



A.C. Camargo Cancer Center
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

IMPACTO DA INTERNAÇÃO EM UTI NA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES ONCOLÓGICOS RECÉM-DIAGNOSTICADOS

ANA PAULA AGNOLON PRAÇA

Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente para obtenção
do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Pedro Caruso

Coorientador: Dr. Antônio Paulo Nassar Jr.

**São Paulo
2024**

Praça, Ana Paula Agnolon.

Impacto da internação em UTI na sobrevida de pacientes oncológicos recém diagnosticados . / Ana Paula Agnolon Praça. São Paulo, 2024.

88f.

Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Pedro Caruso.

1. Cancer, 2. Unidade de Terapia Intensiva, 3. Sobrevida

CDU 616

ANA PAULA AGNOLON PRAÇA

**IMPACTO DA INTERNAÇÃO EM UTI NA SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES
ONCOLÓGICOS RECÉM-DIAGNOSTICADOS**

Aprovado em 19/06/2024

Banca Examinadora:

Orientador: Dr. Pedro Caruso

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dra. Maria Paula Curado

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dra. Érika Maria Monteiro Santos

Instituição: Beneficência Portuguesa de São Paulo

Membro da Banca: Dra. Roberta Muriel Longo Roepke

Instituição: Hospital das Clínicas de São Paulo

Membro da Banca: Dr. Fabrício Torres Carvalho

Instituição: Hospital Israelita Albert Einstein

SUPORTE À PESQUISA POR AGÊNCIA DE FOMENTO

Este trabalho recebeu apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), através de auxílio à pesquisa PPG – 920 – 2019, conforme **Anexo 2**.

“Toda grande caminhada começa com um simples passo.”
Buda.

Dedico este trabalho à minha família,
meus pilares de força, compreensão, amor e resiliência.
Sem vocês a vida seria muito chata.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Dr. Pedro Caruso, exemplo de competência, carisma e paciência.

Sem dúvida, uma fonte de motivação e incentivo para a concretização desse estudo;

Ao Dr. Antônio Paulo Nassar Junior, meu coorientador, agradeço a assertividade e didática nos momentos de maior dúvida;

Agradeço ao Dr. Alexandre de Melo Kawasaki e ao Dr. Helano de Freitas Carioca, que acompanharam o desenvolvimento da tese, e cujas considerações ao longo dos anos foram essenciais para o resultado;

À Barbara Beltrame, estatística do A.C.Camargo Cancer Center, obrigada pelo auxílio na condução e compreensão das análises estatísticas;

Aos dedicados professores, coordenadores e toda equipe da área de Ensino e Pesquisa do A.C.Camargo Cancer Center, minha gratidão pelos ensinamentos e suporte;

Por fim, agradeço à Dona Carmem Prudente (in memoriam) e ao Dr. Antônio Prudente (in memoriam), por terem dado o primeiro passo para realizar o sonho de criar um hospital especializado em oncologia na cidade de São Paulo. Hoje, o A.C.Camargo é um Cancer Center, referência em tratamento, ensino e pesquisa em oncologia, e este e outros estudos só foram possíveis porque Dona Carmen e o Dr. Antônio Prudente deram o primeiro passo.

RESUMO

PRAÇA, A.P.A. **Impacto da internação em UTI na sobrevida de pacientes oncológicos recém-diagnosticados.** [Tese]; São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

INTRODUÇÃO: Uma parte pacientes com câncer recém-diagnosticado apresentam complicações graves que levam a internações não planejadas em unidade de terapia intensiva (UTI). Entretanto, o impacto dessa passagem precoce e não planejada na UTI na sobrevida a longo prazo dos pacientes é desconhecido; tampouco sabemos a incidência e os fatores de risco para a uma admissão precoce não planejada na UTI após o diagnóstico de câncer. Esses conhecimentos são cruciais para planejar o acompanhamento do paciente e aconselhar pacientes e familiares. **OBJETIVOS:** comparar a sobrevida, em dezoito meses do diagnóstico, entre pacientes com câncer recém-diagnosticado que receberam alta para casa após uma complicação grave precoce com admissão não planejada na UTI e aqueles que não tiveram complicações com necessidade de UTI. Também avaliamos a incidência e os fatores de risco para internação não planejada na UTI em pacientes com câncer recém-diagnosticado que desenvolvem doença crítica precoce. **MÉTODOS:** estudo prospectivo de coorte, realizado no A.C.Camargo Cancer Center (São Paulo – Brasil), entre setembro de 2019 e dezembro de 2022. Foram incluídos pacientes ≥ 18 anos, diagnosticados com uma das 20 neoplasias mais frequentes, podendo ser: hematológicas (leucemia aguda e crônica, linfomas de Hodgkin e não Hodgkin e mieloma múltiplo) ou sólidas (cabeça e pescoço, esôfago, estômago, duodeno, cólon, reto, fígado, pâncreas, pulmão, melanoma, mama, colo uterino, ovário, rim, próstata, bexiga e cérebro). Foram excluídos pacientes que recusaram tratamento específico para

câncer, que optaram por não tratar no A.C.Camargo Cancer Center, que decidiram pela não admissão na UTI, ou cujo tratamento específico para câncer foi considerado desproporcional. O comitê de ética local aprovou o estudo e dispensou a necessidade de consentimento informado (CAAE: 16452019.6.0000.5432). **RESULTADOS:** Dos 3348 pacientes incluídos no estudo, 312 (9,3%) tiveram internação não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer. Leucemias agudas (59%), tumor cerebral (39%), mieloma múltiplo (25%), linfoma não-Hodgkin (21%) e câncer de pulmão (19%) foram os mais incidentes. Neoplasias hematológicas, idade, provenientes do Sistema Público de Saúde (vs. sistema privado), com pior funcionalidade e mais comorbidades foram associados à maior chance de admissão precoce não planejada na UTI. Aos dezoito meses do diagnóstico de câncer, a admissão não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico foi associada à menor sobrevida, tanto no modelo não ajustado [Hazard Ratio = 4,02 (IC95% 2,88 – 5,62); $p < 0,01$] quanto no modelo ajustado para idade, sexo, índice de comorbidade de Charlson, Performance Status – ECOG, fonte pagadora, tipo de tumor e resposta ao tratamento oncológico [Hazard Ratio = 1,83 (IC95% 1,28 – 2,61); $p < 0,01$]. **CONCLUSÃO:** Apesar da maioria dos pacientes com diagnóstico recente de câncer e admissão precoce não planejada na UTI se recuperarem da doença crítica e receberem alta para casa, a sobrevida aos 18 meses do diagnóstico foi menor que a dos pacientes que não tiveram tal intercorrência.

PALAVRAS-CHAVE: 1.Câncer, 2.Neoplasia Maligna, 3.UTI, 4.sobrevida.

ABSTRACT

PRAÇA, A.P.A. **Impact of early unplanned ICU admission on survival of newly diagnosed cancer patients.** [Tesis]; São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2024.

INTRODUCTION: newly diagnosed cancer patients may develop an early critical illness that requires unplanned admission to the intensive care unit (ICU). However, the incidence and risk factors for an early unplanned ICU admission after a newly diagnosed cancer have been scarcely explored, and the impact of an early unplanned ICU admission on long-term survival of patients discharged to home is unknown. These knowledges are crucial to plan the healthcare system, hospital facilities, counsel patients and relatives, and plan the patient's follow-up. **PURPOSE:** to compare long-term survival between newly diagnosed cancer patients discharged to home after an early unplanned ICU admission and patients with newly diagnosed cancer. We also evaluated the incidence and risk-factors of an early unplanned ICU admission in patients with newly diagnosed cancer. **METHODS:** Observational study with prospectively collected data from September 2019 to December 2022 in a Cancer Center (A.C.Camargo Cancer Center) in São Paulo-Brazil. We included patients (≥ 18 years-old) diagnosed with hematologic malignancies (acute and chronic leukemias, Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas, and multiple myeloma) or solid tumors (head and neck, esophagus, stomach and duodenum, colon and rectus, liver, pancreas, lung, melanoma, breast, uterine cervix, ovary, kidney, prostate, bladder, and brain). We excluded patients that refused cancer specific treatment, which opted not to treat in the A.C.Camargo Cancer Center, with decisions to forgo ICU admission, or that any specific cancer treatment was considered futile. The local ethics committee approved the study and waived the need for informed consent

(CAAE: 16452019.6.0000.5432). **RESULTS:** Among 3,348 patients included in the study, 312 (9,3%) required unplanned ICU admission into first six months from diagnosis. Acute leukemias (59%), brain cancer (39%), multiple myeloma (25%), non-Hodgkin's lymphoma (21%) and lung cancer (19%) were the neoplasms with higher incidence to ICU. Patients with hematological malignancies, older, deprivation, worse functionality, and more comorbidities, were associated with a greater chance of unplanned admission to the ICU, in the first six months of cancer diagnosis. In the long-term, early unplanned ICU admission was associated with decreased 18-month survival both in the unadjusted [hazard ratio = 4.02 (95%CI 2.88 – 5.62); $p < 0.01$] and adjusted [hazard ratio = 1.83 (95%CI 1.28 – 2.61); $p < 0.01$] models. **CONCLUSION:** Despite most patients with a recent diagnosis of cancer and unplanned early admission to the ICU recovered from critical illness and were discharged home, the long-term survival rate was lower than patients who did not have such an event. **KEY WORDS: 1. Neoplasms, 2. Cancer, 3. ICU, 4. Survival.**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Gráfico acíclico direcionado (DAG) com reconhecimento das variáveis confundidoras do fator exposição (internação não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer) no desfecho (sobrevida a longo prazo).....	12
Figura 2	Abordagem utilizada para evitar o viés do tempo imortal na análise do objetivo principal do estudo.....	13
Figura 3	Fluxograma do estudo.....	16
Figura 4	Número de pacientes admitidos de maneira não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer.....	19
Figura 5	Incidência acumulada de admissões não planejadas na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer.....	20
Figura 6	Incidência de admissão não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico, conforme sítio tumor primário ou tipo de neoplasia hematológica.....	21
Figura 7	Gráfico de sobrevida com regressão Cox.....	28
Figura 8	Gráfico de Sobrevida Kaplan-Meier.....	29
Figura 9	Regressão logística binária com os fatores associados a chance de admissão não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características da amostra de estudo e comparação entre pacientes com e sem admissão não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer.....	18
Tabela 2	Características dos pacientes com internação não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer, com comparação entre os pacientes vivos na alta hospitalar e os pacientes que faleceram no hospital.....	23
Tabela 3	Características dos pacientes que iniciaram acompanhamento aos seis meses do diagnóstico de câncer após sobreviverem à internação hospitalar com admissão não planejada na UTI, seguida da comparação entre os sobreviventes e não sobreviventes aos 18 meses do diagnóstico de câncer.....	27
Tabela 4	Características dos grupos pareados e não pareados pelo modelo estatístico <i>Propensity Score</i> , que iniciaram acompanhamento de sobrevivência aos seis meses do diagnóstico de câncer.....	30

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	Comitê Americano sobre Câncer (do inglês <i>American Joint Comitee on Cancer</i>)
CAM-ICU	Método de Avaliação de Confusão para Unidade de Terapia Intensiva (do inglês, <i>Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit</i>)
CID-O	Classificação Internacional de Doenças para Oncologia
DVA	Droga vaso ativa
ECOG	Avaliação da funcionalidade basal através da escala desenvolvida pelo grupo oriental de cooperação em oncologia (do inglês, <i>Performance status - Eastern cooperative oncology group</i>)
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (do inglês, <i>International Federationl of Gynecology and Obstetrics</i>)
HR	Razão de Prejuízo (do inglês, <i>Hazard Ratio</i>)
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (do inglês, <i>International Agency for Research on Cancer</i>)
IC	Intervalo de confiança
ICU	Unidade de Terapia Intensiva (do inglês, <i>Intensive Care Unit</i>)
IMWG	Grupo de Trabalho Internacional sobre Mieloma (do inglês, <i>International Myeloma Work Group</i>)
IRA	Injúria Renal aguda
IRpA	Insuficiência respiratória aguda
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Razão de Chances (do inglês, <i>Odds ratio</i>)

PS	Pronto socorro
RECIST	Critério de Avaliação da resposta em Tumores Sólidos (do inglês, <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>)
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
SAPS 3	Escore de Gravidade Clínica aguda simplificada (do inglês, <i>Simplifies acute physiology Score 3</i>)
SOFA	Avaliação sequencial de falência orgânica (do inglês, <i>Sequential organ failure assessment</i>)
SUS	Sistema único de saúde
RRT	Terapia Renal Substitutiva (do inglês, <i>Renal Replacement Therapy</i>)
UTI	Unidade de terapia intensiva
VNI	Ventilação não invasiva
VM	Ventilação mecânica
WHO	Organização Mundial da Saúde (do inglês, <i>World Health Organization</i>)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	01
2	OBJETIVOS.....	04
2.1	Objetivo primário.....	04
2.2	Objetivo secundário.....	04
3	METODOLOGIA.....	05
3.1	Amostra.....	05
3.2	Critérios de inclusão.....	06
3.3	Critérios de exclusão.....	06
3.4	Protocolo.....	06
3.5	Variáveis coletadas.....	07
3.5.1	Definição das variáveis.....	08
3.6	Análise estatística.....	10
4	RESULTADOS.....	15
4.1	Análise descritiva.....	17
4.1.1	Caracterização da amostra.....	17
4.1.2	Perfil Oncológico.....	19
4.2	Incidência de admissão não planejada na UTI por sítio de tumor sólido ou tipo de neoplasia hematológica.....	21
4.3	Características das admissões não planejadas na UTI.....	22

4.4	Sobrevida aos 18 meses.....	26
4.5	Impacto da internação não planejada em UTI na sobrevida aos 18 meses.....	28
4.6	Análise de sensibilidade.....	29
4.7	Fatores de risco para admissão não planejada na UTI.....	31
5	DISCUSSÃO.....	33
6	CONCLUSÃO.....	37
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

ANEXOS

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 – Declaração de suporte à pesquisa por agência de fomento

Anexo 3 – Carta de submissão do artigo à periódico

Anexo 4 – Índice de Comorbidades de Charlson

Anexo 5 – Escala Performance Status – ECOG

Anexo 6 – Simplified Acute Physiology Score - SAPS 3

Anexo 7 - Sequential Organ Failure Assessment – SOFA

Anexo 8 – Confusion Assessment Method in the ICU (CAM – ICU) e escala para avaliação de sedação RASS (utilizada para avaliar a possibilidade de aplicação do método CAM ICU no paciente grave.

APÊNDICES

Apêndice 1 Modelo coleta de dados – Todos os pacientes.

Apêndice 2 Modelo coleta de dados – admissão na UTI.

Apêndice 3 Modelo coleta de dados – durante a internação na UTI.

Apêndice 4 Modelo coleta de dados – desfecho aos seis e dezoito meses do diagnóstico.

Apêndice 5 Adaptação para o estudo da Classificação TNM e FIGO para estadiamento de câncer de ovário.

Apêndice 6 Adaptação para o estudo da Classificação TNM e FIGO para estadiamento de câncer de colo uterino.

Apêndice 7 Adaptação para o estudo da classificação da Organização Mundial da Saúde para tumores do sistema nervoso central.

Apêndice 8 Adaptação para o estudo da classificação para resposta ao tratamento oncológico de tumores sólidos .

Apêndice 9 Adaptação para o nosso estudo da classificação da resposta ao tratamento oncológico de linfomas.

Apêndice 10 Adaptação para o nosso estudo da classificação da resposta ao tratamento oncológico de Mieloma Múltiplo.

Apêndice 11 Adaptação para o nosso estudo da classificação da resposta ao tratamento oncológico de Leucemia Mielóide Aguda

Apêndice 12 Adaptação para o nosso estudo da classificação da resposta ao tratamento oncológico de Leucemia Linfoblástica Aguda

Apêndice 13 Adaptação para o nosso estudo da classificação da resposta ao tratamento oncológico de Leucemia Mielóide Crônica.

Apêndice 14 Adaptação para o nosso estudo da classificação da resposta ao tratamento oncológico de Leucemia Linfóide Crônica.

Apêndice 15 Resultados dos resíduos de *Schoenfeld*

Apêndice 16 Gráficos dos resíduos de *Schoenfeld*

Apêndice 17 Equilíbrio (diferença média absoluta) das variáveis antes e após pareamento por Propensity Score.

1 INTRODUÇÃO

A porcentagem de leitos em unidades de terapia intensiva (UTI) ocupados por pacientes oncológicos vem aumentando e, atualmente, está ao redor de 30% (ZAMPIERI et al. 2021). Um a cada quinze pacientes diagnosticados com câncer necessita de suporte intensivo em algum momento da trajetória da doença (BOS et al. 2015), seja por toxicidades graves decorrentes do tratamento (BLEDSOE et al. 2017; LEWIS et al. 2011; MICHALSKI et al. 2010; PAVLIDAKEY e MACLENNAN 2009), complicações relacionadas à doença oncológica (PI et al. 2016) ou para monitorização pós-operatória (BOS et al. 2013; MAYR et al. 2006; SHRIME et al. 2016). Sabemos que uma parte destes leitos é ocupada por pacientes com diagnóstico recente de câncer que desenvolveram uma complicação precoce com necessidade de suporte intensivo, entretanto poucos estudos avaliaram a incidência de pacientes com câncer recém-diagnosticado admitidos em UTI.

De maneira geral, cerca de 5 a 22% dos pacientes diagnosticados com câncer necessita de internação na UTI (BOS et al. 2012, 2015; FERREYRO et al. 2021; HAWARI et al. 2016; PUXTY et al. 2015). Estudos apontam que o número de pacientes diagnosticados com tumores sólidos nas UTIs vem aumentando (VIGNERON et al. 2021). Cerca de 4% dos pacientes diagnosticados com tumores sólidos necessitam de suporte intensivo nos primeiros três meses do diagnóstico, e 5% ao longo dos primeiros dois anos, tendo os idosos maior chance de internação na UTI (PUXTY et al. 2015). Além disso, pacientes com tumores gastrointestinais, ou aqueles localizados na região da cabeça e pescoço, esôfago ou pulmão são mais frequentemente admitidos nos primeiros dois anos, com taxas de admissão variando entre 12% e 17% (BARTH et al. 2018; PUXTY et al. 2015), sendo metade das admissões não planejadas e tendo como principais causas de internação a sepse, a insuficiência respiratória e as complicações relacionadas ao tumor (BARTH et al. 2018; PUXTY et al. 2015; SOARES et al. 2014).

Apesar do aumento de admissão de pacientes com tumores sólidos, os casos de neoplasias hematológicas continuam tendo maior chance de admissão em UTI ao longo do tratamento. Entre 15% e 35% deles são admitidos durante o período de indução quimioterápica (AHMED et al. 2017; AZOULAY et al. 2013; JACKSON et al. 2014; THAKKAR et al. 2008), principalmente por complicações relacionadas à neoplasia (DUMAS et al. 2019;

WOHLFARTH et al. 2014), insuficiência respiratória (ALGRIN et al. 2015; JACKSON et al. 2014; WOHLFARTH et al. 2014) e insuficiência renal (ALGRIN et al. 2015; DARMON et al. 2005).

Normalmente, os pacientes admitidos de maneira não planejada na UTI necessitam de suporte invasivo. Entre 30% e 60% utilizam ventilação mecânica (VM) e drogas vasoativas (DVA) (ALGRIN et al. 2015; DUMAS et al. 2019; HARTSOCK et al. 2016; JACKSON et al. 2014; SOARES et al. 2014) e 15% a 40% utilizam hemodiálise (DUMAS et al. 2019; JACKSON et al. 2014). A mortalidade hospitalar dos pacientes com câncer admitidos na UTI é alta, podendo chegar a 60% nos casos de pacientes com câncer de pulmão ou neoplasias hematológicas (ALGRIN et al. 2015; BARTH et al. 2018; JACKSON et al. 2014; SOARES et al. 2014), mas alguns estudos apontam diminuição da mortalidade hospitalar nos últimos anos (DARMON et al. 2019; ZAMPIERI et al. 2021) com parte dos pacientes vivos na alta hospitalar capaz de retomar o tratamento oncológico e melhorar a funcionalidade em alguns meses.

Muitos estudos têm avaliado os resultados a curto e longo prazo de pacientes com câncer após uma admissão não planejada em UTI (SOARES et al. 2010; TACCONE et al. 2009; ZAMPIERI et al. 2021). Entretanto, nenhum estudo comparou os resultados a longo prazo dos pacientes que receberam alta após uma admissão precoce não planejada em UTI com aqueles que tiveram uma jornada sem admissão não planejada em UTI. Sabemos que o suporte de vida que a UTI fornece é indispensável para a recuperação de muitos pacientes oncológicos, mas é provável que uma passagem precoce e não planejada na UTI deixe algum tipo de incapacidade funcional no paciente como resultado a longo prazo, além do câncer. Esse impacto negativo pode ser causado pelo atraso ou modificação do tratamento do câncer, pois atrasos, mesmo pequenos, estão associados à diminuição da sobrevida (HANNA et al. 2020). O atraso ou modificação do tratamento do câncer pode ser causado pelo tempo de internação e pela deterioração física, mental e socioeconômica causada pela síndrome pós-terapia intensiva (JOUAN et al. 2019; MARTIN et al. 2023; VIZZACCHI et al. 2024; VOIRIOT et al. 2022). O impacto negativo também pode ser causado por uma imunossupressão prolongada (DREWRY et al. 2014; VOIRIOT et al. 2022) que segue uma doença crítica e pode levar à progressão do câncer (CERILLI e HATTAN 1974).

É necessário conhecer a evolução dos pacientes com câncer recém-diagnosticado que necessitam de internação não planejada na UTI, assim como a incidência e os fatores de risco para a admissão não planejada na UTI após o diagnóstico de câncer, pois tais conhecimentos são cruciais para o planejamento adequado dos serviços de saúde e das instalações

hospitalares, assim como do acompanhamento do paciente na instituição e seu aconselhamento e de seus familiares. Por essa razão optamos por realizar um estudo de coorte prospectivo cujo objetivo primário foi testar a hipótese de que pacientes com câncer recém-diagnosticado que receberam alta domiciliar após uma internação precoce não planejada em UTI teriam uma sobrevida diminuída em comparação com pacientes sem internação precoce não planejada em UTI. Também foram objetivos do estudo quantificar a incidência de admissão não planejada na UTI por tipo de tumor e identificar os fatores preditores para internação na UTI.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Comparar a sobrevida em longo prazo (18 meses do diagnóstico de câncer) dos pacientes vivos na alta hospitalar, após internação não planejada em UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer, com a sobrevida em longo prazo (18 meses do diagnóstico de câncer) dos pacientes que tenham o mesmo tipo de câncer, porém sem internação não planejada em UTI.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Quantificar a incidência de admissão não planejada na UTI de acordo com o sítio de tumor primário ou tipo de neoplasia hematológica;
2. Avaliar fatores de risco para admissão não planejada na UTI;

3 METODOLOGIA

Estudo de coorte prospectivo realizado entre 1 de setembro de 2019 e 1 de dezembro de 2022 no A.C.Camargo Cancer Center, um hospital terciário de ensino com atendimento exclusivo a pacientes com câncer, localizado na cidade de São Paulo, Brasil.

O A.C.Camargo Cancer Center possui 369 leitos, sendo 55 leitos para suporte a pacientes críticos, divididos em 5 UTIs clínico-cirúrgica (admissões planejadas e não planejadas são realizadas na mesma UTI).

A coleta prospectiva dos dados envolveu as 5 UTIs clínico-cirúrgicas com atendimento a pacientes adultos e ocorreu entre 1 de setembro de 2019 e 01 de dezembro de 2022, sendo o período de recrutamento e inclusão dos pacientes de 1 de setembro de 2019 a 1 de junho de 2021, e do acompanhamento do estado vital dos pacientes (até os 18 meses da data do diagnóstico de câncer) até 01 de dezembro de 2022.

O projeto de pesquisa nº 2755/19, intitulado “Impacto da internação em UTI na sobrevida de pacientes oncológicos recém-diagnosticados”, foi aprovado, em 16 de julho de 2019, pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – A.C.Camargo Cancer Center, com dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), com registro na Plataforma Brasil nº CAAE 16452019.6.0000.5432.

A tese foi escrita de acordo com as diretrizes do manual de normalização do A.C.Camargo Cancer Center. Disponível em: <https://bit.ly/34d0QkL>

3.1 AMOSTRA

Amostra por conveniência composta por pacientes adultos diagnosticados com uma das cinco neoplasias hematológicas ou um dos quinze sítios de tumores sólidos mais frequentes segundo o levantamento estatístico GLOBOCAN (BRAY et al. 2018), entre 1 de setembro de 2019 e 1 de junho de 2021.

A identificação das neoplasias hematológicas e dos sítios de tumores sólidos mais frequentes nas UTIs adultas do A.C.Camargo Cancer Center foi obtida através do levantamento das internações realizadas na UTI nos anos anteriores ao estudo (período entre janeiro de 2015 e janeiro de 2018) e foram consideradas para a escolha das neoplasias.

Os pacientes foram separados em dois grupos principais: admitidos ou não admitidos de maneira não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os pacientes com idade ≥ 18 anos e com diagnóstico histológico, entre 1 de setembro de 2019 e 1 de junho de 2021, de uma das cinco neoplasias hematológicas (linfomas Hodgkin, linfomas não Hodgkin, mieloma múltiplo, leucemias agudas e leucemias crônicas) ou com um dos quinze sítios de tumores sólidos: cabeça e pescoço (C00 - C14, C30 - C32 e C41), esôfago (C15), estômago (C16), colorretal (C18 - C20), fígado (C22), pâncreas (C25), pulmão (C34), melanoma (C43), mama (C50), colo de útero (C53), ovário (C56), próstata (C61), rim (C64), bexiga (C67) ou cérebro (C71) foram incluídos no estudo.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os pacientes diagnosticados com neoplasia diferente das selecionadas para o estudo ou aqueles que optaram por seguir tratamento em outro local foram excluídos. Também foram excluídos pacientes que receberam indicação de tratamento exclusivamente paliativo ou que recusaram o tratamento oncológico. Além disso, pacientes com indicação de vigilância ativa da neoplasia, sem o início de tratamento oncológico específico também foram excluídos. Por fim, pacientes que faleceram antes de iniciar o tratamento ou aqueles cujas informações contidas no prontuário eram insuficientes foram excluídos do estudo.

3.4 PROTOCOLO

Os cinco tipos de neoplasias hematológicas e os quinze sítios de tumores sólidos mais incidentes no mundo, conforme a estimativa do estudo GLOBOCAN 2018 (BRAY et al. 2018), assim como, os mais frequentemente admitidos na UTI adulto do A.C.Camargo Cancer Center nos anos anteriores à pesquisa (2015 a 2018) foram identificados e escolhidos para compor um dos critérios de inclusão para o estudo.

A busca pelos pacientes com o perfil desejado para o estudo (diagnosticados entre 1

de setembro de 2019 e 1 de junho de 2021 com uma das malignidades selecionadas para o estudo) ocorreu de maneira ativa, através dos dados contidos no Registro Hospitalar de Câncer (RHC tabnet), no Sistema Recruit e internações nas UTIs, após a aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do A.C.Camargo Cancer Center.

Os prontuários eletrônicos dos pacientes recrutados foram analisados pelos pesquisadores e, aqueles que preenchiam os critérios de inclusão descritos acima, foram incluídos na amostra. Os dados demográficos e as características do tumor foram coletadas.

Os pesquisadores identificaram, entre os pacientes incluídos no estudo, aqueles admitidos de maneira não planejada nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer. Os dados da admissão e do período de internação dos pacientes foram registrados.

Os pacientes que não iniciaram tratamento para o câncer nos primeiros seis meses do diagnóstico ou aqueles com proposta exclusiva de tratamento para conforto e controle de sintomas, foram excluídos. Também foram excluídos os pacientes com consulta para segunda opinião e que não optaram por seguir o tratamento na instituição.

Os pacientes incluídos no estudo compuseram os seguintes grupos:

1. Pacientes admitidos de maneira não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer;
2. Pacientes sem admissão não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer.

3.5 VARIÁVEIS COLETADAS

- I. Para todos os pacientes, no momento do diagnóstico de câncer: idade, sexo, fonte pagadora pública (Sistema Único de Saúde – SUS) ou privada (Saúde suplementar), índice de comorbidade de Charlson (CHARLSON et al. 1987) **Anexo 4** e estado funcional basal avaliado pela escala *Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG (OKEN et al. 1982) **Anexo 5**, tipo de tumor (sólido não metastático, sólido metastático, hematológico de baixo grau de malignidade ou hematológico de alto grau de malignidade), sítio primário do tumor sólido ou tipo de neoplasia hematológica.
- II. Para todos os pacientes, aos 06 e 18 meses do diagnóstico: estado vital do paciente

e status da doença, conforme descrito no prontuário eletrônico. A variável “Status da doença” está definida na próxima seção (3.5.1 Definição de variáveis, página 08, paragrafo 2).

- III. Para os pacientes admitidos de maneira não planejada na UTI, coletamos as variáveis presentes na admissão: escore de gravidade clínica *Simplified Acute Physiology Score* - SAPS3 (MORENO et al. 2005) **Anexo 6**, escore de disfunção orgânica *Sequential Organ Failure Assessment* – SOFA (VINCENT et al. 1996) **Anexo 7**; presença de infecção; local de origem (emergência, unidade de internação ou centro cirúrgico); tipo de internação (clínica ou cirurgia de urgência);
- IV. Para os pacientes admitidos de maneira não planejada na UTI, coletamos as variáveis ao longo da internação na UTI: uso de ventilação mecânica (VM) > 24h, de ventilação não invasiva (VNI) > 24h, realização de traqueostomia (TQT), uso de droga vasoativa (DVA) - independentemente do tempo utilizado, ocorrência de *delirium* (diagnosticado pela equipe médica através do CAM-ICU) (ELY et al. 2001) **Anexo 8**, ocorrência de lesão renal aguda (LRA) (KELLUM et al. 2012), uso de terapia renal substitutiva (TRS) e decisão de renunciar terapia de suporte à vida (não introdução de novos tratamentos de suporte de vida ou descontinuação de tratamentos de suporte de vida).

Os dados do estudo foram coletados, armazenados e gerenciados através da ferramenta eletrônica para captura de dados (REDCap®) hospedada no [A.C.Camargo Cancer Center]. A coleta ocorreu de maneira prospectiva, de acordo com os modelos apresentados nos **apêndices 1, 2, 3 e 4**. A obtenção dos dados foi realizada através da análise dos prontuários eletrônicos dos pacientes (Tasy®; Philips Medical Systems, Eindhoven-The Netherlands), mediante senha de acesso.

3.5.1 Definição das variáveis

A localização do tumor sólido foi descrita de acordo com a topografia presente na Classificação Internacional de Doenças Oncológicas 3ª edição (CID-O) (OMS ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE 2000), disponível pela International Agency for Research on Cancer (IARC).

O estadiamento do tumor sólido foi descrito de acordo com a classificação TNM de tumores malignos, sistema de classificação amplamente utilizado baseado na extensão do tumor primário (T), dos linfonodos (N) e na presença de metástase (M). De acordo com a graduação TNM os tumores são distribuídos em estágios que variam de I a IV e expressam a evolução da doença (AMIN et al. 2017). Apesar da maioria dos tumores sólidos utilizarem a classificação TNM para o estadiamento do câncer, os tumores ginecológicos são classificados de acordo com parâmetros estabelecidos pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (BHATLA e DENNY 2018). Já os tumores do Sistema Nervoso Central utilizam a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), baseada em critérios histológicos (LOUIS et al. 2016). A nossa amostra inclui pacientes diagnosticados com câncer de ovário, câncer de colo de útero e tumores cerebrais. Considerando a heterogeneidade da nossa amostra e a necessidade de padronização os dados para melhor analisá-los, adaptamos a Classificação FIGO e OMS ao nosso estudo, conforme apresentado nos **apêndices 5, 6,7**, dessa maneira os tumores sólidos foram classificados entre I – IV.

As neoplasias hematológicas foram classificadas arbitrariamente como de alto ou baixo grau. A leucemia aguda e o linfoma não-Hodgkin foram considerados malignos de alto grau, enquanto a leucemia crônica, o linfoma de Hodgkin e o mieloma múltiplo foram considerados malignos de baixo grau. Alto grau refere-se a malignidades agressivas que são potencialmente curáveis com quimioterapia e baixo grau refere-se a malignidades mais indolentes que são frequentemente incuráveis com quimioterapia (*National Cancer Institute*).

A variável “status da doença” se refere à avaliação da resposta ao tratamento oncológico realizada pelo médico oncologista do paciente, e foi coletada conforme a classificação descrita no prontuário. Os tumores sólidos e hematológicos possuem diferentes critérios para avaliação da resposta ao tratamento. De maneira resumida, todos os critérios utilizam avaliações clínicas, exames de imagem, laboratoriais e/ou biópsias (seja da medula óssea ou de nova lesão suspeita em tumores sólidos) para comparar a doença inicial e após o tratamento. Considerando a heterogeneidade da nossa amostra e a necessidade de termos um padrão que possibilitasse a análise, em nosso estudo adaptamos as diferentes classificações para as seguintes possibilidades: Resposta Completa (RC), Resposta Parcial (RP), Doença Estável (DE), Progressão de Doença (PD) ou Não Consta (utilizada para pacientes que haviam iniciado o tratamento oncológico, mas não haviam realizado exames para avaliar a

resposta ao tratamento). Os critérios para cada tipo de classificação, assim como a adaptação realizada para o nosso estudo, estão presentes nos **apêndices 8 a 14**.

O índice de comorbidade de Charlson (CHARLSON et al. 1987) foi usado para quantificar a gravidade das comorbidades e foi calculado pelo pesquisador responsável no momento do diagnóstico de câncer.

A escala de gravidade clínica *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS 3) foi calculada, pelo médico intensivista ou pelo pesquisador responsável, com os dados da primeira hora na admissão na UTI e descrita em número absoluto (MORENO et al. 2005).

A escala *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) (VINCENT et al. 1996), utilizada pela equipe da UTI para descrever o grau da disfunção orgânica (pulmonar, cardiovascular, coagulação, hepática, renal e cerebral) no qual cada sistema pode variar de 0 (ausência de disfunção) a 4 (falência orgânica), assim os valores de SOFA vão de 0 (ausência de disfunções orgânicas) a 24 (falência de todos os órgãos).

O diagnóstico de *delirium* durante a internação na UTI foi realizado pelo médico intensivista, utilizando o *Confusion Assessment Method in an Intensive Care Unit* (CAM-ICU) (ELY et al. 2001), método aplicado para diagnosticar *delirium* em pacientes críticos.

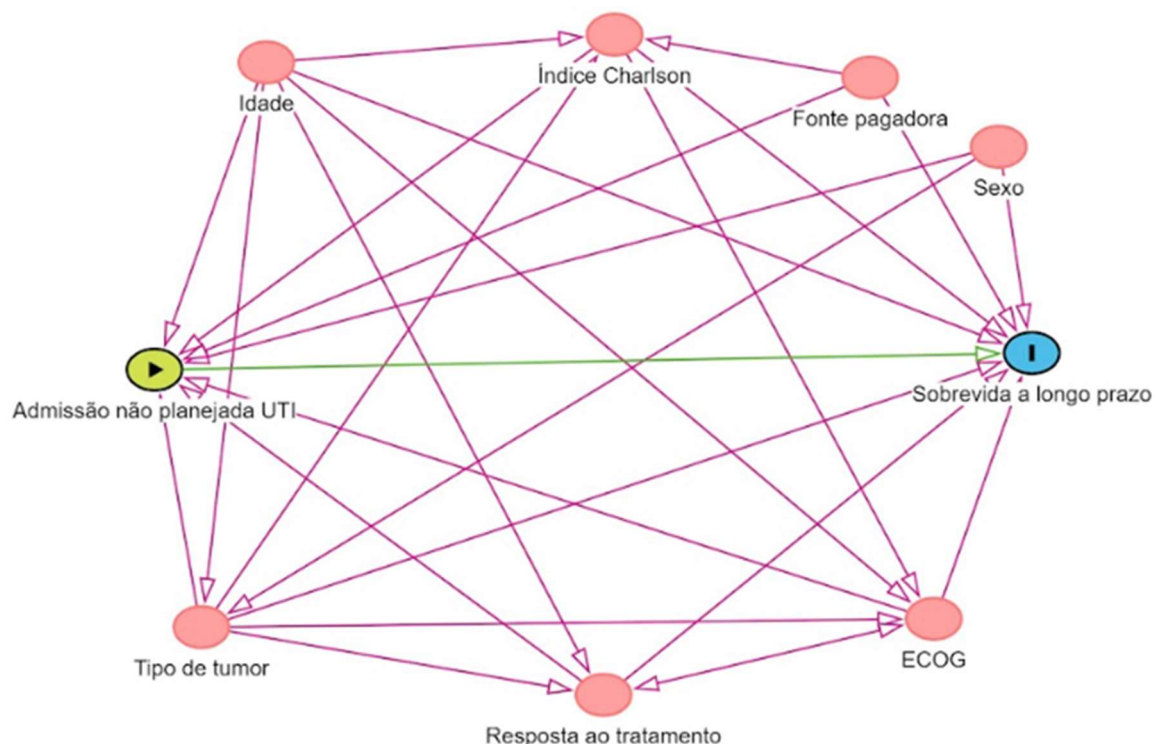
Lesão renal aguda (LRA) foi definida como aumento em 1,5x na creatinina sérica basal, ou débito urinário < 0,5ml/kg/h em 06h, conforme critério KDIGO - *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KELLUM et al. 2012).

A renúncia da terapia de suporte à vida, seja pela não introdução de novos tratamentos de suporte de vida ou pela descontinuação de tratamentos de suporte de vida, requer uma decisão consensual do paciente (ou parente próximo) e da equipe responsável, conforme a regulamentação brasileira (Portaria 874 de 2016, Ministério da Saúde).

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados contínuos foram descritos como mediana e intervalo interquartil (25-75%) e comparados com o teste *U de Mann-Whitney*. Os dados categóricos foram descritos em número absoluto e porcentagem e comparados com o teste *chi-quadrado* ou teste *exato de Fisher*, conforme apropriado. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos.

Para avaliar o nosso objetivo primário de que uma internação não planejada na UTI em pacientes com câncer recém-diagnosticado está associada à sobrevida, nós utilizamos o modelo estatístico de *sobrevida com regressão de Cox*. Trata-se de um modelo semi-paramétrico, que assume que a taxa de falha (no caso, óbito) é proporcional. A premissa de risco proporcional foi analisada através da mensuração dos *resíduos de Schoenfeld* (GREGSON et al. 2019), o modelo foi capaz de inferir a sobrevida dos pacientes expostos (com admissão não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer) em relação aos pacientes não expostos (sem admissão não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico). O modelo foi ajustado para as variáveis confundidoras reconhecidas pelo gráfico acíclico dirigido – **Figura 1** (DAG – *Directed Acyclic Graph*): idade, sexo, tipo de tumor (sólido não metastático, sólido metastático, hematológico de baixo grau de malignidade ou hematológico de alto grau de malignidade), índice de comorbidade de Charlson, estado funcional basal (ECOG), fonte pagadora (pública ou privada) e status da doença oncológica (Resposta Completa, Resposta Parcial, Doença Estável ou Progressão da doença). O DAG foi elaborado através da ferramenta gratuita DAGitty, disponível na página <https://www.dagitty.net/>, onde é possível criar, editar e analisar diagramas causais, também conhecidos como gráficos acíclicos direcionados (TEXTOR et al. 2017), cujo foco é minimizar vieses em estudos epidemiológicos (LEDERER et al. 2019).

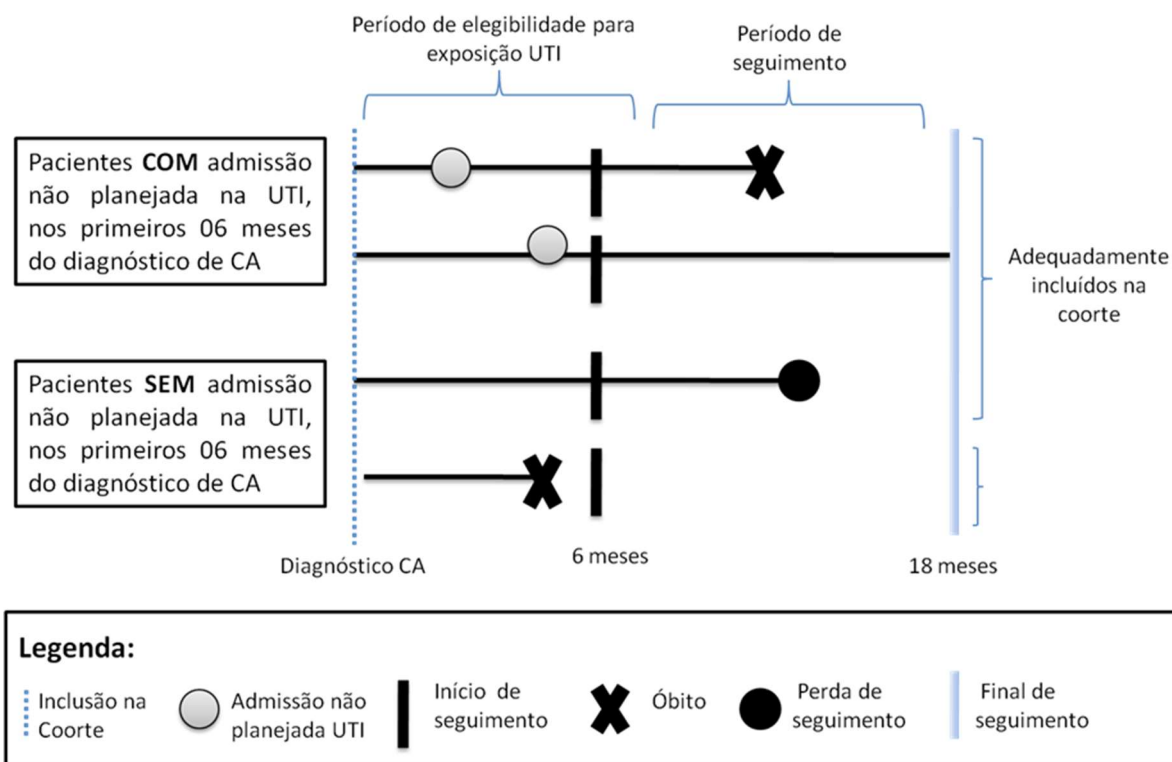


Fonte: autoria própria, elaborado na versão online da ferramenta DAGitty.

Figura 1. Gráfico acíclico direcionado (DAG) com reconhecimento das variáveis confundidoras do fator exposição (internação não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer) no desfecho (sobrevida a longo prazo).

O acompanhamento da sobrevida dos pacientes teve início aos seis meses do diagnóstico ($T_0 = 180$ dias). Desta maneira, evitamos o risco de viés de tempo de imortal, uma vez que incluímos os sobreviventes hospitalares (expostos à UTI não planejada) e pacientes não expostos à UTI com 180 dias de diagnóstico (VAIL et al. 2021; YADAV e LEWIS 2021). O término do acompanhamento de sobrevida ocorreu aos dezoito meses (545 dias) do diagnóstico, sendo registrado a data do óbito ou a data da última observação em que estava vivo, conforme **Figura 2**. Para a comparação da sobrevida, separamos os pacientes em dois grupos:

1. Pacientes que sobreviveram à internação hospitalar após admissão não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer;
2. Pacientes sem admissão não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer.



Fonte: Modificado de adaptado de (VAIL et al. 2021)

Figura 2. Abordagem utilizada para evitar o viés do tempo imortal na análise do objetivo principal do estudo.

Para evitar a multicolinearidade nos modelos de regressão, nós não contabilizamos os pontos relativos ao câncer no índice de comorbidades de Charlson. Nós apresentamos os resultados como hazard ratio (HR) e intervalo de confiança (IC) de 95% não ajustados e ajustados.

Para confirmar o resultado da análise principal, nós realizamos uma análise de sensibilidade utilizando o modelo estatístico *Propensity Score* para pareamento de dados (WILLIAMSON e FORBES 2014) e comparamos a mortalidade entre pacientes com e sem admissão não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer (razão 1:1). O *propensity score* foi calculado utilizando a regressão logística, sendo os confundidores escolhidos de acordo com o método *Brookhart* (BROOKHART et al. 2006) e os pares pareados pelo propensity score mais próximo, com distância de calibração $\leq 0,05$ (AUSTIN 2011). Após o pareamento, nós avaliamos o equilíbrio, através da diferença média absoluta, entre os grupos (**Apêndice 17**) (STUART et al. 2013) e comparamos a sobrevida com o estimador Kaplan-Meier e o teste *log-rank*.

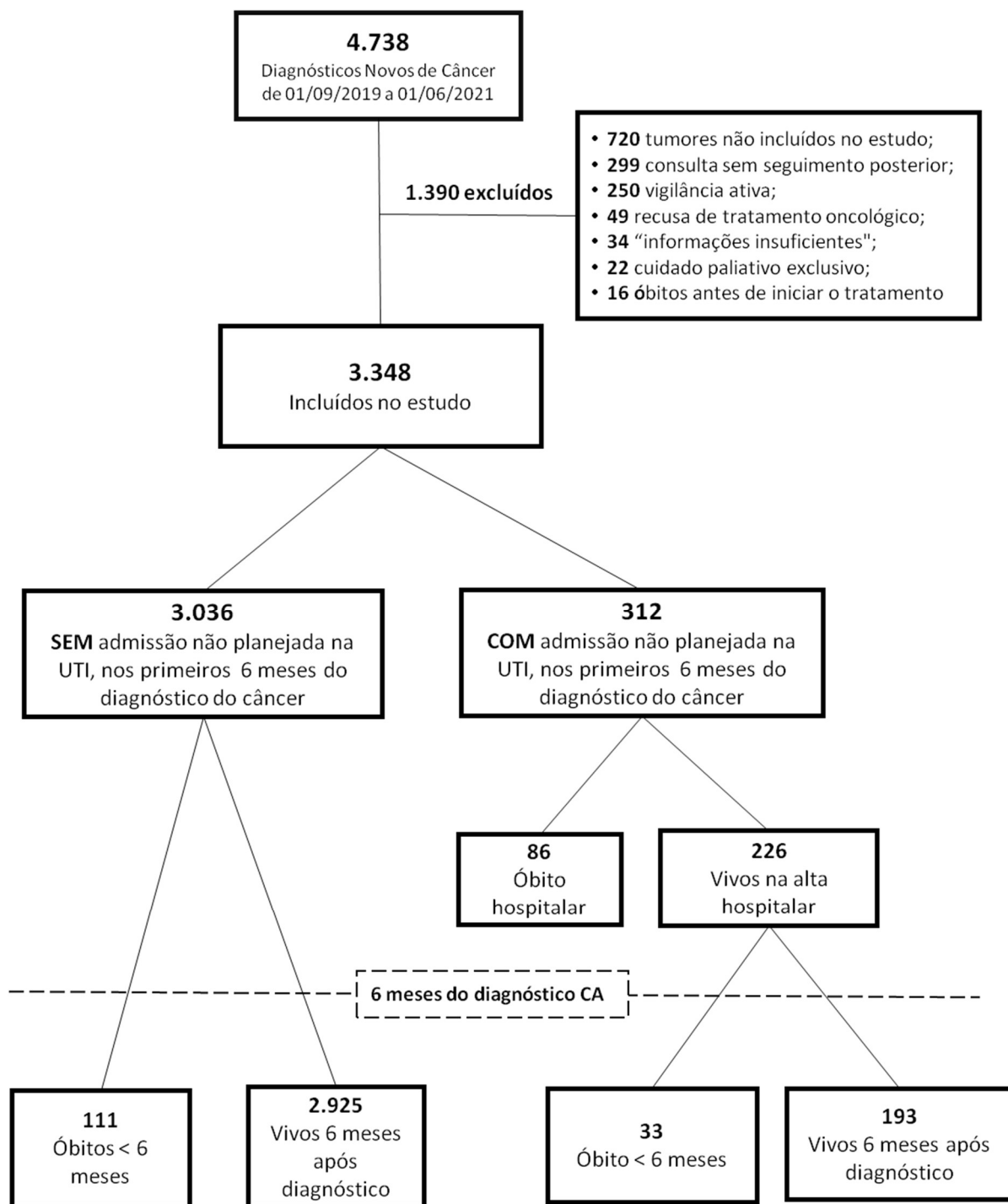
Nossos objetivos secundários foram o identificar a incidência de internação precoce não planejada em UTI e os avaliar os fatores de risco associados à admissão precoce não planejada em UTI. A incidência de internação precoce não planejada em UTI foi definida como o número de pacientes que necessitaram de internação precoce não planejada em relação ao número total de pacientes com a mesma neoplasia incluídos no estudo. Apenas a primeira internação na UTI foi considerada.

Para avaliar os seis possíveis fatores (pré-especificados e presentes no momento do diagnóstico de câncer) associados à admissão precoce não planejada em UTI, a saber: idade, sexo, performance status (ECOG), índice de comorbidades de Charlson, tipo de câncer e fonte pagadora (Pública ou Privada), nós utilizamos um modelo de regressão logística. Os resultados foram apresentados como odds ratio (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC). Para evitar a multicolinearidade no modelo de regressão, não foram contabilizados os pontos referentes ao tipo de câncer no índice de comorbidade de Charlson.

Nós utilizamos o pacote estatístico SPSS - Statistical Package for the Social Science (versão 25.0. Armonk, NY: IBM Corp) e o *software* estatístico R (v4.1.2; R Core Team 2021). Nós também seguimos as recomendações da *check-list* do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE), que orienta o relato de estudos observacionais (VON ELM et al. 2007) e o Guia para Controle de Confundidores e relato de resultados em estudos com inferência causal, dos editores de revistas respiratórias, do sono e de cuidados intensivos (LEDERER et al. 2019). Valores $P \leq 0,05$ foram considerados significativos.

4. RESULTADOS

Entre 1 de setembro de 2019 e 1 de junho de 2021, 4738 pacientes foram diagnosticados com câncer no A.C.Camargo Cancer Center. Destes, 3348 pacientes possuíam os critérios de inclusão para o estudo e compuseram nossa amostra, sendo acompanhados por 18 meses da data do diagnóstico de câncer. Nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer, 312 (9,3%) pacientes foram admitidos de maneira não planejada na UTI e 3036 (90,7%) pacientes não precisaram de admissão não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer. Os motivos de exclusão dos pacientes no estudo foram apresentados na **Figura 3**.



Finte: autoria própria

Figura 3 – Fluxograma do estudo

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA

4.1.1 Caracterização da amostra

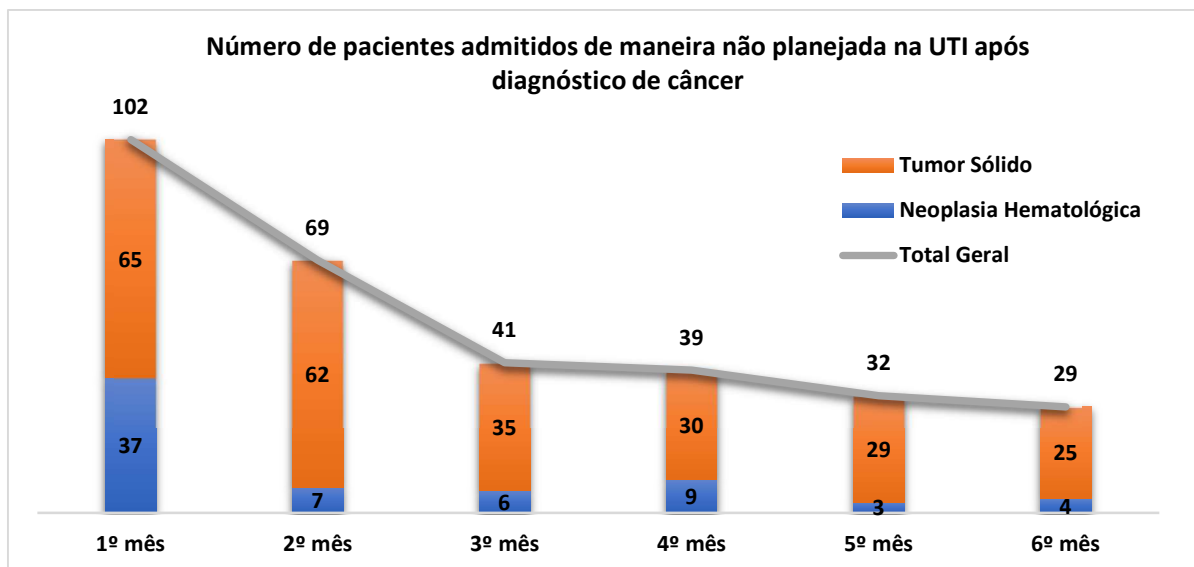
Foram incluídos 3348 pacientes, sendo a maioria do sexo feminino (57%), com idade mediana no momento do diagnóstico de 59 (47 - 69) anos e com bom estado funcional basal - *Performance Score* - ECOG 0 a 2 (98,8%), maioria (92,6%) proveniente do sistema de saúde suplementar. Tumores sólidos em estádios I e II foram os mais frequentes na amostra. A mediana de dias para início do tratamento oncológico foi de 31 (08 - 51) dias (**Tabela 1**).

Dos 3348 pacientes, 312 (9,3%) pacientes foram admitidos de maneira não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico oncológico. Dois terços destas admissões ocorreram nos primeiros três meses do diagnóstico de câncer, sendo um pouco mais da metade (55%) nos primeiros dois meses do diagnóstico oncológico (**Figura 4**). A maioria dos pacientes admitidos na UTI era do sexo masculino, mais idosos, com mais comorbidades e pior estado funcional basal (ECOG 3 ou 4) quando comparados aos 3036 (90,7%) pacientes que não tiveram admissão não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico oncológico. A proporção de pacientes proveniente do Sistema Único de Saúde (SUS) foi maior no grupo admitido de maneira não planejada na UTI que no grupo de não admitidos de maneira não planejada na UTI (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Características da amostra de estudo e comparação entre pacientes com e sem admissão não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer.

Características	Amostra total (n=3348)	Sem internação não planejada na UTI (n=3036)	Com internação não planejada na UTI (n=312)	Valor p
Sexo, masc.	1435 (42,9)	1275 (42,0)	160 (51,3)	<0,01
Idade, anos	59 (47 – 69)	58 (47 – 68)	65 (53 – 72)	<0,01
Performance Status (ECOG)				<0,01
ECOG 0 – 2	3308 (98,8)	3013 (99,2)	295 (94,6)	
ECOG 3 -4	40 (1,2)	23 (0,8)	17 (5,4)	
ICC sem pontos câncer	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	<0,01
Fonte Pagadora Pública	248 (7,4)	184 (6,1)	64 (20,5)	<0,01
Características da doença oncológica				
Tipo de tumor				<0,01
Sólido não metastático	2551 (76,2)	2403 (79,1)	148 (47,5)	
Sólido metastático	526 (15,7)	428 (14,1)	98 (31,4)	
Hematológico baixo grau	111 (3,3)	96 (3,2)	15 (4,8)	
Hematológico alto grau	160 (7,8)	109 (3,6)	51 (16,3)	
Tipo de Neoplasia Hematológica (n=271)				<0,01
Leucemia Aguda	46 (17,0)	19 (9,3)	27 (40,9)	
Linfoma Não Hodking	116 (42,8)	92 (44,9)	24 (36,4)	
Mieloma Múltiplo	51 (18,5)	38 (18,5)	13 (19,7)	
Linfoma Hodking	43 (15,9)	42 (20,5)	01 (1,5)	
Leucemia crônica	15 (5,5)	14 (6,8)	01 (1,5)	
Sítio do tumor sólido (n=3077)				<0,01
Colorretal	401 (13,0)	347 (12,3)	54 (22,0)	
Pulmão	204 (6,6)	165 (5,8)	39 (15,9)	
Cabeça e Pescoço	241 (7,8)	219 (7,7)	22 (8,9)	
Pâncreas	125 (4,1)	103 (3,6)	22 (8,9)	
Mama	912 (29,6)	894 (31,6)	18 (7,3)	
Encéfalo	41 (1,3)	25 (0,9)	16 (6,5)	
Estômago	108 (3,5)	96 (3,4)	12 (4,9)	
Ovário	68 (2,2)	57 (2,0)	11 (4,5)	
Próstata	287 (9,3)	276 (9,7)	11 (4,5)	
Colo de útero	75 (2,4)	66 (2,3)	09 (3,7)	
Rim	98 (3,2)	89 (3,1)	09 (3,7)	
Esôfago	46 (1,5)	39 (1,4)	07 (2,8)	
Bexiga	107 (3,5)	100 (3,5)	07 (2,8)	
Fígado	39 (1,3)	34 (1,2)	05 (2,0)	
Melanoma	325 (10,6)	321 (11,3)	04 (1,6)	

Legenda: UTI = Unidade de Terapia Intensiva; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; Índice *Charlson*. = Índice de Comorbidades de *Charlson*; ICC= Índice de Comorbidades de *Charlson*. Dados categóricos e contínuos estão apresentados como número absoluto e porcentagem (%) e mediana (25-75% intervalo interquartil), respectivamente.



Fonte: autoria própria.

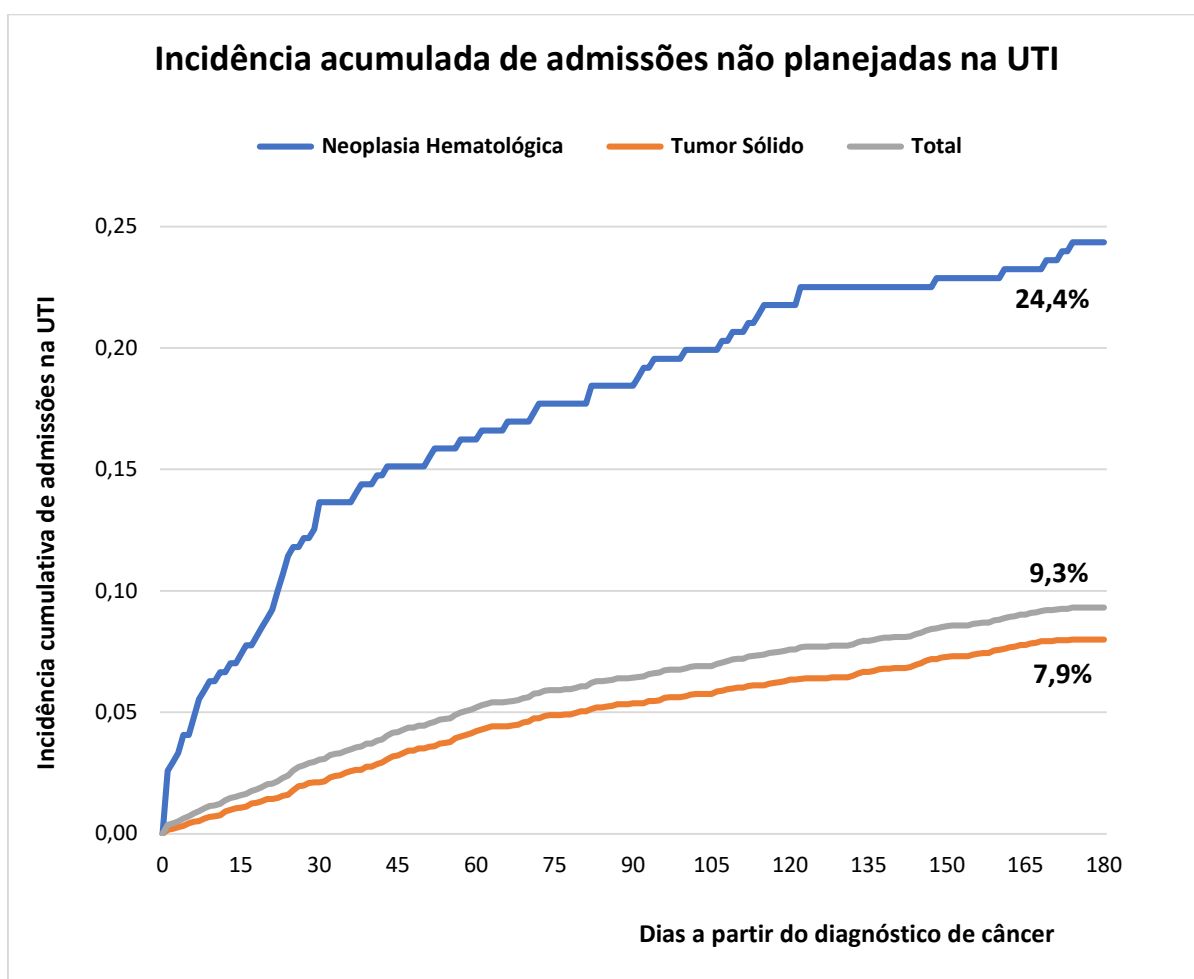
Figura 4 – Número de pacientes admitidos de maneira não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer.

4.1.2 Perfil oncológico

Dentre os 3348 incluídos no estudo, 3077 haviam sido diagnosticados com tumores sólidos e 271 com neoplasias hematológicas. Entre os pacientes diagnosticados com tumores sólidos, duzentos e quarenta e seis (7,9%) foram admitidos de maneira não planejada na UTI (Figura 3), nos primeiros seis meses do diagnóstico. A maioria era do sexo masculino (50,8% x 41,6%), com maior mediana de idade (65 [55-73] x 58 [47-68]) anos e pior estado funcional basal - Performance Status pelo ECOG 3 - 4 (6,1% x 0,8%) quando comparado aos 2831 (92,1%) pacientes com tumores sólidos que não foram admitidos de maneira não planejada na UTI. A proporção de pacientes proveniente do sistema público de saúde (SUS) também foi maior no grupo de pacientes com tumores sólidos admitidos na UTI que no grupo de pacientes não admitidos na UTI (14,6% X 5,6%). Os sítios tumorais mais frequentes, entre os pacientes admitidos na UTI, foram colorretal (22%), pulmão (16%), cabeça e pescoço (9%) e pâncreas (9%).

Entre os 271 pacientes diagnosticados com neoplasias hematológicas, 66 (24,5%) tiveram admissão não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico (**Figura 5**).

Destes, a maioria era do sexo masculino, com maior mediana de idade, pior performance status (ECOG), a maioria era proveniente do Sistema Público de Saúde, e com neoplasias hematológicas de alto grau de malignidade (Leucemias Agudas e Linfomas Não Hodgkin) quando comparado aos 205 (75,5%) pacientes diagnosticados com neoplasias hematológicas que não tiveram admissão não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico oncológico.



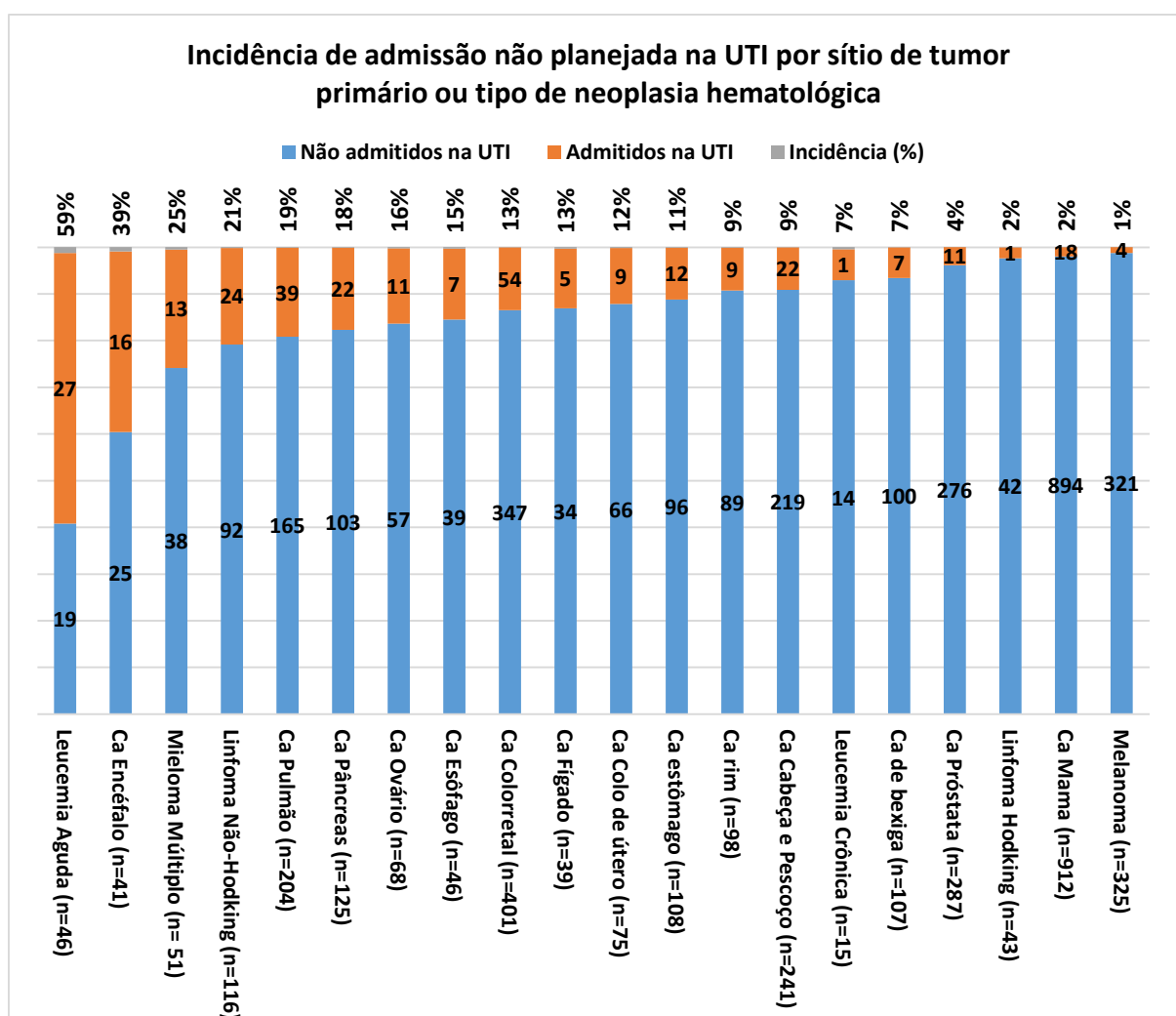
Fonte: autoria própria.

Figura 5 - Incidência acumulada de admissões não planejadas na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer, por tipo de câncer.

4.2 INCIDÊNCIA DE ADMISSÃO NÃO PLANEJADA NA UTI

As cinco neoplasias hematológicas ou sítios tumorais com maior incidência de admissão não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico, foram: leucemias agudas, tumores cerebrais, mieloma múltiplo, linfoma não-Hodgkin e câncer de pulmão.

conforme apresentado na figura 6.



Fonte: autoria própria.

Figura 6 – Incidência de admissão não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico, conforme sítio tumor primário ou tipo de neoplasia hematológica.

4.3 CARACTERÍSTICAS DAS ADMISSÕES NÃO PLANEJADAS NA UTI

Nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer, trezentos e doze pacientes foram admitidos na UTI de maneira não planejada, sendo o período mediano entre o diagnóstico oncológico e a admissão na UTI 55 (24 - 108) dias. Cerca de 20% dos pacientes haviam sido diagnosticados com neoplasias hematológicas, a maioria (77%) de alto grau. A principal causa de internação na UTI foi Sepse (24,4%), seguida de insuficiência respiratória aguda - IRpA (22,1%) e Rebaixamento do Nível de Consciência - RNC (13,8%), com a maioria dos pacientes provenientes da enfermaria (48,7%) e da emergência (32,1%). Um pouco mais da metade dos pacientes possuía infecção no momento da admissão na UTI, sendo, a maioria das infecções, hospitalares (38,8%). Pouco mais de 10% dos pacientes utilizaram ventilação não invasiva (VNI), um quarto dos pacientes utilizou ventilação mecânica (VM), sendo que 4% foi reentubado e 2% traqueostomizado. A mediana de tempo dos pacientes em VM foi 3 (1-7) dias. Cento e dezesseis (37,2%) pacientes utilizaram drogas vasoativas (DVA) em algum momento da internação na UTI, sendo a mediana de tempo em uso de DVA 2 (1 - 4) dias. Um terço dos pacientes apresentaram injúria renal aguda (IRA), pouco mais de 6% com necessidade de terapia de substituição renal (TSR). Cerca de 15% dos pacientes tiveram *delirium* ao longo da internação na UTI, com mediana de tempo em *delirium* de 2 (1 - 3) dias. A maioria dos pacientes possuía um bom estado funcional basal e era proveniente do Sistema de Saúde Suplementar. A idade mediana dos pacientes admitidos na UTI foi de 65 (52 - 72) anos. A mediana do Índice de Comorbidade de *Charlson*, sem a pontuação para câncer, foi 0 (0 - 1) pontos, a mediana do escore de gravidade clínica - SAPS3 nas primeiras 24h da admissão na UTI foi 55 (45 - 65) pontos e do escore de falência orgânica - SOFA no momento da admissão na UTI foi 2 (1 - 4) pontos. A mediana do tempo de permanência na UTI foi 3 (2 - 6) dias e a permanência hospitalar foi 17 (09-31) dias. Vinte e seis (8,3%) pacientes tiveram limitação de suporte invasivo na UTI, dos quais 96% faleceram no hospital (**Tabela 2**).

Dos trezentos e doze pacientes admitidos de maneira não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer, 49 (15,6%) faleceram na UTI e 37 (11,9%) ao longo da mesma internação hospitalar. Os pacientes que faleceram no hospital eram mais idosos e com mais comorbidades. Também eram mais graves e possuíam mais falências orgânicas na admissão na UTI. Utilizaram mais suporte de sustentação de vida como: ventilação mecânica e drogas vasoativas. Também foi maior a frequência de pacientes que

apresentaram delirium, lesão renal aguda e necessidade de hemodiálise comparado aos que estavam vivos na alta hospitalar (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Características dos pacientes com internação não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer, com comparação entre os pacientes vivos na alta hospitalar e os pacientes que faleceram no hospital.

Características	Internação não planejada na UTI (n=312)	Vivos na alta hospitalar (n=226)	Óbito hospitalar (n=86)	Valor p
Sexo, masculino	160 (51,3)	117 (51,8)	43 (50,0)	0,80
Idade, anos	65 (53 – 72)	64 (51-72)	68 (57 -74)	0,04
Performance Status - ECOG				0,57
ECOG 0 - 2	295 (94,6)	215 (95,1)	80 (93,0)	
ECOG 3 - 4	17 (5,4)	11 (4,9)	06 (7,0)	
ICC sem CA	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	1 (0 – 1,25)	0,22
Fonte Pagadora Pública	64 (20,5)	44 (19,5)	20 (23,3)	0,53
Características da doença oncológica				
Tipo de tumor				<0,01
Sólido não metastático	148 (47,5)	123 (54,4)	25 (29,1)	
Sólido metastático	98 (31,4)	54 (23,9)	44 (51,2)	
Hematológico baixo grau	15 (4,8)	13 (5,8)	02 (2,3)	
Hematológico alto grau	51 (16,3)	36 (15,9)	15 (17,4)	
Tratamento prévio à admissão na UTI				
Quimioterapia	161 (51,6)	114 (50,4)	47 (54,7)	0,52
Cirurgia	142 (45,5)	112 (49,6)	30 (34,9)	0,02
Radioterapia	46 (14,7)	27 (11,9)	19 (22,1)	0,03
Imunoterapia	23 (7,4)	14 (6,2)	9 (10,5)	0,23
Hormonioterapia	5 (1,6)	4 (1,8)	1 (1,2)	0,70
Terapia Alvo Molecular	4 (1,3)	4 (1,8)	0 (0,0)	0,57
Radiointernvecionista	3 (1,0)	1 (0,4)	2 (2,3)	0,13
TMO autólogo	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (1,2)	0,10
TMO alogênico	0 (0,0)	-	-	-
Ausência de tratamento	31 (9,9)	22 (9,7)	9 (10,5)	0,87

Continuação Tabela 2

Características	Internação não planejada na UTI (n=312)	Vivos na alta hospitalar (n=226)	Óbito hospitalar (n=86)	Valor p
Características na admissão não planejada na UTI				
Dias desde diagnóstico	55 (24-108)	56 (23-110)	49 (26 -102)	0,45
Dias hospital pré UTI	2 (0 - 7)	1 (0-5)	3 (0 - 11)	<0,01
SAPS3	55 (45-65)	54 (44 - 62)	60 (52-74)	<0,01
SOFA	2 (1-4)	1 (1-3)	3 (2-5)	<0,01
Origem				0,07
Centro Cirúrgico	44 (14,1)	36 (16,0)	8 (9,3)	
Emergência	100 (32,1)	78 (34,5)	22 (25,5)	
Unidade de Internação	152 (48,7)	100 (44,2)	52 (60,5)	
Outro local	16 (5,1)	12 (5,3)	4 (4,7)	
Tipo de admissão				0,41
Cirurgia de Urgência	34 (10,9)	27 (11,9)	7 (8,1)	
Clínica	278 (89,1)	199 (88,1)	79 (91,9)	
Motivo de internação				<0,01
Sepse /choque séptico	76 (24,4)	54 (23,9)	22 (25,6)	
IrpA	69 (22,1)	38 (16,8)	31 (36,0)	
RNC	43 (13,8)	28 (12,4)	15 (17,4)	
Cardíaca	31 (9,9)	28 (12,4)	3 (3,5)	
Monitorização	31 (9,9)	24 (10,6)	7 (8,1)	
Choque hemorrágico	5 (1,6)	4 (1,8)	1 (1,2)	
Injúria Renal Aguda	11 (3,5)	7 (3,1)	4 (4,7)	
Distúrbio Hidroeletrolítico	3 (1,0)	2 (0,9)	1 (1,2)	
Outras	43 (13,8)	41 (18,1)	2 (2,3)	
Causa da internação				0,03
Causa clínica	190 (60,9)	139 (61,5)	51 (59,3)	
Complicação tratamento	56 (17,9)	46 (20,4)	10 (11,6)	
Complicação oncológica	52 (16,7)	30 (13,3)	22 (25,6)	
Cirúrgica/ monitorização	14 (4,5)	11 (4,9)	3 (3,5)	
Presença de Infecção				0,02
Infecção hospitalar	121 (38,8)	79 (35,0)	42 (48,8)	
Infecção Comunitária	55 (17,6)	38 (16,8)	17 (19,8)	

Continuação Tabela 2

Características	Interação não planejada na UTI (n=312)	Vivos na alta hospitalar (n=226)	Óbito hospitalar (n=86)	p
Características ao longo da interação não planejada na UTI				
Presença de Delirium	51 (16,3)	27 (11,9)	24 (27,9)	<0,01
Dias em Delirium	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-4)	0,99
Uso de VNI	40 (12,8)	18 (8,0)	22 (25,6)	<0,01
Uso de VM	80 (25,6)	24 (10,6)	56 (65,1)	<0,01
Dias em VM	3 (1-7)	3 (1-7)	3 (1-7)	0,94
Realização de TQT	8 (2,6)	1 (0,4)	7 (8,1)	<0,01
Uso de DVA	116 (37,2)	58 (25,7)	58 (67,4)	<0,01
Dias em DVA	2 (1 - 4)	2 (1-3)	2 (1-5)	0,43
Injúria Renal Aguda	104 (33,3)	57 (25,2)	47 (54,7)	<0,01
Uso de TSR	20 (6,4)	9 (4,0)	11 (12,8)	<0,01
Tratamento CA na UTI	25(8,0)	13 (5,8)	12 (14,0)	0,03
Limitação suporte vida	26 (8,3)	1 (0,4)	25 (29,1)	<0,01
Estadia na UTI, dias	3 (2-6)	2 (1-4)	5 (2-9)	<0,01
Estadia hospitalar, dias	17 (9-31)	16 (8-31)	20 (11-34)	0,08

Legenda: UTI = Unidade de Terapia Intensiva; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; ICC = Índice de Comorbidades de Charlson; CA = câncer TMO = Transplante de Medula Óssea; SAPS3 = *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA = *Sequential organ failure assessment score*; IrpA = Insuficiência Respiratória Aguda; RNC = Rebaixamento do Nível de Consciência; VNI = Ventilação não invasiva > 2h; VM = Ventilação Mecânica Invasiva > 24h; TQT = Traqueostomia; DVA = Droga vasoativa > 1h; TSR = Terapia de Substituição Renal. Dados categóricos e contínuos estão apresentados como número absoluto e porcentagem (%) e mediana (25-75% intervalo interquartil), respectivamente.

4.4 SOBREVIDA AOS 18 MESES

Dos 226 (72,4%) sobreviventes na alta hospitalar após admissão não planejada na UTI, 193 (85,4%) estavam vivos aos 6 meses do diagnóstico e foram acompanhados até os 18 meses do diagnóstico ou até a data do óbito. Destes, 150 (77,8%) estavam vivos e 43 (22,2%) haviam falecido.

A maioria dos pacientes que estavam vivos aos 18 meses do diagnóstico de câncer era do sexo feminino (54%), possuía menor idade mediana 63 (49 - 71) e melhor estado funcional basal (ECOG 0 - 2) quando comparado aos 43 (22,2%) pacientes que haviam falecido. A maioria dos pacientes vivos aos 18 meses era proveniente do sistema suplementar de saúde (82,7%) e havia sido diagnosticado com tumor sólido não metastático (64%). A maioria (51%) dos pacientes vivos aos 18 meses do diagnóstico apresentaram Resposta Completa ao tratamento oncológico, enquanto a maioria (46%) dos pacientes falecidos aos 18 meses havia apresentado progressão de doença (**Tabela 3**).

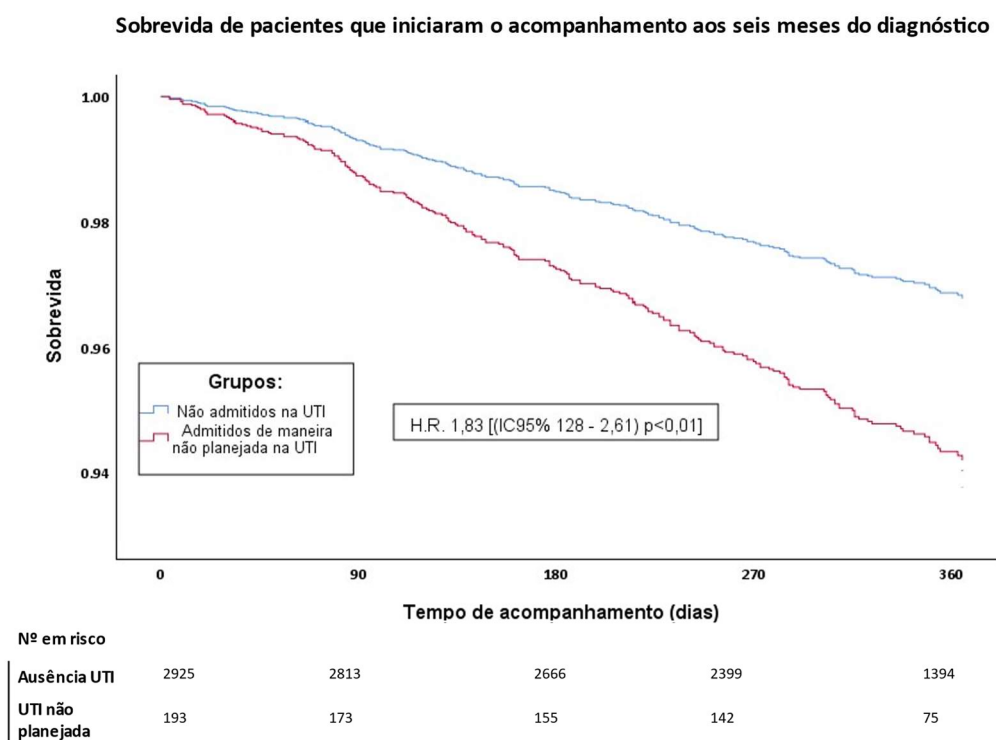
Tabela 3- Características dos pacientes que iniciaram acompanhamento aos seis meses do diagnóstico de câncer após sobreviverem à internação hospitalar com admissão não planejada na UTI, seguida da comparação entre os sobreviventes e não sobreviventes aos 18 meses do diagnóstico de câncer.

Características	Início do acompanhamento aos 6 meses do diagnóstico CA, após UTI não planejada (n=193)	Vivos aos 18 meses do diagnóstico (n=150)	Óbitos aos 18 meses do diagnóstico (n=43)	Valor p
Sexo, masculino	98 (50,8)	69 (46,0)	29 (67,4)	0,01
Idade, anos	62,5 (49,0 – 71,4)	63 (49 - 71)	65 (55 - 72)	0,35
Performance Status - ECOG				0,38
ECOG 0 - 2	185 (95,9)	145 (96,7)	40 (93,0)	
ECOG 3 - 4	08 (4,1)	5 (3,3)	3 (7,0)	
ICC sem pontos CA	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	1 (0 – 1)	0,21
Fonte pagadora Pública	43 (22,3)	26 (17,3)	17 (39,5)	<0,01
Características da doença oncológica				
Tipo de tumor				<0,01
Sólido não metastático	114 (59,1)	96 (64,0)	18 (41,9)	
Sólido metastático	39 (20,2)	31 (20,7)	08 (18,6)	
Hematológico baixo grau	12 (6,2)	06 (4,0)	06 (14,0)	
Hematológico alto grau	28 (14,5)	17 (11,3)	11 (25,6)	
Resposta ao tratamento aos seis meses do diagnóstico de câncer				
Resposta da doença oncológica ao tratamento				<0,01
Resposta Completa	83 (43,0)	77 (51,3)	06 (14,0)	
Resposta Parcial	51 (26,4)	41 (27,3)	10 (23,3)	
Doença Estável	20 (10,4)	13 (8,7)	07 (16,3)	
Progressão doença	31 (16,1)	11 (7,3)	20 (46,5)	
Não avaliada	08 (4,1)	08 (5,3)	-	

Legenda: UTI = Unidade de Terapia Intensiva; CA = câncer; ECOG =Eastern Cooperative Oncology Group; ICC = Índice de Comorbidades de *Charlson*. Dados categóricos e contínuos estão apresentados como número absoluto e porcentagem (%) e mediana (25-75% intervalo interquartil), respectivamente.

4.5 IMPACTO DA INTERNAÇÃO NÃO PLANEJADA EM UTI NA SOBREVIVÊNCIA AOS 18 MESES

Após a constatação, através da mensuração dos resíduos de *Schoenfeld* (Apêndice 15 e 16), de ausência de violação da premissa de risco proporcional entre os grupos, utilizamos o *modelo estatístico de sobrevivência com regressão Cox* para compararmos a sobrevivência aos 18 meses do diagnóstico de câncer entre os grupos expostos e não expostos à admissão não planejada na UTI. Encontramos que a admissão não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer esteve associada à menor sobrevivência, tanto no modelo não ajustado [HR = 4,02 (IC95% 2,88 – 5,62); $p < 0,01$] quanto no modelo ajustado para idade, sexo, índice de comorbidade de Charlson, estado funcional basal – ECOG, fonte pagadora, tipo de tumor e resposta ao tratamento oncológico com HR = 1,83 [(IC95% 1,28 – 2,61); $p < 0,01$] (Figura 7).



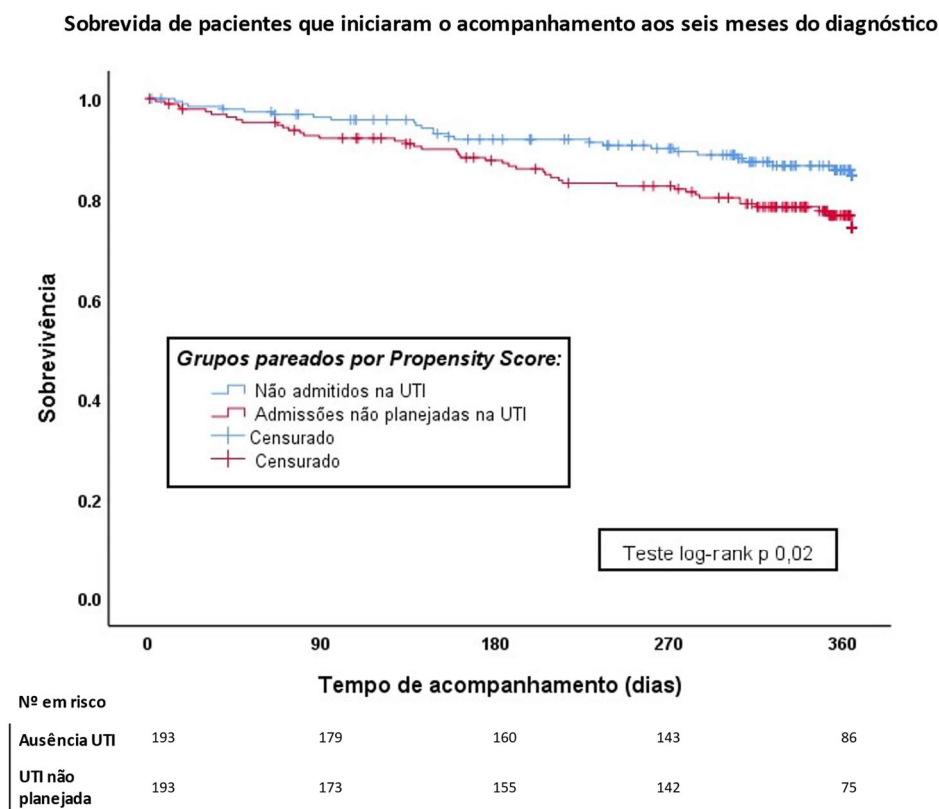
Fonte: autoria própria.

Figura 7. Gráfico de Sobrevivência com regressão Cox para pacientes que iniciaram seguimento aos seis meses do diagnóstico de câncer, comparados pela exposição ou não à admissão não planejada na UTI.

4.6 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

O gráfico da estimativa de sobrevida Kaplan-Meier confirmou o resultado da análise principal, que testava a hipótese de que a internação na UTI está associada a menor sobrevida a longo prazo (teste log-rank $p=0,02$) (**Figura 8**).

As características dos grupos utilizados para as análises de sobrevida (não pareados e pareados por *Propensity Score*) foram apresentadas na **Tabela 4**.



Fonte: autoria própria.

Figura 8 – Gráfico de Sobrevida Kaplan-Meier para grupos pareados por *Propensity Score* que iniciaram seguimento aos seis meses do diagnóstico de câncer.

Tabela 4. Características dos pacientes que iniciaram acompanhamento (vivos aos 6 meses do diagnóstico) antes e após pareamento por *Propensity Score*.

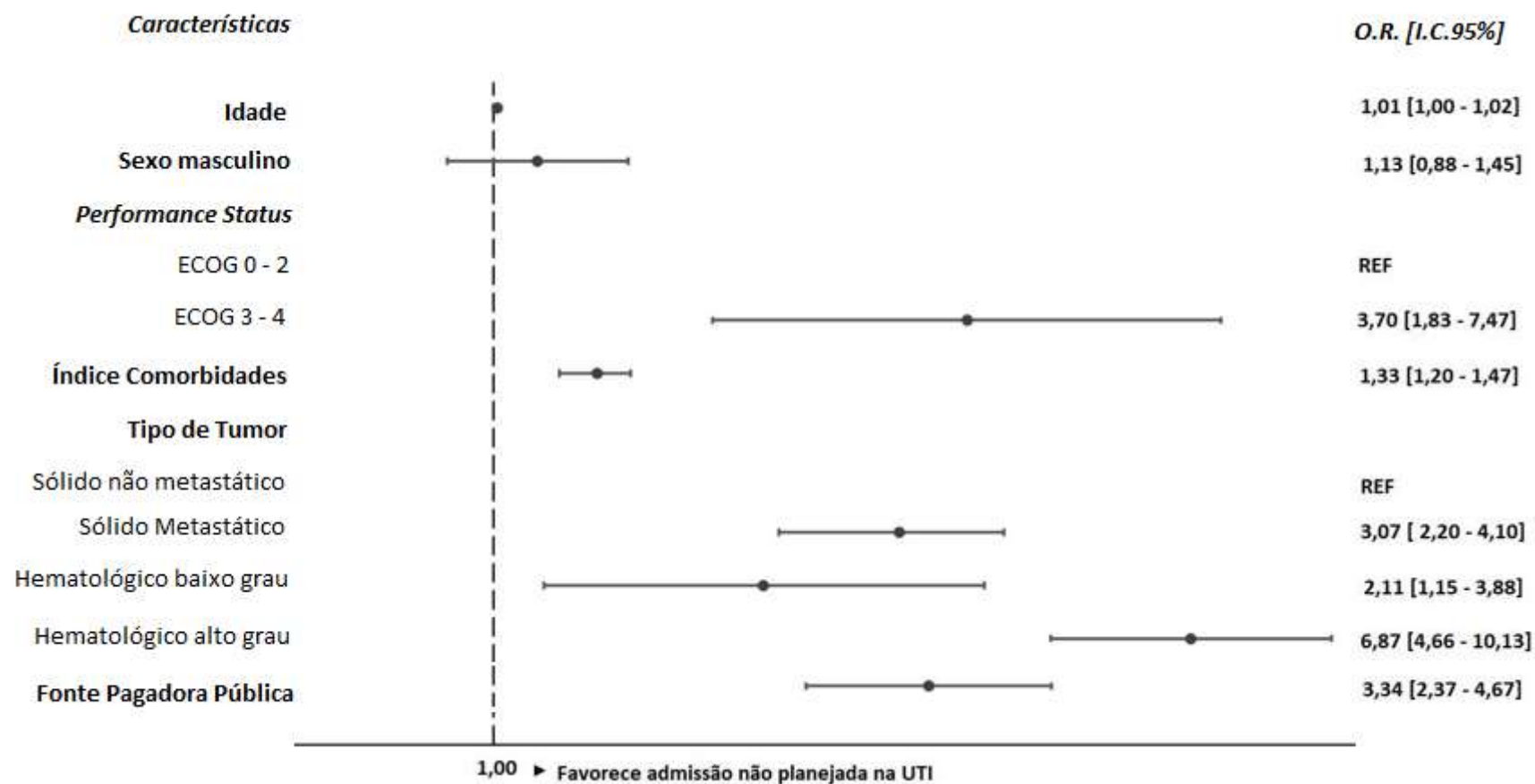
Características	Amostra Original		*p	Amostra pareada por PSM		**p
	Ausência de UTI não planejada (n=2925)	Sobrevivente hospitalar após UTI (n=193)		Ausência de UTI não planejada (n=193)	Sobrevivente hospitalar após UTI (n=193)	
Sexo, masc.	1214 (41,5)	98 (50,8)	0,01	97 (50,3)	98 (50,8)	1,00
Idade, anos	58 (46 - 68)	62 (49 - 71)	<0,01	65 (52 - 73)	62 (49 - 71)	0,13
Performance Status - ECOG			<0,01			1,00
ECOG 0 - 2	2905 (99,3)	185 (95,9)		184 (95,3)	185 (95,9)	
ECOG 3 - 4	20 (0,7)	08 (4,1)		09 (4,7)	08 (4,1)	
ICC sem CA	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	<0,01	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,25
SUS	176 (6,0)	43 (22,3)	<0,01	43 (22,3)	43 (22,3)	1,00
Tipo de Tumor			<0,01			0,48
Sólido	2347 (80,3)	114 (59,1)		107 (55,4)	114 (59,1)	
Metastático	377 (12,9)	39 (20,2)		50 (25,9)	39 (20,2)	
HBG	95 (3,2)	12 (6,2)		14 (7,3)	12 (6,2)	
HAG	106 (3,6)	28 (14,5)		22 (11,4)	28 (14,5)	
Resposta da doença oncológica ao tratamento			<0,01			0,89
Completa	1873 (64,0)	83 (43,0)		80 (41,5)	83 (43,0)	
Parcial	580 (19,8)	51 (26,4)		51 (26,4)	51 (26,4)	
Estável	180 (6,2)	20 (10,4)		25 (13,0)	20 (10,4)	
Progressão	185 (6,3)	31 (16,1)		27 (14,0)	31 (16,1)	
Não avaliado	107 (3,7)	08 (4,1)		10 (5,2)	08 (4,1)	
Vivos 18m	2747 (93,9)	150 (77,7)	<0,01	168 (87,0)	150 (77,7)	0,02

Legenda. PSM = *Propensity Score Matching*; UTI = unidade de terapia intensiva; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ICC = Índice de Comorbidades de Charlson; SUS = Sistema único de Saúde (Sistema Público de Saúde no Brasil); Sólido: câncer sólido; Metastático: Câncer sólido com presença de metástase; HBG: Neoplasia Hematológica de Baixo Grau de Malignidade; HAG = Neoplasia Hematológica de Alto Grau de Malignidade; vivos 18m = Vivos aos 18 meses após o diagnóstico de câncer. Dados categóricos e contínuos estão apresentados como número absoluto (porcentagem) e mediana (intervalo interquartil 25-75%), respectivamente. *P = valor p para a comparação de pacientes com e sem admissão não planejada precoce na UTI na amostra original; **P = valor p para a comparação de pacientes com admissão não planejada precoce na UTI versus pacientes pareados pelo método estatístico *propensity score* sem admissão não planejada e precoce na UTI.

4.7 FATORES DE RISCO PARA ADMISSÃO NÃO PLANEJADA NA UTI

Ao compararmos os pacientes admitidos e não admitidos na UTI, a análise univariada mostrou diferença significativa para as seguintes variáveis: sexo, idade, performance status, Índice de comorbidades de Charlson (sem a pontuação para doença oncológica), tipo de tumor e fonte pagadora, conforme mostrado na **Tabela 1**.

Pacientes com neoplasias hematológicas, mais velhos, provenientes do Sistema Público de Saúde, com pior *Performance Status* e mais comorbidades, foram associados à maior chance de admissão não planejada na UTI, nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer (**Figura 9**).



Fonte: própria autoria. **Legenda:** Para a análise utilizamos o sexo feminino como referência (REF); no índice de comorbidades de Charlson não foi contabilizado os pontos referentes ao câncer. Os resultados estão apresentados em Odds Ratio (o.R.) e intervalo de confiança de 95% [I.C. 95%]

Figura 9 - Regressão logística binária com os fatores associados à chance de admissão não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer.

5 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, encontramos que, em pacientes com diagnóstico recente de câncer que sobreviveram à alta hospitalar, a admissão não planejada na UTI está associada à menor sobrevida em 18 meses. Este impacto negativo na sobrevida também foi confirmado pela análise de sensibilidade, na qual os grupos foram comparados após o pareamento pelo modelo estatístico *Propensity Score*. Nós também mostramos que a incidência de admissão não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer foi 9,3%, e que idade mais avançada, mais comorbidades, pior performance status, ter como fonte pagadora o SUS, e diagnóstico de tumores metastáticos e neoplasias hematológicas como fator de risco para admissão precoce e não planejada na UTI.

Trata-se de um resultado inédito, uma vez que não existem estudos com essa população específica (pacientes com câncer recém-diagnosticado e passagem precoce na UTI). Além disso, os resultados encontrados possuem relevância clínica significativa, pois fornecem dados consistentes que permitem à equipe multiprofissional direcionar os cuidados e a vigilância de pacientes recém-diagnosticados, utilizando os tipos de câncer mais incidentes e os fatores de risco para admissão não planejada na UTI como parâmetros para direcionar a atenção e os cuidados para os pacientes mais suscetíveis à ocorrência de agravos clínicos com necessidade de suporte intensivo. Assim, pacientes que, ao diagnóstico de câncer, apresentem pior funcionalidade basal, mais comorbidades, sejam provenientes do sistema público de saúde e diagnosticados com tumores metastáticos e neoplasias hematológicas, particularmente, leucemias agudas e linfomas não-Hodgkin, poderiam se beneficiar de um acompanhamento mais próximo nos primeiros meses do diagnóstico.

Outro ponto que este estudo nos trouxe - e que merece atenção multidisciplinar - refere-se ao período após a alta da UTI e do hospital, visto que, parte dos pacientes que se recuperaram da doença crítica e saíram vivos do hospital, tiveram menor sobrevida que os pacientes sem necessidade de UTI. Na introdução, nós especulamos nossas hipóteses para essa associação, como o atraso ou modificação do tratamento do câncer (HANNA et al. 2020) e imunossupressão prolongada (DREWRY et al. 2014) após doença crítica. A relevância do nosso principal achado é que as hipóteses para a associação da internação em UTI com a diminuição da sobrevida são passíveis de atuação multidisciplinar. Em um momento, onde a navegação de pacientes oncológicos é de extrema relevância e reflete a excelência do

cuidado, acreditamos que os pacientes que sobrevivem à internação hospitalar após uma internação não planejada na UTI, nos primeiros meses do diagnóstico de câncer, se beneficiariam de um maior contato com a equipe multiprofissional, maior vigilância para identificar o melhor momento para retornarem ao tratamento oncológico, sendo uma possível intervenção a conscientização dos oncologistas para prescrever o tratamento antineoplásico programado ou uma alternativa adequada à condição clínica do paciente durante a internação. Uma segunda intervenção pode ser apoio clínico, econômico e social para evitar o atraso ou interrupção do tratamento do câncer após a alta hospitalar, especialmente em pacientes do sistema público de saúde. Se a imunossupressão prolongada após a doença crítica for relevante para a progressão do câncer, uma terceira intervenção pode ser a adição de tratamentos que aumentam a imunidade, como a imunoterapia.

Apesar das diferenças nos modelos de atenção à saúde (público e privado), período de observação e população, a incidência de internação em UTI em nosso estudo foi semelhante a outros estudos (BOS et al. 2015; FERREYRO et al. 2021; HAWARI et al. 2016; PUXTY et al. 2015), sugerindo que o tipo de câncer é a principal causa de internação em UTI em pacientes com câncer recém-diagnosticado. Como mostrado anteriormente (PUXTY et al. 2015), nossos resultados confirmaram que melanoma, tumor de próstata e tumor de mama tiveram a menor incidência de internação em UTI entre pacientes com tumores sólidos.

Idade avançada (FERREYRO et al. 2021; MAENG et al. 2022), neoplasias hematológicas (FERREYRO et al. 2021; HAWARI et al. 2016) e comorbidades (FERREYRO et al. 2021) têm sido associadas à internação em UTI em pacientes com câncer. Adicionalmente, mostramos que uma pior funcionalidade basal (Performance Status – ECOG) no momento do diagnóstico de câncer também é um fator de risco. Pacientes com esses fatores de risco devem ser acompanhados de perto para permitir a intervenção precoce durante uma doença crítica, o que poderia reduzir a necessidade de admissão em UTI. A associação da privação com o aumento da internação em UTI em pacientes com câncer tem sido controversa. Um estudo mostrou que a baixa renda estava associada a um risco aumentado de internação em UTI (FERREYRO et al. 2021), enquanto outro mostrou que a carência socioeconômica não estava associada à admissão em UTI em pacientes com tumores sólidos (PUXTY et al. 2015). No nosso estudo, encontramos que pacientes que tiveram como fonte de pagamento o sistema público de saúde apresentaram maior chance de admissão não planejada após o diagnóstico de câncer. Embora difícil de modificar, a privação poderá ser amenizada por meio de apoio

econômico, social e de assistência à saúde, reduzindo assim o risco de internação em UTI e aumentando a sobrevida em longo prazo em pacientes com câncer recém-diagnosticado. No nosso estudo, nós utilizamos o modelo de pagamento de saúde pública como substituto da privação/carência. O Brasil possui um modelo de pagamento de saúde público e um modelo de pagamento de saúde privado. Alguns estudos mostram que os pacientes do modelo público têm menor escolaridade, renda e acesso à assistência à saúde em comparação aos pacientes do modelo privado (COUBE et al. 2023; SZWARCOWALD et al. 2010).

Entretanto, antes de interpretar esses resultados, pedimos que considerem as limitações do nosso estudo. Apesar de ser um estudo prospectivo, foi realizado em um único centro: o A.C. Camargo Cancer Center, portanto os dados refletem as características epidemiológicas da população atendida pela instituição, além disso, o A.C. Camargo é Centro de referência para tumores de Mama, Melanoma e Hematologia, o que justifica um alto número de diagnósticos desses tumores.

Além disso, os dados foram coletados entre 2019 e 2022, englobando o período da pandemia de COVID-19. Entre os pacientes admitidos na UTI, 05 foram admitidos por IRpA com confirmação de COVID-19. Dos 05 pacientes, 03 saíram vivos do hospital e 02 estavam vivo aos 18 meses do diagnóstico. Optamos em mantê-los no estudo, uma vez que não temos a informação se os pacientes sem passagem pela UTI tiveram ou não COVID-19.

Por fim, a maneira científica que encontramos para classificar os cânceres - já que cada um possui uma especificidade, com diferentes maneiras para estadiamento, diferentes tratamentos e, conseqüentemente, diversas maneiras para classificar a resposta ao tratamento foi adaptar os diferentes critérios e classificações para o nosso estudo, possibilitando a análise e comparação dos dados de toda a amostra. Dessa forma, separamos as neoplasias hematológicas em alto e baixo grau e utilizamos o estadiamento I – IV para tumores sólidos. A resposta ao tratamento foi padronizada para o estudo em: Resposta Completa (RC), Resposta Parcial (RP), Doença Estável (DE) e Progressão de Doença (PD), conforme descritas na metodologia.

A despeito das limitações, os resultados que encontramos são condizentes com a literatura mundial. Em nosso estudo, 9,3% dos pacientes tiveram admissão não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer, sendo a maioria das admissões (70%) nos primeiros três meses do diagnóstico. O estudo de PUXTY et al. 2015 apontou uma taxa de admissão na UTI ao redor de 5% em dois anos do diagnóstico, sendo significativamente maior

nos primeiros três meses (3,7%), e incluiu pacientes recém-diagnosticados com tumores sólidos, enquanto o nosso envolveu também pacientes com neoplasias hematológicas, que geralmente possuem maior taxa de admissão na UTI (AHMED et al. 2017; AZOULAY et al. 2013; CANET et al. 2013; FERREYRO et al. 2021). As taxas de admissão não planejada na UTI entre os pacientes diagnosticados com tumores sólidos ou neoplasias hematológicas foi 8% e 24%, respectivamente, e está dentro das faixas de admissão não planejada para esta população, como apontado pelos estudos (AHMED et al. 2017; AZOULAY et al. 2013; JACKSON et al. 2014; THAKKAR et al. 2008). Os sítios tumorais mais incidentes foram colorretal (22%), pulmão (16%) e cabeça e pescoço (9%). Outros estudos com internações não planejadas na UTI apontam incidência de câncer colorretal variando entre 13% e 31% (BORCOMAN et al. 2020; MURPHY et al. 2018; PUXTY et al. 2015), assim como incidência de câncer de pulmão variando de 12% a 26% (BORCOMAN et al. 2020; GHEERBRANT et al. 2021; MURPHY et al. 2018), já a incidência de câncer de cabeça e pescoço, foi apontada com 12% (PUXTY et al. 2015). Entre os pacientes diagnosticados com neoplasias hematológicas, as Leucemias agudas e os linfomas não-Hodgkin estiveram entre os mais incidentes no nosso estudo, com taxas de 59% e 21%, respectivamente. Estudos que analisaram essa população apontam incidência entre 30% e 38% para pacientes com leucemias agudas (AHMED et al. 2017; AZOULAY et al. 2013; THAKKAR et al. 2008); e entre 5% e 11% de linfomas não-Hodgkin (ALGRIN et al. 2015; DUMAS et al. 2019; WOHLFARTH et al. 2014).

A taxa de mortalidade na UTI foi 15,6% e a taxa de mortalidade hospitalar foi 27,5%, similares às de pacientes com tumores sólidos recém-diagnosticados e admitidos na UTI (PUXTY et al. 2015).

A sobrevida a longo prazo entre os pacientes com câncer recém-diagnosticado e admissão não planejada nos primeiros seis meses da UTI foi próxima a 78%, sendo o risco de não estar vivo aos 18 meses do diagnóstico, 1,83 vezes maior que os pacientes sem admissão UTI. Entretanto, nós não coletamos dados sobre possíveis alterações no tratamento oncológico após a alta da UTI, e consideramos necessário a realização de estudos com a finalidade de identificar fatores associados à mortalidade a longo prazo, como mudanças e atrasos no tratamento oncológico (HANNA et al. 2020)

6. CONCLUSÃO

Pacientes que sobreviveram à internação hospitalar após admissão não planejada na UTI nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer apresentam menor sobrevida em 18 meses quando comparado aos pacientes que não necessitaram de suporte intensivo, mesmo após ajuste para fatores de confusão identificados. Idade avançada, comorbidades, pior performance status, ter como fonte pagadora o sistema público de saúde, metástases e neoplasias hematológicas estão associadas ao aumento do risco de internação em UTI não planejada durante o acompanhamento precoce do câncer em pacientes com câncer recém-diagnosticado.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmed T, Koch AL, Isom S, Klepin HD, Bishop JM. Outcomes and Changes in Code Status of Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Induction Chemotherapy who were Transferred to the Intensive Care Unit. **Leuk Res.** 2017; 62:51–55.

Algrin C, Faguer S, Lemiale V, et al. Outcomes after intensive care unit admission of patients with newly diagnosed lymphoma. **Leuk Lymphoma** 2015; 56:1240–1245.

Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. **CA Cancer J Clin** 2017; 67:93–99.

Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. **Multivariate Behav Res** 2011; 46:399–424.

Azoulay E, Mokart D, Pène F, et al. 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** 2013; 31:2810–2818.

Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. **Blood** 2013; 122:872–884.

Barth C, Soares M, Toffart AC, et al. Characteristics and outcome of patients with newly diagnosed advanced or metastatic lung cancer admitted to intensive care units (ICUs). **Ann Intensive Care** 2018; 8:1–9.

Bhatla N, Denny L. FIGO Cancer Report 2018. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:2-3. doi:10.1002/ijgo.12608

Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation Pneumonitis. **Clin Chest Med.** 2017;38(2):201-208. doi:10.1016/j.ccm.2016.12.004

Borcoman E, Dupont A, Mariotte E, et al. One-year survival in patients with solid tumours discharged alive from the intensive care unit after unplanned admission: A retrospective study. **J Crit Care.** 2020;57:36-41. doi:10.1016/j.jcrc.2020.01.027

Bos MEM, De Keizer NF, Meynaar IA, Bakhshi-Raiez F, De Jonge E. Outcomes of cancer patients after unplanned admission to general intensive care units. **Acta Oncol (Madr)** 2012; 51:897–905.

Bos MEM, Bakhshi-Raiez F, Dekker JWT, De Keizer NF, De Jonge E. Outcomes of Intensive Care Unit admissions after elective cancer surgery. **European Journal of Surgical Oncology** 2013; 39:584–592.

Bos MEM, Verburg IWM, Dumaij I, et al. Intensive care admission of cancer patients: a comparative analysis. **Cancer Med** 2015; 4:966–976.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin** 2018; 68:394–424.

Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable Selection for Propensity Score Models. **Am J Epidemiol** 2006; 163:1149–1156.

Canet E, Zafrani L, Lambert J, et al. Acute Kidney Injury in Patients with Newly Diagnosed High-Grade Hematological Malignancies: Impact on Remission and Survival. **PLoS One** 2013; 8:1–10.

Cerilli J, Hattan D. Immunosuppression and Oncogenesis. **Am J Clin Pathol** 1974; 62:218–223.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie RC. A New Method Of Classifying Prognostic In Longitudinal Studies : Development. **J Chron Dis** 1987; 40:373–383.

Coube M, Nikoloski Z, Mrejen M, Mossialos E. Persistent inequalities in health care services utilisation in Brazil (1998–2019). **Int J Equity Health** 2023; 22:

Darmon M, Thiery G, Raffoux E, et al. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy*. **Crit Care Med** 2005; 33:2488–2493.

Darmon M, Bourmaud A, Georges Q, et al. Changes in critically ill cancer patients' short-term outcome over the last decades: results of systematic review with meta-analysis on individual data. **Intensive Care Med** 2019; 45:977–987.

Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. **Blood** 2017; 129:424–447.

Drewry A, Samra N, Skrupky L, Fuller B, Compton S, Hotchkiss R. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. **Shock** 2014; 42:383–391.

Dumas G, Biard L, Givel C, et al. Intensive care unit admission in patients with T cell lymphomas: clinical features and outcome. **Ann Hematol** 2019; 98:195–203.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). **Eur J Cancer** 2009; 45:228–247.

Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). **Crit Care Med** 2001; 29:1370–1379.

Faria R DA SB, Moreno RP. Delirium in intensive care: an under-diagnosed reality. **Rev Bras Ter Intensiva** 2013; 25:137–147.

Ferreyro BL, Scales DC, Wunsch H, et al. Critical illness in patients with hematologic malignancy: a population-based cohort study. **Intensive Care Med**. 2021;47(10):1104-1114. doi:10.1007/s00134-021-06502-2

Gheerbrant H, Timsit JF, Terzi N, et al. Factors associated with survival of patients with solid Cancer alive after intensive care unit discharge between 2005 and 2013. **BMC Cancer**. 2021;21(1):9. Published 2021 Jan 5. doi:10.1186/s12885-020-07706-3

Gregson J, Sharples L, Stone GW, Burman CF, Öhrn F, Pocock S. Nonproportional Hazards for Time-to-Event Outcomes in Clinical Trials: JACC Review Topic of the Week. **J Am Coll Cardiol**. 2019;74(16):2102-2112. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1034

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. **Blood**. 2018;131(25):2745-2760. doi:10.1182/blood-2017-09-806398

Hanna TP, King WD, Thibodeau S, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. **BMJ**. 2020;371:m4087. Published 2020 Nov 4. doi:10.1136/bmj.m4087

Harris AP, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JD. Research electronic data capture (REDCap) - A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **J Biomed Inform**. 2009 Apr;42(2):377-81.

Hartsock B, Lim MJ, Roth CG, et al. ICU intervention during induction chemotherapy for adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. **Leuk Res** 2016; 48:16–19.

Hawari FI, Nazer LH, Addassi A, Rimawi D, Jamal K. Predictors of ICU Admission in Patients With Cancer and the Related Characteristics and Outcomes. **Crit Care Med** 2016; 44:548–553.

Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology** 2016; 27:v69–v82.

Jackson K, Mollee P, Morris K, et al. Outcomes and prognostic factors for patients with acute myeloid leukemia admitted to the intensive care unit. **Leuk Lymphoma** 2014; 55:97–104.

Jouan Y, Grammatico-Guillon L, Teixeira N, et al. Healthcare trajectories before and after critical illness: population-based insight on diverse patients clusters. **Ann Intensive Care**. 2019;9(1):126. Published 2019 Nov 9. doi:10.1186/s13613-019-0599-3

Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Notice. **Kidney Int Suppl (2011)** 2012; 2:1.

Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. **Lancet Oncol** 2016; 17:e328–e346.

Lederer DJ, Bell SC, Branson RD, et al. Control of Confounding and Reporting of Results in Causal Inference Studies. Guidance for Authors from Editors of Respiratory, Sleep, and Critical Care Journals [published correction appears in *Ann Am Thorac Soc*. 2019 Feb;16(2):283. doi: 10.1513/AnnalsATS.162erratum]. **Ann Am Thorac Soc**. 2019;16(1):22-28. doi:10.1513/AnnalsATS.201808-564PS

Lewis M A (MAYO C, Hendrickson AW (MAYO C, Moynihan TJ (MAYO C. Oncologic Emergencies: Pathophysiology, Presentation, Diagnosis, and Treatment. **CA Cancer Journal Clinical** 2011; 61:287–314.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Acta Neuropathol** 2016; 131:803–820.

Maeng CV, Christiansen CF, Liu KD, et al. Factors associated with risk and prognosis of intensive care unit admission in patients with acute leukemia: a Danish nationwide cohort study. **Leuk Lymphoma** 2022; 63:2290–2300.

Martin GL, Atrament A, Mazars M, et al. Days Spent at Home and Mortality After Critical Illness: A Cluster Analysis Using Nationwide Data. **Chest** 2023; 163:826–842.

Maude SL, Fitzgerald JC, Fisher BT, et al. Outcome of Pediatric Acute Myeloid Leukemia Patients Receiving Intensive Care in the United States. **Pediatr Crit Care Med** 2014; 15:112–120.

Mayr VD, Dünser MW, Greil V, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. **Crit Care** 2006; 10:R154.

Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury [published correction appears in *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Aug 1;104(5):1185. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.04.028]. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2010;76(3 Suppl):S123-S129. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.03.078

Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Intensive Care Med** 2005; 31:1345–1355.

Murphy K, Cooksley T, Haji-Michael P. Short- and long-term outcomes of patients with solid tumours following non-surgical intensive care admission. **Qjm** 2018; 111:379–383.

Nassar Junior AP, Pires Neto RC, Figueiredo WB DE, Park M. Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. **Sao Paulo Medical Journal** 2008; 126:215–219.

OMS Organização Mundial da Saúde. **CID-O Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (3ºed)**. [s.l: s.n.].

Pavlidakey PG, MacLennan GT. Radiation Cystitis. **Journal of Urology** 2009; 182:1172–1173.

Pi J, Kang Y, Smith M, Earl M, Norigian Z, McBride A. A review in the treatment of oncologic emergencies. **Journal of Oncology Pharmacy Practice** 2016; 22:625–638.

Puxty K, McLoone P, Quasim T, Sloan B, Kinsella J, Morrison DS. Risk of critical illness among patients with solid cancers: A population-based observational study. **JAMA Oncol** 2015; 1:1078–1085.

Shrime MG, Ferket BS, Scott DJ, et al. Time-limited trials of intensive care for critically ill patients with cancer how long is long enough? **JAMA Oncol** 2016; 2:76–83.

Soares M, Caruso P, Silva E, et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. **Crit Care Med** 2010; 38:9–15.

Soares M, Toffart A-C, Tejera D, et al. Intensive care in patients with lung cancer: a multinational study. **Annals of Oncology** 2014; 25:1829–1835.

Stuart EA, Lee BK, Leacy FP. Prognostic score-based balance measures can be a useful diagnostic for propensity score methods in comparative effectiveness research. **J Clin Epidemiol**. 2013;66(8 Suppl):S84-S90.e1. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.01.013

Szwarcwald CL, Souza-Júnior PR, Damascena GN. Socioeconomic inequalities in the use of outpatient services in Brazil according to health care need: evidence from the World Health Survey. **BMC Health Serv Res**. 2010;10:217. Published 2010 Jul 23. doi:10.1186/1472-6963-10-217

Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent J-L. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. **Crit Care** 2009; 13:R15.

Textor J, van der Zander B, Gilthorpe MS, Liskiewicz M, Ellison GT. Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'. **Int J Epidemiol**. 2016;45(6):1887-1894. doi:10.1093/ije/dyw341

Thakkar SG, Fu AZ, Sweetenham JW, et al. Survival and predictors of outcome in patients with acute leukemia admitted to the intensive care unit. **Cancer** 2008; 112:2233–2240.

Vail EA, Gershengorn HB, Wunsch H, Walkey AJ. Attention to Immortal Time Bias in Critical Care Research. **Am J Respir Crit Care Med**. 2021;203(10):1222-1229. doi:10.1164/rccm.202008-3238CP

Vigneron C, Charpentier J, Valade S, et al. Patterns of ICU admissions and outcomes in patients with solid malignancies over the revolution of cancer treatment. **Ann Intensive Care**. 2021;11(1):182. Published 2021 Dec 24. doi:10.1186/s13613-021-00968-5

Vincent J-L, Moreno R, Takala J, et al. 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** 1996; 22:707–710.

Vizzacchi BA, Dettino ALA, Besen BAMP, Caruso P, Nassar AP. Delirium During Critical Illness and Subsequent Change of Treatment in Patients With Cancer: A Mediation Analysis*. **Crit Care Med** 2024; 52:102–111.

Voiriot G, Oualha M, Pierre A, et al. Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. **Ann Intensive Care**. 2022;12(1):58. Published 2022 Jul 2. doi:10.1186/s13613-022-01038-0

Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **The Lancet** 2007; 370:1453–1457.

Williamson EJ, Forbes A. Introduction to propensity scores. **Respirology** 2014; 19:625–635.

Wohlfarth P, Carlstrom A, Staudinger T, et al. Incidence of intensive care unit admission, outcome, and post intensive care survival in patients with acute lymphocytic leukemia or Burkitt lymphoma. **Blood** 2014; 124:1831–1838.

Yadav K, Lewis RJ. Immortal Time Bias in Observational Studies. **JAMA**. 2021;325(7):686-687. doi:10.1001/jama.2020.9151

Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). **Ann Oncol**. 2017;28(7):1436-1447. doi:10.1093/annonc/mdx097

Zampieri FG, Romano TG, Salluh JIF, et al. Trends in clinical profiles, organ support use and outcomes of patients with cancer requiring unplanned ICU admission: a multicenter cohort study. **Intensive Care Med** 2021; 47:170–179.

National Cancer Institute. Hematologic Malignancies | SEER Training [Internet]. Available at: <https://training.seer.cancer.gov/coding/structure/hematological.html> Accessed October 1, 2023.

Fundação Antônio Prudente. Manual de apresentação de dissertações, teses e monografias, conforme o Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (VANCOUVER). [publicação online] São Paulo; 2021. Disponível em: <https://bit.ly/34d0QkL> [2023/03/25].

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



A.C. Camargo Cancer Center
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

APROVAÇÃO

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antônio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em reunião de 16/07/2019, aprovaram a realização do projeto nº. 2755/19 intitulado: "Impacto da internação em UTI na sobrevida de pacientes oncológicos recém diagnosticados."

Pesquisador Responsável: Pedro Caruso
Aluno: Ana Paula Agnolon Praça (Doutorado)

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 12 de agosto de 2019.

Atenciosamente,


Dra. Sandra Caires Serrano
1ª. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 – Declaração de suporte à pesquisa por agência de fomento.



DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins que **ANA PAULA AGNOLON PRAÇA**, CPF: 295.846.548-96, foi selecionada para cota de bolsista no Programa de Doutorado, do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente (CNPJ: 60.961.968.0001-06) – Área de Oncologia, com previsão de cadastro junto à CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, no mês de Dezembro de 2019 para o recebimento da bolsa no valor de R\$ 2.200,00 (Dois Mil e Duzentos reais), a partir de Janeiro de 2020, sob orientação da Dr. Pedro Caruso.

São Paulo, 03 de Dezembro de 2019.



Luciana Reche Dias
Supervisora Administrativa de Ensino

PPG- 920-2019

Anexo 3 – Carta de submissão do artigo à periódico

January 24, 2024

To: Dr. Timothy G. Buchman, MD, Critical Care Medicine Editor-in-Chief.

From: Pedro Caruso, MD, A.C. Camargo Cancer Center (São Paulo – Brazil).

I am writing to submit our research manuscript entitled "Decreased Long-term Survival of Patients with Newly Diagnosed Cancer Discharged Home after Unplanned ICU admission: A Prospective Observational Study" for consideration in Critical Care Medicine.

We conducted an observational study with prospectively collected data to investigate the impact of early unplanned ICU admissions on long-term survival of patients with newly diagnosed cancer who were subsequently discharged home. We also evaluated the incidence of unplanned ICU admissions among patients with solid tumors and hematologic malignancies, and the risk factors at cancer diagnosis associated with early unplanned ICU admission.

Our findings reveal a novel association between early unplanned ICU admission and decreased long-term survival among patients with newly diagnosed cancer discharged home from the ICU.

We believe that the results of our study have direct relevance to clinical practice. Recognizing the association between early unplanned ICU admissions and decreased survival could inform clinicians' decision-making processes, leading to more tailored and proactive interventions for this vulnerable patient population. In addition, our findings may prompt further research and exploration of preventive measures to minimize the occurrence of early unplanned ICU admissions in newly diagnosed cancer patients and, most importantly, to improve care after ICU discharge, ultimately contributing to increased patient survival.

We are confident that this article meets the high standards of Critical Care Medicine and will contribute valuable knowledge to the critical oncology community. Thank you for your consideration of our submission.

Anexo 4 – Índice de Comorbidades de Charlson

Peso	Condição Clínica
1	Infarto do miocárdio Insuficiência cardíaca congestiva Doença Vascular periférica Demência Doença cerebro-vascular Doença pulmonar crônica Doença tecido conjuntivo Diabetes leve, sem complicação Úlcera
2	Hemiplegia Doença renal severa ou moderada Diabetes com complicação Tumor Leucemia Linfoma
3	Doença do fígado severa ou moderada
6	Tumor maligno, metástase SIDA

Fonte: Adaptação de Charlson et al. A New Method Of Classifying Prognostic In Longitudinal Studies : Development and validation. J Chron Dis 1987; 40:373–383.

Anexo 5 – Escala Performance Status - ECOG

Grau	Nível de Atividade
0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição (Karnofsky 90-100 %)
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária (Karnofsky 70-80%)
2	Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado. (Karnofsky 50-60%)
3	Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 30-40%)
4	Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira (Karnofsky < 30%)

Fonte: Oken et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5:649–656.

Anexo 6 – Simplified Acute Physiology Score - SAPS 3

Demográfico / estado prévio de saúde		Categoria diagnóstica		Variáveis fisiológicas na admissão	
Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos	Variáveis	Pontos
Idade		Admissão programada	0	Glasgow	
< 40	0	Admissão não programada	3	3-4	15
≥ 40-<60	5	Urgência		5	10
≥ 60-< 70	9	Não cirúrgico	5	6	7
≥ 70-< 75	13	Eletiva	0	7-12	2
≥ 75-<80	15	Emergência	6	≥ 13	0
≥ 80	18	Tipo de operação		Frequência cardíaca	
Comorbidades		Transplantes	-11	< 120	0
Outras	0	Trauma	-8	≥ 120-< 160	5
Quimioterapia	3	RM sem valva	-6	≥ 160	7
ICC NYHA IV	6	Cirurgia no AVC	5	Pressão arterial sistólica	
Neoplasia hematológica	6	Outras	0	< 40	11
Cirrose	8	Admissão na UTI acrescentar 16 pontos	16	≥ 40-< 70	8
Aids	8	Motivo de internação		≥ 70-< 120	3
Metástase	11	Neurológicas		≥120	0
Dias de internação prévios		Convulsões	-4	Oxigenação	
< 14	0	Coma, confusão, agitação	4	VM relação PaO ₂ /FiO ₂ < 100	11
≥ 14-28	6	Déficit Focal	7	VM relação ≥ 100	7
≥ 28	7	Efeito de massa intracraniana	11	Sem VM PaO ₂ < 60	5
Procedência		Cardiológicas		Sem VM PaO ₂ ≥ 60	0
Centro cirúrgico	0	Arritmia	-5	Temperatura	
PS	5	Choque hemorrágico	3	< 34,5	7
Outra UTI	7	Choque hipovolêmico não hemorrágico	3	≥ 34,5	0
Outros	8	Choque distributivo	5	Leucócitos	
Fármacos vasoativos		Abdômen		< 15.000	0
Sim	0	Abdômen agudo	3	≥ 15.000	2
Não	3	Pancreatite grave	9	Plaquetas	
		Falência hepática	6	< 20.000	13
		Outras	0	≥ 20.000-< 50.000	8
		Infecção		≥ 50.000-< 100.000	5
		Nosocomial	4	≥ 100.000	0
		Respiratória	5	pH	
		Outras	0	≤ 7,25	3
				> 7,25	0
				Creatinina	
				< 1,2	0
				≥ 1,2-< 2,0	2
				≥ 2,0-< 3,5	7
				≥ 3,5	8
				Bilirrubina	
				< 2	0
				≥ 2-< 6	4
				≥ 6	5
Total					

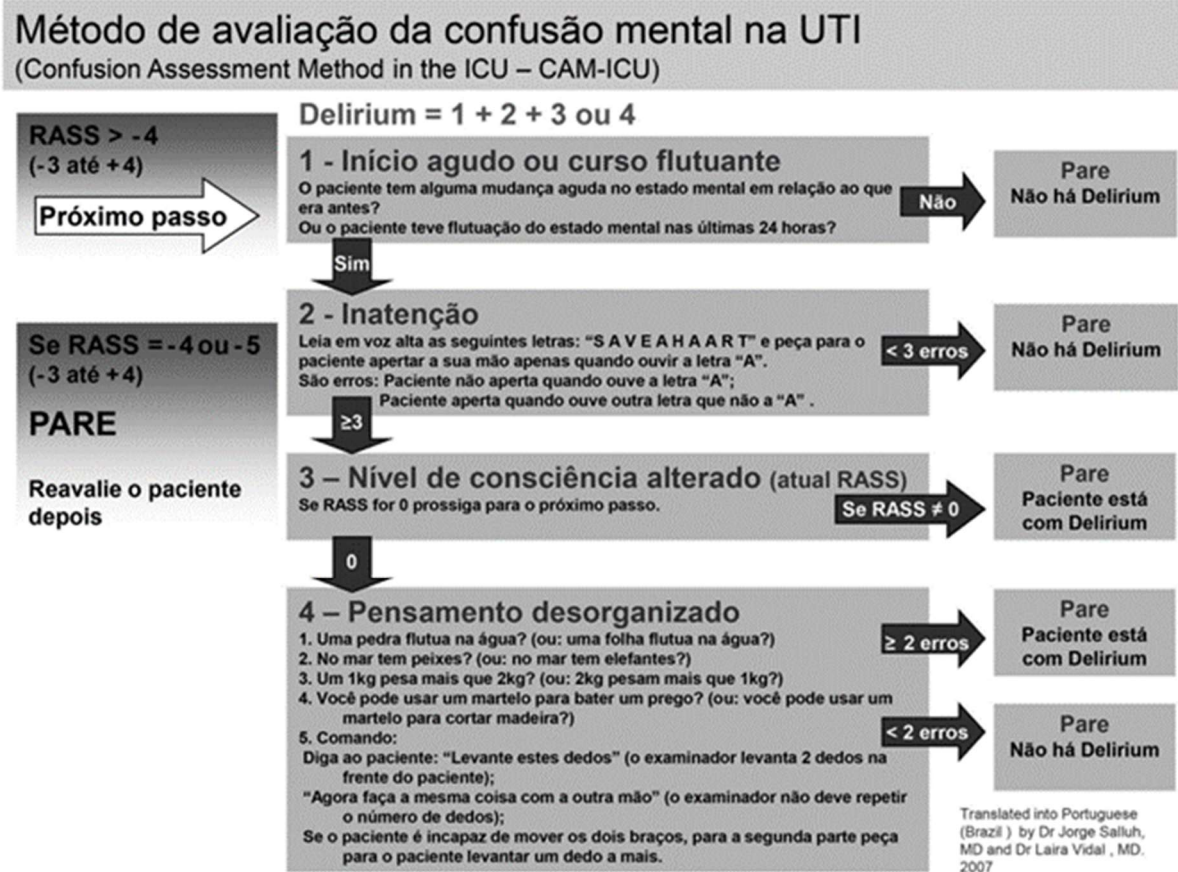
Fonte: Silva Junior et al. Aplicabilidade do escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em hospitais brasileiros. Revista Brasileira de Anestesiologia. 2010;60(1):20–31.

Anexo 7 - Sequential Organ Failure Assessment – SOFA

	0	1 ponto	2 pontos	3 pontos	4 pontos
Respiração PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400	< 400	< 300	< 200 com suporte respiratório	< 100 com suporte respiratório
Coagulação Plaquetas/mm ³	≥ 150 mil	< 150 mil	< 100 mil	< 50 mil	< 20 mil
Fígado Bilirrubina (mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12,0
Cardiovascular (drogas: mcg/kg/min)	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamina < 5 ou dobutamina (qualquer dose)	Dopamina 5,1-15 ou adrenalina ≤ 0,1 ou noradrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 ou adrenalina > 0,1 ou noradrenalina > 0,1
SNC Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	3-5
Renal Creatinina (mg/dL) Ou débito urinário	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 < 500 mL/dia	≥ 5,0 < 200 mL/dia

Fonte: : Vincent et al. 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. 1996;22(7):707-10.

Anexo 8 – Confusion Assessment Method in the ICU (CAM – ICU) e escala para avaliação de sedação RASS (utilizada para avaliar a possibilidade de aplicação do método CAM ICU no paciente grave).



Fonte: (FARIA e MORENO 2013)

Pontos	Termo	Descrição
+ 4	Combativo	Claramente combativo, violento, representando risco para a equipe
+ 3	Muito agitado	Puxa e remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente
+ 2	Agitado	Movimentos desaproprados frequentes, briga com o ventilador
+ 1	Inquieto	Apresenta movimentos, mas que não são agressivos ou vigorosos
0	Alerta e calmo	
- 1	Sonolento	Adormecido, mas acorda ao ser chamado (estímulo verbal) e mantém os olhos abertos por mais de 10 segundos
- 2	Sedação leve	Despertar precoce ao estímulo verbal, mantém contato visual por menos de 10 segundos
- 3	Sedação moderada	Movimentação ou abertura ocular ao estímulo verbal (mas sem contato visual)
- 4	Sedação intensa	Sem resposta ao ser chamado pelo nome, mas apresenta movimentação ou abertura ocular ao toque (estímulo físico)
- 5	Não desperta	Sem resposta ao estímulo verbal ou físico

Fonte: (NASSAR JUNIOR et al. 2008)

Apêndice 1 – Modelo utilizado para coleta de dados de todos os pacientes

Record ID	
Identificação e dados demográficos	
Braco no estudo	☐ Caso ☐ Controle
Iniciais	
Data de nascimento	 Today D-M-Y
Sexo	☐ Feminino ☐ Masculino
Fonte pagadora	☐ SUS ☐ Seguro saúde ☐ Particular ☐ Ignorado
Dep responsável	☐ Oncologia Clinica ☐ Dep clinico ☐ Dep cirurgico ☐ Onco hematologia
Características da doença oncológica	
Tipo tumor	☐ Solido ☐ Hematologico
CID	
ECOG	☐ Plenamente ativo ☐ Ambiente restrito, capaz de trabalho leve ☐ Ambiente restrito, capaz de cuidados próprios ☐ Parcialmente acamado ou em cadeira ☐ Totalmente acamado
Charlson	
Charlson	0 View equation
Data diagnóstico tu	 Today D-M-Y
Idade na data do diagnostico	View equation
Data de inicio do tratamento oncologico	 Today D-M-Y
Tempo entre diagnostico e inicio do tratamento	View equation Calculado em DIAS

Apêndice 2 – Modelo utilizado para coleta de dados na admissão do paciente na UTI (apenas para pacientes admitidos de maneira não planejada, nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer).

Dados da admissão na UTI	
Tratamento prévio à UTI	☐ Sem tratamento prévio ☐ QT ☐ Cirurgia ☐ RDT ☐ Ter Alvo Molec ☐ Imunoterapia ☐ Hormonioterapia ☐ TMO autólogo ☐ TMO alogênico ☐ Outros
Data adm hospital	 Today D-M-Y
Data adm UTI	 Today D-M-Y
Tempo entre diagnostico e admissao na UTI	View equation
Tempo entre admissao hospitalar e UTI	View equation
Origem	☐ Centro cirúrgico ☐ Emergência ☐ Enfermaria ☐ Outro
Tipo de internação	☐ Cirurgia eletiva ☐ Cirurgia urgência ☐ Clínica
Motivo internação	☐ Monitorização pós op ☐ Sepse e/ou choque septico ☐ IRpA ☐ Choque cardiogenico ☐ Choque hemorragico ☐ RNC ☐ Pos PCR ☐ IRA ☐ Cardiaca ☐ Disturbio Hidroeletrolitico ☐ Outras
Caracteristica da internacao	☐ Complicacao da doenca oncologica ☐ Causa clinica ☐ Cirurgica
Infeccao	☐ Nao ☐ Sim comunitaria ☐ Sim hospitalar
SAPS 3	
SOFA	

Apêndice 3 – Modelo utilizado para coleta de dados durante a internação na UTI (apenas para pacientes admitidos de maneira não planejada, nos primeiros seis meses do diagnóstico de câncer).

Características da Internação na UTI		
Ventilacao Mecanica durante a internacao na UTI	☐ Não ☐ Sim	reset
DVA	☐ Não ☐ Sim	reset
VNI	☐ Não ☐ Sim	reset
TQT	☐ Não ☐ Sim	reset
LRA	☐ Não ☐ Sim	reset
Hemodiálise	☐ Não ☐ Sim	reset
Delirium	☐ Não ☐ Sim	reset
Trat oncologico na UTI	☐ Não ☐ Quimioterapia ☐ Radioterapia ☐ Cirurgia ☐ Radiointervencionista ☐ Imunoterapia ☐ Terapia alvo molecular	
Limitação suporte vida na UTI	☐ Não ☐ Não introdução de suporte invasivo ☐ Descontinuação de suporte invasivo	reset
Data alta UTI	 Today D-M-Y	
Estado Vital alta UTI	☐ Óbito ☐ Vivo	reset
Data da alta hospitalar	 Today D-M-Y	

Apêndice 4 – Modelo utilizado para coleta de dados sobre desfecho aos seis e dezoito meses do diagnóstico de todos os pacientes

Estado vital 6 meses do diag	☒ Óbito ☐ Vivo ☐ Perda seguimento
Data da informacao	 Today D-M-Y
Status da doenca a 6 meses do diagnostico	☐ Não consta ☐ Recem diagnosticado / Não iniciou o tratamento ☐ Resposta parcial ☐ Resposta Completa ☐ Doenca estavel ☐ Progressao de doenca
Admissão Readm UTI 6 meses do diag	☐ Não ☐ Sim
Nº read UTI	
Estado vital 18 meses do diag	☒ Óbito ☐ Vivo ☐ Perda de seguimento
Data da informacao	 Today D-M-Y
Status da doenca a 18 meses do diagnostico	☐ Não consta ☐ Recem diagnosticado / Não iniciou o tratamento ☐ Resposta parcial ☐ Resposta Completa ☐ Doenca estavel ☐ Progressao de doenca
Admissão Readm UTI 18 meses do diag	☐ Não ☐ Sim
Nº read UTI	

Apêndice 5 - Quadro com adaptação para o estudo da Classificação TNM e FIGO para estadiamento de câncer de ovário.

Estadiamento para Câncer de Ovário		
Classificação FIGO:	Classificação TNM:	Descrito no estudo :
I, IA, IB, IC, IC1, IC2, IC3	T1, T1a, T1b, T1c, T1c1, T1c2, T1c3	I
II, IIA, IIB	T2, T2a, T2b	II
III, IIIA2, IIIB, IIIC	T3, T3a, T3b, T3c	III
IIIA1, IIIA1i, IIIA1ii	N1, N1a, N1b	III
IV, IVA, IVB	M1, M1a, M1b	IV

Fonte: Adaptação da 8ª edição da *AJCC Cancer Staging Manual* e FIGO Cancer Report (AMIN et al. 2017; BHATLA e DENNY 2018).

Apêndice 6 – Quadro com adaptação que realizamos para o estudo da Classificação TNM e FIGO para estadiamento de câncer de colo uterino.

Estadiamento para Câncer de Colo uterino		
<i>Classificação FIGO:</i>	<i>Classificação TNM:</i>	<i>Descrito no estudo:</i>
<i>I, IA, IA1, IA2 IB, IB1, IB2, IB3</i>	<i>T1, T1a, T1a1, T1a2, T1b, T1b1, T1b2, T1b3</i>	<i>I</i>
<i>II, IIA, IIA1, IIA2, IIB</i>	<i>T2, T2a, T2a1, T2a2, T2b</i>	<i>II</i>
<i>III, IIIA, IIIB</i>	<i>T3, T3a, T3b</i>	<i>III</i>
<i>IVA</i>	<i>T4</i>	<i>IV</i>
<i>IIIC1, IIIC2</i>	<i>N1, N1mi, N1a, N2, N2mi, N2a</i>	<i>III</i>
<i>IVB</i>	<i>cM1, pM1</i>	<i>IV</i>

Fonte: Adaptação da 8^a ed. AJCC Cancer Staging Manual e FIGO Cancer Report. (AMIN et al. 2017; BHATLA e DENNY 2018)

Apêndice 7 – Quadro com adaptação para o estudo da classificação da Organização Mundial da Saúde para tumores do sistema nervoso central.

Grau de Tumores cerebrais		
<i>Grau da OMS</i>	<i>Característica Histopatológica</i>	<i>Descrito no no nosso estudo como:</i>
<i>I</i>	<i>Astrocitoma pilocítico</i>	<i>I</i>
<i>II</i>	<i>Astrocitoma difuso</i>	<i>II</i>
<i>III</i>	<i>Astrocitoma anaplásico</i>	<i>III</i>
<i>IV</i>	<i>Glioblastoma multiforme</i>	<i>IV</i>

Fonte: Adaptado da Classificação de Tumores do Sistema Nervoso Central da Organização Mundial de Saúde (LOUIS et al. 2016)

Apêndice 8 – Quadro com adaptação para o estudo da classificação da resposta ao tratamento oncológico de tumores sólidos.

Resposta ao tratamento de Tumores Sólidos		
<i>Classificação RECIST 1.1</i>	<i>CrITÉRIOS</i>	<i>Padronização para o estudo:</i>
<i>Resposta Completa (RC)</i>	<i>Desaparecimento de todas as lesões alvo; linfonodos maior eixo <10mm</i>	<i>RC</i>
<i>Resposta Parcial (RP)</i>	<i>Lesões alvo reduzem >30%</i>	<i>RP</i>
<i>Doença Estável (DE)</i>	<i>Não crescem > 20%, nem reduzem >30%</i>	<i>DE</i>
<i>Progressão de Doença (PD)</i>	<i>Lesões alvo aumentam >20%; aparecimento de novas lesões</i>	<i>PD</i>

Fonte: Adaptado do critério para avaliação de resposta em tumores sólidos de 2009 (RECIST1.1). (EISENHAUER et al. 2009)

O critério para avaliação de resposta em tumores sólidos, RECIST – The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, foi baseado nas diretrizes da Organização Mundial de Saúde (2000), revisto e atualizado em 2009 (RECIST1.1) com novas metodologias para medição apropriada da doença (EISENHAUER et al. 2009), segundo o RECIST 1.1 as possíveis classificações são “Resposta Completa (RC), Resposta Parcial (RP), Doença Estável (DE) ou progressão de doença (PD)”.

Apêndice 9 – Quadro com adaptação para o nosso estudo da classificação da resposta ao tratamento oncológico de linfomas.

Resposta ao tratamento de Linfomas		
RECIL 2017	Classificação	Padronização para o estudo:
Resposta Completa	<i>Desaparecimento Completo das lesões alvo; linfonodos com <10mm no maior eixo; PET com score Deauville 1, 2 ou 3; Sem envolvimento de medula óssea e sem novas lesões</i>	RC
Resposta Parcial	<i>Diminuição ≥ 30% na soma dos maiores diâmetros das lesões alvo. PET com score Deauville 4 ou 5; qualquer envolvimento da medula óssea, sem novas lesões</i>	RP
Resposta Mínima	<i>Diminuição ≥ 10% e <30% na soma dos maiores diâmetros das lesões alvo, qualquer Score Deauville, qualquer envolvimento medular e sem novas lesões.</i>	RP
Doença Estável	<i>Diminuição > 10% e ≤ 20% das lesões alvo; qualquer Score Deauville, qualquer envolvimento medular e sem novas lesões.</i>	DE
Progressão de Doença	<i>Aumento > 20% da soma dos maiores diâmetros das lesões alvo; Linfonodos com medidas <15mm após tratamento, devem apresentar aumento global de 5 mm e maior diâmetro ser maior que 15 mm; qualquer Score Deauville; qualquer envolvimento medular; presença ou não de novas lesões</i>	PD
A classificação Deauville para Linfomas	Critérios	-
1	<i>Ausência de captação</i>	-
2	<i>Captação menor que a mediastinal</i>	-
3	<i>Captação entre mediastinal e hepática</i>	-
4	<i>Captação moderadamente superior à hepática</i>	-
5	<i>Captação marcadamente superior à hepática</i>	-

Fonte: adaptado do Consenso sobre avaliação de resposta do Grupo de Trabalho Internacional em Linfomas (YOUNES et al. 2017)

As neoplasias hematológicas, possuem mais de um critério para avaliação, conforme o tipo da neoplasia. O Critério de avaliação à resposta para Linfomas, RECIL – Response Evaluation Criteria in Lymphomas, acrescenta a categoria RM (resposta mínima) às demais: RC, RP, DE e PD (YOUNES et al. 2017), utilizando também a escala de 5 pontos Deauville, método que consiste na comparação da captação de FDG (fluorodeoxyglucose) no sangue mediastinal e hepático (como controle interno, já que a captação sempre está presente nesses dois locais, sendo maior no sangue hepático) com a captação na doença suspeita (captação mais intensa que a verificada na doença inicial) (BARRINGTON et al. 2010).

Apêndice 10 – Quadro com adaptação para o nosso estudo da classificação da resposta ao tratamento oncológico de Mieloma Múltiplo.

Resposta ao tratamento de Mieloma Múltiplo – Padronização da IMWG		
<i>Classificação</i>	<i>Definição</i>	<i>Padronização para o estudo:</i>
Resposta Completa Consistente	<i>Resposta Completa e ausencia de células clonais no aspirado de medula óssea</i>	RC
Resposta Completa	<i>Imunofixação negativa (soro e urina); edesaparecimento de plasmocitomas de tecidos moles; e <5% de plasmócitos em aspirados de medula óssea</i>	RC
Resposta Parcial Muito Boa	<i>Proteína-M detectável (soro e urina) por imunofixação, mas não na eletroforese; ou diminuição ≥ 90% de Proteína-M sérica com Nível de Proteína-M na urina <100mg por 24h</i>	RP
Resposta Parcial	<i>Redução ≥50% de proteína-M sérica com redução da proteína M urinária de 24 horas em ≥90% ou para <200 mg por 24 horas.</i>	RP
Resposta Mínima	<i>redução da proteína M sérica ≥25% mas ≤49% com e redução da proteína M na urina de 24 horas em 50 a 89%</i>	RP
Doença estável	<i>Não se enquadra em nenhum das demais definições</i>	DE
Progressão de doença	<i>Um ou mais critérios: Aumento de 25% da última resposta mais baixa ao tratamento ou aumento da proteína M sérica (>0,5g/dl; ou >1g/dl); surgimento de novas lesões; aumento ≥ 50% em células plasmáticas circulantes</i>	PD

Fonte: Adaptado dos Critérios de resposta ao tratamento de Mieloma Múltiplo, padronizados pelo Grupo Internacional de Trabalho sobre Mieloma. (KUMAR et al. 2016)

Os Critérios de resposta ao tratamento de Mieloma Múltiplo foram padronizados pelo Grupo Internacional de Trabalho sobre Mieloma (IMWG – International Myeloma Work Group) e consta com as seguintes categorias: Resposta Completa Consistente, Resposta Completa, Resposta Parcial Muito Boa, Resposta Parcial, Resposta Mínima, Doença estável e progressão de doença (KUMAR et al. 2016).

Apêndice 11 – Quadro com adaptação para o nosso estudo da classificação da resposta ao tratamento oncológico de Leucemia Mielóide Aguda.

Resposta ao tratamento de Leucemias		
LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA		
<i>Categoria</i>	<i>Definição</i>	<i>Padronização para o estudo:</i>
<i>CR,MRD-</i>	<i>Se houver identificação do marcador de Doença Residual Mínima pré tratamento, A Remissão Completa ocorre com a negatificação do marcador genético com teste RT-qPCR, ou Remissão Completa com negatificação do MFL</i>	<i>RC</i>
<i>CR</i>	<i>< 5% de blastos na medula óssea; ausência de blastos circulantes e blastos com Auer Rods; ausência de doença extramedular, neutrófilos $\geq 10.000/\mu\text{L}$ / plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{L}$; independência transfusional</i>	<i>RC</i>
<i>CRi</i>	<i>< 5% de blastos na medula óssea; ausência de blastos circulantes e blastos com Auer Rods; ausência de doença extramedular, neutrófilos $< 10.000/\mu\text{L}$ ou plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$</i>	<i>RC</i>
<i>MFLS</i>	<i>< 5% de blastos na medula óssea; ausência de blastos circulantes e blastos com Auer Rods; ausência de doença extramedular. Ausência de recuperação hematológica</i>	<i>RP</i>
<i>PR</i>	<i>Porcentagem de blastos na medula óssea entre 05 - 25%; e diminuição da porcentagem de blastos na medula óssea pré-tratamento em pelo menos 50%</i>	<i>RP</i>
<i>SD</i>	<i>Não se classifica em nenhuma das outras definições</i>	<i>DE</i>
<i>PD</i>	<i>Aumento > 50% de blastos medulares comparado ao pré-tratamento; persistência >70% de blastos na medula óssea por pelo menos 3 meses; aumento > 50% nos blastos circulantes; nova doença medular</i>	<i>PD</i>

Fonte: adaptação das Recomendações do Grupo Europeu de Leucemia para diagnóstico e manejo de adultos com Leucemia Mielóide Aguda. (DÖHNER et al. 2017)

Apêndice 12 – Quadro com adaptação para o nosso estudo da classificação da resposta ao tratamento oncológico de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Resposta ao tratamento de Leucemias		
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA		
<i>Categoria</i>	<i>Definição</i>	<i>Padronização para o estudo:</i>
<i>CR (complete haematological remission)</i>	<i>Leukaemic cells not detectable by light microscopy in BM/PB/CSF (BM < 5% blasts)</i>	<i>RC</i>
<i>MolCR (Remissão molecular completa)</i>	<i>Em remissão completa, teste molecular sensível não detecta doença residual mínima</i>	<i>RC</i>
<i>MolR (Remissão molecular)</i>	<i>Em remissão completa, não em remissão molecular completa - doença residual mínima não quantificável de baixo nível (1 célula leucêmica em 10.000); avaliado por citometria de fluxo (mínima detecção entre de 10^{-3} e 10^{-4})</i>	<i>RC</i>
<i>MolFail (molecular failure/MRD positivity)</i>	<i>Em remissão completa, não em remissão molecular completa, nem em remissão molecular. Doença residual mínima quantificável (1 célula leucêmica em 10.000); avaliado por citometria de fluxo (mínima detecção entre de 10^{-3} e 10^{-4})</i>	<i>RP</i>
<i>MolRel (Recaída molecular)</i>	<i>Ainda em remissão completa, perda do status prévio de remissão molecular completa ou de remissão molecular, ou seja, Doença residual mínima quantificável (1 célula leucêmica em 10.000); avaliado por citometria de fluxo (mínima detecção entre de 10^{-3} e 10^{-4})</i>	<i>RP</i>
<i>Relapse (Recaída)</i>	<i>Perda do status Remissão completa; recidiva hematológica (Presença de > 5% de blastos ALL na medula óssea); recidiva extramedular (SNC, outro local)</i>	<i>PD</i>

Fonte: adaptação do Guia para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda – ESMO (HOELZER et al. 2016)

Apêndice 13 – Quadro com adaptação para o nosso estudo da classificação da resposta ao tratamento oncológico de Leucemia Mielóide Crônica.

Resposta ao tratamento de Leucemias Crônicas		
<i>Leucemia Mielóide Crônica</i>		
<i>Categoria</i>	<i>Definição</i>	<i>Padronização para o estudo:</i>
Resposta Hematológica Completa	Contagem normalizada de células brancas no sangue periférico, com leucócitos $< 10 \times 10^9/L$; basófilos $< 5\%$; ausência de mielócitos, promielócitos e mieloblastos na contagem diferencial; contagem de plaquetas $< 450 \times 10^9/L$; baço não palpável	RC
Resposta Citogenética Completa	Ausência de Cromossomos Philadelphia positivo (Ph+) em 20 metáfases	RC
Resposta Citogenética Parcial	1% a 35% Ph+ em 20 metáfases	RP
Menor Resposta Citogenética	36% a 65% Ph+ em 20 metáfases	RP
Mínima Resposta Citogenética	66% a 95% Ph+ em 20 metáfases	RP
Nenhuma resposta Citogenética	$> 95\%$ Ph+ em 20 metáfases	PD
Resposta Molecular Profunda	Expressão de BCR-ABL1 para ABL1 $\leq 0,01\%$	RC
Resposta Molecular Principal	Expressão de BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$	RC
Ótima Resposta	3 meses: BCR-ABL1 $\leq 10\%$ ou Ph+ $\leq 35\%$; 6 meses: BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$ e/ou Ph+ 0; 12 meses: BCR-ABL1 $\leq 0,1\%$	RC
Alerta	3 meses: BCR-ABL1 $> 10\%$ e/ou Ph+ 36%-95%; 6 meses: BCR-ABL1 1%-10% e/ou Ph+ 1-35%; 12 meses: BCR-ABL1 $> 0,1-1\%$	RP
Falha no tratamento	3 meses: ausência de resposta hematológica; Ph+ $> 95\%$; 6 meses: BCR-ABL1 $> 10\%$ e/ou Ph+ $> 35\%$; 12 meses: BCR-ABL1 $> 1\%$ e/ou Ph+ > 0 ; A qualquer momentou ou após os 12 meses: a perda de resposta hematológica, citológica, ou moleacular confirmada, assim como novas mutações e/ou CCA/Ph+ (CCA-clonal citogenetic abnormality)	PD

Fonte: adaptado das recomendações para gerenciamento da Leucemia Mielóide Crônica, da European Leukemia Net (BACCARANI et al. 2013).

Apêndice 14 – Quadro com adaptação para o nosso estudo da classificação da resposta ao tratamento oncológico de Leucemia Linfóide Crônica.

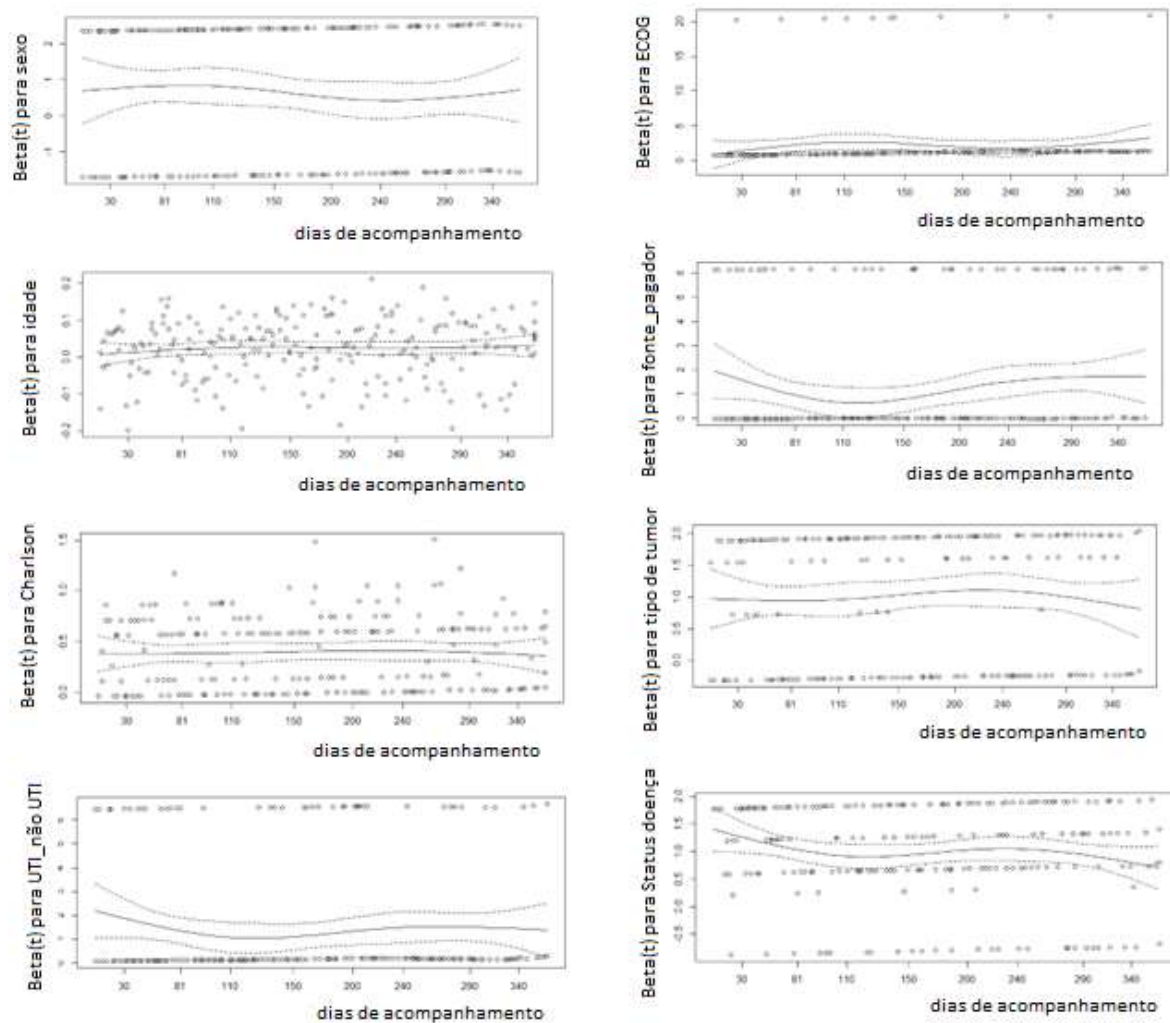
Resposta ao tratamento de Leucemias Crônicas		
Leucemia Linfóide Crônica		
Categoria	Definição	Padronização para o estudo:
CR – Complete Remission (Remissão Completa) (todos os parâmetros do Grupo A e Grupo B devem estar resolvidos.	Grupo A: Ausência de linfonodos $\geq 1,5\text{cm}$; baço e fígado de tamanhos normais; ausência de sintomas relacionados à doença; contagem de linfócitos circulantes normal; Grupo B: plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{L}$; hemoglobina $\geq 11.0\text{ g/dL}$; medula óssea normal (sem células CLL; ausência de nódulos linfóides B)	RC
PR – Partial Remission (Remissão parcial) Pelo menos 2 parâmetros do grupo A e 01 do grupo B devem melhorar após o tratamento	Grupo A: comparado ao pré-tratamento: Diminuição de linfonodos, baço e fígado, linfócitos circulantes $\geq 50\%$; presença de qualquer sintoma; Grupo B: plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{L}$ ou aumento $\geq 50\%$ do basal; hemoglobina $\geq 11.0\text{ g/dL}$ ou aumento $\geq 50\%$ do basal; medula óssea com células CLL ou nódulos linfóides B, ou não realizado.	RP
SD	Não se classifica em nenhuma das outras definições	DE
PD	Grupo A: comparado a pré-tratamento: Aumento $> 50\%$ no tamanho dos linfonodos; Aumento $> 50\%$ do baço e do fígado; Aumento $> 50\%$ da contagem de linfócitos circulantes; qualquer sintoma. Grupo B: Diminuição $\geq 50\%$ das plaquetas basal pré tratamento (secundário à CLL); Diminuição $\geq 2.0\text{ g/dL}$ da hemoglobina basal, secundária à CLL; Aumento em $>50\%$ das Células CLL em biópsias consecutivas	PD

Fonte: adaptação do guideline from International Workshop Group on CLL (iwCLL) (HALLEK et al. 2018).

Apêndice 15 - Tabela com resultados dos resíduos de Schoenfeld.

<i>Modelo para análise</i>	<i>Modelo Simples</i>	<i>Modelo Múltiplo</i>
<i>Variáveis</i>	<i>Valor p</i>	<i>Valor p</i>
<i>Sexo</i>	<i>0,45</i>	<i>0,32</i>
<i>Idade</i>	<i>0,38</i>	<i>0,57</i>
<i>Índice de comorbidade Charlson</i>	<i>0,93</i>	<i>0,82</i>
<i>Performance Status ECOG</i>	<i>0,47</i>	<i>0,76</i>
<i>Fonte Pagadora</i>	<i>0,26</i>	<i>0,15</i>
<i>Tipo de tumor</i>	<i>0,14</i>	<i>0,09</i>
<i>Status da doença aos 6 meses</i>	<i>0,20</i>	<i>0,32</i>
<i>Admissão não planejada na UTI</i>	<i>0,93</i>	<i>0,96</i>
<i>Global</i>	<i>NA</i>	<i>0,27</i>

Apêndice 16 – Gráfico com resíduos de Schoenfeld



Apêndice 17 – Equilíbrio (diferença média absoluta) das variáveis antes e após pareamento por Propensity Score.

