFMUSP)

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08.02.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1184/05**, intitulado: **"Resposta inflamatória em pacientes com infecção pelo HIV/AIDS e SEPSE."** apresentado pelo Departamento de **MOLÉSTIAS INFECCIOSAS e PARASITÁRIAS**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: **Dr. João Manoel Silva Junior**

Pesquisador (a) Executante: **Dr. João e Gutemberg**

CAPPesq, 08 de fevereiro de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

7.2 Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☒ F ☒

DATA NASCIMENTO:/...../..... Nº APTO:

ENDEREÇO CIDADE

BAIRRO: CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☒ F ☒

DATA NASCIMENTO:/...../..... Nº APTO:

ENDEREÇO: CIDADE:

BAIRRO: CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HIV/AIDS E SEPSE

2. PESQUISADOR: JOÃO MANOEL SILVA JÚNIOR

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO ASSISTENTE INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 101085

UNIDADE DO HCFMUSP: UTI do Tétano da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☒	RISCO MÍNIMO ☒	RISCO MÉDIO ☒
RISCO BAIXO ☒	RISCO MAIOR ☒	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 anos e 2 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

O(A) Sr(a) esta sendo convidado a participar de um estudo que compara a evolução de infecção generalizada (no sangue) em pacientes com ou sem HIV/AIDS. Para isso todos os pacientes que participarem do estudo serão seguidos por seis meses a partir do diagnóstico da infecção. Após 28 e 180 dias o Sr(a) será contactado novamente, pessoalmente ou por telefone, pelos participantes do estudo, com a finalidade de avaliar a evolução da doença. Durante este período, serão coletadas três amostras de sangue de aproximadamente 20 ml cada uma (uma seringa). Esse sangue será usado para avaliar a intensidade da inflamação, através de testes específicos. Caso o Sr(a) nunca tenha feito exame de HIV (sorologia), esse exame também será realizado.

A infecção generalizada é muito grave, com taxa de mortalidade de 50%. Este estudo procura entender melhor essa doença para que no futuro o tratamento seja mais eficiente.

IV - ESCLARECIMENTOS SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

O/A senhor(a) poderá ter acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para tirar eventuais dúvidas. O/A senhor(a) tem liberdade de negar-se a participar do estudo, sem sofrer qualquer dano ou prejuízo, por parte dos pesquisadores ou do hospital. Serão anotados os dados que nossa equipe considerar importante para o estudo, e garantido o anonimato dos participantes, bem como o sigilo dos dados, os quais serão utilizados exclusivamente para este estudo.

Esta pesquisa é apenas diagnóstica, não haverá danos a saúde. O único procedimento será a coleta de pequena quantidade de sangue. Caso aceite participar do estudo, o/a senhor(a) será observado(a) e acompanhado(a) por nossa equipe por 6 meses, sem qualquer custo ou prejuízo.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Desde já, colocamo-nos à disposição para esclarecer qualquer dúvida ou problema e nosso telefone para contato é 30696045 com os médicos assistentes João Manoel Silva Jr, Gutemberg Souza Cardoso e Sigrid De Sousa dos Santos.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 2009.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

7.3 Anexo III – Formulário de coleta de dados

ANEXO 1 - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HIV/AIDS E SEPSE - RIHS

1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1.1 Idade $\geq$ 18 anos? S ☐ N ☐

1.2 Sepses (critérios 1.2.1 e 1.2.2)? S ☐ N ☐

1.2.1 Presença de foco infeccioso suspeito ou confirmado? S ☐ N ☐

1.2.2 Presença de pelo menos duas das alterações clínicas ou laboratoriais de resposta inflamatória sistêmica, citadas abaixo? S ☐ N ☐

1.2.2.1 Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$? S ☐ N ☐

1.2.2.2 Frequência respiratória > 20 rpm ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg? S ☐ N ☐

1.2.2.3 Frequência cardíaca > 90 bpm? S ☐ N ☐

1.2.2.4 Leucocitose > 12.000 cel/mm³ ou Leucopenia < 4.000 cel/mm³ ou $> 10\%$ de formas imaturas S ☐ N ☐

1.3 Assinado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido? S ☐ N ☐

2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

2.1 Probabilidade de sobrevida < 24 horas? S ☐ N ☐

2.2 Insuficiência hepática - Child C? S ☐ N ☐

2.3 Insuficiência renal crônica dialítica? S ☐ N ☐

2.4 Pós-operatório imediato? S ☐ N ☐

São eleitos para o estudo os pacientes que preencherem os critérios 1.1, 1.2, e 1.3 e que não apresentarem os critérios 2.1, 2.2, 2.3, e 2.4.

3. CLASSIFICAÇÃO

3.1 Sorologia para HIV prévia?

S ☐ N ☐

3.1.1 Se sim, resultado: Positivo ☐ Negativo ☐ Indeterminado ☐

3.1.2 Se sim, data: ____ / ____ / ____

3.2 Colhido teste rápido?

S ☐ N ☐

3.2.1 Se sim, resultado: Positivo ☐ Negativo ☐ Inconclusivo ☐

3.2.2 Se sim, data: ____ / ____ / ____

3.3 Colhido teste confirmatório (Western Blot)?

S ☐ N ☐

3.3.1 Se sim, resultado: Positivo ☐ Negativo ☐ Indeterminado ☐

3.3.2 Se sim, data: ____ / ____ / ____

3.4 GRUPO

Grupo 1 ☐ Grupo 2 ☐ Grupo 3 ☐

Instrutivo

1 - Classificar como Grupo 1 os pacientes com diagnóstico prévio de infecção pelo HIV (2 ELISA+Western Blot) ou cujo teste rápido para HIV (ELISA) for positivo, com confirmação posterior por novo ELISA + Western Blot.

2 - Classificar como Grupo 2 os pacientes com sorologia negativa para HIV (ELISA) em período inferior a 1 mês ou cujo teste rápido para HIV (ELISA) for negativo.

3 - Classificar como Grupo 3 os pacientes cujo resultado final da sorologia para HIV for indeterminado.

4. DADOS DEMOGRÁFICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

4.1 Idade: __ _ anos

4.2 Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐

4.3 Categoria epidemiológica ou de exposição ao HIV:

- 4.3.1 Usuário de droga endovenosa? S ☐ N ☐ I ☐
- 4.3.2 Homem que faz sexo com homem? S ☐ N ☐ I ☐
- 4.3.3 Heterossexual? S ☐ N ☐ I ☐
- 4.3.4 Transfusão (<1985)? S ☐ N ☐ I ☐

5. DADOS CLÍNICOS GERAIS

5.1 Peso _____ Kg (dado do prontuário ou informação anamnese)

5.2 Altura _____ cm

5.3 Focos

- 5.3.1 Pulmonar S ☐ N ☐ I ☐
- 5.3.2 Urinário S ☐ N ☐ I ☐
- 5.3.3 Corrente sanguínea S ☐ N ☐ I ☐
- 5.3.4 Abdominal S ☐ N ☐ I ☐
- 5.3.5 Outro S ☐ N ☐ I ☐

Se S, qual: _____

5.4 Agente etiológico

- 5.4.1 Bacilo Gram-? S ☐ N ☐ I ☐
- 5.4.2 Coco Gram+? S ☐ N ☐ I ☐
- 5.4.3 Fungo? S ☐ N ☐ I ☐
- 5.4.4 Micobactéria? S ☐ N ☐ I ☐

5.5 Data de admissão hospitalar: ____ / ____ / ____ Hora ____: ____

5.6 Data de admissão na UTI: ____ / ____ / ____ Hora ____: ____

5.7 Data inclusão no estudo: ____ / ____ / ____ Hora ____: ____

5.8 Data de diagnóstico de sepse: ____ / ____ / ____ Hora ____: ____

6. DADOS DA INFECÇÃO PELO HIV/AIDS

6.1 Data do diagnóstico HIV: ____ / ____ / ____

6.2 Antecedente de doença definidora de Aids: S ☐ N ☐ I ☐

6.3 Contagem de CD4 prévia: _____ cels/mm³

6.4 Data CD4: ____ / ____ / ____

6.5 Carga viral do HIV prévia: _____ cópias / mL

6.6 Data carga viral: ____ / ____ / ____

6.7 Doença definidora de Aids atual: S ☐ N ☐ I ☐

6.8 Listagem doenças definidoras de Aids atuais:

CA DE BORDA ANAL	☐	LEISHMANIOSE	☐
CA CERVICAL INVASIVO	☐	LEMP	☐
CANDIDÍASE ESOFÁGICA	☐	LINFOMA NÃO HODGKIN / SNC	☐
CHAGAS REATIVADO	☐	MAI	☐
CITOMEGALOVIRESE	☐	≥2 PNEUMONIAS POR ANO	☐
CRIOPTOCOCOSE	☐	PNEUMOCISTOSE	☐
CRIOPTOSPORIDIOSE	☐	SEPSIS SALMONELA RECOR.	☐
HERPES DISSEMINADO	☐	SARCOMA DE KAPOSÍ	☐
HISTOPLASMOSE	☐	TOXOPLASMOSE SNC	☐
ISOSPORÍASE	☐	TUBERCULOSE	☐
OUTROS	☐		

6.9 Medicação anti-retroviral atual: _____

6.10 Data início ARV: ____ / ____ / ____

6.11 Diagnóstico de falência ao ARV: S ☐ N ☐ I ☐

7. DISFUNÇÃO ORGÂNICA

7.1 Sepses grave?

S ☐ N ☐ I ☐

(Presença de uma ou mais disfunções orgânicas das listadas abaixo com resposta a 2000 mL de cristalóide)

7.1.1 Acidose láctica

S ☐ N ☐ I ☐

(pH < 7,2 e Lactato > 1,5 limite superior da normalidade)

7.1.2 Oligúria

S ☐ N ☐ I ☐

(diurese < 0,5 mL/Kg/hora)

7.1.3 Alteração do nível de consciência

S ☐ N ☐ I ☐

(na ausência de doença de SNC)

7.1.4 Hipotensão arterial

S ☐ N ☐ I ☐

(PA sistólica < 90 mmHg)

7.1.5 Data da primeira disfunção orgânica

____ / ____ / ____

7.1.5 Hora da primeira disfunção orgânica

Hora ____: ____

7.2 Choque séptico?

S ☐ N ☐ I ☐

(Presença de uma ou mais disfunções orgânicas das listadas abaixo sem resposta a 2000 mL de cristalóide)

7.2.1 Acidose láctica

S ☐ N ☐ I ☐

(pH < 7,2 e Lactato > 1,5 limite superior da normalidade)

7.2.2 Oligúria

S ☐ N ☐ I ☐

(diurese < 0,5 mL/Kg/hora)

7.2.3 Alteração do nível de consciência

S ☐ N ☐ I ☐

(na ausência de doença de SNC)

7.2.4 Hipotensão arterial com PAS < 90 mmHg

S ☐ N ☐ I ☐

7.2.5 Respiratória

S ☐ N ☐ I ☐

($paO_2 / FiO_2 < 250^*$)

7.2.6 Coagulação

S ☐ N ☐ I ☐

(plaquetas < 80.000/mm³ ou queda ≥ 50% do maior valor nos últimos 3 dias)

7.2.7 Hepática

S ☐ N ☐ I ☐

(bilirrubina total > 1,2 mg/dL, exceto de patologia biliar)

7.2.8 Data da primeira disfunção orgânica

____ / ____ / ____

7.2.9 Hora da primeira disfunção orgânica

Hora ____: ____

8. ESCORES PROGNÓSTICOS

Variáveis para cálculo de escores prognósticos nas 24hs prévias à inclusão no estudo

Variável	Maior valor	Menor valor
8.1 Temperatura		
8.2 Frequência cardíaca		
8.3 Frequência respiratória		
8.4 PVC		
8.5 Pressão arterial sistólica		
8.6 Pressão arterial diastólica		
8.7 Pressão arterial média = $(PAS+2 \times PAD)/3$		
Gasometria	Medida 1	Medida 2
8.8 FIO ₂		
8.9 PaO ₂		
8.10 PaCO ₂		
Variável	Maior valor	Menor valor
8.11 pH arterial		
8.12 Sódio		
8.13 Potássio		
8.14 Creatinina		
8.15 Hematócrito		
8.16 Leucócitos		
8.17 Plaquetas		
8.18 Bilirrubina total		
8.19 Atividade de protombina		
8.20 Escala de coma de Glasgow (valor prévio à sedação)		

8.21 Insuficiência renal aguda? S ☐ N ☐

8.22 Doença crônica? S ☐ N ☐

(Presença de um ou mais dos critérios abaixo)

8.22.1 Insuficiência cardiovascular S ☐ N ☐

(Insuficiência cardíaca congestiva classe funcional IV)

8.22.2 Insuficiência respiratória S ☐ N ☐

(Doença crônica restritiva, obstrutiva ou vascular resultando em restrição grave ao exercício; hipóxia crônica documentada, hipercapnia, policitemia secundária, hipertensão pulmonar grave, ou dependência do ventilador)

8.22.3 Insuficiência renal crônica dialítica S ☐ N ☐

8.22.4 Insuficiência hepática S ☐ N ☐

(Cirrose comprovada por biópsia, hipertensão portal documentada, episódios de hemorragia digestiva alta por hipertensão portal, episódios prévios de falência hepática, encefalopatia ou coma)

8.22.5 Imunossupressão S ☐ N ☐

(Terapêutica imunossupressora, quimioterapia, radiação, uso prolongado ou em dose alta de edteróides, doença imunodepressora como leucoses e Aids)

8.22 Pós-operatório? S ☐ N ☐

8.23 Apache II: _____ pontos

8.24 SOFA: _____ pontos

9. SUPORTE

9.1 Suporte respiratório:

Ventilação espontânea ☐

VM invasiva ☐

VM não invasiva ☐

9.2 Suporte hemodinâmico:

Sem droga vasoativa ☐

Dopa ou dobutamina $\leq 5 \mu\text{g/kg/min}$ ☐

Dopa $> 5 \mu\text{g/kg/min}$ ou Adrenalina/Nora $\leq 0.1 \mu\text{g/kg/min}$ ☐

Dopa $> 15 \mu\text{g/kg/min}$ ou Adrenalina/Nora $> 0.1 \mu\text{g/kg/min}$ ☐

10. EXAMES LABORATORIAIS

10.1 Lactato		10.1.1 Data	____/____/____	10.1.2	:
				Hora	
10.2 Proteína C reativa		10.2.1 Data	____/____/____	10.2.2	:
				Hora	
10.3 Procalcitonina		10.3.1 Data	____/____/____	10.3.2	:
				Hora	
10.4 TNF alfa		10.4.1 Data	____/____/____	10.4.2	
				Hora	
10.4 Interleucina 6		10.5.1 Data	____/____/____	10.5.2	:
				Hora	
10.5 Interleucina 10		10.6.1 Data	____/____/____	10.6.2	:
				Hora	
10.6 Glicemia		10.7.1 Data	____/____/____	10.7.2	:
				Hora	
10.7 Cortisol		10.8.1 Data	____/____/____	10.8.2	:
				Hora	
10.8 Contagem de CD4		10.9.1 Data	____/____/____	10.9.2	:
				Hora	
10.9 Carga viral (HIV-1)		10.10.1 Data	____/____/____	10.10.2	:
				Hora	

11. EVOLUÇÃO

11.1 UTI:

ALTA ☐ ÓBITO ☐

11.1.1 Se óbito, a DMOS foi responsável?

S ☐ N ☐

11.1.2 Data da alta:

____/____/____

11.1.3 Tempo de internação na UTI:

____ dias

11.2 HOSPITALAR:

ALTA ☐ ÓBITO ☐

11.2.1 Data da alta:

____/____/____

11.2.2 Tempo de internação Hospitalar:

____ dias

11.3 EVOLUÇÃO AOS 28 DIAS:

ALTA ☐ ÓBITO ☐

11.4 EVOLUÇÃO AOS 168 DIAS:

ALTA ☐ ÓBITO ☐

8. REFERÊNCIAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7):1303-10.
2. Rezende E, Silva JM, Jr., Isola AM, Campos EV, Amendola CP, Almeida SL. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008 Aug;63(4):457-64.
3. Sales Júnior JAL, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CTS, et al. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2006;18:9-17.
4. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, Cayuela A, Jimenez R, Barroso S, et al. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care*. 2006;10(4):R111.
5. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2004 Mar 22;164(6):637-44.
6. McGregor JC, Rich SE, Harris AD, Perencevich EN, Osih R, Lodise TP, Jr., et al. A systematic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality in bacteremic patients. *Clin Infect Dis*. 2007 Aug 1;45(3):329-37.
7. Tillett WS, Francis T. Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med*. 1930 Sep 30;52(4):561-71.
8. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448-54.

9. Enguix A, Rey C, Concha A, Medina A, Coto D, Dieguez MA. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med.* 2001 Jan;27(1):211-5.
10. Silva MO, Jr JMS, Campos EV, Ísola AM, Amendola CP, Almeida SLS, et al. Procalcitonina em Teste Semi-Quantitativo e Proteína C Reativa na Avaliação de Pacientes em Pós-Operatório Internados em UTI. *Rev bras ter intensiva.* 2005;17(4):230-3.
11. Povia P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* 2002 Mar;28(3):235-43.
12. Mackenzie I, Woodhouse J. C-reactive protein concentrations during bacteraemia: A comparison between patients with and without liver dysfunction. *Intensive Care Med.* 2006 Sep;32(9):1344-51.
13. Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000 Apr;28(4):977-83.
14. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care.* 2005 Oct;11(5):473-80.
15. Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med.* 2003 Apr;29(4):579-83.
16. Vincent JL. Procalcitonin: THE marker of sepsis? *Crit Care Med.* 2000 Apr;28(4):1226-8.
17. Becker KL, Nylen ES, White JC, Muller B, Snider RH, Jr. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1512-25.
18. Sierra R, Rello J, Bailen MA, Benitez E, Gordillo A, Leon C, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* 2004 Nov;30(11):2038-45.

19. Liu A, Bui T, Van Nguyen H, Ong B, Shen Q, Kamalasena D. Serum C-reactive protein as a biomarker for early detection of bacterial infection in the older patient. *Age Ageing*. 2010 Sep;39(5):559-65.
20. al-Nawas B, Shah P. Procalcitonin in patients with and without immunosuppression and sepsis. *Infection*. 1996 Nov-Dec;24(6):434-6.
21. Massaro K, Costa S, Leone C, Chamone D. Procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infect Dis*. 2007;7:137.
22. van der Poll T, van Deventer SJ. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am*. 1999 Jun;13(2):413-26, ix.
23. Goldie AS, Fearon KC, Ross JA, Barclay GR, Jackson RE, Grant IS, et al. Natural cytokine antagonists and endogenous antiendotoxin core antibodies in sepsis syndrome. The Sepsis Intervention Group. *JAMA*. 1995 Jul 12;274(2):172-7.
24. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo GC, et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature*. 1987 Dec 17-23;330(6149):662-4.
25. Hack CE, Aarden LA, Thijs LG. Role of cytokines in sepsis. *Adv Immunol*. 1997;66:101-95.
26. Steinmetz HT, Herbertz A, Bertram M, Diehl V. Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *J Infect Dis*. 1995 Jan;171(1):225-8.
27. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest*. 2000 Aug;118(2):503-8.
28. Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest*. 1997 Dec;112(6 Suppl):321S-9S.
29. Derkx B, Marchant A, Goldman M, Bijlmer R, van Deventer S. High levels of interleukin-10 during the initial phase of fulminant meningococcal septic shock. *J Infect Dis*. 1995 Jan;171(1):229-32.
30. Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzuki S, Kurokawa A. Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome

in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*. 1999 Jul;27(7):1262-4.

31. Andre S, Taboulet P, Elie C, Milpied N, Nahon M, Kierzek G, et al. Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a prospective multicentre survey. *Crit Care*.14(2):R68.

32. Barber FD. Management of Fever in neutropenic patients with cancer. *Nurs Clin North Am*. 2001 Dec;36(4):631-44, v.

33. Rolston KV, Tarrand JJ. *Pseudomonas aeruginosa*--still a frequent pathogen in patients with cancer: 11-year experience at a comprehensive cancer center. *Clin Infect Dis*. 1999 Aug;29(2):463-4.

34. Dhainaut JF, Claessens YE, Janes J, Nelson DR. Underlying disorders and their impact on the host response to infection. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 15;41 Suppl 7:S481-9.

35. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995 Jan 11;273(2):117-23.

36. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1297-310.

37. Metnitz PG, 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*. 2005 Oct;31(10):1336-44.

38. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care*. 2004 Oct;8(5):R291-8.

39. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest*. 2006 Jun;129(6):1432-40.

40. Kumashi P, Girgawy E, Tarrand JJ, Rolston KV, Raad, II, Safdar A. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in patients with cancer: disease characteristics and outcomes in the era of escalating drug resistance (1998-2002). *Medicine (Baltimore)*. 2005 Sep;84(5):303-12.

41. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest*. 2001 Aug;120(2):555-61.
42. Azoulay E, Alberti C, Legendre I, Buisson CB, Le Gall JR. Post-ICU mortality in critically ill infected patients: an international study. *Intensive Care Med*. 2005 Jan;31(1):56-63.
43. Schwarz S, Bertram M, Schwab S, Andrassy K, Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med*. 2000 Jun;28(6):1828-32.
44. Dornbusch HJ, Strenger V, Kerbl R, Lackner H, Schwinger W, Sovinz P, et al. Procalcitonin--a marker of invasive fungal infection? *Support Care Cancer*. 2005 May;13(5):343-6.
45. Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, et al. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J*. 2003 Jun;21(6):939-43.
46. Croda J, Croda M, Neves A, De Sousa dos Santos S. Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1605-11.
47. 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.
48. 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):42-9.
49. Japiassú A, Amâncio R, Mesquita E, Medeiros D, Bernal H, Nunes E, et al. Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients. *Crit Care*. 2010;14(4):R152.
50. Bozza F, Salluh J. An urban perspective on sepsis in developing countries. *Lancet Infect Dis*. 2010 May;10(5):290-1.
51. Davaro R, Thirumalai A. Life-threatening complications of HIV infection. *J Intensive Care Med*. 2007 2007 Mar-Apr;22(2):73-81.

52. Corona A, Raimondi F. Critical care of HIV infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Minerva Anesthesiol.* 2007 Dec;73(12):635-45.
53. Rosen MJ, Narasimhan M. Critical care of immunocompromised patients: human immunodeficiency virus. *Crit Care Med.* 2006 Sep;34(9 Suppl):S245-50.
54. Mrus JM, Braun L, Yi MS, Linde-Zwirble WT, Johnston JA. Impact of HIV/AIDS on care and outcomes of severe sepsis. *Crit Care.* 2005;9(6):R623-30.
55. Morris A, Creasman J, Turner J, Luce J, Wachter R, 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 Aug;166(3):262-7.
56. Stylianou E, Aukrust P, Kvale D, Muller F, Froland SS. IL-10 in HIV infection: increasing serum IL-10 levels with disease progression--down-regulatory effect of potent anti-retroviral therapy. *Clin Exp Immunol.* 1999 Apr;116(1):115-20.
57. Ingram P, Inglis T, Moxon D, Speers D. Procalcitonin and C-reactive protein in severe 2009 H1N1 influenza infection. *Intensive Care Med.* 2010 Mar;36(3):528-32.
58. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, Marc E, Coste J, Iniguez J, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child.* 2001 Apr;84(4):332-6.
59. Brenchley J, Price D, Schacker T, Asher T, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med.* 2006 Dec;12(12):1365-71.
60. Torre D, Gennero L, Baccino F, Speranza F, Biondi G, Pugliese A. Impaired macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002 Sep;9(5):983-6.

61. Noursadeghi M, Katz D, Miller R. HIV-1 infection of mononuclear phagocytic cells: the case for bacterial innate immune deficiency in AIDS. *Lancet Infect Dis*. 2006 Dec;6(12):794-804.
62. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med*. 1992 Jun;20(6):724-6.
63. Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun;36(5):309-32.
64. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29.
65. Vincent JL, 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. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793-800.
66. Alferes VR, Kenny DA. SPSS programs for the measurement of nonindependence in standard dyadic designs. *Behav Res Methods*. 2009 Feb;41(1):47-54.
67. Schoonjans F, Zalata A, Depuydt CE, Comhaire FH. MedCalc: a new computer program for medical statistics. *Comput Methods Programs Biomed*. 1995 Dec;48(3):257-62.
68. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. *Prev Vet Med*. 2000 May;45(1-2):23-41.
69. 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;18(10):1429-33.
70. Powell K, Davis J, Morris A, Chi A, Bensley M, 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.

71. Reis A, Santos E, Cruz M. A mortalidade por aids no Brasil: um estudo exploratório de sua evolução temporal. *Epidemiol Serv Saúde*. 2007;16(3):195-205.
72. Vincent JL, Mercan D. Dear Sirs, what is your PCT? *Intensive Care Med*. 2000 Sep;26(9):1170-1.
73. Reny JL, Vuagnat A, Ract C, Benoit MO, Safar M, Fagon JY. Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables. *Crit Care Med*. 2002 Mar;30(3):529-35.
74. Boeken U, Feindt P, Micek M, Petzold T, Schulte HD, Gams E. Procalcitonin (PCT) in cardiac surgery: diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX). *Cardiovasc Surg*. 2000 Dec;8(7):550-4.
75. Hensel M, Volk T, Docke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, et al. Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 1998 Jul;89(1):93-104.
76. Endo S, Kasai T, Inada K. [Evaluation of procalcitonin levels in patients with systemic inflammatory response syndrome as the diagnosis of infection and the severity of illness]. *Kansenshogaku Zasshi*. 1999 Mar;73(3):197-204.
77. Boeken U, Feindt P, Zimmermann N, Kalweit G, Petzold T, Gams E. Increased preoperative C-reactive protein (CRP)-values without signs of an infection and complicated course after cardiopulmonary bypass (CPB)-operations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998 May;13(5):541-5.
78. Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med*. 2000 Sep;26(9):1232-8.
79. Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med*. 2000 Apr;28(4):950-7.

80. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, Boda K, Lonovics J. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 2000 Aug;28(1):41-9.
81. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Aug 1;164(3):396-402.
82. Gerard Y, Hober D, Assicot M, Alfandari S, Ajana F, Bourez JM, et al. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1. *J Infect.* 1997 Jul;35(1):41-6.
83. Schleicher G, Herbert V, Brink A, Martin S, Maraj R, Galpin J, et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia. *Eur Respir J.* 2005 Apr;25(4):688-92.
84. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, Lahart C, Simberkoff M, Ellner J. Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Jan;151(1):129-35.
85. Juffermans NP, Speelman P, Verbon A, Veenstra J, Jie C, van Deventer SJ, et al. Patients with active tuberculosis have increased expression of HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 on CD4(+) T cells. *Clin Infect Dis.* 2001 Feb;32(4):650-2.
86. Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. *Annu Rev Immunol.* 1993;11:165-90.
87. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med.* 1991 Nov 1;174(5):1209-20.
88. Mosmann TR. Properties and functions of interleukin-10. *Adv Immunol.* 1994;56:1-26.
89. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol.* 1991 Dec 1;147(11):3815-22.

90. Payen D, Faivre V, Lukaszewicz AC, Losser MR. Assessment of immunological status in the critically ill. *Minerva Anesthesiol.* 2000 Oct;66(10):757-63.
91. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med.* 1996 Jan;24(1):163-72.
92. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997 Jul;112(1):235-43.
93. Opal SM. The uncertain value of the definition for SIRS. Systemic inflammatory response syndrome. *Chest.* 1998 Jun;113(6):1442-3.
94. Cohen O, Cicala C, Vaccarezza M, Fauci A. The immunology of human immunodeficiency virus infection. 5 ed. New York; 2000.
95. Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, et al. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol.* 1991 May 15;146(10):3444-51.
96. de Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo MG, te Velde A, Figdor C, et al. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med.* 1991 Oct 1;174(4):915-24.