

**IMPACTO DO DELIRIUM OCORRIDO NA UTI NO
TRATAMENTO ONCOLÓGICO A CURTO E LONGO PRAZO**

BÁRBARA ALANA VIZZACCHI

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente para a
obtenção do título de Doutor em Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Antônio Paulo Nassar Júnior

São Paulo

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

V864i Vizzacchi, Bárbara Alana
Impacto do delirium ocorrido na uti no tratamento oncológico a curto e longo prazo / Bárbara Alana Vizzacchi – São Paulo, 2023.
36p.
Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente
Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.
Orientador: Antônio Paulo Nassar Júnior

Descritores: 1. Unidade de Terapia Intensiva/Intensive Care Units. 2. Neoplasias/Neoplasms. 3. Delirium/Delirium. 4. Desempenho Físico Funcional/Physical Functional Performance. 5. Enfermagem/Nursing. 6. Avaliação de Resultados/Outcome Assessment.

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.

Nome: Bárbara Alana Vizzacchi

Título: Impacto do delirium ocorrido na uti no tratamento oncológico a curto e longo prazo

Aprovado em: 09/08/2023

Banca Examinadora

Orientador: Dr. Antônio Paulo Nassar Júnior

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da Banca: Dr. Jorge Salluh

Instituição: Instituto D'or

Membro da Banca: Dra. Viviane Cordeiro Veiga

Instituição: Benificência Portuguesa

Membro da Banca: Dra. Maria das Graças Silva Matsubara

Instituição: AC Camargo Cancer Center

Membro da Banca: Dr. Bruno Adler Maccagnan Pinheiro Besen

Instituição: AC Camargo Cancer Center

Membro da Banca: Dra. Luciana Coelho Sanches

Instituição: Hospital do Amor

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu,
Mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre
aquilo que todo mundo vê.”*

Arthur Schopenhauer

*“Não podemos acrescentar dias a nossa vida, mas
podemos acrescentar vida aos nossos dias.”*

Cora Coralina

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a todos que colaboraram com a minha jornada, pessoal e profissional,
para que eu chegasse nesse momento.*

*Dedico à Bárbara de 4 anos atrás, que não fazia ideia da sua evolução e onde poderia e iria
chegar e conquistar a partir das suas escolhas.*

Dedico também a todos os pacientes com câncer e seus familiares.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu orientador, Dr. Paulo Antonio Nassar Jr., por ser essencial durante toda essa jornada. Agradeço por toda parceria, direcionamento, respeito, dedicação, paciência e apoio. Mas principalmente, por acreditar em mim até quando eu não acreditava.

Agradeço a Deus, que conduziu e conduz toda minha jornada pessoal e profissional, me dando inúmeras oportunidades de crescimento e aprendizado, e possibilitando que eu trabalhe cada vez mais com meu propósito, de ajudar pacientes com câncer.

Agradeço à minha família, principalmente minha mãe, Edna Aparecida de Souza, meu exemplo de garra e determinação, à minha irmã, Thais Alessandra Vizzacchi, meu marido e parceiro, Bruno Freitas da Silva, e meu enteado, Enzo Freitas, por estarem presentes em mais uma importante etapa da minha trajetória profissional e por me auxiliarem e incentivarem a chegar até aqui. Por entenderem e apoiarem as tantas ausências em almoços, noite de jogos e festas.

Agradeço meus amigos, principalmente Juliana Ribeiro e Camila Forni, que sempre estiveram do meu lado para incentivar, ser meu apoio e amparo psicológico.

RESUMO

Vizzacchi BAV. **Impacto do delirium ocorrido na UTI no tratamento oncológico a curto e longo prazo.** [Tese]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2023.

Introdução: Delirium é uma síndrome neurocognitiva de início agudo e curso flutuante. A incidência de delirium em pacientes oncológicos varia de 25% a 40%. Em pacientes internados em terapia intensiva, o desenvolvimento do delirium está associado ao aumento do tempo em ventilação mecânica, do tempo de internação na UTI e no hospital e da mortalidade. Em sobreviventes, o delirium está associado à piora funcional e cognitiva, que podem levar a mudanças na proposta de tratamento em pacientes com câncer. **Objetivo:** Avaliar se ocorrência de delirium durante a internação na UTI associou-se a mudança na proposta do tratamento oncológico em pacientes que sobreviveram à internação hospitalar, em comparação com aqueles que não tiveram delirium. **Métodos:** Estudo de coorte, retrospectivo, com pacientes com funcionalidade preservada e proposta de tratamento oncológico internados na UTI no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018. Foi considerado que o delirium estava presente se o *Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit* (CAM-ICU) fosse positivo. Foi avaliada a associação entre o delirium e a modificação do tratamento após a alta e realizada análise de mediação para avaliar a influência direta e indireta (ou seja, mediada pela piora da funcionalidade) do delirium na mudança do tratamento oncológico. Por fim, foi avaliada a associação entre mudança de tratamento e mortalidade em 1 ano. **Resultados:** Foram incluídos 1134 pacientes, dos quais 189 (16,7%) apresentaram delirium. O delirium foi associado à mudança de tratamento oncológico (OR = 3,80; IC 95%, 2,72 a 5,35), após ajuste para idade, sexo, funcionalidade, comorbidades e gravidade à admissão. A associação entre delirium na UTI e mudança de tratamento foi direta e mediada pela piora do status de desempenho. A proporção do efeito total do delirium na mudança de tratamento mediada pela piora do status de desempenho foi de 33,0% (IC 95%, 21,7 a 46,0). A mudança de tratamento associou-se a maior mortalidade em 1 ano (OR = 2,68; IC 95%, 2,01 a 3,60), após ajuste para idade, sexo, comorbidades, gravidade à admissão, delirium, uso de ventilação mecânica, terapia de substituição renal durante a internação e funcionalidade após a alta. **Conclusão:** Os pacientes que apresentaram delirium durante a internação na UTI tiveram uma taxa mais elevada de mudança do tratamento oncológico após a alta. O efeito do delirium na mudança de tratamento

oncológico foi apenas parcialmente mediado pela piora da funcionalidade. A mudança de tratamento associou-se a maior mortalidade em 1 ano.

Descritores: Enfermagem; Unidade de Terapia Intensiva; Neoplasias; Delirium; Desempenho Físico Funcional; Avaliação de Resultados

ABSTRACT

Vizzacchi BAV. [Impact of delirium in intensive care unit on short and long term oncological treatment]. [Tese]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2023.

Introduction: Delirium is a neurocognitive syndrome with acute course and fluctuating duration. The incidence of delirium in oncology patients ranges from 25% to 40%. In intensive care patients, the development of delirium is associated with increased time on mechanical ventilation, ICU and hospital length of stay, and mortality. In survivors, delirium is associated with functional and cognitive decline, which may lead to changes in treatment proposal in cancer patients. **Objective:** To evaluate whether there was immediate and delayed change in oncology treatment proposal in patients who had delirium during ICU admission but survived hospital admission, compared with those who did not have delirium. **Methods:** This was a retrospective cohort study of patients with preserved functionality and proposed oncology treatment admitted to the ICU from January 2015 to December 2018. We considered delirium present if Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) was positive. We assessed the association between delirium and modification of the treatment after discharge. We also performed a mediation analysis to assess both the direct and indirect (ie, mediated by worsening of performance status) of delirium on discontinuation of cancer treatment. Finally, we assessed whether change in cancer treatment was associated with one-year mortality. **Results:** We included 1134 patients, of which 189 (16.7%) had delirium. Delirium was associated with changing cancer treatment (OR = 3.80; 95% CI, 2.72 to 5.35), after adjusting for age, sex, comorbidities and severity at admission. The association between ICU delirium and treatment change was direct and mediated by worsening performance status. The proportion of the total effect of delirium on treatment change mediated by worsening performance status was 33.0% (95% CI, 21.7 to 46.0). Change in treatment was associated with one-year mortality (OR = 2.68; IC 95%, 2.01 to 3,60) after adjusting for age, sex, comorbidities, severity at admission, delirium, mechanical ventilation and renal replacement therapy during ICU stay. **Conclusion:** Patients who experienced delirium during their ICU stay had a higher rate of oncologic treatment change after discharge. The effect of delirium on changing cancer treatment was only partially mediated by worsening functionality. Change in treatment was associated with one-year mortality.

Keywords: Nursing; Intensive Care Units; Neoplasms; Delirium; Physical Functional Performance; Outcome Assessment

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Gráfico direto acíclico para avaliação da relação entre delirium na unidade de terapia intensiva e mudança de tratamento oncológico posterior	15
Figura 2	Gráfico direto acíclico para avaliação da associação entre a piora funcional e mudança de tratamento	15
Figura 3	Gráfico direto acíclico para avaliação da associação entre interrupção do tratamento oncológico após a alta hospitalar e a mortalidade em um ano.....	16
Figura 4	Fluxograma do estudo.....	17
Figura 5	Proporção de pacientes com mudança de ECOG após internação na UTI e alta hospitalar.....	22
Figura 6	Proporção de pacientes com manutenção planejada do tratamento oncológico imediato segundo a ocorrência de delirium durante a internação na UTI.....	24
Figura 7	Sobrevida de pacientes com e sem mudança no tratamento oncológico após alta hospitalar.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Escala de RASS	4
Tabela 2	CAM-ICU	6
Tabela 3	Escala de Performance Status ECOG	7
Tabela 4	Características clínicas dos pacientes, segundo ocorrência de delirium.....	19
Tabela 5	Classificação do ECOG após alta hospitalar, segundo ocorrência de delirium.....	23
Tabela 6	Tipo de tratamento oncológico proposto, segundo ocorrência de delirium e momento de indicação (pré internação hospitalar e após a alta hospitalar)...	24
Tabela 7	Associação entre a mudança de tratamento oncológico e delirium mediada pela incapacidade funcional.....	25

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CAM	Confusion Assessment Method
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit
CCI	Índice de comorbidade de Charlson
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
DAG	Gráfico direto acíclico
DSM-5	Diagnóstico e Estatística Manual de Transtornos Mentais
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
RASS	Escala de agitação e sedação de Richmond
SAPS 3	Simplified Acute Physiology Score
SNC	Sistema Nervoso Central
TMO	Transplante de Medula Óssea
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	2
2.1	Definição e Epidemiologia do Delirium.....	2
2.2	Diagnóstico	3
2.3	Avaliação da Funcionalidade.....	7
3	OBJETIVOS	9
3.1	Objetivos Gerais	9
3.2	Objetivos Específicos	9
3.3	Hipótese	9
4	MÉTODOS.....	10
4.1	Aspectos Éticos.....	10
4.2	Desenho do Estudo	10
4.3	Local do Estudo e Amostra.....	10
4.4	Coleta de Dados e Desfechos Analisados.....	11
4.5	Análise Estatística.....	13
5	RESULTADOS	17
5.1	Características Gerais da Amostra.....	18
5.2	Comparações entre Pacientes com e sem Delirium.....	21
5.3	Funcionalidade após alta Hospitalar	22
5.4	Mudança na Proposta Terapêutica Imediata.....	23
5.5	Avaliação a Longo Prazo.....	25
6	DISCUSSÃO	27
7	CONCLUSÃO.....	30

8	REFERÊNCIAS.....	31
----------	-------------------------	-----------

ANEXOS

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em pesquisa-CEP

Anexo 2 Escala de Comorbidades de Charlson

Anexo 3 Escala SAPS 3

Anexo 4 Comprovante de aprovação do artigo

Anexo 5 Comprovante de submissão do artigo

1 INTRODUÇÃO

O delirium é uma complicação neurocognitiva frequente em pacientes com câncer, ocorrendo em 26 a 83% em pacientes oncológicos internados, principalmente na fase final de vida de pacientes em cuidados paliativos ¹.

O impacto do delirium no paciente oncológico abrange diversos aspectos para o próprio paciente, para seus familiares e cuidadores, aos profissionais e às instituições, com fatores emocionais, psicossociais e financeiros. A comunicação prejudicada devido ao delirium gera angústia aos pacientes e suas famílias, assim como desafios para os profissionais de saúde no custo e entrega do cuidado ^{2,3}.

Delirium tem custos totalizando mais de US\$182 bilhões nos Estados Unidos, com taxas de 25% a 33% de mortalidade hospitalar associada ⁴. Além disso, é uma complicação comum de pacientes internados em UTI e associa-se a piores desfechos ^{5,6}, como aumento da mortalidade após a alta, aumento do risco de comparecimento no pronto-socorro e de readmissões hospitalares ⁷, a incapacidade funcional ⁸ e a declínio cognitivo ⁹, sendo um preditor independente da sobrevida a curto prazo ¹⁰.

Dentre os piores desfechos, destaca-se a piora funcional e cognitiva, que pode fazer com que o planejamento terapêutico do paciente mude após a alta hospitalar. Por exemplo, um paciente com câncer de pulmão avançado que seria elegível para imunoterapia antes de uma internação hospitalar por sepse, pode evoluir para cuidados paliativos exclusivos devido à piora da sua performance. No entanto, não se sabe se as mudanças no tratamento oncológico são mais frequentes para os pacientes que tiveram delirium durante a internação na UTI, em comparativo aos que não tiveram. Assim, o presente estudo de coorte retrospectiva com pacientes críticos de internações não planejadas teve como objetivo avaliar se o delirium está associado à alteração imediata e tardia do tratamento oncológico após a alta hospitalar.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DO DELIRIUM

Delirium é uma síndrome clínica de início agudo e curso flutuante, caracterizado por diminuição da atenção e consciência, déficit de memória e alterações psicomotoras, não explicadas por uma doença neurocognitiva prévia. Sua sintomatologia tende a ser flutuante, e pode se apresentar com 3 subtipos: hipoativo, hiperativo e misto ¹¹.

O delirium hipoativo é caracterizado por sonolência e diminuição de resposta à estímulos, enquanto que o delirium hiperativo é caracterizado por agitação e ansiedade, e o delirium misto é composto pela flutuação entre os outros dois subtipos ¹².

O delirium tem etiologia multifatorial, ocorrendo devido a uma interação entre fatores predisponentes (relacionados ao paciente), e fatores precipitantes (relacionados à doença e/ou condição do paciente durante a internação). Os fatores predisponentes mais comuns são: idade avançada, demência, baixo nível educacional, dependência funcional, deficiência visual e auditiva, depressão, abuso de álcool, histórico de delirium. Os fatores precipitantes mais comuns em UTI são: gravidade da doença, cirurgia de emergência, cirurgias de grande porte, dor, infecções agudas, ventilação mecânica, tratamento com sedativos e narcóticos, falta de comunicação com a família ¹³⁻¹⁶.

A relação entre os fatores predisponentes e precipitantes é inversamente proporcional, ou seja, um paciente menos vulnerável (exemplo: funcionalidade preservada, sem comorbidades) necessita de um estímulo nocivo mais intenso, como a ocorrência de um choque séptico, por exemplo, para o desenvolvimento do delirium, enquanto que um paciente mais vulnerável (exemplo: funcionalidade prejudicada, comprometimento cognitivo existente, idade avançada) pode desenvolver delirium com um estímulo menos intenso, como uma infecção do trato urinário não complicada ¹⁷.

Em pacientes oncológicos, a ocorrência de delirium é associada a fatores relacionados à doença, como tumores primários e secundários do sistema nervoso central (SNC), e a fatores relacionados ao tratamento oncológico, como radioterapia no cérebro e algumas quimioterapias (como metotrexato, cisplatina, vincristina, citarabina, 5-fluorouracil, ifosfamida, etoposídeo em altas doses, dentre outros) ².

A prevalência do delirium varia de acordo com o perfil do paciente e método diagnóstico utilizado. Na população geral, a prevalência do delirium na internação hospitalar varia de 20 a 50% ¹⁸. Em pacientes oncológicos internados, o delirium ocorre em 26 a 83%, sendo mais frequente em pacientes com câncer avançado e em cuidados paliativos, principalmente em fase final de vida ¹.

Em pacientes internados em UTI a prevalência de delirium é de cerca de 30% em pacientes sem ventilação mecânica, e em pacientes em ventilação mecânica a incidência pode chegar a 50 a 70% ^{19,20}. A grande variação de prevalência de delirium na literatura em todos os ambientes reflete a interação entre os tipos de pacientes estudados, que variam em idade, fragilidade, diagnóstico e o número e gravidade dos fatores precipitantes, assim como a ferramenta de avaliação de delirium utilizada ^{16,18}.

O desenvolvimento do delirium em pacientes críticos está associado a vários desfechos ruins, tais como maior taxa de mortalidade e complicações, maior duração da ventilação mecânica, maior tempo de permanência na UTI e no hospital, e consequentemente, aumento dos custos ⁶.

A duração média do delirium na UTI é de 2 a 3 dias, podendo persistir por semanas ou meses, e em casos raros, nunca resolver. A definição de delirium persistente, segundo a 5ª edição do Diagnóstico e Estatística Manual de Transtornos Mentais (DSM-5), como período de delirium com duração de semanas ou meses. O número de dias com delirium na UTI está associado ao aumento de mortalidade em 1 ano após a admissão na UTI ²¹⁻²³.

2.2 DIAGNÓSTICO

Existem muitas ferramentas de rastreamento de rotina e diagnóstico de delirium baseadas no DSM-5 e utilizadas para classificar a presença ou ausência de delirium e sua gravidade, sendo a ferramenta de triagem mais utilizada o CAM (*Confusion Assessment Method*) ²⁴.

O diagnóstico inicial do delirium é realizado através da avaliação cognitiva basal do paciente. Se houver declínio cognitivo, realiza-se o rastreio de delirium, através de instrumentos, como o CAM, aplicado para pacientes internados ou ambulatoriais. Para aplicação exclusiva em pacientes internados na UTI, foi desenvolvido o CAM-ICU, traduzido e validado para o português (BR) em 2011 ²⁵. O CAM-ICU é de fácil utilização, podendo ser aplicado à beira leito, por qualquer profissional da área da saúde treinado com duração de aproximadamente 02 minutos. ²⁶

Há controvérsias na especificidade e sensibilidade do instrumento. Alguns estudos relatam alta especificidade (90 a 95%) e alta sensibilidade (94 a 100%)^{6,12}, outros descrevem especificidade de 95% e sensibilidade de 80%²⁷. Um estudo de revisão sistemática identificou 29 estudos sobre o CAM-ICU e o resultado foi uma especificidade combinada de 95% e sensibilidade combinada de 84%, concluindo que é uma ferramenta precisa na avaliação do delirium em pacientes críticos, incluindo os pacientes em uso de ventilação mecânica²⁸.

A avaliação do delirium é realizada em duas etapas:

Primeiramente, é realizada a avaliação do nível de consciência, através da Escala de agitação e sedação de Richmond (RASS), uma escala de 10 pontos com pontuações que variam de +4 a -5, sendo que o valor 0 representa um paciente calmo e alerta, pontuações positivas (+1 a +4), traduzem sintomas de inquietações a agitações perigosas, pontuações negativas (-1 a -3) traduzem a resposta à comandos verbais e de pontuações -4 e -5, traduzem sintomas de sedação e respostas à estímulos verbais e/ou físicos (Tabela 1)^{12,29,30}.

Se a pontuação RASS for superior ou igual à -3, prossegue-se com a avaliação pelo CAM-ICU. Em casos de níveis profundamente alterados de consciência, ou seja, RASS -4 e -5, o CAM-ICU não é aplicado pois o paciente não responde a estímulos, não se qualificando para a avaliação²⁹.

Tabela 1 - Escala de RASS.

Pontos	Termo	Descrição
+4	Combativo	Claramente combativo, violento, representando risco para a equipe
+3	Muito agitado	Puxa ou remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente
+2	Agitado	Movimentos despropositados frequentes, briga com o ventilador
+1	Inquieto	Apresente 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

Legenda: RAAS: Agitação e Sedação de Richmond

O segundo passo consiste na avaliação do conteúdo da consciência, através do CAM-ICU (Tabela 2) a partir de 04 características:

- A primeira característica avaliada consiste na mudança e flutuação repentina no estado mental, em comparação com o estado mental basal (ou seja, o estado mental anterior à internação).
- A segunda característica é a desatenção, a capacidade limitada de permanecer atento por um tempo necessário para realizar ou compreender determinada tarefa.
- A terceira característica é definida pelo nível de consciência alterado, avaliado pela escala RASS, caracterizado quando o resultado do RASS é diferente de zero (alerta e calmo).
- A quarta característica é o pensamento desorganizado, da qual são realizados questionamentos simples e comandos de segundos graus, tais como perguntar se uma pedra flutua na água, se 1kg pesa mais que 2kg, solicitar que levante alguns dedos, entre outros ^{12,24}.

O diagnóstico de delirium é definido quando as características 1 e 2 (alteração aguda no estado mental com um curso flutuante e desatenção) estão presentes, em conjunto da característica 3 (alteração do nível de consciência) ou a característica 4 (pensamento desorganizado).

Tabela 2 - CAM-ICU

<p>I. Início agudo ou curso flutuante</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Há uma <u>mudança aguda</u> no status mental de base? ▪ O status mental do paciente “<u>flutuou</u>” nas últimas 24h, conforme evidenciado por uma “<u>flutuação</u>” em uma escala de sedação? <p>A característica é presente se a resposta for “sim” a qualquer uma destas duas questões</p>
<p>II. Desatenção</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ O paciente errou 3 ou mais pontos no exame de rastreamento de atenção através do teste auditivo ou teste visual? <p>O <u>teste auditivo</u> consiste em solicitar ao paciente que aperte a mão do examinador cada vez que ouvir a letra “A”. Então, soletram-se pausadamente as seguintes letras: SAVEAHAART. Considera-se um acerto quando o paciente aperta a mão corretamente na letra “A” e não aperta nas demais.</p> <p>O <u>teste visual</u> consiste em mostrar 5 figuras para o paciente e solicitar que ele as memorize. Em seguida, mostram-se 10 figuras, incluindo as 5 iniciais, e solicita-se a ele que diga quais foram as 5 figuras mostradas inicialmente.</p>
<p>III. Nível de consciência alterado</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ O paciente encontra-se letárgico e/ou agitado (RASS ≠ 0)
<p>IV. Pensamento desorganizado</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Se RASS = 0, realiza o teste para avaliação referente ao pensamento desorganizado. ▪ O paciente acerta 3 ou menos respostas das 4 perguntas formuladas e é incapaz de seguir os comandos? <p><u>Questões.</u> Deve-se escolher uma questão de cada um dos 4 pares e perguntá-la ao paciente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. As pedras flutuam na água? As folhas flutuam na água? 2. Existem peixes no mar? Existem elefantes no mar? 3. Um quilograma pesa mais que dois quilogramas? Dois quilogramas pesam mais que um quilograma? 4. Pode-se utilizar um martelo para bater um prego? Pode-se utilizar um martelo para cortar madeira? <p>V. Comandos. O examinador mostra dois dedos de uma mão ao paciente e peça que faça o mesmo. Em seguida, sem deixar de mostrar os dedos, solicita ao paciente que faça o mesmo com a outra mão. O paciente é considerado incapaz de seguir o comando se errar em qualquer uma das duas solicitações.</p>

Legenda: CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit

2.3 AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE

A avaliação de funcionalidade do paciente é definida como a capacidade do autocuidado, das atividades de vida diária e avaliação de como a doença e o tratamento afetam a vida do paciente, desempenhando um papel fundamental nas decisões clínicas de tratamento e como indicador prognóstico independente para pacientes com doenças crônicas ³¹.

O câncer é uma doença crônica que afeta a qualidade de vida do indivíduo e dos seus familiares. Estima-se que no Brasil, a cada ano do triênio de 2020 a 2022 serão diagnosticados 450 mil novos casos de câncer, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma ³².

A jornada do paciente diagnosticado com câncer abrange exames para diagnóstico e estadiamento, diferentes tratamentos, que podem ser classificados em sistêmicos (quimioterapia, imunoterapia ou hormonioterapia) ou locais (cirurgia ou radioterapia) e o desfecho, como o seguimento e cuidados paliativos. Em todas as fases, é importante avaliar a aptidão do paciente, promovendo a seleção de abordagens terapêuticas ao paciente mais adequada, reduzindo a toxicidade e melhorando a qualidade de vida durante o tratamento oncológico ³³.

Diferentes ferramentas são utilizadas para avaliação da performance status dos pacientes, sendo as mais utilizadas na prática clínica o Karnofsky ³⁴ e a Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ³⁵. O instrumento ECOG, foi desenvolvido em 1982 por Oken et al em conjunto ao Eastern Cooperative Oncology Group ³⁶ e é utilizado mundialmente até os dias de hoje, devido sua simplicidade e fácil aplicabilidade (Tabela 3). A escala é composta por 06 pontos, variando de 0 (assintomático/totalmente ativo) até 5 (morto) ^{31,33,36}.

Tabela 3 - Escala de Performance Status ECOG

Grau	Definição
0	Totalmente ativo, sem restrições para realizar as atividades
1	Atividade restrita, mas deambulante e apto para realizar atividade laboral leve (ex.: trabalho leve de casa e escritório)
2	Incapaz de realizar atividades laborais, mas deambulando e com autocuidado preservado
3	Autocuidado limitado e confinado ao leito ou cadeira durante mais de 50% do tempo em que permanece acordado
4	Impossível o autocuidado e totalmente restrito ao leito ou cadeira

Legenda: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

A partir da avaliação da performance status pelo instrumento ECOG é definido a proposta terapêutica do paciente. As diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), recomendam a não realização de quimioterapia em pacientes com tumor sólido que não se beneficiaram do tratamento anterior e que possuam uma pontuação no ECOG de 03 ou mais ³⁷.

O instrumento ECOG é a escala atualmente utilizada pela equipe médica no AC Camargo Cancer Center em toda a jornada do paciente, tanto durante as consultas ambulatoriais quanto durante a internação hospitalar.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

- Avaliar a ocorrência de mudanças na proposta terapêutica oncológica imediatamente e após 6 meses da alta hospitalar em pacientes que tiveram e que não tiveram delirium durante internações não planejadas na UTI no período de 2015 a 2018;
- Comparar as propostas terapêuticas oncológicas a curto prazo (indicadas no primeiro retorno ambulatorial após alta hospitalar) e longo prazo (indicadas após 6 meses da alta hospitalar) entre os pacientes que desenvolveram delirium na UTI com pacientes que não desenvolveram delirium no período de 2015 a 2018.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar a funcionalidade após a alta hospitalar em pacientes que tiveram ou não delirium durante a internação na UTI no período de 2015 a 2018.
- Avaliar a associação da interrupção do tratamento oncológico após a alta hospitalar com a mortalidade em um ano.

3.3 HIPÓTESE

Nossa hipótese é que a ocorrência de delirium na UTI impacta negativamente no paciente com câncer, levando a uma piora da funcionalidade, mudança da proposta terapêutica oncológica e maior mortalidade.

4 MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo é um sub estudo do projeto “Epidemiologia e Prognóstico dos Pacientes com Câncer admitidos em Unidade de Terapia Intensiva”, sob responsabilidade do Dr. Antônio Paulo Nassar Junior, aprovado pelo CEP e registrado sob o n° 2521/18G (Anexo 1). Foi eximida a coleta do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE devido à natureza retrospectiva do estudo, sem exposição de dados individuais.

4.2 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo unicêntrico, retrospectivo, do tipo coorte, com abordagem quantitativa e analítica, e coleta de dados de pacientes oncológicos internados nas UTIs do hospital A.C.Camargo Cancer Center, a partir do sistema de prontuário informatizado do hospital durante o período de 2015 a 2018.

Essa tese segue as recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*³⁸ e as orientações do guia de editores de revistas científicas de Medicina Intensiva, Pneumologia e Doenças do Sono para reporte de estudos que incluem inferência causal em estudos observacionais³⁹.

4.3 LOCAL DO ESTUDO E AMOSTRA

O A.C.Camargo Cancer Center é composto, atualmente, por 05 unidades (Unidade Antônio Prudente, Castro Alves Assistencial, Itaim, Pires da Mota e Tamandaré). As UTIs são compostas por 56 leitos, sendo 50 destinados a pacientes adultos e 6 a pacientes pediátricos, provenientes tanto do Sistema Único de Saúde (SUS), quanto da rede privada/suplementar.

A UTI não tem qualquer restrição à admissão dos pacientes com câncer, recebendo tanto pacientes clínicos quanto cirúrgicos, em qualquer fase do seu tratamento, mesmo aqueles que estejam em cuidados paliativos, desde que a internação seja solicitada pelo oncologista ou pelo cirurgião oncológico. Após a admissão do paciente, a equipe multidisciplinar da UTI é a

responsável final pelo cuidado ao paciente, com reuniões diárias entre oncologistas e intensivistas para o planejamento do cuidado.

A ferramenta utilizada para diagnóstico do delirium em pacientes oncológicos internados na UTI no A.C.Camargo Cancer Center é o CAM-ICU. O instrumento é aplicado pelos enfermeiros e médicos da UTI diariamente em ao menos três períodos (manhã, tarde e noite), e sempre que o paciente apresenta alteração súbita de consciência. O registro dessa avaliação, pela equipe de enfermagem, é realizada por meio da Sistematização da Assistência de Enfermagem-SAE e anotação de enfermagem 3x/dia e pela equipe médica, por meio da evolução médica 2x/dia, ambos registrados em prontuário eletrônico.

O presente estudo foi realizado com os pacientes admitidos nas UTIs Adulto do A.C.Camargo Cancer Center no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018.

Foram incluídos, para esse estudo, pacientes com proposta de tratamento oncológico prévio (cirurgia, tratamento sistêmico, hormonioterapia, radioterapia ou transplante de medula óssea), com internação não planejada na UTI, sem comprometimento funcional grave (ou seja, avaliados previamente à internação com ECOG 0 a 2) e que sobreviveram à internação hospitalar. Foram consideradas apenas a primeira internação em pacientes internados na UTI mais de uma vez.

Foram excluídos do estudo pacientes menores de 18 anos, sem diagnóstico oncológico, com câncer em remissão ou em seguimento, proposta de limitação de suporte à admissão na UTI (cuidados paliativos exclusivos) e pacientes com perda de seguimento na instituição após a alta hospitalar.

Este estudo foi principalmente descritivo da população de interesse, não sendo realizado tamanho da amostra ou cálculos de potência. Em vez disso, foram apresentados todos os dados disponíveis dos pacientes incluídos.

4.4 COLETA DE DADOS E DESFECHOS ANALISADOS

Os dados foram extraídos de um banco de dados coletados prospectivamente a partir do sistema de prontuário informatizado do hospital (MV ® e Tasy®).

As variáveis extraídas foram variáveis referentes ao paciente e à doença, à admissão e internação na UTI e à alta hospitalar imediata (considerada a primeira consulta após a alta do paciente) e após 6 meses da alta hospitalar.

Dados e variáveis relacionados ao paciente e doença:

- Demográficos: idade e sexo;
- Relacionados ao paciente: índice de comorbidade de Charlson⁴⁰ (Anexo 2) e hábitos (tabagismo e etilismo);
- Relacionados à neoplasia: tipo do tumor (sólido ou hematológico), localização do tumor sólido, presença ou não de metástases;
- Proposta terapêutica (prévia à internação na UTI): cirurgia, tratamento sistêmico (categorizado em: quimioterapia, terapia alvo, imunoterapia e hormonioterapia), radioterapia e/ou transplante de medula óssea (TMO);
- Funcionalidade: medida pela escala *Eastern Cooperative Oncology Group-ECOG*^{31,36}; Dados e variáveis relacionados à admissão e estadia do paciente na UTI:
- Gravidade do paciente à admissão: medida pelo escore *Simplified Acute Physiology Score (SAPS) 3*⁴¹ (Anexo 3);
- Data da admissão, tipo de internação (clínica ou cirurgia de urgência) e motivo de admissão do paciente;
- Necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- Necessidade de terapia de substituição renal;
- Ocorrência, classificação e dias de delirium, diagnosticado pelo resultado positivo da aplicação da escala *Confusion Assessment Method (CAM-ICU)* em algum momento da internação na UTI^{25,42};
- Data da alta na UTI.

Dados e variáveis relacionados à alta hospitalar imediata e após 6 meses da alta hospitalar:

- Data da alta hospitalar;
- Tempo decorrido em dias desde a alta hospitalar até a primeira consulta ambulatorial;
- Estado funcional do paciente, medido pela escala *ECOG*^{31,36} na primeira consulta ambulatorial, sendo considerado dependência no autocuidado se *ECOG* > 2;
- Proposta terapêutica descrita na primeira consulta ambulatorial: tratamento sistêmico (categorizado em quimioterapia, terapia alvo, imunoterapia e hormonioterapia), radioterapia, cirurgia, TMO, palição ou seguimento; e se esta proposta modificou, com relação à proposta prevista antes da internação hospitalar. Foi considerado como proposta oncológica de seguimento os pacientes que não finalizaram o tratamento oncológico, porém na consulta ambulatorial foi optado por acompanhamento;

- Se modificação da proposta terapêutica na primeira consulta ambulatorial, analisado se após 6 meses da alta hospitalar, a proposta terapêutica planejada antes da internação na UTI foi retomada. Foi considerado que houve mudança na proposta terapêutica nos casos de descalonamento ou modificação total da(s) terapia(s) ou tratamento(s) indicados, não sendo classificado como mudança na proposta para as situações em que houve acréscimo na indicação da terapia ou tratamento. Assim, por exemplo, se o oncologista clínico tinha como proposta prévia terapia alvo e quimioterapia como parte de um tratamento de câncer de pulmão, mas após a alta hospitalar de uma doença crítica decidiu por interromper a quimioterapia, mas manter a terapia alvo, consideramos isso como uma mudança de tratamento de câncer.
- Última visita no hospital após 1 ano da internação.

A exposição de interesse foi o diagnóstico de delirium em qualquer momento da internação na UTI. Foi considerando que um paciente apresentou delirium se houvesse pelo menos um registro no prontuário do paciente de avaliação positiva do CAM-ICU⁴³, sendo que esta avaliação foi realizada duas vezes por dia pela enfermagem e equipe médica da UTI.

O desfecho primário analisado foi a mudança do tratamento oncológico previamente planejado na primeira visita após a alta hospitalar, e os desfechos secundários foram a ocorrência de dependência para o autocuidado (ECOG > 2) após a alta hospitalar, retomada do tratamento oncológico 6 meses após a alta hospitalar e mortalidade em 1 ano.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram apresentadas como números absolutos e porcentagens. As variáveis contínuas foram apresentadas como médias e desvio-padrão ou medianas e intervalo interquartil (IIQ).

Para análise comparativa da interrupção do tratamento oncológico após a alta hospitalar entre os pacientes com e sem delirium durante a internação na UTI, comparação entre a ocorrência de dependência no autocuidado após a alta hospitalar e comparação da retomada do tratamento em 6 meses entre os pacientes que o interromperam na primeira consulta após a alta hospitalar, foi utilizado o teste qui-quadrado.

Para comparação do tempo até a mortalidade da alta hospitalar entre os pacientes que continuaram ou descontinuaram o tratamento após a alta, foi utilizado os gráficos de Kaplan-Meier e testes de log-rank.

A associação entre ocorrência de delirium durante a internação na UTI e mudança do tratamento oncológico após a alta foi avaliada por um modelo de regressão logística binária. Um modelo de inferência causal³⁹ foi construído, usando-se um gráfico direto acíclico (DAG) para escolher o conjunto de variáveis para lidar com o viés de confusão e evitar a inclusão de variáveis mediadoras ou de colisão no modelo causal, tendo delirium como a variável “exposição” e mudança de tratamento como a variável “desfecho”. A associação entre delirium e descontinuação do tratamento foi avaliado em modelo ajustado e não ajustado pelas seguintes variáveis: sexo, idade, performance status prévia à internação na UTI (ECOG), índice de comorbidade de Charlson, tipo de câncer e escore SAPS 3 (Figura 1).

Também foi realizado uma regressão logística utilizando as mesmas variáveis de confusão utilizadas no modelo anterior (Figura 2), tendo como objetivo a avaliação da associação entre a piora funcional após a alta (variável exposição) e a mudança de tratamento (variável desfecho). Para ambas as análises de regressão logística, foram calculados os Odds Ratios (OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Adicionalmente, tendo como objetivo explorar ainda mais os possíveis mecanismos causais entre o delirium e mudança de tratamento oncológico, foi realizada uma análise de mediação⁴⁴, tendo delirium como exposição de interesse, dependência funcional após a alta hospitalar como mediador e mudança de tratamento oncológico como desfecho. Assim, poderíamos avaliar tanto o efeito direto quanto o efeito indireto (ou seja, mediado pela perda funcional após a alta) do delirium na mudança do tratamento oncológico. Para isso, foi utilizado um modelo binomial, que permite o uso de modelos contrafactuais para avaliação da mediação e que se baseia na reamostragem de *bootstrap* (neste caso, com 500 amostras geradas usando método não paramétrico) para derivar intervalos de confiança e avaliar a significância⁴⁵. Os resultados são apresentados como efeitos diretos naturais e efeitos indiretos naturais, juntamente com a proporção mediada do efeito total.

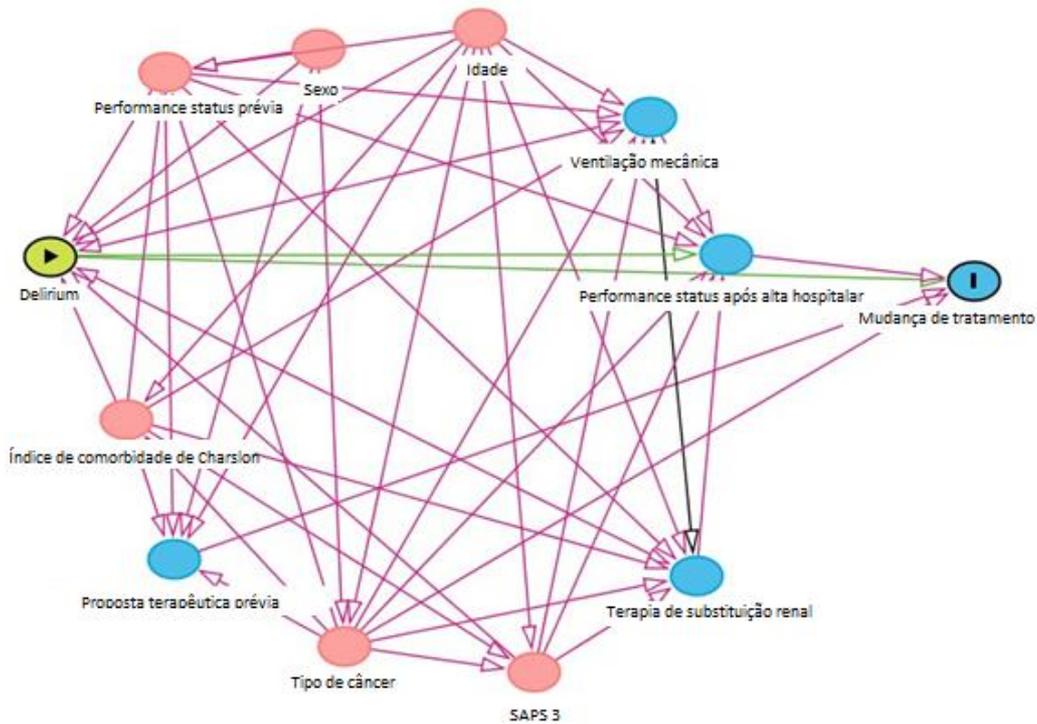


Figura 1 - Gráfico direto acíclico para avaliação da relação entre delirium na unidade de terapia intensiva e mudança de tratamento oncológico posterior.

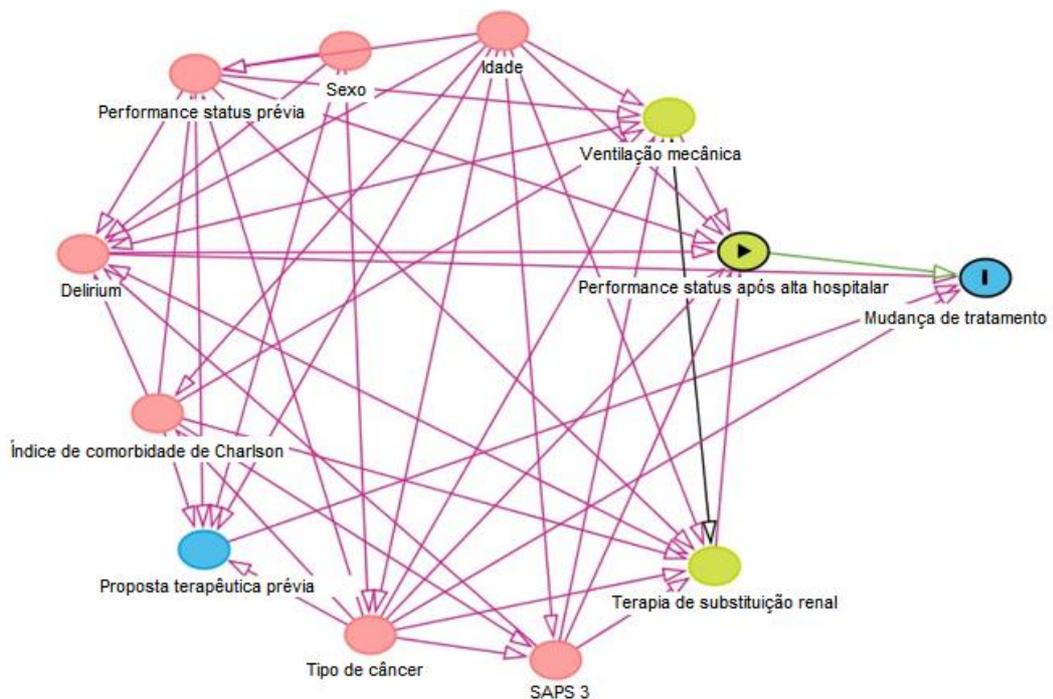


Figura 2 - Gráfico direto acíclico para avaliação da associação entre a piora funcional e mudança de tratamento

O modelo de regressão de risco proporcional de Cox foi utilizado para avaliar a associação da mudança do tratamento oncológico após a alta hospitalar com a mortalidade em um ano. No entanto, a suposição de risco proporcional não foi satisfeita usando o método dos resíduos de Schoenfeld, então foi utilizado um modelo de regressão logística para avaliar a associação em modelos não ajustados e ajustados para idade, sexo, CCI, SAPS 3, ECOG na primeira consulta ambulatorial após a alta hospitalar, delirium, uso de ventilação mecânica e terapia renal substitutiva durante a internação na UTI. Novamente, foi construído um DAG para a escolha do conjunto de variáveis para lidar com potenciais viés de confusão (Figura 3). Não houve valores ausentes nas variáveis incluídas nos modelos.

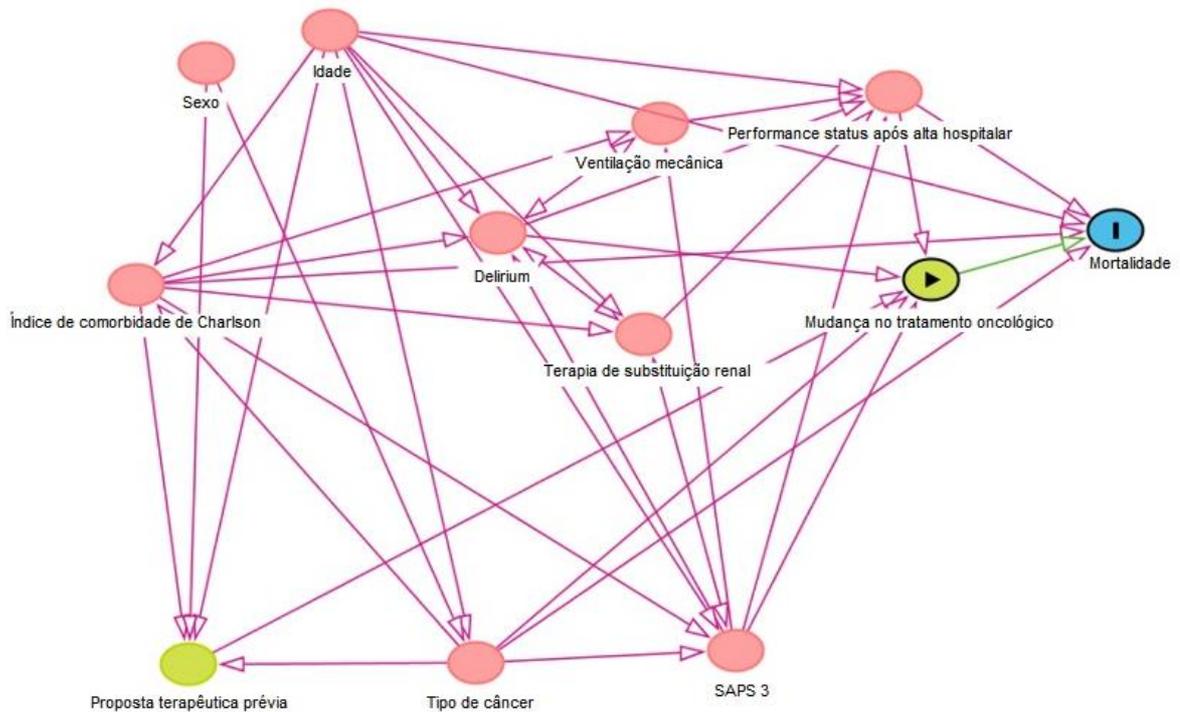


Figura 3 - Gráfico direto acíclico para avaliação da associação entre interrupção do tratamento oncológico após a alta hospitalar e a mortalidade em um ano

Foi utilizado o R versão 4.3.0 para todas as análises com os seguintes pacotes: car, ggplot2, mediation, survival e survminer (R Foundation for Statistical Computing). Foi considerado significativo um $P < 0,05$.

5 RESULTADOS

Um total de 16.646 pacientes foram admitidos na UTI durante o período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2018. Destes, 14.315 não foram incluídos no estudo devido a motivos relacionados à internação na UTI [admissão eletiva (n=8.447), readmissão (n=2.989), óbito na UTI (n=1.537)] e motivos relacionados ao diagnóstico e funcionalidade do paciente [câncer em remissão ou não oncológico (n=261) e ECOG 3 e 4 (n=1081)].

Assim, foram elegíveis para o estudo 2.331 pacientes e após a análise do prontuário, foram excluídos 1.197 pacientes devido a: proposta prévia a UTI ser seguimento (n=539), diagnóstico/estadiamento (n=167), tratamento em outra instituição (n=13) e cuidados paliativos (n=13), além de óbito na Unidade de Internação (n=374) e perda de seguimento após a alta hospitalar (n=101).

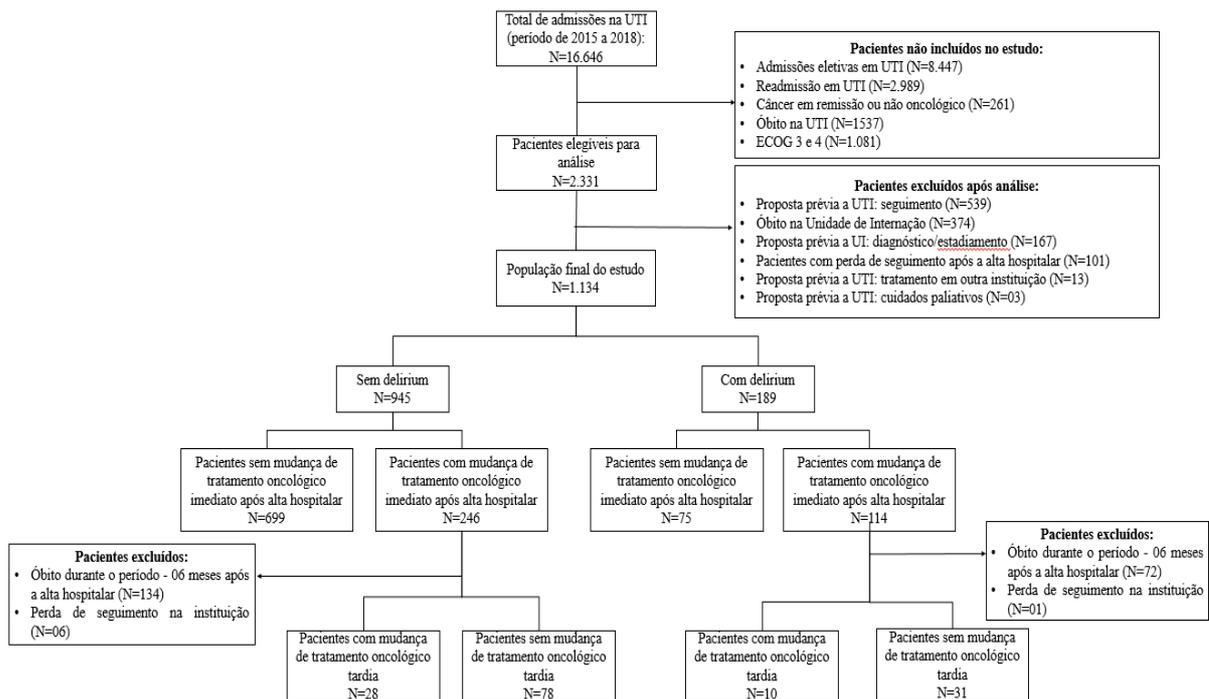


Figura 4 - Fluxograma do estudo.

A população final do estudo correspondeu a 1.134 pacientes, sendo 945 pacientes sem delírium e 189 pacientes com delírium (Figura 4).

5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

A média de idade da população foi de 60.3 ± 14.1 anos, sendo 50,5% pacientes do sexo masculino. A mediana do escore de comorbidades de Charlson foi de 6 (IIQ=4-8), variando de 2 a 14. A maioria dos pacientes eram não tabagistas (74%), não etilistas (94,2%) e com ECOG 1 pré-internação hospitalar (44,1%), seguido de ECOG 0 (39,1%) e ECOG 2 (16,9%).

O tipo de câncer mais frequente foi sólido metastático (58%), sendo a localização do tumor predominante na mama e colorretal (ambos com 14,5%), seguido de pulmão (12,8%) e cabeça e pescoço (7,2%). As principais neoplasias hematológicas foram: Linfoma não Hodgkin (39,5%), mieloma múltiplo (24,1%) e leucemia mieloide aguda (9,3%). O principal tipo de tratamento oncológico proposto previamente à internação hospitalar, foi quimioterapia (70,2%), seguido de terapia alvo (20%) e radioterapia (15,3%).

Com relação à internação, a maioria foi internação clínica (94,7%), sendo o local de origem mais frequente o pronto-socorro (52%). Os principais motivos de internação na UTI foram choque séptico/sepsis (32,1%), seguido de insuficiência respiratória aguda (14,7%) e arritmia (5%). A pontuação média do escore SAPS 3 foi de 62 ± 12.1 . Necessitaram de ventilação mecânica invasiva por 24 horas ou mais 100 (8,8%) pacientes e 31 (2,7%) necessitaram de terapia de substituição renal. A mediana da duração da internação na UTI foi de 2 dias e hospitalar de 13 dias (Tabela 4).

Tabela 4 - Características clínicas dos pacientes, segundo ocorrência de delirium

	Total (N = 1134)	Delirium (N = 189)	Sem delirium (N = 945)
Idade (anos), média (DP)	60,3 (14.1)	65.1 (14.0)	58.4 (13.9)
Gênero, N (%)			
<i>Feminino</i>	561 (49.5)	73 (38.6)	488 (51.6)
<i>Masculino</i>	573 (50.5)	116 (61.4)	457 (49.4)
Charlson, mediana (IIQ)	6 (4-8)	6 (5-8)	6 (4-8)
Tabagismo, N%			
<i>Não tabagista</i>	839 (74.0)	131 (69.3)	708 (74.9)
<i>Ex-tabagista</i>	182 (16.0)	40 (21.2)	142 (15.0)
<i>Tabagista</i>	104 (9.2)	16 (8.5)	88 (9.3)
<i>Ignorado</i>	9 (0.8)	2 (1.1)	7 (0.7)
Etilismo, N%			
<i>Não etilista</i>	1068 (94.2)	179 (94.7)	889 (94.1)
<i>Ex-etilista</i>	40 (3.5)	7 (3.7)	33 (3.5)
<i>Etilista</i>	12 (1.1)	1 (0.5)	11 (1.2)
<i>Ignorado</i>	14 (1.2)	2 (1.1)	12 (1.3)
ECOG – pré internação, N (%)			
<i>0</i>	442 (39.0)	37 (19.6)	405 (42.8)
<i>1</i>	500 (44.1)	98 (51.8)	402 (42.4)
<i>2</i>	192 (16.9)	54 (28.6)	138 (14.6)
Local de origem, N (%)			
<i>Pronto-socorro</i>	590 (52.0)	84 (44.4)	506 (53.5)
<i>Enfermaria</i>	457 (40.3)	87 (46.0)	370 (39.1)
<i>Centro Cirúrgico</i>	74 (6.5)	12 (6.4)	62 (6.6)
<i>Outro hospital</i>	13 (1.1)	6 (3.2)	7 (0.7)
Causa da internação, N (%)			
<i>Choque séptico ou sepse</i>	364 (32.1)	62 (32.8)	302 (32.0)
<i>Insuficiência respiratória aguda</i>	167 (14.7)	27 (14.3)	140 (14.8)
<i>Arritmia</i>	57 (5.0)	4 (2.1)	53 (5.6)
<i>Síndrome coronariana aguda</i>	51 (4.5)	4 (2.1)	47 (5.0)
<i>Hemorragia sem choque</i>	48 (4.2)	7 (3.7)	41 (4.3)
<i>Insuficiência renal aguda ou crônica agudizada</i>	36 (3.2)	6 (3.2)	30 (3.6)
SAPS 3, média (DP)	62 (12.1)	65.2 (13.5)	61.5 (11.7)
Ventilação mecânica, N (%)	100 (8.8)	51 (27.0)	49 (5.2)

Cont/ Tabela 4

	Total (N = 1134)	Delirium (N = 189)	Sem delirium (N = 945)
Terapia de substituição renal, N (%)	31 (2.7)	19 (10.0)	12 (1.3)
Duração da internação na UTI, mediana (IIQ)	2 (1-4)	5 (3-8)	2 (1-3)
Duração da internação hospitalar, mediana (IIQ)	13 (7-24)	19 (13-33)	12 (7-22)
Tipo de câncer, sólido	972	161	811
Localização do tumor sólido, N (%)			
<i>Mama</i>	141 (14.5)	19 (11.8)	122 (15.0)
<i>Colorretal</i>	141 (14.5)	18 (11.2)	123 (15.2)
<i>Pulmão</i>	124 (12.8)	20 (12.4)	104 (12.8)
<i>Cabeça e pescoço</i>	70 (7.2)	14 (8.7)	56 (6.9)
<i>Próstata</i>	61 (6.3)	19 (11.8)	42 (5.2)
<i>Pâncreas</i>	50 (5.1)	4 (2.5)	46 (2.7)
Tipo de câncer, Hematológico	162	28	134
Tipo de tumor hematológico, N (%)			
<i>Linfoma não Hodgkin</i>	64 (39.5)	12 (42.9)	52 (38.8)
<i>Mieloma Múltiplo</i>	39 (24.1)	8 (28.6)	31 (23.1)
<i>Leucemia mielóide aguda</i>	15 (9.3)	0 (0.0)	15 (11.2)
<i>Linfoma de Hodgkin</i>	12 (7.4)	0 (0.0)	12 (9.0)
<i>Leucemia linfóide aguda</i>	9 (5.6)	3 (10.7)	6 (4.5)
<i>TMO</i>	4 (2.5)	1 (3.6)	3 (2.2)
Tratamento oncológico proposto*, N (%)	1452	216	1236
<i>Quimioterapia</i>	796 (70.2)	105 (55.5)	691 (73.1)
<i>Terapia alvo</i>	227 (20.0)	31 (16.4)	196 (20.7)
<i>Hormonioterapia</i>	60 (5.3)	22 (11.6)	38 (4.0)
<i>Imunoterapia</i>	50 (4.4)	11 (5.8)	39 (4.1)
<i>Radioterapia</i>	174 (15.3)	24 (12.7)	150 (15.9)
<i>Cirurgia oncológica</i>	91 (8.0)	16 (8.5)	75 (7.9)
<i>TMO</i>	54 (4.6)	7 (3.7)	47 (5.0)

Legenda: DP: Desvio-Padrão, IIQ: Intervalo Interquartil, Charlson: Índice de Comorbidade de Charlson, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, SAPS: Simplified acute physiological score, TMO: Transplante Medula Óssea, UTI: Unidade de Terapia Intensiva

*A somatória dos tratamentos propostos é superior ao número total de pacientes pois há propostas de tratamentos multimodais, indicados em conjunto para o mesmo paciente

5.2 COMPARAÇÕES ENTRE PACIENTES COM E SEM DELIRIUM

Os pacientes que desenvolveram delirium na UTI eram mais velhos, com idade média de 65.1 ± 14 anos, mediana do escore de Charlson de 6 (IIQ= 5-8) e a maioria do sexo masculino (61,4%). O principal subtipo de delirium dos pacientes foi o hipoativo em 90 (47,6%) pacientes, seguido do subtipo hiperativo em 50 (26,5%) pacientes e misto em 49 (25,9%) pacientes.

A maioria dos pacientes desse grupo eram não tabagistas (69,3%), não etilistas (94,7%) e com capacidade funcional inferior ao grupo sem delirium (ECOG 1 51,8%, seguido de ECOG 2 28,6% e ECOG 0 19,6%).

O tipo de câncer mais frequente foi sólido metastático (55%), sendo a localização do tumor predominante no pulmão (12,4%) e a neoplasia hematológica mais comum linfoma não-Hodgkin (42,9%). O principal tipo de tratamento oncológico proposto previamente à internação hospitalar, foi quimioterapia (55,5%), seguido de terapia alvo (16,4%) e radioterapia (12,7%).

A procedência de maior frequência foi da enfermaria (46%), por internação clínica (94,7%) e choque séptico como causa principal de internação na UTI (32,8%). Os pacientes que desenvolveram delirium possuíram maior pontuação média do SAPS na admissão da UTI (62.5 ± 13.5), maior necessidade de ventilação mecânica invasiva (27%) e de terapia de substituição renal (10%), maior tempo de internação na UTI (mediana 5 dias, IIQ 3-8) e de internação hospitalar (mediana 19 dias, IIQ 13-33) quando comparados ao grupo de pacientes que não desenvolveram delirium.

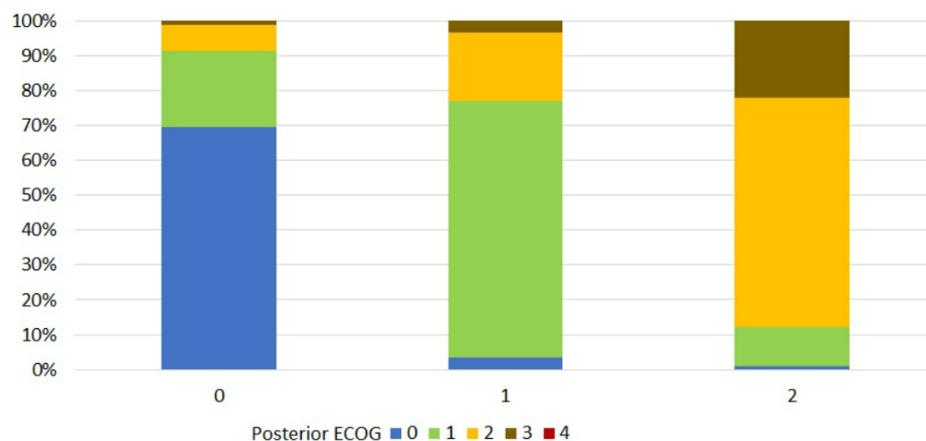
A principal proposta oncológica prévia à internação hospitalar indicada para ambos os grupos foi a quimioterapia (48,6% para o grupo com delirium e 55,5% para o grupo sem delirium), seguido de terapia alvo (14,4% para o grupo com delirium e 15,9% para o grupo sem delirium) e radioterapia (11,1% para o grupo sem delirium e 12,1% para o grupo com delirium). Já a proposta oncológica indicada após a internação hospitalar, avaliada na primeira consulta após a alta hospitalar, apresentou diferentes resultados entre os grupos (Tabela 4).

5.3 FUNCIONALIDADE APÓS ALTA HOSPITALAR

Na população total estudada, a classificação da funcionalidade prévia à internação para a maioria dos pacientes foi ECOG 1 (N=500, 44,1%), seguido de ECOG 0 (N=442, 39,0%) e ECOG 2 (N=192, 116,9%) (Tabela 5).

Ao analisar a funcionalidade após a alta hospitalar, avaliada na primeira consulta ambulatorial após alta, em comparação a funcionalidade prévia à internação, observou-se que, dos pacientes previamente classificados como ECOG 0, a maioria (N= 307, 69,5%) manteve a mesma performance e 135 (30,5%) pioraram, enquanto que os pacientes previamente classificados como ECOG 1, a maioria também manteve a performance prévia (N=367, 73,4%), uma pequena população apresentou melhora de performance após a alta hospitalar (N=18, 3,6%) e 115 (23%) apresentou piora da performance status.

Da população classificada previamente como ECOG 2, a funcionalidade após a alta hospitalar manteve-se a mesma para 126 (65,6%) pacientes, melhorou para 23 (12,0%) e piorou para 43 (22,4%) pacientes (Figura 5).



Legenda: UTI: Unidade de Terapia Intensiva, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Figura 5 - Proporção de pacientes com mudança de ECOG após internação na UTI e alta hospitalar

Ao analisar a piora da incapacidade funcional após a alta hospitalar, definida como ECOG >2, os pacientes com delirium apresentaram maior proporção de incapacidade funcional após a alta hospitalar, quando comparados aos pacientes sem delirium (21,2% vs sem delirium 2,6%; $p < 0.01$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Classificação do ECOG após alta hospitalar, segundo ocorrência de delirium

	Total (N=1134)	Com delirium (N=189)	Sem delirium (N=945)
ECOG pós, N (%)			
0	327 (28.8)	(3.7)	320 (33.9)
1	484 (42.7)	55 (29.1)	429 (45.4)
2	258 (22.8)	87 (46.0)	171 (18.1)
3	64 (5.6)	40 (21.2)	24 (2.5)
4	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)

Legenda: Eastern Cooperative Oncology Group-ECOG

5.4 MUDANÇA NA PROPOSTA TERAPÊUTICA IMEDIATA

A mudança na proposta terapêutica oncológica na primeira consulta ambulatorial após a alta hospitalar foi identificada em 360 pacientes, sendo 114 dos 189 (60,3%) pacientes que apresentaram delirium na UTI e 246 dos 945 (26,0%) pacientes que não apresentaram delirium na UTI ($P < 0,01$).

Foi observado que todos os tipos de tratamentos oncológicos foram reduzidos após a internação hospitalar, sendo que no grupo de pacientes que desenvolveram delirium a redução para todos os tipos de tratamento foi maior, quando comparados ao grupo que não desenvolveu delirium. Para o grupo de pacientes com delirium, a principal proposta oncológica pós alta hospitalar foi seguimento (24,8%), seguido de quimioterapia (24,4%) e palição (16,1%), enquanto para o grupo de pacientes sem delirium, a principal proposta oncológica pós alta hospitalar foi quimioterapia (44,2%), seguido de seguimento (14,1%) e terapia alvo (13,1%). Assim, deixaram de ter indicação de tratamento oncológico (seguimento ou palição) na primeira consulta após a alta hospitalar 283 pacientes, sendo 45,9% do grupo de pacientes com delirium e 15,9% do grupo de pacientes sem delirium.

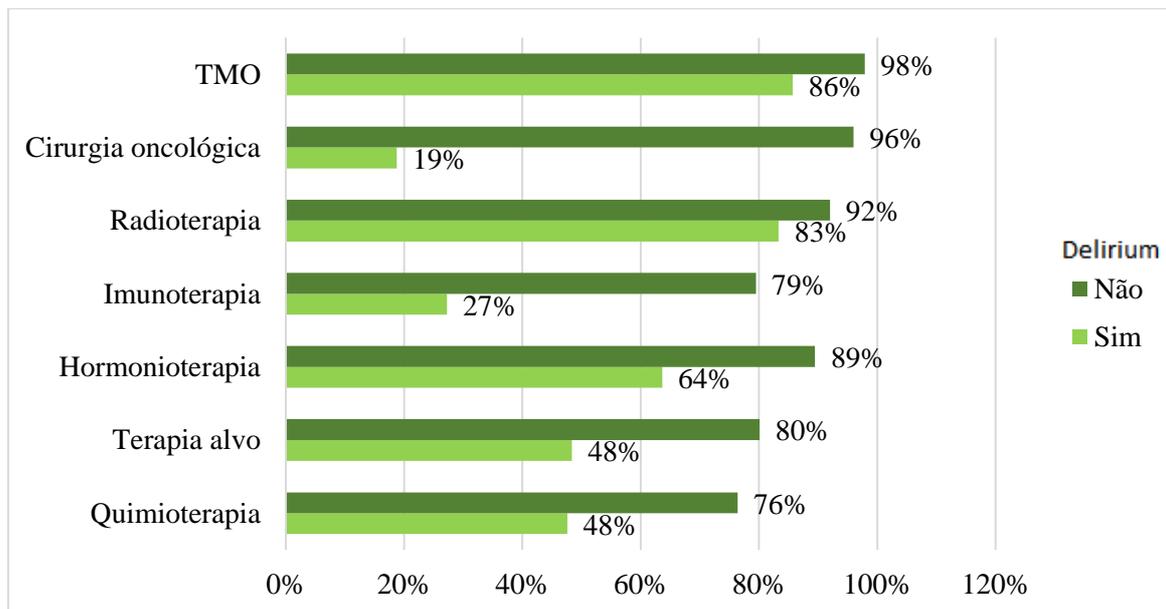
A proposta oncológica que apresentou menor redução na indicação após a internação hospitalar foi TMO para ambos os grupos, mantendo a proposta oncológica de TMO para 98% dos pacientes do grupo sem delirium e para 86% dos pacientes do grupo com delirium (Tabela 6).

Para os pacientes com delirium, os tipos de tratamentos oncológicos que apresentaram menor continuidade de indicação na primeira consulta ambulatorial após a alta hospitalar foram cirurgia oncológica (19%), seguido de imunoterapia (27%) e terapia alvo/quimioterapia (ambos com 48%) (Figura 6).

Tabela 6 - Tipo de tratamento oncológico proposto, segundo ocorrência de delirium e momento de indicação (pré internação hospitalar e após a alta hospitalar)

Tratamento oncológico proposto, N (%)	Com delirium		Sem delirium	
	Pré internação (N=216)	Pós alta hospitalar (N=205)	Pré internação (N=1236)	Pós alta hospitalar (N=1195)
Quimioterapia	105 (48.6)	50 (24.4)	691 (55.9)	528 (44.2)
Terapia alvo	31 (14.4)	15 (7.3)	196 (15.9)	157 (13.1)
Hormonioterapia	22 (10.2)	14 (6.8)	38 (3.1)	34 (2.8)
Imunoterapia	11 (5.1)	3 (1.5)	39 (3.2)	31 (2.6)
Radioterapia	24 (11.1)	20 (9.8)	150 (12.1)	138 (11.5)
Cirurgia oncológica	16 (7.4)	3 (1.5)	75 (6.1)	72 (6.0)
TMO	7 (3.2)	6 (2.9)	47 (3.8)	46 (3.9)
Palição	0 (0.0)	33 (16.1)	0 (0.0)	21 (1.8)
Seguimento	0 (0.0)	61 (29.8)	0 (0.0)	168 (14.1)

Legenda: TMO: Transplante de Medula Óssea



Legenda: TMO: Transplante de Medula Óssea

Figura 6 - Proporção de pacientes com manutenção planejada do tratamento oncológico imediato segundo a ocorrência de delirium durante a internação na UTI

O desenvolvimento do delirium na UTI foi associado a uma maior mudança de tratamento oncológico imediato no modelo não ajustado [OR = 4,32 (IC 95%, 3,12-6,00)] e no modelo ajustado para ECOG, idade, sexo, índice de comorbidade de Charlson, SAPS e tipo de câncer [OR = 3,80 (IC 95%, 2,72-5,35)].

A piora da funcionalidade, definida como ECOG >2, após alta hospitalar foi associada à maior mudança no tratamento oncológico imediato tanto no modelo não ajustado [OR = 10,96 (IC 95%, 5,98-21,77)], quanto no modelo ajustado para ECOG, idade, sexo, índice de comorbidade de Charlson e SAPS [OR = 8,46 (IC 95%, 4,46 – 17,30)].

A Tabela 7 apresenta os resultados da análise de mediação sobre a mudança de tratamento, com o efeito direto do delirium [b = 0,23 (IC 95% 0,16-0,30)] e o efeito indireto do mediador, ou seja, a incapacidade funcional, definida como ECOG >2, após a alta hospitalar [b = 0,11 (IC 95% 0,07 – 0,16)]. O delirium é, assim, responsável por 33% do efeito total da mudança de tratamento.

Tabela 7 - Associação entre a mudança de tratamento oncológico e delirium mediada pela incapacidade funcional

	Mudança de tratamento		
	b	IC 95%	Valor de p
Efeito direto	0,23	0,15 - 0,31	<0,01
Efeito indireto	0,11	0,07 - 0,15	<0,01
Efeito total	0,34	0,25 - 0,43	<0,01
% do efeito total mediado	33,0%	21,7 - 46,0	<0,01

Legenda: IC: intervalo interquartil

5.5 AVALIAÇÃO A LONGO PRAZO

Dos 360 pacientes que tiveram mudança na proposta terapêutica, 206 (57,2%) pacientes morreram e 07 (1,9%) perderam seguimento na instituição no período de 6 meses após a alta.

Assim, 147 pacientes foram avaliados quanto a mudança na proposta terapêutica oncológica tardia, sendo 106 pacientes referente ao grupo sem delirium e 41 ao grupo com delirium (Figura 4). Destes 147 pacientes, 108 pacientes retomaram o tratamento planejado antes da admissão na UTI. A proporção de pacientes que retomaram o tratamento planejado 6 meses após a alta foi semelhante entre aqueles que tiveram delirium na UTI [31 de 41 (75,7%)] em comparação com aqueles que não tiveram delirium [77 de 106 – (72,6 %)] (p = 0,71).

Para o grupo com delirium, as principais propostas terapêuticas oncológicas a longo prazo foram: tratamento sistêmico (51%), seguido de seguimento (34%), radioterapia (12%) e cuidados paliativos (10%). Deste grupo, 24,4% dos pacientes tiveram mudança na proposta terapêutica oncológica tardia em comparação com a primeira proposta oncológica avaliada, previamente à internação hospitalar.

Para o grupo sem delirium, as principais propostas terapêuticas oncológicas a longo foram: tratamento sistêmico (46%), seguido de seguimento (36%), cuidados paliativos (11%) e radioterapia (6%). Deste grupo, 26,4% dos pacientes tiveram mudança na proposta terapêutica oncológica tardia em comparação com a primeira proposta oncológica avaliada, previamente à internação hospitalar.

A mudança de tratamento esteve associada a menor sobrevida até 1 ano após a alta hospitalar (Figura 7). A mudança de tratamento foi associada ao aumento da mortalidade em um ano tanto nos modelos não ajustados (OR = 3,94; IC 95%, 3,03 a 5,15) quanto no modelo ajustado para ECOG, idade, sexo, índice de comorbidade de Charlson, SAPS, delirium, uso de ventilação mecânica, terapia de substituição renal durante a internação, e funcionalidade após a alta (OR = 2,68; IC 95%, 2,01-3,60).

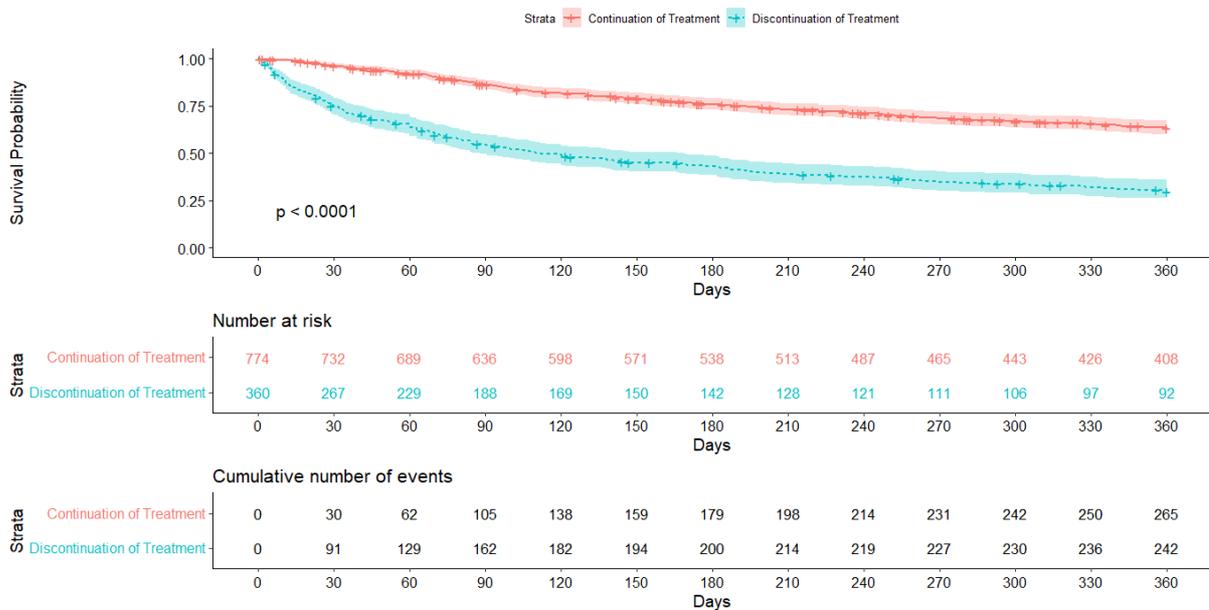


Figura 7 - Sobrevida de pacientes com e sem mudança no tratamento oncológico após alta hospitalar

6 DISCUSSÃO

Nesta coorte de pacientes críticos com câncer, a ocorrência de delirium na UTI associou-se à mudança de tratamento oncológico após a alta hospitalar, mesmo quando ajustado para variáveis de confusão. Como esperado, a piora funcional após a alta também se associou à mudança de tratamento. No entanto, o delirium teve um efeito direto na mudança de tratamento, não mediado pela piora funcional após a alta hospitalar. Além disso, a mudança de tratamento após a alta hospitalar foi associada a maior mortalidade em 1 ano.

Muitos estudos anteriores sobre delirium em pacientes oncológicos se concentraram em pacientes com diagnóstico de câncer avançado⁴⁵ e, especificamente, em ambientes de cuidados paliativos^{46,47}. Em nosso estudo, o delirium ocorreu em 16,7% dos pacientes, ocorrência inferior a de outros estudos de pacientes graves⁴⁸⁻⁵⁰. Essa diferença provavelmente ocorreu devido a específica seleção realizada em nosso estudo, ou seja, pacientes com estado funcional preservado e com proposta prévia de tratamento sistêmico, cirurgia oncológica ou transplante de medula óssea, correspondendo a uma população menos grave do que a incluída em outros estudos e com exclusão de importantes fatores predisponentes e precipitantes no desenvolvimento do delirium^{10,14,16}.

Assim como descrito em outros trabalhos⁵¹⁻⁵⁵, no nosso estudo foi identificado que a ocorrência do delirium foi mais frequente em homens, com diagnóstico de câncer de pulmão, maior pontuação no SAPS 3 na admissão da UTI, maior necessidade de ventilação mecânica invasiva e de terapia de substituição renal durante a internação na UTI e com maior tempo de internação na UTI e no hospital.

O tipo de tratamento oncológico que apresentou menor redução na indicação terapêutica após a alta hospitalar em nosso estudo foi o TMO, mantendo a proposta oncológica de 98% dos pacientes do grupo sem delirium e 86% dos pacientes do grupo com delirium. Tais resultados podem ser explicados^{56,57}, em parte, pela dificuldade de abordagem precoce de planejamento avançado de cuidados e pela tendência em manter tratamento agressivo mesmo quando o prognóstico é limitado, como sugere a literatura em estudos relacionados a esse grupo de pacientes e especialistas.

O delirium tem sido associado a piores desfechos após a alta, tanto em pacientes oncológicos⁸ como não oncológicos⁷. Pacientes que sobreviveram após um episódio de delirium durante a internação têm maior risco de comprometimento funcional^{8,58}, o que pode

impactar nas decisões sobre a continuação do tratamento oncológico. Nosso estudo sugere que o delirium durante a internação na UTI está associado a maiores chances de mudança no tratamento oncológico após a alta. Além disso, a mudança do tratamento foi associada ao aumento da chance de mortalidade em um ano, mesmo após ajuste para comorbidades anteriores, gravidade tanto na admissão quanto durante a permanência na UTI e performance status após a alta. Esse achado pode explicar por que o delirium foi associado à mortalidade em longo prazo em pacientes críticos oncológicos⁵⁹, mas não em populações gerais de pacientes internados em UTI^{7,60}.

O efeito do delirium na mudança do tratamento oncológico foi apenas parcialmente mediado pela piora do estado funcional. Assim, quase 70% do efeito do delirium na mudança de tratamento deve ter sido devido a outras consequências a longo prazo do delirium, como declínio cognitivo⁶¹, ou condições que predispõem pacientes ao delirium para as quais não tínhamos dados, como fragilidade⁴⁴, função cognitiva basal⁶² e doença psiquiátrica⁶³. Essas condições podem ter piorado após o paciente apresentar delirium e podem ter levado oncologistas, pacientes e cuidadores a decidir e evoluir com a mudança de tratamento, mesmo que essa piora não tenha impactado imediatamente no estado funcional do paciente.

Nossos achados têm grandes implicações para oncologistas e intensivistas responsáveis por pacientes oncológicos que necessitam de internação em UTI. Primeiramente, o diagnóstico e a carga do delirium não podem ser subestimados, sabe-se que o delirium é subdiagnosticado na UTI⁶⁴. Em segundo lugar, intervenções que reduzem a ocorrência de delirium, como comunicação efetiva, mobilização precoce, participação familiar, estimulação cognitiva, reorientação, controle do ambiente, devem ser incluídas no planejamento de cuidados de todos os pacientes críticos^{65,66}. Em terceiro lugar, os oncologistas devem estar cientes de que o delirium pode ter consequências pós-alta que impactam na continuação do tratamento oncológico. Assim, devem considerar essas consequências ao lidar com as expectativas dos pacientes e familiares sobre o tratamento oncológico e no planejamento avançado de cuidados.

Nosso estudo tem alguns pontos fortes, mas também algumas limitações. Pudemos selecionar e acompanhar uma grande coorte de pacientes oncológicos que eram previamente funcionais na admissão na UTI e que também tinham câncer ativo com tratamento sistêmico planejado, cirurgia oncológica ou transplante de medula óssea, todos tratamentos reservados para pacientes com perspectiva de remissão ou controle do câncer. Assim, conseguimos abordar a população em que o delirium pode ter o maior impacto pós-alta. No entanto, este estudo é um estudo de centro único e, portanto, nossos resultados não podem ser generalizáveis. Em segundo lugar, o delirium foi avaliado apenas duas vezes ao dia, mas como o delirium tem um curso

flutuante, é possível que a verdadeira incidência de delirium tenha sido subestimada. Embora o delirium hiperativo possa ter sido reconhecido mesmo quando o delirium não foi formalmente avaliado, o delirium hipoativo pode não ter sido reconhecido, e o delirium hipoativo tem sido mais fortemente associado a resultados de longo prazo, como comprometimento funcional⁵⁸ e declínio cognitivo⁶¹, os quais podem levar a suspensão do tratamento oncológico. Em terceiro lugar, apesar de uma escolha rigorosa de variáveis de confusão para ajuste na análise, não podemos excluir confusão residual.

7 CONCLUSÃO

Em nosso estudo, observamos que os pacientes que apresentaram delirium durante a internação na UTI apresentaram maior taxa de mudança no tratamento oncológico após a alta, mesmo após ajuste para possíveis fatores de confusão. O efeito do delirium na mudança do tratamento oncológico foi apenas parcialmente mediado pela piora da performance status. A mudança do tratamento foi associada a maior mortalidade após um ano.

Esses achados devem aumentar a conscientização sobre o delirium aos médicos responsáveis pelo tratamento oncológico de pacientes durante e após a internação na UTI, levando em consideração o desenvolvimento do delirium para elaboração do novo plano terapêutico após alta. Estudos futuros devem abordar se as intervenções para reduzir o desenvolvimento do delirium podem se traduzir em melhores resultados a longo prazo para pacientes críticos oncológicos.

8 REFERÊNCIAS

1. Grandahl MG, Nielsen SE, Koerner EA, Schultz HH, Arnfred SM. Prevalence of delirium among patients at a cancer ward: clinical risk factors and prediction by bedside cognitive tests. *Nord J Psychiatry*. 2016;70(6):413–7.
2. Bush SH, Lawlor PG, Ryan K, Centeno C, Lucchesi M, Kanji S, et al. Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(July):iv143–65.
3. Kuusisto-Gussmann E, Höckelmann C, von der Lühe V, Schmädig R, Baltes M, Stephan A. Patients' experiences of delirium: a systematic review and meta-summary of qualitative research. *J Adv Nurs*. 2021 Sep 15;77(9):3692–706.
4. Lafever S, Bory A, Nelson J. Delirium in patients with cancer: what nurses need to know to improve care. *Clin J Oncol Nurs*. 2015 Oct; 19(5):585–90.
5. Brummel NE, Jackson JC, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK, Dittus RS, et al. Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2014 Feb;42(2):369-77.
6. Zhang Z, Pan L, Ni H. Impact of delirium on clinical outcome in critically ill patients: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 35(2):105–11.
7. Fiest KM, Soo A, Hee Lee C, Niven DJ, Ely EW, Doig CJ, et al. Long-term outcomes in icu patients with delirium: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Aug 15;204(4):412–20.
8. Pendlebury ST, Lovett NG, Smith SC, Dutta N, Bendon C, Lloyd-Lavery A, et al. Observational, longitudinal study of delirium in consecutive unselected acute medical admissions: age-specific rates and associated factors, mortality and re-admission. *BMJ Open*. 2015;5(11):1–8.
9. Goldberg TE, Chen C, Wang Y, Jung E, Swanson A, Ing C, et al. Association of delirium with long-term cognitive decline. *JAMA Neurol*. 2020 Nov 1;77(11):1373.
10. Salluh JIF, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Jun 3;350:h2538.
11. Prayce R, Quaresma F, Neto IG. Delirium: the 7th vital sign? *Acta Med Port*. 2018;31(1):51–8.

12. Kotfis K, Marra A, Wesley Ely E. ICU delirium ' A diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2018;50(2):128–40.
13. Boettger S, Breitbart W, Jenewein J, Boettger S. Delirium and functionality: the impact of delirium on the level of functioning. *Eur J Psychiatry.* 2014;28(2):86–95.
14. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med.* 2006 Mar 16;354(11):1157–65.
15. Brummel NE, Jackson JC, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK, Dittus RS, et al. Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation*. *Crit Care Med.* 2014 Feb;42(2):369–77.
16. Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Nov 12;6(1):90.
17. Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2012;26(3):277–87.
18. Gibb K, Seeley A, Quinn T, Siddiqi N, Shenkin S, Rockwood K, et al. The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in medical inpatients over four decades: a systematic review and meta-analysis study. *Age Ageing.* 2020;49(3):352–60.
19. Krewulak KD, Stelfox HT, Leigh JP, Ely EW, Fiest KM. Incidence and prevalence of delirium subtypes in an adult ICU. *Crit Care Med.* 2018 Dec;46(12):2029–35.
20. Almeida ICT, Soares M, Bozza FA, Shinotsuka CR, Bujokas R, Souza-Dantas VC, et al. The impact of acute brain dysfunction in the outcomes of mechanically ventilated cancer patients. *PLoS One.* 2014;9(1):e85332.
21. Pisani MA, Kong SYJ, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KLB, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(11):1092–7.
22. Kooiken RWJ, van den Berg M, Slooter AJC, Pop-Purceleanu M, van den Boogaard M. Factors associated with a persistent delirium in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *J Crit Care.* 2021 Dec;66:132–7.
23. Klouwenberg PMCK, Zaal IJ, Spitoni C, Ong DSY, Van Der Kooi AW, Bonten MJM, et al. The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ.* 2014 Nov 24;349:g6652.
24. Neufeld KJ, Thomas C. Delirium: definition, epidemiology, and diagnosis. *J Clin Neurophysiol.* 2013 Oct;30(5):438-42.
25. Gusmao-Flores D, Salluh JIF, Dal-Pizzol F, Ritter C, Tomasi CD, de Lima MASD, et al. The validity and reliability of the Portuguese versions of three tools used to diagnose delirium in critically ill patients. *Clinics.* 2011;66(11):1917–22.

26. Neufeld KJ, Thomas C. Delirium. *J Clin Neurophysiol*. 2013 Oct;30(5):438–42.
27. Gusmao-Flores D, Figueira Salluh JI, Chalhub RT, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care*. 2012;16(4):R115.
28. Chen TJ, Chung YW, Chang HR, Chen PY, Wu CR, Hsieh SH, et al. Diagnostic accuracy of the CAM-ICU and ICDSC in detecting intensive care unit delirium: a bivariate meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2021 Jan;113:103782.
29. Nassar AP, Neto RCP, de Figueiredo WB, Park M. Validity, reliability and applicability of Portuguese versions of sedation-agitation scales among critically ill patients. *Sao Paulo Med J*. 2008;126(4):215–9.
30. Pandharipande P, Jackson J, Ely EW. Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Curr Opin Intern Med*. 2005 Oct;4(5):448–56.
31. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, Alshahrani S, Bashir S, et al. Performance status assessment by using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) score for cancer patients by oncology healthcare professionals. *Case Rep Oncol*. 2019;12(3):728–36.
32. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. [2023 jan 12]
33. Kelly CM, Shahrokni A. Moving beyond Karnofsky and ECOG performance status assessments with new technologies. *J Oncol*. 2016;2016:6186543.
34. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol*. 1984 Mar;2(3):187–93.
35. West H, Jin JO. Performance status in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2015 Oct;1(7):998.
36. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.
37. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. *JAMA Oncol*. 2015 Sep 1;1(6):778.
38. 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. *Int J Surg*. 2014;12(12):1495–9.
39. Lederer DJ, Bell SC, Branson RD, Chalmers JD, Marshall R, Maslove DM, 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. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 Jan;16(1):22–8.
 40. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987 Jan;40(5):373–83.
 41. Silva JM, Sá Malbouisson LM, Nuevo HL, Barbosa LGT, Marubayashi LY, Teixeira IC, et al. Aplicabilidade do escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em hospitais Brasileiros. *Rev Bras Anesthesiol*. 2010;60(1):20–31.
 42. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, 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 Jul;29(7):1370–9.
 43. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients. *JAMA*. 2001 Dec 5;286(21):2703.
 44. Sahle BW, Pilcher D, Litton E, Ofori-Asenso R, Peter K, McFadyen J, et al. Association between frailty, delirium, and mortality in older critically ill patients: a binational registry study. *Ann Intensive Care*. 2022 Nov 17;12(1):108.
 45. Elsayem AF, Bruera E, Valentine AD, Warneke CL, Yeung SCJ, Page VD, et al. Delirium frequency among advanced cancer patients presenting to an emergency department: a prospective, randomized, observational study. *Cancer*. 2016 Sep 15;122(18):2918–24.
 46. Sands MB, Wee I, Agar M, Vardy JL. The detection of delirium in admitted oncology patients: a scoping review. *Eur Geriatr Med*. 2022 Feb;13(1):33–51.
 47. de la Cruz M, Ransing V, Yennu S, Wu J, Liu D, Reddy A, et al. The frequency, characteristics, and outcomes among cancer patients with delirium admitted to an acute palliative care unit. *Oncologist*. 2015 Dec;20(12):1425–31.
 48. Bjerre Real C, Dhawan V, Sharma M, Seier K, Tan KS, Matsoukas K, et al. Delirium in critically ill cancer patients with COVID-19. *J Acad Consult Psychiatry*. 2022;63(6):539–47.
 49. Tao J, Seier K, Marasigan-Stone CB, Simondac JSS, Pascual A V., Kostelecky NT, et

- al. Delirium as a risk factor for mortality in critically ill patients with cancer. *JCO Oncol Pract*. 2023 Feb 21:OP2200395.
50. Gouveia BR, Jomar RT, de Oliveira Valente TC. Delirium in cancer patients admitted to the intensive care unit: a retrospective study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(4):536–40.
 51. Arai Y, Shioji S, Tanaka H, Kondo I, Sakamoto E, Suzuki M, et al. Delirium is independently associated with early mortality in elderly patients starting hemodialysis. *Clin Exp Nephrol*. 2020 Nov 3;24(11):1077–83.
 52. Salluh JI, Soares M, Teles JM, Ceraso D, Raimondi N, Nava VS, et al. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care*. 2010;14(6):R210.
 53. Ely E, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med*. 2001 Dec 8;27(12):1892–900.
 54. Weckmann M. Delirium incidence and cause in younger hospitalized patients with advanced cancer (783). *J Pain Symptom Manage*. 2012 Feb;43(2):470.
 55. Lawlor PG, Nekolaichuk C, Gagnon B, Mancini IL, Pereira JL, Bruera ED. Clinical utility, factor analysis, and further validation of the memorial delirium assessment scale in patients with advanced cancer. *Cancer*. 2000 Jun 15;88(12):2859–67.
 56. LeBlanc TW, Roeland EJ, El-Jawahri A. Early palliative care for patients with hematologic malignancies: is it really so difficult to achieve? *Curr Hematol Malig Rep*. 2017 Aug 21;12(4):300–8.
 57. Ferraz LF de M, Ferreira APS, Guimarães TVV, de Melo Campos P. Early integration of palliative care in hematology: an urgency for patients, a challenge for physicians. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022 Oct;44(4):567–73.
 58. Rengel KF, Hayhurst CJ, Jackson JC, Boncyk CS, Patel MB, Brummel NE, et al. Motoric subtypes of delirium and long-term functional and mental health outcomes in adults after critical illness. *Crit Care Med*. 2021 May 23;49(5):e521–32.
 59. Vizzacchi BA, Pezzini TR, de Souza JM, Caruso PNJ. Long-term mortality of critically ill patients with cancer and delirium who survived to discharge: a retrospective cohort study. *Can J Anesth*. (artigo submetido)
 60. Hughes CG, Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Shotwell MS, Feng X, Wilson JE, et al. Association of delirium during critical illness with mortality: multicenter prospective cohort study. *Anesth Analg*. 2021 Nov 30;133(5):1152–61.

61. Hayhurst CJ, Marra A, Han JH, Patel MB, Brummel NE, Thompson JL, et al. Association of hypoactive and hyperactive delirium with cognitive function after critical illness. *Crit Care Med*. 2020 Jun 21;48(6):e480–8.
62. Tsui A, Searle SD, Bowden H, Hoffmann K, Hornby J, Goslett A, et al. The effect of baseline cognition and delirium on long-term cognitive impairment and mortality: a prospective population-based study. *Lancet Heal Longev*. 2022;3(4):e232–41.
63. Fong TG, Inouye SK. The inter-relationship between delirium and dementia: the importance of delirium prevention. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(10):579–96.
64. Delirium is prevalent in older hospital inpatients and associated with adverse outcomes: results of a prospective multi-centre study on World Delirium Awareness Day. *BMC Med*. 2019 Dec 14;17(1):229.
65. Hshieh TT, Yue J, Oh E, Puelle M, Dowal S, Trivison T, et al. Effectiveness of Multicomponent Nonpharmacological Delirium Interventions. *JAMA Intern Med*. 2015 Apr 1;175(4):512.
66. Chen TJ, Traynor V, Wang AY, Shih CY, Tu MC, Chuang CH, et al. Comparative effectiveness of non-pharmacological interventions for preventing delirium in critically ill adults: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2022 Jul;131:104239.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de Ética em pesquisa-CEP



A.C. Camargo Cancer Center

Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

São Paulo, 28 de fevereiro de 2019.

Ao

Dr. Antonio Paulo Nassar Junior

Aluno: Bárbara Alana Vizzacchi (Mestrado)

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 2521/18G

"IMPACTO DO DELIRIUM OCORRIDO DURANTE A INTERNAÇÃO NA UTI NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO POSTERIOR DE PACIENTES COM FUNCIONALIDADE PRESERVADA"

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de 26/02/2019 tomaram conhecimento e aprovaram o seguinte documento:

- Solicitação de dispensa da submissão da documentação obrigatória e análise ética do projeto acima mencionado por se tratar de um projeto afiliado ao temático: *"Epidemiologia e Prognóstico dos Pacientes com Câncer Admitidos em Unidade de Terapia Intensiva."* registrado neste CEP sob nº. 2521/18. O projeto afiliado em referência será Mestrado da aluna: Bárbara Alana Vizzacchi, sob orientação do Dr. Antonio Paulo Nassar Junior.

Atenciosamente,

Dra. Michele Christine Lãndenberg Rando
P. Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 – Escala de Comorbidades de Charlson

Comorbidades		Peso
Infarto do miocárdio	Hepatopatia leve	1
Insuficiência cardíaca congestiva	Diabetes	
Doença vascular periférica e de aorta	Doença pulmonar crônica	
Doença cerebrovascular	Doença do tecido conjuntivo	
Demência	Doença ulcerosa	
Diabetes com complicações	Doença renal moderada a grave	2
Hemiplegia	Tumor sólido	
Linfoma		
Leucemia		
Hepatopatia moderada a grave		3
Câncer metastático	Síndrome da imunodeficiência adquirida	6

Peso para idade:

≤ 40 anos	0 pontos
> 40 anos Idade ≤ 50 anos	1 ponto
> 50 anos Idade ≤ 60 anos	2 pontos
> 60 anos Idade ≤ 70 anos	3 pontos
> 70 anos	4 pontos

Fonte: Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.

Anexo 3 – Escala 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 JM, Malbouisson LMS, Nuevo HL, Barbosa LGT, Marubayashi LY, Teixeira IC, Nassar Junior AP, et al. Aplicabilidade do escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em hospitais brasileiros. Rev Bras Anesthesiol. 2010 Feb;60(1):20–31.

Anexo 4 – Comprovante de aprovação do artigo



em.caan.0.822197.e835000e@editorialmanager.com em nome de Cani 😊 ...

Para: Barbara Alana Vizzacchi

Seg, 20/03/2023 20:29

ATENÇÃO: este e-mail tem como origem um remetente que NÃO é do A.C.Camargo. NÃO CLIQUE em links e não abra anexos de remetentes desconhecidos ou quando não tiver certeza de que o conteúdo é seguro. Em caso de dúvida, procure a área de Segurança da Informação (seguranca.informacao@accamargo.org.br).

You are being carbon copied ("cc:d") on an e-mail "To" "Antonio Paulo Nassar Jr" paulo_nassar@yahoo.com.br;paulo.nassar@accamargo.org.br
CC: alexis.turgeon@fmed.ulaval.ca, "Barbara Alana Vizzacchi" barbara.vizzacchi@accamargo.org.br, "Tainara Rita Pezzini" tainara.pezzini@uni9.edu.br, "Jessica Moraes de Souza" jms.pucsp@gmail.com, "Pedro Caruso" pedro.caruso@accamargo.org.br

Ref: CAAN-D-22-00885R4

Title: Long-term mortality of critically ill patients with cancer and delirium who survived to discharge: A retrospective cohort study

Dear Dr Nassar Jr:

Thank you for sending us a polished revision of your manuscript with the accompanying letter detailing your changes in response to our editorial review. You have addressed the issues raised during our review process in a thoughtful manner, and I am very pleased to inform you that your article is now accepted for publication.

