

Fabício Rodrigues Torres de Carvalho

Coexistência de HIV não é associada a aumento da mortalidade em
pacientes oncológicos internados na Unidade de Terapia Intensiva

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Pedro Caruso

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Carvalho, Fabrício Rodrigues Torres de
Coexistência de HIV não é associada a aumento da
mortalidade em pacientes oncológicos internados na
Unidade de Terapia Intensiva / Fabrício Rodrigues
Torres de Carvalho. -- São Paulo, 2021.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Pedro Caruso.

Descritores: 1.HIV 2.Síndrome de imunodeficiência
adquirida 3.AIDS 4.Neoplasias 5.Unidade de terapia
intensiva 6.Mortalidade

USP/FM/DBD-150/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico esta tese à minha família!

Em especial à minha esposa Tatiana, que ao longo de todo o processo de construção deste trabalho, foi o pilar fundamental para minha sustentação e continua sendo minha inspiração para continuar em busca da melhoria como profissional, como homem e como pai.

E aos meus pais, José Ronaldo e Sônia, os responsáveis diretos pelas possibilidades e conquistas profissionais que tive e terei em minha vida; foram os meus provedores e verdadeiros mecenas para a construção da minha carreira e principalmente, do meu caráter.

Agradecimientos

Agradeço imensamente ao meu orientador e amigo, Professor Pedro Caruso. Sua ajuda foi crucial, desde a concepção do projeto, até a sua execução e seu desfecho. Além de um guia para esta tese em especial, também o tenho como mentor para minha vida profissional e pessoal. Todos os agradecimentos já feitos, serão insuficientes.

Aos coautores do artigo original publicado, oriundo do trabalho produzido para esta tese. Sem sua cooperação, dedicação, apoio, e entrega, todo o projeto não teria tido o desfecho incrível que teve.

Aos meus colegas de trabalho, dos hospitais AC Camargo Câncer Center e do Hospital Israelita Albert Einstein que através de seu companheirismo profissional, permitiram que eu conseguisse prover tempo e disponibilidade para me dedicar a este projeto. Menção especial aos meus companheiros diaristas do AC Camargo Câncer Center, que sempre me ajudaram e toleraram minhas falhas, minhas confusões, e principalmente, meus atrasos. Sem sua compreensão, teria sido muito mais difícil.

Aos membros da banca examinadora, tanto da Qualificação, quanto da Defesa, por terem disponibilizado tempo, atenção e conhecimento para avaliação desta tese. Sua contribuição é inestimável para o crescimento não só deste doutorando, mas também para toda a comunidade acadêmica.

Por último, mas não menos importante, aos meus familiares e amigos pessoais, por todas as palavras de incentivo e confortantes, especialmente nos momentos difíceis (e não foram poucos...), para que eu pudesse manter a motivação e a resiliência necessárias para realizar este verdadeiro sonho, que é me tornar PhD.

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua 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

	Pág.
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO.....	01
2 HIPÓTESE.....	04
3 OBJETIVOS.....	06
2.1 Objetivo primário.....	07
2.2 Objetivo secundário.....	07
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	08
4.1 Tipo de estudo.....	09
4.2 Centros.....	09
4.3 Coleta de dados.....	10
4.4 Pacientes.....	10
4.4.1 Critérios de inclusão.....	10
4.4.2 Critérios de exclusão.....	11
4.5 Variáveis coletadas.....	11
4.5.1 Admissão.....	11
4.5.2 Durante a permanência na UTI.....	12
4.5.3 Controle de qualidade da coleta de dados.....	12
4.6 Desfechos.....	13
4.6.1 Desfechos primários.....	13
4.6.2 Desfechos secundários.....	13
4.7 Análises Clínicas.....	13
5 RESULTADOS.....	18
5.1 Características dos pacientes portadores de HIV admitidos na UTI.....	20
5.2 Comparação entre pacientes portadores de HIV e não portadores de HIV antes do pareamento.....	20
5.3 Comparação de pacientes portadores de HIV e não portadores de HIV após pareamento.....	22
5.4 Características da infecção pelo HIV e mortalidade hospitalar.....	25
6 DISCUSSÃO.....	28
7 REFERÊNCIAS.....	35

Listas

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida.

DMIP-HCFMUSP: Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

ECOG: *Eastern Cooperative Oncologic Group.*

HAART: *Highly Active Antiretroviral Therapy.*

HIV: vírus da imunodeficiência humana

IC: Intervalo de confiança

ICU: *Intensive Care Unit.*

IRA: Insuficiência Renal Aguda.

OR: Odds Ratio

SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3.*

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SUS: Sistema Único de Saúde.

TARV: terapia antirretroviral.

UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

	Pág.
Figura 1 Padrões de dados faltantes em toda a coorte.....	16
Figura 2 Fluxograma do estudo.....	19
Figura 3 Curva de sobrevida dos pacientes oncológicos criticamente enfermos infectados pelo HIV (linha contínua) e dos não infectados pelo HIV pareados (linha pontilhada).....	25

Tabela 1	Características dos pacientes oncológicos criticamente enfermos infectados pelo HIV e não infectados pelo HIV no momento da admissão e durante a internação na UTI.....	21
Tabela 2	Mortalidade hospitalar e características dos pacientes oncológicos criticamente enfermos infectados pelo HIV e dos não infectados pelo HIV pareados no momento da admissão e durante permanência na UTI.....	23
Tabela 3	Características relacionadas ao HIV dos sobreviventes e dos não sobreviventes dentre os pacientes oncológicos criticamente enfermos portadores de HIV.....	27

Resumo

Carvalho FRT. *Coexistência de HIV não é associada a aumento da mortalidade em pacientes oncológicos internados na Unidade de Terapia Intensiva* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Objetivo: Descrever as características dos pacientes oncológicos criticamente enfermos e portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e testar a hipótese de que a coexistência da infecção pelo HIV está independentemente associada ao aumento da mortalidade hospitalar. Além disso, testamos a hipótese de que, entre pacientes oncológicos críticos infectados pelo HIV, o tipo de câncer associado ao HIV, o status imunoviológico da infecção pelo HIV e o uso de terapia antirretroviral (TARV) associam-se a maior mortalidade hospitalar. **Métodos:** Estudo retrospectivo multicêntrico realizado em dois hospitais terciários. Foram incluídos pacientes oncológicos adultos e admitidos de forma não planejada na unidade de terapia intensiva (UTI). Os pacientes oncológicos portadores de HIV foram comparados com pacientes não infectados pelo HIV após pareamento adequado. O pareamento foi realizado através de um escore de propensão. O desfecho primário foi a mortalidade hospitalar. **Resultados:** Durante o período do estudo, foram admitidos 16797 pacientes oncológicos de forma não planejada na UTI e destes, 90 (0,5%) eram portadores de HIV. Os pacientes oncológicos portadores de HIV eram mais jovens, predominantemente do sexo masculino, apresentavam mais neoplasias hematológicas, mais disfunções orgânicas na admissão na UTI e usaram mais suportes para manutenção da vida, quando comparado aos pacientes oncológicos não portadores de HIV. A mortalidade entre os dois grupos, após o pareamento, foi semelhante (63,3% vs 64,4%, respectivamente; $p = 0,88$). Entre os portadores de HIV, a severidade das disfunções orgânicas medida pelo escore *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* [odds ratio (OR), 1,57 (Intervalo de confiança de 95% (IC-95%), 1,26 - 1,95)] e a presença de um câncer definidor de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) [OR 5,08, (IC-95%, 1,26-20,43)] foram independentemente associados a maior mortalidade hospitalar, enquanto que o status imunoviológico do HIV da infecção pelo HIV (caracterizado contagem de Linfócitos T CD4 e Carga Viral do HIV), e o uso prévio de TARV não foram {respectivamente, [OR, 0,99 (IC-95%, 0,99 -1,00)]; [OR, 1,00 (IC-95%, 0,99 -1,01)]; [OR, 0,19 (IC-95%, 0,02 – 1,72)]}. **Conclusão:** No presente estudo, a infecção pelo HIV não foi um fator independentemente associado a maior mortalidade hospitalar em pacientes oncológicos criticamente enfermos admitidos de forma não planejada na UTI. Neste grupo de pacientes, a severidade da disfunção orgânica e a presença de um câncer definidor de AIDS foram associadas à maior mortalidade hospitalar.

Descritores: HIV; Síndrome de imunodeficiência adquirida; AIDS; Neoplasias; Unidade de terapia intensiva; Mortalidade.

Abstract

Carvalho FRT. *Coexistent HIV infection is not associated with increased in-hospital mortality in critically ill patients with cancer* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Objective: To describe the characteristics of HIV-infected critically ill cancer patients and test the hypothesis that the coexistence of HIV-infection is independently associated with increased hospital mortality. Also, we tested the hypotheses that the type of HIV-associated cancer, HIV cancer immunovirological status and HAART (highly active antiretroviral therapy) use were associated with increased in hospital mortality among HIV-infected critically ill cancer patients. **Methods:** Multicenter retrospective study from two tertiary hospitals. The study included adult patients with cancer who had an unplanned ICU (Intensive Care Unit) admission. HIV-infected cancer patients were compared to a propensity-score matched population of HIV-uninfected cancer patients. The primary endpoint was in-hospital mortality. **Results:** In total, 16,797 cancer patients had an unplanned ICU admission, and 90 (0.5%) patients had HIV-infection. The HIV-infected cancer patients were younger, predominantly male, had more hematological malignancies, more organ dysfunctions upon ICU admission, and needed more life-sustaining therapies than HIV-uninfected cancer patients. The hospital mortality of HIV-infected cancer patients and the matched HIV-uninfected cancer patients was similar (63.3% vs 64.4% respectively; $p = 0.88$). Among HIV-infected patients, the organ dysfunction severity measured by the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [OR, 1.57 (95%-CI, 1.26 – 1.95)] and the presence of an AIDS-defining cancer [OR, 5.08 (95%-CI, 1.26-20.43)], but not the HIV immunovirological status (CD4 T cell count and HIV viral load) and previous highly active antiretroviral therapy (HAART) use, were associated with hospital mortality {respectively [OR, 0,99 (95%-CI, 0,99 -1,00)]; [95%-CI, 1,00 (95%-CI, 0,99 -1,01)]; [OR, 0,19 (95%-CI, 0,02 – 1,72)]}. **Conclusion:** The coexistence of HIV infection in critically ill patients with cancer needing unplanned ICU admission is not independently associated with increased hospital mortality. Among HIV-infected critically ill cancer patients, the severity of organ dysfunction and the presence of an AIDS-defining cancer were associated with increased hospital mortality.

Descriptors: HIV; Acquired immunodeficiency syndrome; AIDS; Neoplasms; Intensive care unit; Mortality.

1 Introdução

A coexistência entre câncer e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é muito frequente desde o início da epidemia mundial [1–3]. Os motivos para tal coexistência parecem claros e, dentre eles, estão incluídos a imunossupressão [4], a estimulação antigênica, o processo de inflamação crônica, as altas taxas de infecções por vírus com potencial oncogênico [5] e tabagismo [6]. A diminuição da mortalidade de indivíduos infectados pelo HIV após a introdução de terapia antirretroviral altamente ativa (TARV) [7], resultou também no crescimento e envelhecimento da população infectada pelo vírus, causando assim um aumento de casos de cânceres associados à síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) [8], que constituem uma parte relevante da mortalidade atribuíveis à infecção pelo HIV [9].

Os cânceres associados ao HIV são divididos em cânceres definidores de AIDS (câncer definidor de AIDS) e cânceres relacionados ao HIV, mas não definidores da AIDS (câncer relacionado ao HIV) [2]. Embora a proporção de cânceres definidores de AIDS tenha diminuído após a introdução da TARV, a proporção de cânceres relacionados ao HIV está aumentando [1]. Ainda, a mortalidade a longo prazo devido a causas específicas do câncer é significativamente maior entre os pacientes portadores de HIV em comparação aos pacientes não portadores de HIV [3].

Vários estudos já avaliaram a epidemiologia de pacientes oncológicos criticamente enfermos, inclusive com relatos de boas taxas de sobrevida hospitalar [10–12]. Esses estudos mostraram que a mortalidade hospitalar era mais dependente da gravidade das disfunções orgânicas do que das próprias características do câncer. Alguns estudos analisando pacientes críticos

portadores de HIV, mas sem câncer, também relataram boas taxas de sobrevivência. Outro resultado similar encontrado nos estudos com pacientes oncológicos criticamente enfermos, foi a associação entre a gravidade das disfunções orgânicas com a mortalidade hospitalar [13–15]. No entanto, entre os pacientes criticamente enfermos infectados pelo HIV e sem câncer, o impacto do status imunoviológico do HIV, ou seja, da carga viral do HIV e da contagem de linfócitos T CD4 na mortalidade destes pacientes, ainda não é claro [13, 16, 17].

O impacto da infecção pelo HIV em populações específicas de pacientes críticos, ainda tem resultados divergentes. Por exemplo, a coexistência de infecção pelo HIV não tem sido associada a maior mortalidade a curto prazo em pacientes com lesão pulmonar aguda [18], vítimas de trauma [19] ou naqueles que adquiriram infecções relacionadas a assistência a saúde [20]. Por outro lado, em pacientes com sepse, o fato de ser portador de HIV tem sido associado a maior mortalidade a curto prazo [21]. Além disso, em pacientes portadores de HIV que são internados na UTI, há um aumento da mortalidade naqueles em que o motivo da internação é diretamente relacionado à AIDS (por exemplo, infecções oportunistas, toxicidades a drogas do esquema de TARV, etc.) quando comparados a aqueles que são internados por etiologias não ligadas diretamente ao HIV. [21]. No entanto, até onde se sabe, o impacto da infecção pelo HIV em pacientes oncológicos criticamente enfermos é desconhecido e, acreditamos que esse conhecimento é indispensável, uma vez que isso pode contribuir para a adequação das indicações de internação desta população na UTI, para o planejamento terapêutico e também, para o melhor aconselhamento destes pacientes e seus familiares.

2 Hipótese

Hipótese

Em pacientes com câncer admitidos de forma não planejada na UTI, a coexistência de HIV é fator independente para aumento da mortalidade hospitalar.

3 *Objetivos*

3.1 Objetivo primário

Comparar a mortalidade hospitalar de pacientes oncológicos portadores de HIV admitidos de forma não planejada na UTI, à de pacientes oncológicos não infectados com HIV após pareamento para fatores confundidores.

3.2 Objetivo secundário

Avaliar se o tipo de câncer relacionado ao HIV, o status imunoviológico dos pacientes e o uso de HAART estão associados ao aumento da mortalidade hospitalar entre os pacientes oncológicos portadores de HIV. Além disso, descrever os principais achados em relação à epidemiologia de pacientes oncológicos criticamente enfermos portadores de HIV e fatores potencialmente relacionados a mortalidade hospitalar e em um ano.

4 Materiais e Métodos

4.1 Tipo de estudo

Estudo retrospectivo observacional de coortes, com dados obtidos através de coleta de dados oriundos de banco de dados e prontuários individuais, realizado em dois centros localizados na cidade de São Paulo.

O projeto de pesquisa, nº **1943/14**, foi aprovado pelos membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente - A.C.Camargo Câncer Center na reunião de 10 de novembro de 2014, e no Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, como coparticipante, na reunião de 25 de janeiro de 2015.

4.2 Centros

Os dois centros em que o estudo foi realizado, foram a UTI adulto do A.C.Camargo Câncer Center e a UTI da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo FMUSP (DMIP-HCFMUSP). A UTI do A.C. Camargo Câncer Center, em seu total, é composta por 55 leitos e seu espaço físico é dividido em 5 ambientes: UTI 1 (13 leitos), UTI 2 (10 leitos), UTI 4 (12 leitos), UTI Hilda Jacob (10 leitos) e UTI Torre Brentani (10 leitos). O A.C. Camargo Câncer Center é um hospital terciário de ensino para atendimento exclusivo a pacientes com câncer e possui no total 499 leitos. A UTI do DMIP-HCFMUSP tem 7 leitos, dispostos

em um único ambiente dentro do Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. O Hospital das Clínicas da FMUSP é um hospital quaternário universitário, destinado primariamente a atividades de ensino, pesquisa e assistência com 2200 leitos para internação hospitalar.

4.3 Coleta de dados

Em ambos os centros, o período que foi considerado para a coleta de dados foi de janeiro de 2000 a janeiro de 2019. O período de coleta foi de maio de 2015 a janeiro de 2019. Todos os dados foram extraídos dos prontuários dos pacientes incluídos através de coleta retrospectiva. O estudo foi conduzido segundo as regras de estudos retrospectivos [32].

4.4 Pacientes

4.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos, acometidos por neoplasia hematológica ou sólida, que tiveram admissão de urgência não planejada (clínica ou cirúrgica) nas UTIs participantes. Foram consideradas admissões não planejadas, todas aquelas que ocorreram sem agendamento prévio, segundo os registros de admissão das UTIs; o prazo mínimo para agendamento prévio considerado foram as 24 horas que antecederam a admissão na UTI. Após inclusão, os pacientes foram divididos em portadores de HIV (casos) e não portadores de HIV (controles).

4.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos todos os pacientes admitidos na UTI exclusivamente para cuidados de fim de vida. Em pacientes com múltiplas admissões na UTI na mesma internação hospitalar, apenas a primeira foi incluída.

4.5 Variáveis coletadas

4.5.1 Admissão

- Dados demográficos: idade, gênero, centro de origem, se do setor privado ou do Sistema Único de Saúde (SUS);
- Dados relacionados à neoplasia: tumor sólido ou hematológico, local do sítio primário do tumor sólido e presença de metástase;
- Dados relacionados ao HIV (dos últimos três meses antes da internação): contagem de CD4 e carga viral;
- Dados relacionados à funcionalidade e performance prévios à internação na UTI: índice de comorbidade de Charlson [25], escore da *Eastern Cooperative Oncologic Group* (ECOG) [23];
- Dados relacionados à internação: internação clínica ou cirúrgica de urgência;
- Dados relacionados à severidade clínica e às disfunções orgânicas: escores SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) [24] e SAPS 3 (*Simplified Acute Physiology Score 3*) [22].

4.5.2 Durante a permanência na UTI

- Necessidade de suporte ventilatório: ventilação invasiva ou não invasiva > 24h;
- Uso de vasopressores: noradrenalina, vasopressina ou dobutamina, independentemente do tempo utilizado ou dose;
- Ocorrência de insuficiência renal aguda (IRA): definida como aumento de creatinina superior a 50% do valor basal ou anterior a internação na UTI;
- Necessidade de suporte dialítico durante a internação na UTI.

5.3. Após a alta da UTI:

- Tempo de permanência na UTI, tempo de permanência hospitalar, desfecho na UTI, desfecho hospitalar e sobrevida em um ano desde a internação hospitalar.

4.5.3 Controle de qualidade da coleta de dados

Todos os dados relacionados a datas foram duplamente checados nos prontuários de todos os pacientes (documentadas nas fichas de admissão e evolução da UTI, preenchida pelos médicos intensivistas, e confirmadas nos documentos do setor responsável pela internação hospitalar). Os dados relacionados a exames laboratoriais extraídos dos prontuários, foram confirmados nas ferramentas de visualização de resultados dos respectivos laboratórios de análises clínicas.

4.6 Desfechos

4.6.1 Desfecho primário

- mortalidade hospitalar.

4.6.2 Desfechos secundários

- mortalidade na UTI;
- sobrevida em 12 meses;
- tempo de estadia na UTI;
- uso de VM invasiva durante internação na UTI;
- uso de vasopressores durante internação na UTI;
- desenvolvimento de IRA;
- necessidade suporte dialítico.

4.7 Análise estatística

As variáveis contínuas, consideradas não paramétricas pela ausência de normalidade no teste estatístico de Kolmogorov-Sminov, foram descritas como mediana e intervalo interquartil (25%-75%) e comparadas com o teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram descritas como número absoluto e comparadas com o teste qui-quadrado ou com o teste exato de Fisher, conforme adequação. Algumas variáveis que originalmente eram contínuas,

foram divididas em categorias para facilitar a análise estatística, devido ao fato de poderem ser agrupadas.

Para avaliar a hipótese inicial, de que a infecção pelo HIV em pacientes oncológicos criticamente enfermos é fator independente de aumento da mortalidade hospitalar, este grupo de pacientes foi pareado na razão de 1:1, a pacientes oncológicos criticamente enfermos não portadores de HIV, através da elaboração de um escore de propensão (*Propensity Score Matching*).

O escore de propensão é um método definido como a probabilidade condicional de receber certo tratamento ou ter certa exposição (infecção pelo HIV, no presente estudo), possibilita a inclusão de quantos fatores confundidores forem necessários, e é suficiente para remover viés devido a todos os confundidores observados [28, 29]. As variáveis independentes (confundidores) para cálculo do escore de propensão foram escolhidas de acordo com o método de Brockhart [30]. Este método advoga a inclusão de confundidores associados à exposição (infecção pelo HIV) e ao desfecho (mortalidade hospitalar). Os pacientes portadores de HIV e os não portadores de HIV foram pareados de acordo com 13 variáveis: idade, sexo, SAPS 3, SOFA, motivo da admissão, tipo do tumor (sólido ou hematológico), sítio primário do tumor, ECOG, índice de comorbidade de Charlson, local de origem anterior a admissão na UTI, uso de vasopressores, uso de ventilação mecânica invasiva e ocorrência de lesão renal aguda. No presente estudo o escore de propensão foi calculado usando uma regressão logística binária, e os pacientes foram pareados com o escore de propensão mais próximo, definidos como uma distância do escore $\leq 0,05$ [30]. Depois que o escore de propensão foi concluído, a mortalidade hospitalar entre os pacientes portadores de HIV e os não portadores de HIV foi comparada

através de um teste Chi-quadrado. Importante salientar que o tempo de observação considerado para inclusão dos pacientes oncológicos portadores de HIV (2000 a 2019) também foi levado em consideração para o pareamento dos pacientes não portadores de HIV. Isto foi feito para que se pudesse evitar que alguma medida terapêutica ou mudança importante no cuidado dos pacientes desenvolvida neste, pudesse causar interferência momento da análise.

Para avaliar os fatores de risco relacionados a mortalidade hospitalar entre os pacientes oncológicos portadores de HIV criticamente enfermos, foi realizado um modelo de análise multivariada ajustada para idade, sexo, SOFA, carga viral do HIV e valor linfócitos CD4 no momento da admissão na UTI. O modelo foi ajustado apenas para estas variáveis devido ao tamanho da amostra e o pequeno número de eventos por variável, o que poderia levar a um modelo instável e superestimado na análise multivariada [30].

Para os pacientes que não possuíam valores de carga viral do HIV e de contagem de linfócitos CD4 no momento da admissão, estes dados foram imputados através do método de imputação múltipla, baseado em equação em cadeia [31]. Aproveitando as características conhecidas do paciente e levando em consideração a incerteza nas múltiplas estimativas de valores ausentes, a imputação múltipla preserva o tamanho da amostra e reduz o viés ao examinar a associação entre as variáveis [31]. Antes da imputação, o padrão de ausência de dados, de acordo com toda a coorte é mostrado na Figura 1.

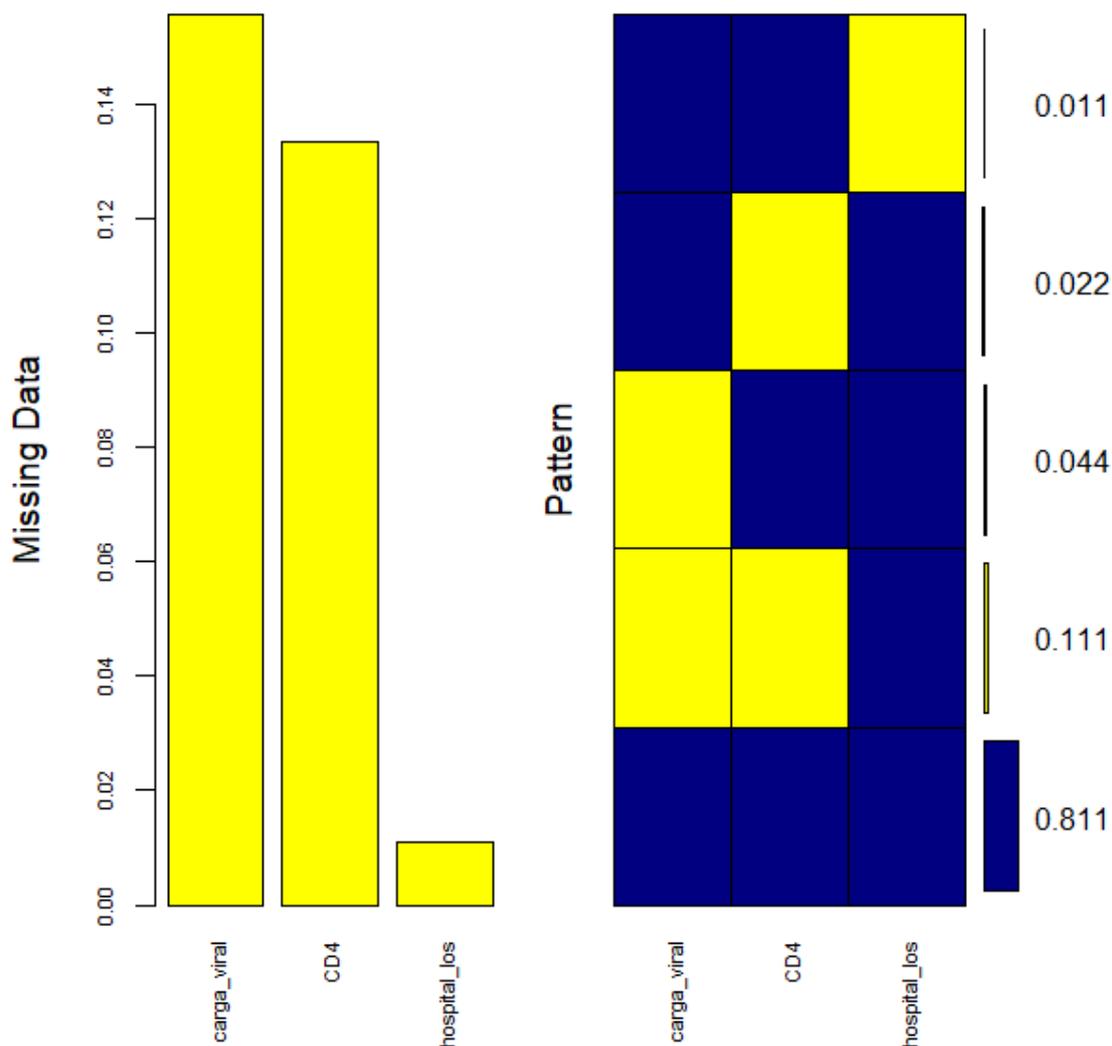


Figura 1 – Padrões de dados faltantes em toda a coorte

As seguintes variáveis foram consideradas no modelo de imputação múltipla: idade, sexo, índice de Charlson, SOFA na admissão, ECOG, SAPS III, neoplasia associada ou relacionada ao HIV, local de admissão, necessidade de vasopressor durante a admissão na UTI, necessidade de ventilação mecânica durante Admissão na UTI, insuficiência renal aguda na admissão na UTI, tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar, mortalidade na UTI e mortalidade hospitalar. A imputação múltipla foi realizada usando um modelo

normal com correspondência média preditiva para as variáveis contínuas e regressão logística para as variáveis categóricas, 50 iterações e 5 bancos de dados. Todos os modelos foram reproduzidos nas 5 bases de dados após imputação múltipla e os resultados foram agrupados de acordo com a regra de Rubin.

As análises estatísticas foram realizadas nos *softwares* SPSS (Versão 23.0 Amonk, NY: IBM Corp) e R v. 3.6.0 (R Core Team, 2016). Valores de $P \leq 0.05$ foram considerados estatisticamente significantes. Foram seguidas as recomendações da declaração STROBE, que orienta os relatos de estudos observacionais [32].

5 Resultados

Durante o período de setembro de 2009 a janeiro de 2019, foram admitidos 30104 e 2883 pacientes nas UTIs do AC Camargo Câncer Center e na UTI do DMIP, respectivamente. Dentre estas admissões, 16797 foram de pacientes com câncer internados em caráter de urgência, de forma não planejada. Dentre as admissões não planejadas de pacientes oncológicos, 90 eram infectados por HIV. Do grupo de 16707 não portadores de HIV, foram extraídos os 90 pacientes pareados para a análise (Figura 2).

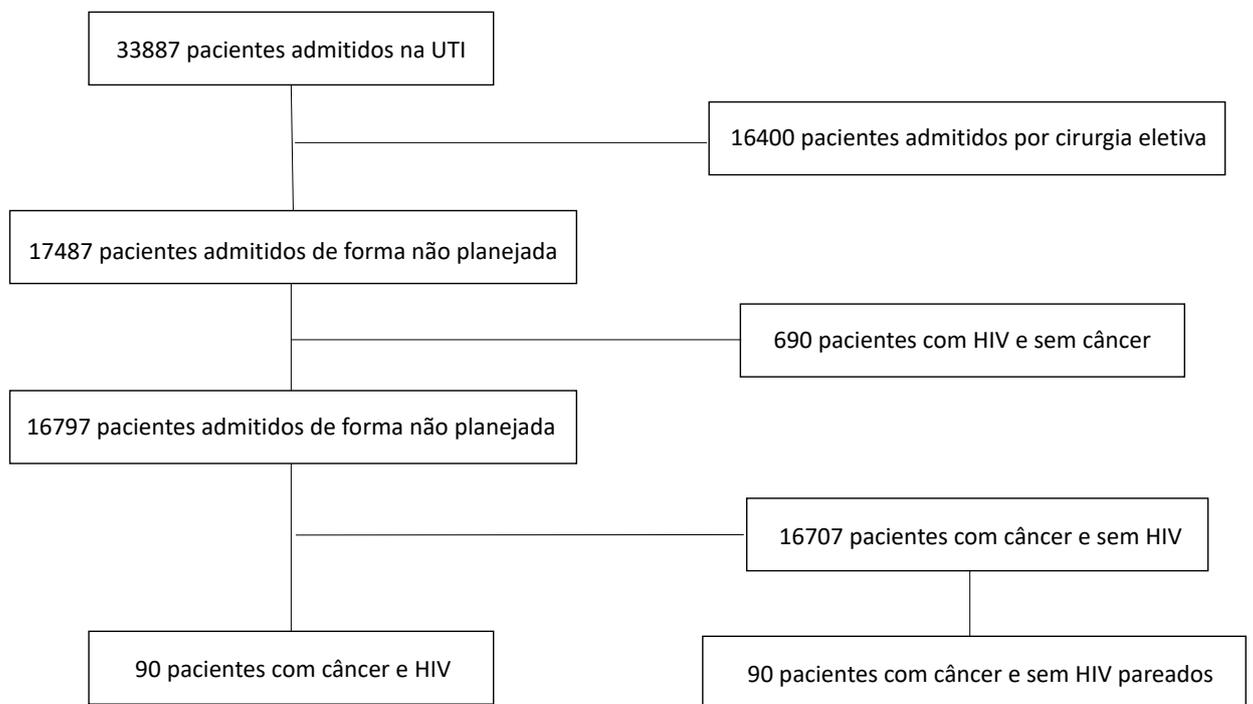


Figura 2 – Fluxograma do estudo

5.1 Características dos pacientes portadores de HIV admitidos na UTI

Os pacientes oncológicos portadores de HIV, em sua maioria eram do sexo masculino e com mediana de idade de 50 anos. A maioria dos pacientes apresentavam tumores relacionados ao HIV ou definidores de AIDS (61, 47 relacionados ao HIV e 14 definidores de AIDS), sendo que o tumor definidor de AIDS mais frequente foi o Linfoma não-Hodgkin. Os tumores sólidos foram mais frequentes que os tumores hematológicos, e o sítio primário mais comum foi cólon.

A maior parte das admissões se deu por complicação clínica ou por complicação cirúrgica de urgência. O local de origem mais frequente foram as enfermarias das instituições. As duas principais indicações para internação na UTI foram insuficiência respiratória aguda e sepse/choque séptico.

Todos os dados epidemiológicos em relação aos portadores de HIV estão expostos na Tabela 1.

5.2 Comparação entre pacientes portadores de HIV e não portadores de HIV antes do pareamento

Quando se comparou os dois grupos, observou-se que os pacientes portadores de HIV eram mais jovens, com maior proporção de indivíduos do sexo masculino, maior proporção de neoplasias hematológicas, além de diferentes proporções de distribuição de sítios primários de tumores sólidos (Tabela 1). Nota-se também, que os portadores de HIV foram admitidos em estado mais

grave e com disfunções orgânicas mais intensas. Estas conclusões foram obtidas devido a valores mais elevados nos escores SOFA e SAPS respectivamente, no momento da admissão na UTI. Durante a internação na UTI, observou-se também maior acúmulo de disfunções orgânicas nos portadores de HIV, com maior necessidade de ventilação mecânica, maior uso de vasopressores, e maior ocorrência de IRA.

A mortalidade não ajustada na UTI no grupo de pacientes oncológicos portadores de HIV foi maior que nos não portadores de HIV, sendo estas 52,2% e 20,4% respectivamente.

As características dos pacientes portadores de HIV e dos não portadores de HIV na admissão e durante a estadia na UTI estão expostas na Tabela 1.

Tabela 1. Características dos pacientes oncológicos criticamente enfermos infectados pelo HIV e não infectados pelo HIV no momento da admissão e durante a internação na UTI.

Variável	Portadores de HIV (n = 90)	Não portadores de HIV (n = 16707)	p
Idade (anos)	50 (38-58)	63 (53-72)	<0,01
Masculino	64 (71,1)	8788 (526)	<0,01
Tipo de câncer			
Sólido	51 (56,7)	14702 (88,0)	<0,01
Hematológico	39 (43,3)	2005 (12,0)	
Sítio primário do tumor sólido (n=14702)			<0,01
Cólon	11 (21,6)	1941 (11,6)	
Pulmão	12 (23,5)	1294 (7,7)	
Próstata	1 (2,0)	785 (4,7)	
Cavidade oral e faringe	4 (7,8)	1073 (6,4)	
Canal anal	3 (5,9)	59 (0,4)	
Esôfago	4 (7,8)	294 (1,8)	
Rins	4 (7,8)	353 (2,1)	
Colo uterino	3 (5,9)	267 (1,6)	
Outros	9 (17,6)	10642 (63,7)	
ECOG			
0-1	57 (63,3)	8,671 (51,9)	0,57
0-2	33 (36,7)	8036 (48,1)	

Tabela 1. Características dos pacientes oncológicos criticamente enfermos infectados pelo HIV e não infectados pelo HIV no momento da admissão e durante a internação na UTI. (continuação)

Variável	Portadores de HIV	Não portadores de HIV	p
Local de origem			0,92
Enfermaria	50 (55,6)	8,872 (53,1)	
Pronto Socorro	30 (33,3)	5279 (31,6)	
Centro Cirúrgico	10 (11,1)	2,556 (15,3)	
Motivo de internação na UTI			0,19
Sepse	23 (25,6)	4210 (25,2)	
Insuficiência Respiratória	24 (26,7)	3275 (19,6)	
Coma	12 (13,3)	1854 (11,1)	
Outros	31 (34,4)	7368 (44,1)	
SAPS 3	74 (63-89)	64 (55-75)	< 0,01
SOFA	4 (2-7)	2 (1-5)	< 0,01
Durante internação na UTI			
Uso de vasopressores	52 (57,8)	3308 (19,8)	< 0,01
Uso de ventilação mecânica	40 (44,4)	2122 (12,7)	< 0,01
Insuficiência renal	51 (56,7)	4227 (25,3)	< 0,01
Mortalidade na UTI	47 (52,2)	3 375 (20,2)	< 0,01

Legenda: HIV = vírus da imunodeficiência humana; UTI = unidade de terapia intensiva ECOG = *eastern cooperative oncology group performance status*; SAPS 3 = *simplified acute physiology score*; SOFA = *Sequential organ failure assessment score*. Mortalidade hospitalar não foi mostrada por não haver dados disponíveis de grande parte dos pacientes não infectados pelo HIV

5.3 Comparação de pacientes portadores de HIV e não portadores de HIV após pareamento

Dentre todos os 16707 pacientes não portadores de HIV, após o desenvolvimento do escore de propensão, foram extraídos 90 pacientes para o pareamento. Após o pareamento, os grupos se mostraram muito similares em relação as variáveis consideradas, demonstrando o sucesso do pareamento. Estas semelhanças podem ser observadas na predominância do sexo masculino, na mediana de idade de 48 anos, no fato da maioria dos pacientes com tumor sólido como sítio primário, além das duas principais causas de

internação na UTI terem sido insuficiência respiratória e sepse/choque séptico. Os valores nos escores SOFA e SAPS 3, e as disfunções orgânicas acumuladas foram também, bastante semelhantes aos pacientes portadores de HIV (Tabela 2).

Após o pareamento, não houve diferença na mortalidade hospitalar entre pacientes oncológicos portadores de HIV e os pacientes pareados não portadores de HIV (63,3% vs 64,4%, respectivamente; $P = 0.88$). Também não houve diferença entre os grupos, quanto a mortalidade na UTI (52,2% vs 45,6% respectivamente; $p = 0,46$) (Tabela 2).

Tabela 2. Mortalidade hospitalar e características dos pacientes oncológicos criticamente enfermos infectados pelo HIV e dos não infectados pelo HIV pareados no momento da admissão e durante permanência na UTI.

Variáveis	Portadores de HIV (n=90)	Não portadores de HIV pareados (n = 90)	p
Idade (anos)	50 (38-58)	48 (35-62)	0,55
Masculino	64 (71,1)	60 (66,7)	0,63
Tipo de câncer			
Sólido	51 (56,7)	54 (60,0)	0,76
Hematológico	39 (43,3)	36 (40,0)	
Sítio do tumor sólido			0,42
Cólon	11 (21,6)	9 (16,7)	
Pulmão	12 (23,5)	10 (18,4)	
Próstata	1 (2,0)	3 (5,6)	
Cavidade oral e faringe	4 (7,8)	4 (7,4)	
Canal anal	3 (5,9)	2 (3,7)	
Esôfago	4 (7,8)	2 (3,7)	
Rim	4 (7,8)	1 (1,9)	
Colo uterino	3 (5,9)	3 (5,6)	
Outros	9 (17,6)	20 (37,0)	
ECOG			
0-1	57 (63,3)	44 (48,9)	0,07
2-4	33 (36,7)	46 (51,1)	
Índice de comorbidade de Charlson*	4 (3-8)	5 (4 -8)	0,12

Tabela 2. Mortalidade hospitalar e características dos pacientes oncológicos criticamente enfermos infectados pelo HIV e dos não infectados pelo HIV pareados no momento da admissão e durante permanência na UTI. (continuação)

Variáveis	Portadores de HIV (n=90)	Não portadores de HIV pareados (n = 90)	p
Enfermaria	50 (55,6)	62 (68,9)	
Pronto socorro	30 (33,3)	22 (24,4)	
Centro cirúrgico	10 (11,1)	10 (6,7)	
Causa da admissão na UTI			
Sepse	23 (25,6)	20 (22,2)	0,96
Insuficiência Respiratória	24 (26,7)	28 (31,1)	
Coma	12 (13,3)	13 (14,4)	
Outras	31 (34,4)	29 (32,3)	
SOFA	4 (2-7)	4 (2-7)	0,96
SAPS	74 (63-89)	74 (61-89)	0,72
Durante estadia na UTI			
Uso de vasopressor	52 (57,8)	51 (56,7)	1
Uso de ventilação mecânica	40 (44,4)	35 (38,9)	0,55
Insuficiência renal	51 (56,7)	41 (45,6)	0,18
Mortalidade na UTI	47 (52,2)	41 (45,6)	0,46
Mortalidade hospitalar	58 (64,4)	59 (63,3)	0,88

Legenda: HIV = vírus da imunodeficiência humana.

Quanto a sobrevida em 1 ano, não houve diferença entre os pacientes oncológicos os portadores de HIV criticamente enfermos, e os não portadores de HIV pareados (27, 8% vs 18,9 %, respectivamente; p = 0,10) (Figura 2).

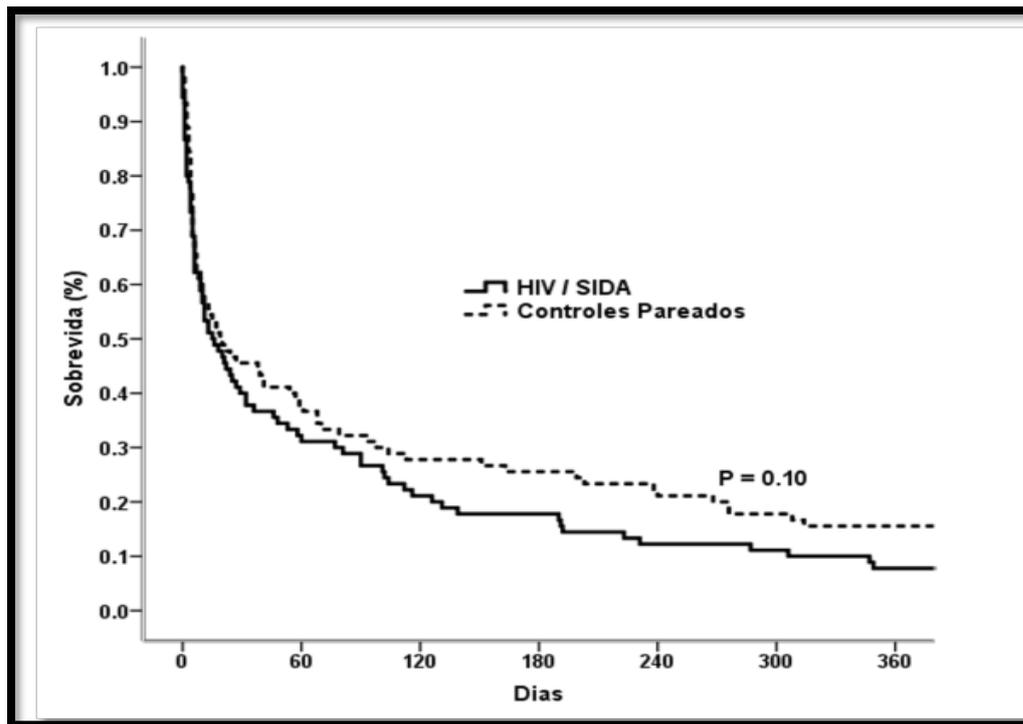


Figura 3. Curva de sobrevida dos pacientes oncológicos criticamente enfermos infectados pelo HIV (linha contínua) e dos não infectados pelo HIV pareados (linha pontilhada).

5.4 Características da infecção pelo HIV e mortalidade hospitalar

Alguns dos pacientes infectados pelo HIV, não possuíam valores recentes de contagem de linfócitos CD4 (13%) e de carga viral do HIV (16%), no momento da admissão na UTI. Esses dados faltantes foram imputados, conforme descrito anteriormente.

Após ajustes para fatores confundidores, os únicos fatores independentemente associados a maior mortalidade em pacientes oncológicos portadores de HIV criticamente enfermos foram ter tumor definidor de AIDS

[OR, 5,08 (IC-95%, 1,26-20,43)] e o escore SOFA [odds ratio, 1,57 (IC-95%, 1,26 – 1,95)] (Tabela 3). Já o status imunoviológico (contagem de Linfócitos T CD4 e Carga Viral do HIV) não foi fator de risco independentemente associado a mortalidade nos pacientes oncológicos portadores de HIV (Tabla 3). A contagem de linfócitos T CD4 não teve relação com mortalidade nem quando comparada em valores absolutos [OR, 0,99 (IC-95%, 0,99 -1,00)], nem quando categorizada para menor que 500 [OR, 2,66 (IC-95%, 0,75-9,41)], menor que 200 [OR, 2,10 (IC-95%, 0,67-6,54)] ou menor que 50 [OR 0,92 (IC-95%, 0,23-3,74)]; assim como a carga viral de HIV também não mostrou correlação com mortalidade, nem em valores absolutos [OR, 1,00 (IC-95%, 0,99 -1,01)], nem quando categorizada para detectável ou indetectável [OR, 1,62 (IC-95%, 0,50-5,24 (Tabela 3). Uso prévio de TARV no momento da admissão na UTI também não foi fator independentemente relacionado a mortalidade hospitalar [OR, 0,19 (IC-95%, 0,02 – 1,72)].

Tabela 3. Características relacionadas ao HIV dos sobreviventes e dos não sobreviventes dentre os pacientes oncológicos criticamente enfermos portadores de HIV.

Variáveis	Sobreviventes (n = 32)	Não sobreviventes (n = 58)	Odds ratio ajustado (IC-95%) *
Idade (anos)	48 (36-55)	50 (38-58)	1,02 (0,98 – 1,06)
Masculino	22 (68,8)	42 (72,4)	0,96 (0,32 – 2,86)
Índice de comorbidade de Charlson*	5 (4-8)	4 (2-8)	0,96 (0,80 – 1,15)
Câncer relacionado ao HIV			
Não	17 (39,5)	12 (25,5)	REF
Relacionado ao HIV	8 (18,6)	7 (14,9)	4,45 (0,80-24,72)
Definidor de AIDS	18 (41,9)	28 (59,6)	5,08 (1,26-20,43)
Tipo de câncer definidor de AIDS			
Não	19 (59,3)	25 (43,1)	REF
Sarcoma de Kaposi	3 (9,4)	9 (15,5)	3,10 (0,45-21,15)
Linfoma não Hodgkin	8 (25,0)	23 (39,7)	3,19 (0,85-11,98)
Colo de útero	2 (6,3)	1 (1,7)	3,46 (0,18-66,95)
Contagem absoluta de CD4			
CD4 (limite de 500)	273 (85-580)	174 (62-407)	0,99 (0,99 -1,00)
≥ 500	11 (25,6)	7 (14,9)	REF
< 500	32 (74,4)	40 (85,1)	2,66 (0,75-9,41)
CD4 (limite de 200)			
≥ 200	23 (53,5)	22 (46,8)	REF
< 200	20 (46,5)	25 (53,2)	2,10 (0,67-6,54)
CD4 (limite de 50)			
≥ 50	35 (81,4)	36 (76,6)	REF
< 50	8 (18,6)	11 (23,4)	0,92 (0,23-3,74)
Carga viral de HIV (copies/mL)			
Carga viral de HIV	0 (0-240000)	375 (0-264000)	1,00 (0,99 -1,01)
Indetectável	21 (65,6)	28 (48,3)	REF
Detectável	11 (34,4)	30 (51,7)	1,62 (0,50-5,24)
Uso prévio de HAART			
SOFA	31 (96,9)	48 (82,8)	0,19 (0,02 – 1,72)
	2 (1-3)	6 (3-9)	1,57 (1,26 – 1,95)

Legenda: HIV = vírus da imunodeficiência humana; UTI = unidade de terapia intensiva; SOFA = *sequential organ failure assessment*; HAART = *highly active antiretroviral therapy* (terapia antirretroviral de alta eficácia); contagem de CD4 é o número de linfócitos com a diferenciação em *cluster 4* por mm³; carga viral de HIV indetectável é definida como carga viral abaixo do nível de detecção (RNA HIV < 20 a 75 cópias/mL, dependendo da amostra); câncer definidor de AIDS = linfoma não-Hodgkin, sarcoma de Kaposi e câncer de colo uterino; câncer relacionado ao HIV mas não definidor de AIDS = câncer de pulmão, câncer de canal anal, linfoma de Hodgkin, carcinoma hepatocelular, câncer de vulva, câncer de pênis, oral, câncer de cavidade oral e faringe.

* Análise ajustada para idade, sexo e valor no escore de SOFA.

6 Discussão

Este estudo retrospectivo teve como objetivo primário, comparar a mortalidade de pacientes oncológicos criticamente enfermos portadores de HIV, a não portadores de HIV, e por conseguinte, verificar se a infecção pelo HIV, é fator independentemente associado a mortalidade hospitalar. Após todas as etapas do estudo finalizadas, podemos concluir que a mortalidade hospitalar nestes dos grupos, após pareamento, foi similar e que a infecção pelo HIV não é fator independentemente associado a este desfecho. Pode-se verificar também que, quando se comparou os sobreviventes com os não sobreviventes dentro do grupo de pacientes oncológicos criticamente enfermos portadores de HIV, o fato de possuir tumor definidor de AIDS e o escore SOFA na admissão na UTI, estão relacionados a maior mortalidade hospitalar. Além disso, fatores relacionados diretamente ao HIV no momento da admissão na UTI, como o status imunoviológico e uso prévio de TARV, não são independentemente associados a mortalidade hospitalar.

Até o presente estudo, o impacto da infecção pelo HIV em pacientes oncológicos criticamente enfermos era praticamente desconhecido, uma vez que os estudos nesta população específica são muito escassos. Como mencionado anteriormente, existem razões para se acreditar que a infecção pelo HIV pode impactar [3, 21, 33] ou não [18-20] na mortalidade dos pacientes oncológicos internados na UTI. Através dos dados obtidos neste estudo, foi mostrado que a infecção pelo HIV não foi fator independente para mortalidade destes pacientes. Além disso, foi mostrado também que o estado imunoviológico no momento da admissão na UTI e o uso de HAART não estavam associados a aumento da

mortalidade nos pacientes oncológicos portadores de HIV criticamente enfermos.

Na amostra de pacientes estudada, o grupo de pacientes portadores de HIV eram mais jovens e tinham uma maior proporção de homens, que no grupo de não portadores de HIV. Essa proporção seguiu o que é observado na população brasileira infectada pelo HIV, onde a proporção de homens e mulheres, segue a razão de 2,3:1 e apenas 12,4 % dos pacientes tem idade acima dos 60 anos de idade [34]. Também se notou que a proporção de tumores hematológicos foi mais alta nos pacientes oncológicos portadores de HIV, que nos não portadores de HIV. Essa maior frequência de tumores hematológico quando comparados a tumores sólidos em portadores de HIV já foi descrita previamente nos Estados Unidos [3], porém este dado em pacientes oncológicos criticamente enfermos é inédito. Outro achado importante é em relação à condição clínica dos pacientes oncológicos portadores de HIV no momento da admissão na UTI. Quando comparados aos não portadores de HIV, eles estavam em condições mais graves baseados nos escores de severidade e com maior número de disfunções orgânicas acumuladas. Até o presente momento, estes achados também são inéditos e, para explicá-los, formulou-se a hipótese de que as diferenças entre os tipos de câncer, os sítios primários dos tumores sólidos e as razões para admissão nos grupos foram as razões para tal diferença entre os grupos.

Através do desenvolvimento do escore de propensão, foi possível realizar o pareamento de 90 pacientes oncológicos não portadores de HIV com 90 pacientes oncológicos portadores de HIV. O pareamento considerou variáveis relacionadas com características demográficas, características dos tumores,

comorbidades, funcionalidade e status performance, severidade clínica, disfunções orgânicas acumuladas e uso de suportes às disfunções orgânicas para manutenção da vida. A mortalidade hospitalar foi alta, mas similar nos dois grupos (64,4% nos infectados pelo HIV e 63,3% nos não infectados pelo HIV). Este achado nos permite concluir que a infecção pelo HIV não é fator independente para mortalidade hospitalar em pacientes oncológicos criticamente enfermos e admitidos na UTI de forma não planejada. Este achado é inédito até o presente momento na literatura médica, e também, o principal resultado deste estudo. Acreditamos que tal achado seja de extrema relevância, pois pode ajudar na quebra de paradigma no tratamento de duas doenças crônicas de alta frequência na atualidade. Possivelmente, por se tratar de duas doenças estigmatizadas na comunidade médica por sua alta letalidade histórica, principalmente em ambiente de cuidados intensivos, muitos profissionais tendem a negar tanto a admissão, quanto o cuidado pleno destes pacientes na UTI. Neste contexto, os achados deste estudo podem contribuir na tomada de decisão quanto a indicação precisa de admissão na UTI de pacientes oncológicos infectados pelo HIV. Ademais, os resultados também podem ajudar os profissionais de saúde no tocante ao aconselhamento e amparo destes pacientes e de seus familiares. Além disso, está de acordo com estudos prévios que já haviam mostrado que, em pacientes oncológicos criticamente enfermos, os fatores relacionados a mortalidade a curto prazo são as disfunções orgânicas acumuladas e o grau de severidade clínica no momento da admissão na UTI, e não as características do câncer primário [10, 35-37].

No grupo de pacientes oncológicos portadores de HIV, o presente estudo demonstrou que a severidade clínica na admissão na UTI e a presença

de tumor definidor de AIDS estão associados a maior mortalidade hospitalar, mas não o estado imunoviológico do HIV e nem o uso prévio de TARV. Muitos estudos prévios já haviam mostrado que o grau de severidade clínica e as disfunções orgânicas acumuladas no momento da admissão na UTI é que estão relacionadas a mortalidade hospitalar em pacientes com câncer criticamente enfermos [10, 11, 35-38], e não o as características do câncer primário [10, 35-37]. O mesmo acontece com pacientes portadores de HIV em estado crítico, onde as disfunções orgânicas acumuladas e a severidade clínica no momento da admissão são importante fatores relacionados a mortalidade [13-15]. Entretanto, em pacientes portadores de HIV admitidos na UTI, estudos previamente publicados já haviam demonstrado que há associação entre o estado imunoviológico do HIV e o uso prévio de HAART com mortalidade [13,16,17], o que diverge de nossos achados. As razões para estas divergências são desconhecidas. Para explicar a associação de mortalidade hospitalar com tumor definidor de AIDS, existem duas hipóteses. A primeira delas, que Linfoma não-Hodgkin e Sarcoma de Kaposi, tumores definidores de AIDS os quais foram os mais frequentes em nossa amostra, estão fortemente relacionados a imunossupressão severa [1], o que condicionaria estes pacientes a maior suscetibilidade a enfermidades graves. A segunda pode-se justificar pelo fato de que, em nossa amostra, o Linfoma não-Hodgkin (um tumor hematológico) foi o tumor definidor de AIDS predominante, considerando-se a descrição prévia de que os tumores hematológicos têm maior mortalidade que os tumores sólidos, em pacientes oncológicos criticamente enfermos [2].

O presente estudo tem algumas limitações e estas devem ser mencionadas. A primeira delas, foi o longo período de observação

(aproximadamente 19 anos). Durante este período, diversas práticas clínicas mudaram, assim como os recursos assistenciais disponíveis. Entretanto, quando o pareamento entre os pacientes portadores de HIV e os não portadores de HIV foi realizado, o mesmo período de tempo foi considerado. Além disso, a principal mudança assistencial, considerada como fator que mudou a história natural da doença na assistência aos portadores de HIV, foi o advento da TARV em 1996 [40]. Este evento se deu antes do período de inclusão do nosso estudo. A segunda limitação significativa foi em relação aos dados faltantes, que não estavam disponíveis para coleta. Havia dados faltantes quanto a carga viral do HIV (16%) e contagem de linfócitos CD4 (13%). Para adequação da análise, os dados foram imputados através de método de imputação múltipla, descrito anteriormente. Os resultados obtidos com ou sem a imputação dos dados foram similares. A terceira limitação é se tratar de um estudo retrospectivo. Este fato pode levar a classificação incorreta de algumas variáveis e a se desconsiderar alguns fatores de risco. Contudo, o desfecho primário (mortalidade hospitalar) e a maioria dos fatores de risco descritos são objetivos, o que diminui o risco de classificação inadequada. Evidentemente, estudo prospectivos se fazem necessários para confirmar ou refutar os resultados observados neste estudo.

Para concluir, observou-se que os pacientes oncológicos portadores de HIV eram mais jovens, em sua maioria homens, tinham proporções diferentes de sítios primários dos tumores, maior proporção de tumores hematológicos, quando comparados aos pacientes oncológicos não portadores de HIV. Além disso, os portadores de HIV tinham mais disfunções orgânicas acumuladas no momento da admissão na UTI, e necessitaram de mais suportes às disfunções orgânicas durante a estadia na UTI, em relação aos não portadores. Porém, o

HIV não foi fator independentemente relacionado com a mortalidade hospitalar, quando se comparou os pacientes oncológicos portadores de HIV com os não portadores, após pareamento pelo escore de propensão. Dentre o grupo de pacientes oncológicos portadores de HIV criticamente enfermos, a presença de tumor definidor de AIDS e a severidade clínica das disfunções orgânicas se relacionaram com a mortalidade hospitalar, ao passo que o estado imunoviológico do HIV e uso prévio de TARV, não. Os resultados descritos neste estudo podem ser úteis no que diz respeito a tomada de decisão sobre indicação de internação na UTI de pacientes oncológicos portadores de HIV, na definição de seu plano terapêutico, além da adequação do aconselhamento destes pacientes e de seus familiares no tocante a prognóstico e alinhamento de perspectivas relacionadas a desfechos.

7 Referências

1. Shiels MS, Islam JY, Rosenberg PS, et al (2018) Projected Cancer Incidence Rates and Burden of Incident Cancer Cases in HIV-Infected Adults in the United States Through 2030. *Ann Intern Med* 168:866–873. <https://doi.org/10.7326/M17-2499>
2. Yarchoan R, Uldrick TS (2018) HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med* 378:1029–1041. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615896>
3. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA (2015) Elevated Cancer-Specific Mortality Among HIV-Infected Patients in the United States. *J Clin Oncol* 33:2376–83. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.5967>
4. Guiguet M, Boué F, Cadranel J, et al (2009) Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 10:1152–1159. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70282-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70282-7)
5. De Martel C, Shiels MS, Franceschi S, et al (2015) Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States. *AIDS* 29:2173–2181. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000808>
6. Engels EA, Brock M V., Chen J, et al (2006) Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol* 24:1383–1388. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.4413>
7. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al (1998) Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 338:853–860. <https://doi.org/10.1056/NEJM199803263381301>

8. Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, et al (2015) Excess cancers among HIV-infected people in the United States. *J Natl Cancer Inst* 107:.. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju503>
9. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al (2011) Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 103:753–762. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr076>
10. Soares M, Caruso P, Silva E, et al (2010) Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 38:9–15. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c0349e>
11. Azoulay E, Mokart D, Pène F, et al (2013) Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol* 31:2810–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.2365>
12. Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, et al (1999) Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1957–1961. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.6.9812055>
13. Morquin D, Le Moing V, Mura T, et al (2012) Short- and long-term outcomes of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit: Impact of antiretroviral therapy and immunovirological status. *Ann Intensive Care* 2:1–15. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-25>
14. Croda J, Croda MG, Neves A, De Sousa dos Santos S (2009) Benefit of antiretroviral therapy on survival of human immunodeficiency virus-infected patients admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med* 37:1605–11. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819da8c7>

15. Dickson SJ, Batson S, Copas AJ, et al (2007) Survival of HIV-infected patients in the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Thorax* 62:964–8. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.072256>
16. Chiang HH, Hung CC, Lee CM, et al (2011) Admissions to intensive care unit of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: Etiology and prognostic factors. *Crit Care* 15:. <https://doi.org/10.1186/cc10419>
17. Adlakha A, Pavlou M, Walker DA, et al (2011) Survival of HIV-infected patients admitted to the intensive care unit in the era of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 22:498–504. <https://doi.org/10.1258/ijsa.2011.010496>
18. Mendez-Tellez PA, Damluji A, Ammerman D, et al (2010) Human immunodeficiency virus infection and hospital mortality in acute lung injury patients. *Crit Care Med* 38:1530–5. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181e2a44b>
19. Morrison CA, Wyatt MM, Carrick MM (2010) Effects of human immunodeficiency virus status on trauma outcomes: a review of the national trauma database. *Surg Infect (Larchmt)* 11:41–7. <https://doi.org/10.1089/sur.2008.050>
20. Castro-Lima VAC de, Borges IC, Joelsons D, et al (2019) Impact of human immunodeficiency virus infection on mortality of patients who acquired healthcare associated-infection in critical care unit. *Medicine (Baltimore)* 98:e15801. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000015801>
21. Mrus JM, Braun L, Yi MS, et al (2005) Impact of HIV/AIDS on care and outcomes of severe sepsis. *Crit Care* 9:R623-30. <https://doi.org/10.1186/cc3811>
22. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, et al (2005) SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2:

Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med* 31:1345–1355. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2763-5>

23. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al (1982) Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649–656

24. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707–10

25. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 40:373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)

26. U.S. Department of Health and Human Services (2014) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/458/plasma-hiv-1-rna--viral-load--and-cd4-count-monitoring>. Accessed 21 Aug 2019

27. Vieira JM, Castro I, Curvello-Neto A, et al (2007) Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med* 35:184–91. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000249828.81705.65>

28. Rosenbaum PR, Rubin DB (1983) The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 70:41–55. <https://doi.org/10.1093/biomet/70.1.41>

29. D'Agostino; R B (1998) Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 17:2265–2281

-
30. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, et al (2006) Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol* 163:1149–1156. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj149>
 31. White IR, Royston P, Wood AM (2011) Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med* 30:377–399. <https://doi.org/10.1002/sim.4067>
 32. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al (2008) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 61:344–9. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
 33. Esper AM, Martin GS (2011) The impact of comorbid [corrected] conditions on critical illness. *Crit Care Med* 39:2728–35. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318236f27e>
 34. (2019) Boletim Epidemiológico de HIV/Aids 2019. Brasília
 35. Soares M, Darmon M, Salluh JIF, et al (2007) Prognosis of lung cancer patients with life-threatening complications. *Chest* 131:840–846. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2244>
 36. Azoulay E, Moreau D, Alberti C, et al (2000) Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med* 26:1817–1823. <https://doi.org/10.1007/s001340051350>
 37. Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, et al (1999) Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1957–61. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.6.9812055>

38. Soares M, Toffart A-C, Timsit J-F, et al (2014) Intensive care in patients with lung cancer: a multinational study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 25:1829–35. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu234>
39. Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, et al (2016) ICU admission, discharge, and triage guidelines: A framework to enhance clinical operations, development of institutional policies, and further research. *Crit Care Med* 44:1553–1602. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001856>
40. Vella S, Schwartländer B, Sow SP, et al (2012) The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS* 26:1231–1241