

**Míriam Cristine Vahl Machado**

**Sobrevida a longo prazo e sobrevida ajustada para qualidade de vida em pacientes oncológicos internados por cinco dias em unidades de terapia intensiva**

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

Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória  
Área de concentração: Medicina Perioperatória

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Biasi Cavalcanti

**São Paulo**

**2022**

**Míriam Cristine Vahl Machado**

**Sobrevida a longo prazo e sobrevida ajustada para qualidade de vida em pacientes oncológicos internados por cinco dias em unidades de terapia intensiva**

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

Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória  
Área de concentração: Medicina Perioperatória

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Biasi Cavalcanti

**São Paulo**

**2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Machado, Míriam Cristine Vahl

Sobrevida a longo prazo e sobrevida ajustada para qualidade de vida em pacientes oncológicos internados por cinco dias em unidades de terapia intensiva / Míriam Cristine Vahl Machado. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Anestesiologia, Ciências Cirúrgicas e Medicina Perioperatória. Área de Concentração: Medicina Perioperatória.

Orientador: Alexandre Biasi Cavalcanti.

Descritores: 1.Neoplasias 2.Unidades de terapia intensiva 3.Anos de vida ajustados pela qualidade de vida 4.QALY 5.Sobrevida 6.Fatores de risco 7.Prognóstico

USP/FM/DEB-283/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico esta tese à luz dos olhos meus, Raquel.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha família, por estar ao meu lado ao longo de toda jornada, por compreender minhas ausências e por entender a importância da Medicina na minha vida. Agradeço aos meus amigos pelo incentivo. Agradeço ao meu orientador Dr. Alexandre Biasi Cavalcanti pela oportunidade de realizar o Doutorado, pela paciência e pelos ensinamentos. Agradeço ao Professor Dr. Antônio Carlos Pedroso de Lima e à Professora Dra. Gisela Tunes, do Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo, pela dedicação no desenvolvimento desta tese. Agradeço à Karina Normilio Silva pelo trabalho inicial na investigação de QALY em pacientes críticos oncológicos, que propiciou a realização desta tese.

*“The success of intensive care is not, therefore, to be measured only by the statistics of survival as if each death is a medical failure. It is to be measured by the quality of life preserved or restored, and by the quality of dying of those in whose interest it is to die, and by the quality of human relationships involved.”*

*G.R Dunstan, 1984*

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

# SUMÁRIO

*Dedicatória*

*Agradecimentos*

*Epígrafe*

*Lista de Figuras*

*Lista de Tabelas*

*Abreviaturas e Siglas*

*Resumo*

*Abstract*

1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVOS	20
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
3.1. Epidemiologia	21
3.2. Triagem de pacientes críticos oncológicos	22
3.3. Prognóstico de pacientes críticos oncológicos	25
3.3.1. Sobrevida	25
3.3.2. Qualidade de vida relacionada à saúde após a UTI	26
3.3.3. Sobrevida ajustada pela qualidade de vida	27
3.3.4. Implicações da avaliação de prognóstico em pacientes críticos oncológicos	28
4. MÉTODO	30
4.1. Delineamento	30
4.2. População	30
4.3. Aspectos Éticos	31
4.4. Variáveis Coletadas	31
4.4.1. Variáveis clínicas	31
4.4.2. Variáveis presentes na data da internação da UTI (dia 1)	32
4.4.3. Variáveis presentes no 5º dia de internação na UTI	33
4.4.4. Avaliação da QVRS (escala EQ-5D-3L) e capacidade funcional (ECOG) prévios a internação na UTI.	33
4.5. Análise estatística	34
4.5.1. Sobrevida	34
4.5.2. Sobrevida ajustada pela qualidade de vida – QALY	35
5. RESULTADOS	38
5.1. Características dos pacientes	38
5.2. Análise de sobrevida	44



5.2.1. Análise univariada	44
5.2.2. Análise multivariada	46
4.3. Tempos de sobrevida ajustados pela qualidade de vida – QALY	47
4.3.1 Análise univariada	47
4.3.2. Análise multivariada	50
6. DISCUSSÃO	53
7. CONCLUSÃO	61
REFERÊNCIAS	62
ANEXOS	74

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxo de pacientes .....	38
Figura 2 - Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida e de Zhao-Tsiatis para QALY conforme agrupamento de fatores prognósticos .....	52

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características basais dos pacientes .....	41
Tabela 2 - Características evolutivas entre primeiro e quinto dia de internação .....	43
Tabela 3 - Resultados das análises univariadas das associações entre características dos pacientes com câncer no quinto dia de internação em UTI e sobrevida.....	44
Tabela 4 - Resultado da análise multivariada das associações entre características dos pacientes com câncer no quinto dia de internação em UTI e sobrevida.....	47
Tabela 5 - Resultados das análises univariadas das associações entre características dos pacientes com câncer no quinto dia de internação em UTI e QALY.....	48
Tabela 6 - Resultado da análise multivariada das associações entre características dos pacientes com câncer no quinto dia de internação em UTI e QALY.....	50
Tabela 7- Medianas em dias para sobrevida e para QALY conforme estratificação dos grupos por fatores de risco .....	51

## ABREVIACOES E SIGLAS

APACHE - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

ARDS - síndrome da disfunção respiratória aguda

CAM-ICU – Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit

CaPPesq - Comitê de tica para Análise de Projetos de Pesquisa

CMM - Cancer Mortality Model

D1 - dia 1

D5 – dia 5

DP - desvio padrão

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group

HR - hazard ratio

HRQOL - health-related quality of life

IC - intervalo confiança

ICESP - Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

ICU - intensive care unit

IIQ - intervalo interquartil

IMC - ndice de massa corporal

KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes

Kg/m<sup>2</sup> - quilograma por metro quadrado

KPS - Karnofsky Performance Status

MPM II - Mortality Probability Model II

NYHA - New York Heart Association

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - relação entre pressão arterial de oxignio e fração inspirada de oxignio

PPS - Palliative Performance Scale

QALY - Quality-Adjusted Life Years

QVRS - qualidade de vida relacionada à saúde

SAPS - Simplified Acute Physiology Score

SIDA - síndrome de imunodeficiência humana adquirida

SNC - sistema nervoso central

SOFA - Sequential Organ Failure Assessment

UTI - unidade de terapia intensiva

VM - ventilação mecânica

## RESUMO

Machado MCV. *Sobrevida a longo prazo e sobrevida ajustada para qualidade de vida em pacientes oncológicos internados por cinco dias em unidades de terapia intensiva* [tese]. “São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

**Introdução:** “*Quality-Adjusted Life Years*” (QALY), ou sobrevida ajustada pela qualidade de vida, é um desfecho que integra em uma métrica única a duração da vida e qualidade de vida relacionada a saúde. Sobrevida e QALY em longo prazo são desfechos pouco investigados em pacientes críticos com câncer. Predizer tempo de sobrevida e de QALY é importante para assistência de pacientes com câncer internados em unidades de terapia intensiva (UTI). **Objetivo:** Descrever fatores prognósticos para sobrevida e QALY em pacientes críticos com câncer, internados em UTI por cinco dias. **Método:** Análise de banco de dados prospectivo, de pacientes adultos com câncer, que permaneceram internados em UTIs de dois hospitais públicos, no quinto dia de internação. Foram analisadas variáveis referentes à neoplasia e variáveis clínicas no primeiro dia e no quinto dia de internação, mensurada capacidade funcional (usando ECOG) e qualidade de vida relacionada à saúde (usando questionário EQ-5D-3L) prévios à condição crítica, e no seguimento em 15 dias e três, seis doze e dezoito meses após admissão na UTI. Adicionalmente, verificou-se o *status* vital nos mesmos períodos e em 24 meses após a admissão. Foi realizado análise multivariada de Cox para sobrevida e QALY com descrição dos fatores prognósticos. Curvas de estimativa de sobrevida e QALY foram construídas para grupos conforme o número de fatores prognósticos apresentados. **Resultados:** Foram incluídos 257 pacientes. Os fatores prognósticos mais fortemente associados à sobrevida foram: necessidade de ventilação mecânica invasiva (HR 2,57, IC 95% 1,21-2,53) ou ventilação não invasiva (HR 1,75, IC 95% 1,11-2,19) no quinto dia e disfunção renal aguda entre o primeiro e o quinto dia (HR 1,73, IC 95% 1,29-2,33). Os demais foram idade, sobrepeso, insuficiência respiratória crônica, quimioterapia paliativa, admissão por motivo clínico e após cirurgia de emergência, tempo de internação antes da UTI e comorbidades. Para QALY os fatores mais fortemente associados foram necessidade de ventilação mecânica no quinto dia (HR 2,50, IC 95% 1,81-3,47) e disfunção renal aguda entre primeiro e quinto dias de internação (HR 1,68, IC 95% 1,21-2,34). Também tiveram associação idade, sobrepeso, comorbidades, tempo de internação antes da UTI, capacidade funcional – ECOG e admissão após cirurgia de emergência. A estratificação dos grupos, pelo número de fatores de prognóstico, demonstrou que as perspectivas para sobrevida e para QALY decrescem conforme somam-se fatores. Pacientes com três fatores prognósticos ou mais têm mediana para sobrevida de 38 dias ou menos, e para QALY mediana é de 10 dias ou menos. **Conclusão:** Em pacientes com câncer internados em UTI por cinco dias, nove fatores são associados à sobrevida e oito à QALY. Pacientes com três ou mais fatores têm mediana de sobrevida inferior a 40 dias, e de QALY inferior a 10 dias.

Descritores: Neoplasias; Unidades de terapia intensiva; Anos de vida ajustados pela qualidade de vida; Sobrevida; Fatores de prognóstico; Prognóstico.

## ABSTRACT

Machado MCV. *Long-term survival and quality-adjusted life years in cancer patients hospitalized for five days in intensive care units* [thesis]. "São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

**Introduction:** Quality-Adjusted Life Years (QALY) is an outcome that integrates into a single metric the length of life and health-related quality of life. Long-term survival and QALY are under-researched outcomes in critically ill cancer patients. Predicting survival time and QALY is important for the care of cancer patients admitted to intensive care units (ICU). **Objective:** To describe prognostic factors for survival and QALY in critically ill cancer patients admitted to the ICU for five days. **Method:** Prospective database analysis of adult cancer patients admitted to the ICUs of two public hospitals on the fifth day of hospitalization. We analyzed variables related to cancer and clinical variables on the first and fifth day of hospitalization, measured functional capacity (using ECOG) and health-related quality of life (using EQ-5D-3L questionnaire) prior to the critical condition, and at 15-day and three, six, twelve and eighteen-month follow-up after ICU admission. Additionally, vital status was checked at the same periods and at 24 months after admission. Multivariate Cox analysis was performed for survival and QALY with description of prognostic factors. Estimation curves of survival and QALY were constructed for groups according to the number of prognostic factors presented. **Results:** 257 patients were included. The prognostic factors most strongly associated with survival were need for invasive mechanical ventilation (HR 2.57, 95% CI 1.21-2.53) or non-invasive ventilation (HR 1.75, 95% CI 1.11-2.19) on day 5 and acute renal dysfunction between day 1 and day 5 (HR 1.73, 95% CI 1.29-2.33). The others were age, overweight, chronic respiratory failure, palliative chemotherapy, admission for clinical reasons and after emergency surgery, length of stay before ICU, and comorbidities. For QALY the most strongly associated factors were need for mechanical ventilation on day 5 (HR 2.50, 95% CI 1.81-3.47) and acute renal dysfunction between days 1 and 5 of admission (HR 1.68, 95% CI 1.21-2.34). Age, overweight, comorbidities, length of stay before ICU, functional capacity - ECOG and admission after emergency surgery were also associated. Stratification of the groups by the number of prognostic factors showed that the perspectives for survival and QALY decreased as factors were added. Patients with three or more prognostic factors have a median survival of 38 days or less, and a median QALY of 10 days or less. **Conclusion:** In cancer patients admitted to the ICU for five days, nine factors are associated with survival and eight with QALY. Patients with three or more factors have a median survival of fewer than 40 days and a median QALY of less than 10 days.

Keywords: Cancer; Intensive care unit; Quality-adjusted life years; QALY; Survival; Risk factors; Prognosis



## 1.INTRODUÇÃO

Câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo. A *American Cancer Society* estima que em 2022 ocorram mais de 1700 óbitos por câncer por dia nos Estados Unidos (1). Na Europa, dados recentes estimam que o prognóstico cumulativo de receber diagnóstico de câncer após os 75 anos é de 31% para homens e 24% para mulheres (2). O envelhecimento populacional (3), a maior incidência de câncer conforme o aumento da idade (4), descobertas de novos tratamentos que promovem maior sobrevida e os efeitos adversos relacionados aos tratamentos contra o câncer (5–7) são fatores associados à crescente demanda por internações de pacientes oncológicos em unidades de terapia intensiva. No Brasil, no período compreendido entre 2011 e 2019 houve incremento nas internações de pacientes oncológicos em UTI, com ocupação de cerca de 30% dos leitos disponíveis (8).

Nas últimas décadas, a sobrevida dos pacientes críticos oncológicos tem aumentado, tanto para neoplasias de órgãos sólidos quanto para neoplasias hematológicas (9,10). As características relacionadas diretamente à neoplasia deixaram de ser os principais fatores de impacto em relação à mortalidade nesta população. Outros aspectos como capacidade funcional prévia (8) e disfunções orgânicas decorrentes da condição crítica passaram a ser reconhecidos como preditores de desfecho (11–13). Essas mudanças promoveram maior acesso dos pacientes oncológicos à UTI e às terapias de suporte vital. Atualmente, é indicado que não haja restrição para internação de pacientes oncológicos que não estejam em condições de final de vida (14,15). No entanto, políticas liberais para internação e para intervenções invasivas podem favorecer a instituição e manutenção de cuidados desproporcionais em pacientes que evoluem de forma desfavorável (16,17).

Como consequência de melhor entendimento da condição crítica e aprimoramento nos cuidados intensivos, houve redução de mortalidade dos pacientes críticos oncológicos (18–21), e além da sobrevida em curto prazo, os desfechos em médio e longo prazo passaram a ser alvo do tratamento . A morbidade decorrente do tratamento intensivo pode limitar a sobrevida e a

qualidade de vida relacionada à saúde após alta hospitalar (22,23). Sequelas físicas e neuropsicológicas são frequentes e estão diretamente associadas aos desfechos em longo prazo (24,25). Uma das formas de mensurar o impacto destas sequelas na sobrevida é através da análise de *Quality-Adjusted Life Years* - QALY, que são os anos de sobrevida ajustada para qualidade de vida (25,26). Essa medida começou a ser empregada na década de 1970 principalmente em estudos sobre custo-efetividade, e nos últimos anos tem sido empregada em farmacoeconomia e em estudos clínicos, com objetivo de mensurar o desfecho composto de bem estar físico e emocional com longevidade (27,28). Estudos envolvendo pacientes críticos oncológicos demonstraram menor QALY, em comparação à pacientes críticos não oncológicos, em seguimento por cinco anos após alta da UTI (29), e pior resultado para QALY do que para sobrevida em dois anos de acompanhamento após alta da UTI (30).

Ainda que a população de pacientes oncológicos represente uma significativa parcela dos pacientes críticos, a avaliação de prognóstico e previsão de desfechos em longo prazo representa um desafio às equipes assistentes e dificulta a tomada de decisões. Escores habitualmente empregados em pacientes críticos apresentam limitações em pacientes oncológicos (31,32), e as respostas ao tratamento e complicações são incertas. Em função disso, alguns estudos sugerem os “testes limitados em tempo”, em que é realizado tratamento sem restrições quanto à instalação de suporte vital por um tempo limitado em poucos dias, com posterior reavaliação da condição clínica e resposta ao tratamento administrado, e desta forma obter maior esclarecimento sobre as chances de recuperação (33). Isso beneficiaria aqueles pacientes com potencial de melhora, assim como ajudaria a promover decisões centradas no paciente e a evitar cuidados desproporcionais nos demais (34). No entanto, além de considerar desfechos em curto prazo, as avaliações de prognóstico devem se estender aos desfechos em médio e longo prazo, especialmente implicações do tratamento intensivo na qualidade de vida. O entendimento de que a proposta de tratamento deve contemplar a autonomia do paciente, ressalta a importância do esclarecimento sobre prognóstico (35), já que a percepção de futilidade terapêutica depende do efeito esperado na longevidade, do custo emocional e

financeiro e da expectativa de qualidade de vida (36). Associado a isso, a avaliação de prognóstico pode facilitar a comunicação entre as equipes assistentes e destas com os familiares, especialmente em condições de evolução desfavorável, e evitar tratamentos fúteis e onerosos que prolonguem a vida de forma não desejada (37).

Assim, o presente estudo investigou os fatores prognósticos para os desfechos sobrevida e QALY em longo prazo, em pacientes oncológicos que permaneceram na UTI no quinto dia de internação, considerando além das variáveis basais, a evolução clínica durante os primeiros cinco dias de internação.

## **2. OBJETIVOS**

Descrever os fatores prognósticos para sobrevida e para tempo de sobrevida ajustado pela qualidade de vida (QALY) em pacientes críticos oncológicos internados em unidades de terapia intensiva por cinco dias.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. Epidemiologia

Câncer representa um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo, estando dentre as quatro principais causas de morte prematura na maioria dos países (38). Nos Estados Unidos é a segunda maior causa de morte, sendo inferior apenas a mortalidade decorrente das doenças cardiovasculares (39). No Brasil, para o triênio 2020-2022, estima-se que ocorrerão 625mil casos novos de câncer (40). A elevada incidência de câncer parece estar relacionada ao envelhecimento da população e às mudanças de hábitos e estilo de vida, muitos deles associados ao desenvolvimento socioeconômico (41,42).

Nas últimas décadas, devido aos avanços na estratificação da doença e a tratamentos mais precisos, houve aumento nas taxas de sobrevivência relacionadas ao câncer (43,44). Da mesma forma, terapias mais agressivas promovem aumento na ocorrência de complicações, e conseqüentemente, maior demanda por tratamento nas unidades de terapia intensiva (UTI). Intercorrências clínicas, cuidados de pós operatório, complicações relacionadas ao câncer e complicações decorrentes dos tratamentos são as principais causas de internação (45). Estudos realizados na Europa (11) e no Brasil (46), publicados entre 2009 e 2010, demonstraram respectivamente que 15% e 21% das internações em UTI são de pacientes oncológicos. Mais recentemente, foi demonstrado que na subpopulação de pacientes críticos cirúrgicos, 22% tem diagnóstico subjacente de câncer (20), e estima-se em cinco por cento a ocorrência de condição crítica durante os dois primeiros anos após o diagnóstico de câncer, principalmente quando relacionado a homens e neoplasia cólon-retais (47). Nos casos de neoplasias hematológicas, estima-se que 13,9% dos pacientes necessitem de internação em UTI durante o primeiro ano após o diagnóstico, especialmente em casos de leucemia mieloide aguda, linfoma não-Hodgkin e leucemia linfóide aguda (48), e que 50% destas internações ocorram nos primeiros 30 dias após o diagnóstico.

### 3.2. Triagem de pacientes críticos oncológicos

Idealmente, a internação de pacientes oncológicos em UTI deve ser indicada quando houver possibilidade de reversão da condição aguda, como no caso de disfunções orgânicas ou alterações metabólicas ou quando houver necessidade de vigilância, como em situações de pós-operatório, exames em condições de prognóstico, como por exemplo, fibrobroncoscopia em pacientes hipoxêmicos (49).

Nos dois primeiros anos após o diagnóstico de neoplasia os pacientes têm maior chance de complicações críticas (47). Estima-se que cerca de 13% dos pacientes oncológicos internados em hospital necessitem de internação em UTI (18). Essas internações podem ocorrer em um contexto de emergência, sem avaliação prévia sobre questões relacionadas a possíveis desfechos negativos ou ao custo humano associados às terapias agressivas (49,50). Além disso, oncologistas, hematologistas e intensivistas podem considerar diferentes critérios para avaliar potencial benefício da internação de pacientes oncológicos. Em geral, os primeiros valorizam a condição subjacente à neoplasia, a idade, a condição física e a viabilidade da manutenção de tratamentos que prolonguem a vida e, algumas vezes por receio em expor os pacientes imunossuprimidos ao prognóstico de infecções adquiridas no ambiente da UTI, acabam retardando sua transferência. Por outro lado, os intensivistas consideram a natureza e a extensão das disfunções orgânicas e preferem admissões precoces, antes que ocorra a evolução deletéria do estado clínico (50). Essas diferenças podem gerar avaliações distintas quanto ao prognóstico e contribuir para indicação equivocada de medidas invasivas de suporte vital.

Obstáculos na avaliação de prognóstico de pacientes oncológicos gravemente doentes podem surgir, inclusive em cenários de maior experiência no atendimento desta população. Mesmo em instituições altamente especializadas pode haver dificuldade no momento de discriminar esses pacientes como potencialmente sobreviventes ou não sobreviventes (51). Isso foi demonstrado em estudo realizado em hospital com elevada demanda de pacientes com neoplasias, que avaliou os critérios para admissão em UTI de pacientes com câncer e pelo menos uma disfunção orgânica. Os pacientes que

tiveram o pedido de internação recusado foram categorizados, conforme recomendação de diretriz americana (52), em “muito bem” (sem benefício no tratamento ou baixo prognóstico), ou “muito doentes” (em condição terminal ou doença irreversível) para serem admitidos em UTI. Trinta dias após esta avaliação, a mortalidade dos interpretados como “muito bem” foi de 22%. Por outro lado, daqueles nomeados como “muito doentes”, 26% estavam vivos e 18% estavam vivos em 180 dias de acompanhamento (15), sugerindo que a admissão na UTI poderia ter influenciado nos desfechos. Além das indicações técnicas, para recomendação de terapias de suporte vital devem ser consideradas as preferências do paciente ou de seus familiares (53). Em situações críticas esses podem não estar aptos para tomada de decisão (54), ademais, a equipe assistente nem sempre aborda previamente e de forma apropriada temas como possibilidade de tratamentos invasivos e agressivos, em conjunto com discussões sobre prognósticos (55).

Pela dificuldade para triagem, não é incomum que a avaliação de prognóstico ocorra apenas após a internação na UTI. Para pacientes internados em UTI existem escores de gravidade e de prognóstico validados que são habitualmente utilizados (56). Os primeiros escores foram desenvolvidos a partir de 1981 e posteriormente atualizados. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (versões APACHE, APACHE II, APACHE III, APACHE IV) e *Simplified Acute Physiology Score* (versões SAPS, SAPS II, SAPS 3) foram matematicamente desenvolvidos a partir de dados de uma população geral de pacientes críticos, e embora considerem condições de comorbidade como neoplasia e imunossupressão, não são escores desenvolvidos especificamente para população de pacientes oncológicos (57,58). Outro aspecto é que em sua última versão, o APACHE IV (59) empregou dados coletados entre 2001 e 2003, assim como o SAPS 3 (60) compilou dados em 2002, sendo que deste então ocorreram importantes mudanças no tratamento de neoplasias com consequente melhora nas taxas de mortalidade de pacientes críticos oncológicos, o que poderia interferir na calibração e na capacidade discriminatória destes escores para paciente oncológicos na atualidade (61). Desta forma, ainda que amplamente empregados, tais escores podem não ser os mais adequados para esta população (62,63). Um estudo realizado no Brasil

envolvendo 28 UTIs publicado em 2010, identificou que a equação do escore SAPS 3 na admissão apresentava boa acurácia para prever mortalidade hospitalar na população de pacientes clínicos e cirúrgicos com tumores sólidos (64). No entanto, outro estudo unicêntrico realizado na Índia, publicado em 2020, com uma coorte de pacientes admitidos predominantemente por motivos clínicos, utilizou APACHE IV e SAPS 3 e encontrou que estes escores apresentam apenas moderado poder para discriminação entre sobreviventes e não sobreviventes (65). De qualquer forma, esses escores têm utilidade para avaliações populacionais, comparativas, com limitações quanto ao direcionamento assistencial de pacientes de forma individual. Assim, escores específicos para pacientes oncológicos como *Cancer Mortality Model* (CMM) (66) e *Mortality Probability Model II* (MPM II) (67) foram propostos. Entretanto, ambos também foram desenvolvidos e validados na década de 90, e não apresentam bom desempenho nos pacientes críticos oncológicos na atualidade (65).

Em função dos aspectos de dificuldade de triagem e avaliação prognóstica, especialistas acreditam que para pacientes que não estejam em fase terminal de vida, deva-se internar o paciente na UTI e oferecer tratamento sem restrições em relação às terapias de suporte vital, com posterior reconsideração do tratamento conforme a evolução clínica (68). Seguindo essa abordagem, o estudo *ICU Trial* (33) foi realizado com pacientes críticos com neoplasias de órgãos sólidos e hematológicas para os quais foi ofertado tratamento com suporte vital pleno por cinco dias. No quinto dia foram avaliadas a condição clínica e a evolução das disfunções orgânicas, com posterior verificação do desfecho mortalidade em curto prazo. Foi observada correlação entre a evolução das disfunções orgânicas e mortalidade em curto prazo. Os autores concluem que para pacientes estratificados como de boa capacidade funcional e com opção de terapia oncológica posterior, decisões sobre limitação terapêutica não devam ser consideradas antes do sexto dia de tratamento, e ressaltam que início de ventilação mecânica, diálise ou vasopressores após o terceiro dia na UTI são sinalizadores de possível evolução para óbito.



### 3.3. Prognóstico de pacientes críticos oncológicos

#### 3.3.1. Sobrevida

Na década de 90 os desfechos negativos observados em pacientes críticos oncológicos geravam dúvida em relação à indicação para medidas de suporte vital, especialmente em casos de neoplasias hematológicas (69–71). Em 1999 o *American College of Critical Care Medicine*, em suas diretrizes de critérios de internação sugeria que pacientes portadores de malignidades hematológicas ou tumores sólidos com metástases poderiam não ter benefício em serem admitidos em UTI, sendo excluídos das prioridades de seleção (52). Mais recentemente novas evidências demonstram melhores desfechos para os pacientes críticos oncológicos. Na Europa, a mortalidade em UTI de pacientes com tumores sólidos e choque séptico diminuiu de 70,4% para 52,5% entre 1997 e 2008 (61). No Brasil, dados publicados em 2010 estimaram a mortalidade em UTI e no hospital em 21% e 30%, respectivamente (46). Uma coorte canadense que acompanhou mais de 87 mil pacientes com câncer hematológico entre 2006 e 2017, identificou 19,9% de mortalidade em UTI e 31% de mortalidade durante internação hospitalar (48). Um estudo retrospectivo, unicêntrico, que avaliou pacientes críticos com tumores sólidos, que internaram por motivos clínicos em UTI entre 2005 e 2015, demonstrou que a mortalidade um ano após a alta da UTI era menor nos pacientes que haviam internado depois de 2010, ainda que não houvesse diferença significativa entre os pacientes com relação ao *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) score e à necessidade de suporte orgânico vital (72). Possíveis explicações para essa diminuição em mortalidade são otimização de estratégias de diagnóstico e tratamento das neoplasias (72), mudanças assistenciais na medicina intensiva (73) e entendimento de que o prognóstico é mais relacionado à condição crítica do que a doença de base, favorecendo a aceitação destes pacientes na UTI (11).

Ainda que sobrevida em curto prazo demonstre consistente progresso nos estudos mais recentes, sobrevida em longo prazo pode ser um desfecho mais complexo, influenciado por comorbidades, condições relacionadas à doença de base e à possibilidade de retomada do tratamento oncológico (74).

Um estudo brasileiro, que acompanhou uma coorte de pacientes com tumores sólidos e hematológicos, publicado em 2016, demonstrou sobrevida de 42,4% em 12 meses e 38,1% em 18 meses após alta da UTI (30). Em estudo de coorte canadense publicado em 2021, com pacientes com malignidade hematológica, aqueles que internaram em UTI tiveram 51,8% de mortalidade em um ano após o diagnóstico de neoplasia (48).

### 3.3.2. Qualidade de vida relacionada à saúde após a UTI

Sobrevida em curto prazo é um desfecho indiscutivelmente relevante e foi por muito tempo o alvo na medicina intensiva (22,75,76). Nos últimos anos, o reconhecimento de que as sequelas das terapias de suporte vital comprometem a qualidade de vida, e secundariamente a sobrevida em longo prazo, motivou a qualificação que qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) como desfecho (77,78).

Sequelas como sarcopenia e fraqueza muscular podem acometer mais da metade dos pacientes que permanecem internados em UTI por mais de oito dias (79). Sintomas de estresse pós traumático ocorrem em mais de 20% dos pacientes um ano após alta da UTI (80,81). Depressão após alta da UTI está associada a maior mortalidade até dois anos após a hospitalização (82). Contudo, especificamente em relação aos pacientes críticos oncológicos, pouco é conhecido quanto à QVRS nos sobreviventes à UTI. Um estudo sobre qualidade de vida em pacientes que permaneceram internados em UTI no pós-operatório de ressecção de tumores de esôfago, acompanhou por três anos 92 indivíduos que foram divididos em grupos conforme o tempo de permanência na UTI: menor que dois dias; menor que cinco dias; maior que seis dias e maior que quatorze dias. Nesta observação não foi encontrado diferença quanto à qualidade de vida entre os grupos (83). Quanto aos pacientes com malignidades hematológicas, os resultados são controversos. Em um estudo francês publicado em 2013 com pacientes que internaram na UTI por insuficiência respiratória e/ou choque, apenas 20% dos sobreviventes percebiam alteração em seus estados físicos ou mental 90 dias após alta da UTI (73). Porém outro estudo, também

francês publicado em 2019, com a mesma população, demonstrou significativo declínio na qualidade de vida um ano após alta da UTI (84).

Além das sequelas da internação na UTI, outros fatores podem influenciar a QVRS. Um estudo brasileiro publicado em 2016 acompanhou uma coorte de 792 pacientes com neoplasias hematológicas e de órgãos sólidos por 24 meses. Seus resultados demonstraram associação entre capacidade funcional prévia à intercorrência aguda e QVRS. Quanto melhor a capacidade funcional prévia, melhor a QVRS posterior à internação em UTI (68). Neste estudo, para avaliação da capacidade funcional foi utilizado a escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)(85) e para avaliar QVRS foi utilizado o questionário EQ-5D-3L (30). ECOG classifica a condição funcional em uma escala de 0 a 4, sendo 0 o melhor resultado (plenamente ativo) e 4 o pior resultado (completamente incapaz). EQ-5D-3L que é um sistema descritivo sobre qualidade de vida que avalia cinco dimensões: mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão. Cada dimensão compreende três níveis: sem problemas, algum problema e problemas graves. A combinação destas respostas gera um valor que descreve o estado de saúde do paciente.

### 3.3.3. Sobrevida ajustada pela qualidade de vida

*Quality-Adjusted Life Years* (QALY) em tradução livre, anos de vida ajustados pela qualidade de vida, é uma relação que passou a ser utilizada para mensurar o peso das deficiências físicas e neuropsicológicas na sobrevida dos pacientes (16,86). QALY é calculado pela multiplicação do tempo de sobrevida pelo coeficiente de utilidade obtido a partir da avaliação da QVRS. O coeficiente de utilidade obtido a partir do EQ-5D-3L tem valor máximo de um, indicando QVRS plena. O valor de zero indica estados de saúde tão ruins quanto estar morto; valores negativos são possíveis e indicam estados de saúde pior do que a morte (86). De forma explicativa, pode-se exemplificar que se uma pessoa tem sobrevida de 10 anos, mas no questionário para QVRS é encontrado qualidade de vida prejudicada, com cálculo de utilidades resultando em 0,5, isso significaria o mesmo que viver 5 anos com plena qualidade de vida.

O mesmo estudo brasileiro que demonstrou associação entre capacidade funcional prévia e QVRS, também descreveu sobrevida e QALY em pacientes oncológicos dois anos após alta da UTI (30). Para análise foram utilizadas variáveis referentes ao estado de saúde prévio, variáveis referentes a neoplasia e variáveis clínicas e laboratoriais referentes ao momento da admissão na UTI. Neste estudo a probabilidade de estar vivo em 12 meses e 18 meses foram respectivamente 42,4% e 38,1%. Ao se avaliar o desfecho QALY estas probabilidades caíram para 30,1% e para 19,1%, respectivamente em 12 e 18 meses. Diversas variáveis basais influenciaram na diminuição de QALY; destaca-se o achado de que a probabilidade de QALY em 180 dias foi acima de 50% entre os indivíduos com ECOG igual a 0 (plenamente ativo) e inferior a 20% entre aqueles com ECOG 3 (restrição grave em > 50% do tempo) e ECOG 4 (completamente incapaz), demonstrando a correlação direta entre melhor capacidade funcional e melhor prognóstico em longo prazo.

#### 3.3.4. Implicações da avaliação de prognóstico em pacientes críticos oncológicos

A avaliação de prognóstico em pacientes críticos oncológicos é fundamental para o adequado direcionamento do tratamento e tomada de decisão. Um estudo publicado em 2002 avaliou as preferências relativas a tratamentos de suporte vital em pessoas com expectativa de vida limitada (87). Foi identificado que a chance de desfechos negativos nos âmbitos funcional e cognitivo eram aspectos influentes na escolha do tratamento. A população estudada envolvia pacientes com câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca congestiva. Os resultados demonstraram menor aceitação por tratamentos que pudessem promover limitação funcional e cognitiva, sendo a última a de maior relevância. Em circunstâncias em que seja necessário decidir por manutenção de terapias que prolonguem a vida, ou em discussões sobre condição de final de vida, o prognóstico precisa ser considerado (88–91), já que prolongamento do tempo de vida com limitação na qualidade de vida pode não ser desejado pelo paciente (92,93). Em situações de dúvida sobre cuidados desproporcionais, assim como em casos de opinião divergente entre profissionais assistentes, a predição de prognóstico pode ser uma ferramenta útil

para equiparação na avaliação dos pacientes, especialmente frente a expectativas inadequadamente otimistas (94).

O conceito de sobrevida ajustada pela qualidade de vida – QALY para pacientes oncológicos tem sido amplamente empregado em análises de custo-efetividade de quimioterápicos, agentes imunobiológicos e para avaliação de novas técnicas cirúrgicas (95–98). No entanto, ainda é pouco utilizado para predição de desfechos em pacientes críticos. O estudo que previamente investigou sobrevida e QALY em longo prazo em pacientes oncológicos após a UTI (30), avaliou o impacto individual de cada uma das características basais e das variáveis clínicas no primeiro dia de internação na UTI, em relação a cada um dos desfechos. Considerando que estudos como o *ICU Trial* (33,99), sugeriram que a evolução das disfunções orgânicas durante os primeiros dias de tratamento possam estar fortemente associadas à mortalidade hospitalar, torna-se relevante investigar a influência destas variáveis no prognóstico em longo prazo em termos de QALY. Além disso, considera-se que pacientes que permaneceram internados por cinco dias na UTI representem uma subpopulação com características distintas (100). Por exemplo, os pacientes que internam em pós-operatórios eletivos, sem complicações pós-operatórias, em sua maioria recebem alta antes do quinto dia. Já aqueles pacientes que internam em estado muito grave, nos quais provavelmente não existiam dúvidas sobre prognóstico, possivelmente faleceram antes do quinto dia.

A necessidade de melhoria na acurácia do prognóstico se justifica pelo fato de que terapias suporte vital estão associadas à elevados custos assistenciais, à possibilidade de maior morbidade e à sacrifícios físicos e emocionais do paciente e de seus familiares. Desta forma, o presente estudo investigou os fatores preditores para sobrevida e QALY em longo prazo em pacientes críticos oncológicos, que permaneceram internados na UTI por cinco dias, utilizando dados da internação e da evolução clínica entre o primeiro e o quinto dia de internação, empregando múltiplas variáveis simultaneamente.

## **4. MÉTODO**

### **4.1. Delineamento**

Análise de coorte prospectiva de pacientes oncológicos que internaram nas UTIs do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, SP e da Fundação Pio XII – Hospital do Amor, Barretos, SP, no período de março de 2010 a agosto de 2011. O seguimento do último paciente terminou em 11/09/2013. O estudo foi observacional e não interferiu na prática médica de rotina.

Este banco de dados foi constituído prospectivamente por um grupo de pesquisadores durante o estudo clínico “Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com câncer internados em unidades de terapia intensiva”. A análise dos fatores prognósticos para sobrevida e QALY, considerando os pacientes admitidos na UTI há 24 horas, foi apresentada por Karina Normilio da Silva como Dissertação de Mestrado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências (101).

### **4.2. População**

Pacientes acima de 18 anos, com neoplasias de órgãos sólidos e malignidades hematológicas, que no momento da inclusão estivessem internados na UTI há pelo menos 24h e que permaneceram internados por cinco ou mais dias.

Para amostra de pacientes no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo foram sorteados períodos de 12h a cada 24h e foram incluídos todos os pacientes internados nestes períodos pré-determinados. Optou-se por fazer desta forma porque a equipe envolvida não tinha condições de incluir todos os pacientes internados na UTI. Então, definiu-se uma amostra aleatória de períodos para incluir os pacientes. A amostra de pacientes do Hospital do Amor de Barretos foi consecutiva, conforme a sequência de internações.

### 4.3. Aspectos Éticos

O estudo foi conduzido de acordo com resoluções internacionais de boa prática clínica, especificamente resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Declaração de Helsinque e todas as suas revisões e alterações, com aprovação pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CaPPesq do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O número de cadastro do projeto na Plataforma Brasil é CAAE – 17365713.4.1001.0065.

Em junho de 2018 foi proposta uma emenda na Plataforma Brasil para utilização do banco de dados com análise das variáveis referentes aos pacientes que permaneceram internados por cinco dias. Na análise original deste banco de dados foram utilizadas variáveis referentes ao primeiro dia de internação na UTI. Houve aprovação da emenda pela CaPPesq.

### 4.4. Variáveis Coletadas

#### 4.4.1. Variáveis clínicas

- Demográficas: idade, sexo.
- Medidas antropométricas: peso, altura, índice de massa corporal (IMC).
- Comorbidades:

síndrome de imunodeficiência humana adquirida (SIDA); uso de esteroides sistêmicos; insuficiência renal crônica (terapia renal substitutiva crônica para doença renal irreversível ou história de insuficiência renal crônica suficiente para provocar efeitos viscerais); insuficiência respiratória crônica; cirrose; insuficiência cardíaca congestiva (classe funcional *New York Heart Association* [NYHA] III ou IV); alcoolismo; drogadição. Essas variáveis foram agrupadas como presença de doenças crônicas.

- Referente à neoplasia (30):

*status* da doença, classificado como diagnóstico recente (menos de 4 meses, e o paciente ainda não tendo recebido o primeiro tratamento, ou caso esteja em tratamento há menos de 30 dias), ativo (recaída ou progressão) e controlado ou remissão (por mais de 30 dias); extensão da doença: limitado ao órgão comprometido pelo tumor, localmente avançado (invasão de órgãos ou estruturas adjacentes ou comprometimento linfonodal regional); metástases à distância e leucemias; realização de quimioterapia (intuito curativo/adjuvante ou paliativo); realização de radioterapia (intuito curativo/adjuvante ou paliativo);

Os tumores de órgãos sólidos foram agrupados como limitados, localmente avançados e com metástases à distância. Os casos de linfomas foram classificados quanto a extensão em limitado ou (estágios I e II) e localmente avançado (estágios III e IV). Os mielomas foram classificados como limitado ou localmente avançado conforme o valor de  $\beta_2$ -microglobulina.

#### 4.4.2. Variáveis presentes na data da internação da UTI (dia 1)

Avaliação de *status performance* com a escala da capacidade funcional ECOG (85) e QVRS (questionário EQ-5D-3L) prévios à condição aguda que motivou a internação; presença de delírium – avaliado pela equipe do estudo usando a escala *Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit* (CAM-ICU) (102); escore SAPS 3 (103); tipo de internação: cirúrgico (eletivo ou emergência) ou não cirúrgico; diagnóstico de infecção nosocomial na internação na UTI; presença de complicações relacionadas a neoplasia ou ao seu tratamento (doença enxerto contra hospedeiro, efeito de massa intracraniano, hipercalcemia, mucosite, obstrução ou compressão das vias aéreas, síndrome de compressão medular, síndrome de lise tumoral, síndrome de veia cava superior, evento tromboembólico venoso, evento tromboembólico arterial, sangramento maior, insuficiência hepática, toxicidade pela quimioterapia, efeito adverso relacionado a radioterapia, outra complicação grave) - essas variáveis foram agrupadas como ocorrência de complicações; estado neurológico (escala de coma de Glasgow) (104); necessidade de drogas vasoativas (noradrenalina, dopamina, dobutamina); função renal – escore *Kidney Disease: Improving Global Outcome* [KDIGO], critério creatinina (105), necessidade de suporte dialítico.



#### 4.4.3. Variáveis presentes no 5º dia de internação na UTI

Necessidade de drogas vasoativas (noradrenalina, dopamina, dobutamina); função renal – KDIGO, critério creatinina (105), necessidade de suporte dialítico; necessidade de suporte ventilatório, oxigenação (relação  $PaO_2/FiO_2$ ); estado neurológico, escala de coma de Glasgow (104); ocorrência de complicações no intervalo entre o primeiro e o quinto dia (parada cardiorrespiratória, eventos tromboembólicos, sangramento trato gastrointestinal, infecção da corrente sanguínea, infecção respiratória, infecção de sítio cirúrgico, infecção urinária, neutropenia febril) - essas variáveis foram agrupadas como complicações da internação na UTI.

Para evolução do suporte ventilatório entre dia 1 (D1) e dia 5 (D5), optamos por agrupar ventilação mecânica invasiva e ventilação mecânica não invasiva e denominar de “ventilação mecânica” (VM). A relação  $PaO_2/FiO_2$  no D5 foi dividida em 3 categorias: menor que 150, 150-200 e maior do que 200 (106–108).

#### 4.4.4. Avaliação da QVRS (escala EQ-5D-3L) e capacidade funcional (ECOG) prévios a internação na UTI.

A avaliação da escala ECOG foi referente ao período prévio à doença aguda que motivou a internação na UTI. Para primeira avaliação de QVRS foi considerado o último dia antes da internação na UTI (considerando o último dia do paciente antes de iniciar sintomas nos casos não-eletivos, ou antes da internação hospitalar nos casos eletivos). No seguimento QVRS, capacidade funcional (ECOG) e “*status*” vital foram avaliados mediante entrevista com o paciente ou familiar via ligação telefônica aos 15 dias, 3, 6, 12 e 18 meses após a data de admissão na UTI. Adicionalmente, status vital foi avaliado aos 24 meses.

Na escala EQ-5D-3L os valores de coeficientes de utilidades variam entre 0 e 1, com valor de 0 indicando QVRS tão ruim quanto estar morto e 1 indicando QVRS plena. No presente estudo os cálculos foram feitos com utilização de coeficientes validados para o Brasil, com uso do método *Time Trade*

Off (109). Em cada período de observação o QALY foi calculado pela multiplicação do tempo de sobrevivência no intervalo observado pelo índice de utilidade no início do intervalo. Exceção ao intervalo admissão a 3 meses, em que foi utilizado o índice de utilidade obtido aos 15 dias de observação ao do valor no início do período.

Naqueles pacientes em que foi detectado a presença de delírio a escala ECOG e o questionário EQ-5D-3L foram respondidos pelo familiar. Estudos anteriores demonstraram a confiabilidade do EQ-5D-3L com base nas informações fornecidas pelos parentes (110).

#### **4.5. Análise estatística**

Variáveis numéricas foram descritas por média e desvio-padrão, ou mediana e intervalo interquartil (IIQ) quando a distribuição não foi normal. Variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências absolutas e porcentagens.

As análises foram realizadas com utilização do software R.

Tanto na análise de sobrevivência quanto na análise de QALY os dados faltantes (cujo valor não foi coletado/informado) foram tratados como “*missing* não informativo”.

##### **4.5.1. Sobrevivência**

Para análise dos dados foram utilizados o estimador de Kaplan-Meier. Para análise univariada foram utilizados os testes Logrank, Gehan-Wilcoxon, Razão de Verossimilhança (controlado pela idade).

As variáveis independentes foram selecionadas a partir de estudos anteriores que demonstravam associação com sobrevivência, por exemplo, SAPS 3, APACHE IV (59,103), e variáveis de importância em pacientes com câncer por exemplo, “*status*” do câncer e extensão da doença (30). A seguir, utilizou-se método de seleção baseado em modelagem univariada. Dado o grande número

de possíveis fatores preditores, foi avaliado individualmente a associação de cada variável com sobrevida. Os valores de  $p$  para cada nível das variáveis foram baseados no teste de Wald. O teste de Razão de Verossimilhança foi utilizado para verificar se os efeitos de todos os níveis eram conjuntamente significantes.

Utilizando-se um nível de significância de 10% foram selecionadas variáveis no modelo univariado para compor o modelo de Cox multivariado inicial. Para construção do modelo multivariado as variáveis não significativas (considerando nível de significância de 5%) foram sendo sequencialmente retiradas e a cada etapa o modelo foi ajustado com as variáveis remanescentes. Para construção do modelo multivariado final procedeu-se à combinação das categorias cujos efeitos eram iguais (valores de  $p > 0,05$ ): na categoria IMC indivíduos com baixo peso e peso normal têm a mesma sobrevida ( $p= 0,506$ ); na categoria função renal o mesmo efeito é observado para insuficiência renal crônica e função renal normal ( $p=0,896$ ), assim como a disfunção renal estágios 1, 2 ou 3 tem o mesmo efeito na sobrevida ( $p = 0,813$ ); pacientes submetidos à quimioterapia curativa tem a mesma sobrevida que aqueles não submetidos à quimioterapia ( $p= 0,471$ ). Foram verificadas as suposições de que as taxas proporcionais não haviam sido violadas na análise multivariada.

A seguir, os fatores de prognóstico identificados na análise multivariada foram dicotomizados segundo o risco (baixo ou alto), e foi avaliada a distribuição dos pacientes conforme o número de fatores de prognóstico apresentados. Os pacientes foram agrupados conforme apresentassem 0 -1 fator de prognóstico, 2 fatores de prognóstico, 3 fatores de prognóstico, 4 fatores de prognóstico, 5 ou mais fatores de prognóstico. A partir destas categorias foram geradas curvas Kaplan-Meier para estimativa de sobrevida conforme a estratificação dos pacientes pelo número de fatores de prognóstico apresentados.

#### 4.5.2. Sobrevida ajustada pela qualidade de vida – QALY

Na construção do QALY foi utilizado o método *last observation carried forward*, em que se assumiu que o coeficiente de utilidade calculado no início de um dado intervalo de tempo permaneceu em efeito até o óbito ser observado ou

até a data de nova avaliação da qualidade de vida (quando novo coeficiente de utilidade foi calculado). Para o cálculo dos coeficientes de utilidades foi utilizada a equação disponível em Santos et al. (109). A metodologia empregada pode gerar valores de QALY negativos. Foi optado por desconsiderar esses casos na análise. Assim, do total de 257 observações, 29 pacientes foram desconsiderados; suas características foram descritas separadamente (Anexo).

As curvas de sobrevida para QALY foram estimadas usando como adaptação o método descrito por Zhao-Tsiatis (111). A escolha deste método foi motivada pela censura informativa induzida pela combinação da sobrevida com qualidade de vida, resultando em QALY. Métodos tradicionais, como Kaplan-Meier, pressupõem censura não informativa, tornando-os inadequados neste caso. Os valores de p para cada nível das variáveis foram baseados no teste de Wald.

Do mesmo modo que para modelagem de sobrevida, para QALY, partimos de um conjunto inicial de variáveis sabidamente associadas a sobrevida (59,103), mas também a qualidade de vida (30). Na construção do modelo univariado foram utilizados os testes de Logrank, Gehan-Wilcoxon e Razão de Verossimilhanças (controlado pela idade) para verificar se os efeitos de todos os níveis eram conjuntamente significantes. Os valores de p para cada nível das variáveis foram baseados no teste de Wald.

As variáveis identificadas no modelo univariado com nível de significância de 10% foram selecionadas para compor o modelo de Cox multivariado inicial. A fim de obter um modelo mais parcimonioso, foram verificados se os efeitos dos níveis das variáveis no modelo anterior poderiam ser combinados. Observou-se que para IMC, baixo peso tem efeito semelhante a peso normal ( $p=0.823$ ); tipo de admissão após cirurgia eletiva tem o mesmo efeito que a admissão clínica ( $p=0.154$ ); os níveis de evolução de suporte ventilatório entre D1-D5 “Sem VM → Sem VM” e “Com VM → Sem VM” têm o mesmo efeito ( $p=0.530$ ), evolução da função renal D1-D5 sem disfunção e insuficiência renal crônica (prévia) apresentaram o mesmo efeito ( $p = 0.150$ ) e os níveis de disfunção renal entre D1-D5 com estágios 1,2 ou 3 apresentaram efeitos que não são estatisticamente diferentes ( $p = 0.1789$  – teste da razão de verossimilhanças).

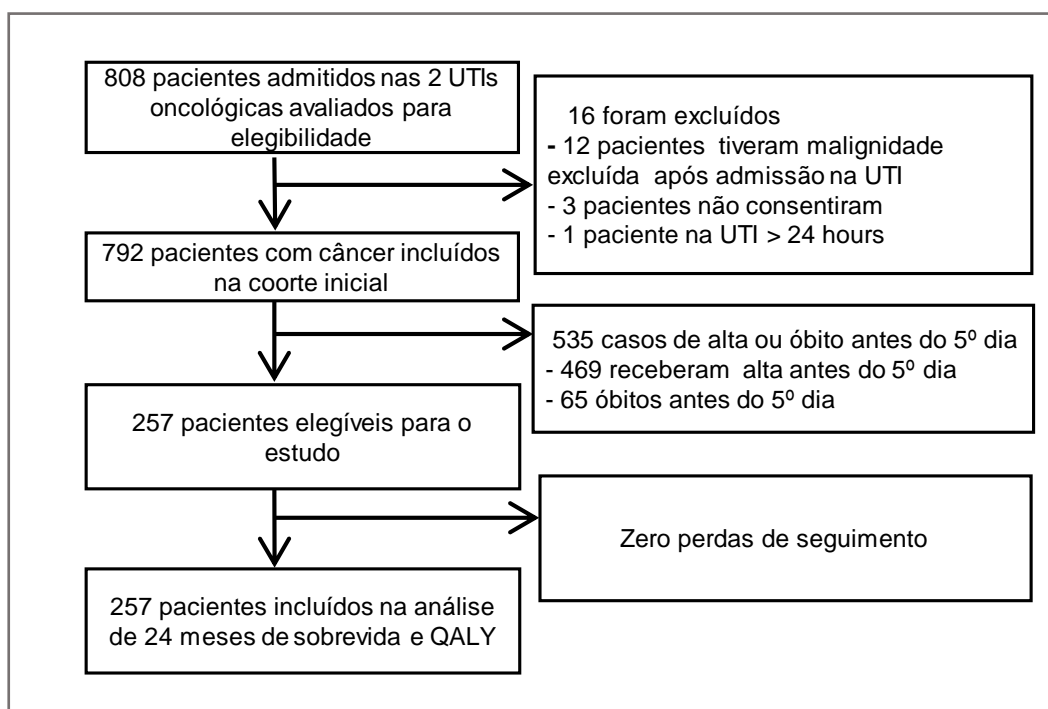
Para o modelo Cox multivariado foram verificadas as suposições de que as taxas proporcionais não haviam sido violadas. Um teste baseado nos resíduos de Schoenfeld (112) foi inicialmente empregado, além de testes adicionais de proporcionalidade de Kolmogorov-Smirnov e Cramér-von Mises (113). Foi identificado que a suposição de proporcionalidade foi violada pela variável capacidade funcional – ECOG. O modelo foi então ajustado, considerando para essa variável efeito variante no tempo (efeito positivo entre 0 e 10 dias; sem efeito desta variável em QALY após o décimo dia).

Os fatores de prognóstico identificados na análise multivariada foram dicotomizados segundo o risco (baixo ou alto). Posteriormente, foi avaliada a distribuição dos pacientes conforme o número de fatores de prognóstico apresentados. Os pacientes foram agrupados conforme apresentassem 0 -1 fator de prognóstico, 2 fatores de prognóstico, 3 fatores de prognóstico, 4 fatores de prognóstico, 5 ou mais fatores de prognóstico. Foram geradas curvas pelo método de Zhao-Tsiatis para estimativa de QALY a partir da estratificação dos pacientes conforme o número de fatores de prognóstico.

## 5.RESULTADOS

### 5.1. Características dos pacientes

Conforme Figura 1, do total de 792 pacientes da base de dados, no quinto dia de observação 257 pacientes permaneciam internados, sendo estes incluídos na análise. Duzentos e dois pacientes foram provenientes do ICESP e 55 do hospital do Amor de Barretos.



**Figura 1 - Fluxo de pacientes**

As características de base dos pacientes são apresentadas na Tabela 1. A idade média dos pacientes foi 60,8, desvio padrão [DP] 14,72 anos; 149 (58%) eram do sexo masculino; a mediana do IMC foi 23,35, intervalo interquartil [IIQ] 20,64 - 24,20. O escore SAPS 3 médio foi 55,1 DP 13,8. Vinte e nove pacientes (11%) tiveram diagnóstico de neoplasias hematológicas e 228 pacientes (89%) tiveram de tumores de órgãos sólidos. Dentre os tumores de órgãos sólidos os sítios primários mais frequentes foram colón e reto (35 pacientes - 15%), pulmão

(20 pacientes - 9%), esôfago (18 pacientes, 7%), mama (18 pacientes, 7%), útero (17 pacientes, 6%) e estômago (13 pacientes, 5%). Quanto à extensão os tumores de órgãos sólidos foram limitados em 77 casos (33%), localmente avançados em 83 casos (39%) e com metástases à distância em 90 casos (39%). Linfoma não Hodgkin correspondeu a 13 casos (45%), linfoma Hodgkin a 3 casos (1%), mieloma a 8 casos (26%) e leucemias a 5 casos (17%). Em relação ao status do câncer 125 (49%) pacientes estavam com câncer em recaída ou progressão, 118 (46%) tinham diagnóstico recente e 14 pacientes (5%) tinham câncer controlado ou em remissão. Cento e vinte quatro pacientes estavam em quimioterapia, sendo 82 destes (65%) com intuito curativo ou adjuvante e 42 (34%) com indicação paliativa. Radioterapia estava em curso em 76 pacientes (30%), dos quais 60 (79%) tinham intuito curativo ou adjuvante e 16 (21%) com indicação paliativa. Complicações da neoplasia ou do tratamento haviam ocorrido em 89 (35%) dos pacientes até o momento da admissão na UTI.

Internações por motivos clínicos corresponderam a 166 casos (65%). Dentre os cirúrgicos, 73 casos (80%) foram cirurgias eletivas e 18 casos (20%) foram cirurgias de emergência. Os principais motivos clínicos de internação na UTI (166) foram sepse 42 casos (25%), pneumonia 20 casos (12%), síndrome da disfunção respiratória aguda (ARDS) 15 casos (9%) e complicações respiratórias 14 (8%). No momento da internação na UTI 50 pacientes (19%) tinham diagnóstico de infecção nosocomial. Antes da internação na UTI, 74 pacientes (29%) estavam internados há menos de 1 dia, 138 pacientes (54%) estavam internados entre 1 e 7 dias e 45 pacientes (18%) estavam internados há mais de 7 dias. Cento e sete pacientes (42%) tinham diagnóstico de doença crônica, sendo a mais prevalente diabetes. As principais intervenções cirúrgicas eletivas (73 casos, 28%) foram em sistema digestivo 22 (30%), cérebro e sistema nervoso central (SNC) 14 (19%) e tórax 8 (11%).

Conforme avaliação da escala CAM-ICU, 47 pacientes (18%) apresentavam critério de delirium na internação na UTI. Os resultados de ECOG foram sequencialmente 0 pontos (totalmente ativo) em 79 (31%), 1 ponto (restrito para atividades físicas extenuantes, mas apto para atividades leves) em 72 (28%), 2 pontos (apto para autocuidado, mas inapto para atividades laborais) em 45 (18%), 3 pontos (capacidade limitada para autocuidado, confinado a cama ou

cadeira por mais de 50% do tempo) em 41 (16%) e 4 pontos (totalmente dependente) em 20 (8%) dos casos. Na aferição inicial, o coeficiente de utilidade EQ-5D-3L distribuiu-se da seguinte forma: < 0,4: 119 pacientes (46%), 0,4-0,6: 20 pacientes (8%), 0,6-0,8: 68 pacientes (26%) e 0,8-1,0: 50 pacientes (19%).

Entre o primeiro dia (D1) e o quinto dia (D5) 102 pacientes (40%) não necessitaram de suporte ventilatório, 48 pacientes (19%) iniciariam a observação em ventilação mecânica com posterior retirada da mesma, 35 pacientes (14%) permaneceram em uso de ventilação mecânica durante todo o período e 61 pacientes (42%) apresentaram agravamento da condição respiratória com necessidade de suporte ventilatório após a internação na UTI. Em 11 casos (4%) não foi possível verificar essa variável. A relação  $PaO_2/FiO_2$  distribuiu-se da seguinte maneira: 75 pacientes (29,2%), com relação menor que 150, 31 pacientes (12,1%) com relação 150-200 e 150 pacientes (58,4%) com relação maior do que 200. Este dado não foi disponível em um paciente (0,3%).

Em relação ao uso de vasopressores na evolução entre D1 e D5, 143 pacientes (65%) não necessitaram em nenhum momento, 51 pacientes (20%) estavam recebendo no D5 doses menores do que receberam no D1 e 59 pacientes (20%) estavam necessitando no D5 doses maiores do que haviam recebido no D1. Em 4 pacientes (2%) não há informação.

Durante o período de observação entre D1 e D5, 150 pacientes (58%) permaneceram sem alteração na função renal, 29 pacientes (11%) apresentaram disfunção grau 1, 30 pacientes (12%) disfunção grau 2 e 34 pacientes (13%) disfunção grau 3. Essa variável não foi mensurada em 3 pacientes (1%). Onze pacientes (4%) tinham insuficiência renal crônica prévia.

No intervalo entre D1 e D5 ocorreram 4 eventos de paradas cardiorrespiratórias. Neste mesmo intervalo ocorreram 60 diagnósticos de infecção (23%), sendo sítios respiratório (27 eventos) e corrente sanguínea (15 eventos) os mais frequentes.

Setenta e três pacientes em pós-operatório de cirurgias eletivas permaneciam internados do quinto dia. Deste, 44 (60%) e 15 (20%) respectivamente, em D5 estavam em uso de vasopressor e suporte ventilatório.



Complicações entre D1 e D5 ocorreram em 18 pacientes (25%). As características evolutivas entre D1 e D5 estão apresentadas na Tabela 2.

**Tabela 1- Características basais dos pacientes**

<b>Características</b>	<b>Dados N = 257</b>
<b>Dados demográficos/antropométricos</b>	
Idade – Média ± DP	60,8 ±14,71
Sexo Masculino – N (%)	149 (58%)
Índice de massa corporal – Mediana (IIQ)	23,35 (20,64-27,51)
<b>Escore SAPS 3 – Média ± DP</b>	<b>55,1 ± 13,83</b>
<b>Comorbidades – N (%)</b>	
Insuficiência renal crônica	11 (4,2%)
Insuficiência respiratória crônica	10 (4%)
Cirrose	7 (3%)
Insuficiência cardíaca congestiva - classes III - IV	13 (5%)
Diabetes	36 (14%)
Alcoolismo	30 (12%)
<b>Sítios primários mais prevalentes - N (%)</b>	
<i>Neoplasias de órgãos sólidos</i>	228 (89%)
Colón e reto	35 (14%)
Pulmão	20 (8%)
Esôfago	18 (7%)
Mama	18 (7%)
Útero	17(6%)
Estômago	13 (5%)
Bexiga	12 (4%)
Fígado	11 (4%)
Próstata	9 (3%)
<i>Neoplasias hematológicas</i>	29 (11%)
Linfomas não Hodgkin	13 (5%)
Linfoma Hodgkin	3 (1%)
Mieloma	8 (3%)
Leucemias	5 (2%)
<b>Status do câncer - N (%)</b>	
Ativo - recaída/progressão	125 (49%)
Ativo - diagnóstico recente	118 (46%)
Controlado/remissão	14 (5%)
<b>Extensão da doença - N (%)</b>	
Metástase à distância	90 (35%)
Localmente avançado	83 (32%)
Limitado	77 (30%)

continua

<b>Características</b>	<b>Dados N = 257</b>
<b>Quimioterapia - N (%)</b>	124 (48%)
Intuito curativo/adjuvante	82 (66%)
Intuito paliativo	42 (34%)
<b>Radioterapia - N (%)</b>	76 (30%)
Intuito curativo/adjuvante	60 (79%)
Intuito paliativo	16 (21%)
<b>Tipo de internação – N (%)</b>	257 (100%)
Internações clínicas	166 (65%)
Cirurgias eletivas	73 (28%)
Cirurgias de urgência	18 (7%)
<b>Cirurgias eletivas – N (%)</b>	73 (100%)
Cirurgias de sistema digestivo	22 (30%)
Cirurgias em cérebro e SNC	14 (19%)
Cirurgias torácicas	8 (11%)
Procedimentos diversos	29 (40%)
<b>Motivo clínicos para internação - N (%)</b>	166 (100%)
Sepse	42 (25%)
Pneumonia	20 (12%)
ARDS	15 (9%)
Comprometimento respiratório	14 (8%)
Motivos diversos	75 (45%)
<b>Dias de internação antes da UTI - N (%)</b>	
< 1 dias	74 (29%)
1-7 dias	138 (54%)
> 7 dias	45 (18%)
<b>Escala de coma de Glasgow – Média ± DP</b>	13,73 ± 2,07
<b>Presença de delirium - N (%)</b>	
Sim	47 (18%)
Não	210 (82%)
<b>Escala de capacidade funcional* - N (%)</b>	
ECOG – 0	79 (31%)
ECOG – 1	72 (28%)
ECOG - 2	45 (18%)
ECOG - 3	41 (16%)
ECOG – 4	20 (8%)
<b>Coefficientes de utilidades EQ-5D-3L – N (%)</b>	
< 0,4	119 (46%)
0,4 – 0,6	20 (8%)
0,6 – 0,8	68 (26%)
0,8 – 1,0	50 (19%)

\* Capacidade funcional: **ECOG – 0**: apto para realizar atividades que realizava antes da doença, sem restrições; **ECOG – 1**: restrição para atividades físicas extenuantes, capaz de realizar tarefas leves; **ECOG – 2**: capaz para atividades de autocuidado mas incapaz para atividades de trabalho, permanece fora do leito por mais de 50% do tempo que está acordado; **ECOG – 3**: apto apenas para parte do autocuidado, confinado à cama/poltrona/cadeira por mais de 50% do tempo que está acordado; **ECOG – 4**: incapaz para autocuidado, totalmente confinado à cama/poltrona/cadeira.

**Tabela 2 - Características evolutivas entre primeiro e quinto dia de internação**

<b>Características</b>	<b>Dados</b>
<b>Evolução de suporte ventilatório D1-D5 N (%)</b>	
Sem necessidade de suporte ventilatório D1-D5	102 (40%)
VM em D1 – Sem VM em D5	48 (19%)
VM em D1 – VM em D5	35 (14%)
Sem VM em D1 – VM em D5	61 (42%)
Sem avaliação	11 (4%)
<b>Oxigenação – relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> – N (%)</b>	
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <150	75 (29,2%)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 150- 200	31 (12,1%)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >200	150 (58,4%)
Sem avaliação	1 (0,3%)
<b>Evolução de uso de vasopressores D1-D5 – N (%)</b>	
Não necessitou	143 (56%)
Dose decrescente	51 (20%)
Dose crescente	59 (23%)
Sem avaliação	4 (2%)
<b>Evolução da função renal D1-D5 – N (%)</b>	
Sem disfunção	150 (58%)
Disfunção grau 1	29 (11%)
Disfunção grau 2	30 (12%)
Disfunção grau 3	34 (13%)
Insuficiência renal crônica	11 (4%)
Sem avaliação	3 (1%)
<b>Ocorrência de complicações entre D1-D5</b>	
Sim	89 (35%)
Não	168 (65%)
<b>Ocorrência de infecções entre D1-D5 – N (%)</b>	
Sistema respiratório	27 (11%)
Corrente sanguínea	15 (6%)
Sítio cirúrgico	7 (3%)
Trato urinário	6 (3%)
Neutropenia febril	5 (2%)
<b>Internações após cirurgias eletivas – N (%)</b>	
	<b>73 (100%)</b>
Complicações entre D1-D5	18 (25%)
Necessidade de suporte ventilatório em D5	15 (20%)
Necessidade de vasopressor em D5	44 (60%)
Evolução com disfunção renal entre D1-D5	0

## 5.2. Análise de sobrevida

### 5.2.1. Análise univariada

Os resultados das análises de Cox univariada são apresentados na Tabela 3. Diversas variáveis tiveram associação estatisticamente significativa com redução da sobrevida: sexo; sobrepeso; comorbidades; insuficiência respiratória crônica; insuficiência cardíaca classes funcionais III/IV; *status* de câncer ativo, extensão do câncer como limitado; quimioterapia paliativa; capacidade funcional – ECOG; tempo de hospitalização antes da UTI; admissão por motivo clínico e admissão após cirurgia de emergência; necessidade de ventilação no D5: ventilação mecânica invasiva e ventilação não invasiva; evolução do suporte ventilatório entre D1 e D5: “Com VM em D1 para Com VM em D5” e “Sem VM em D1 para Com VM em D5”; evolução do uso de vasopressor entre D1-D5 com dose crescente; evolução da função renal D1-D5: disfunção grau 1, disfunção grau 2, e disfunção grau 3.

**Tabela 3 - Resultados das análises univariadas das associações entre características dos pacientes com câncer no quinto dia de internação em UTI e sobrevida**

Variável	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p	Razão de Verossimilhanças (Valor p)
Idade 50-55 anos	1,46	0,83-2,57	0,20	-----
> 70 anos	1,45	0,64-3,31	0,38	-----
Sexo masculino	1,33	1,01-1,76	0,04	0,04
IMC - baixo peso	1,05	0,70-1,57	0,81	<0,001
sobrepeso	0,55	0,41-0,75	<0,001	<0,001
Comorbidades	1,46	1,08-1,98	0,01	0,01
Insuficiência renal crônica	0,67	0,31-1,44	0,31	0,30
Insuficiência respiratória crônica	3,11	1,63-5,93	<0,001	0,003
Insuficiência cardíaca – classes funcionais III/IV	1,82	1,03-3,21	0,04	0,06
Cirrose	1,41	0,66-2,99	0,40	0,40
Alcoolismo	1,37	0,91,2,96	0,13	0,14
Diabetes	1,03	0,69-1,54	0,90	0,90

continua

Variável	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p	Razão de Verossimilhanças (Valor p)
Sítio primário				
- mama	1,57	0,68-3,38	0,31	
- trato digestivo	1,36	0,69-2,71	0,34	
- sistema genital	1,22	0,58-2,56	0,61	
- oro/faringe	1,23	0,54-2,81	0,62	0,24
- sistema respiratório	2,17	1,00-4,72	0,05	
- trato urinário	0,97	0,43-2,21	0,95	
- hematológico	1,93	0,93-4,01	0,08	
- indeterminado/outro	1,25	0,54-2,88	0,60	
Status do câncer				
- ativo	1,37	1,03-1,83	0,03	0,01
- controlado/remissão	0,94	0,49-1,82	0,70	
Extensão do câncer				
- limitado	0,36	0,16-0,81	0,01	0,001
- localmente avançado	0,50	0,23-1,10	0,08	
- metástase à distância	0,70	0,32-1,53	0,40	
Quimioterapia				
- curativa	1,01	0,75-1,38	0,97	0,02
- paliativa	1,69	1,16-2,44	0,01	
Radioterapia				
- curativa	1,03	0,74-1,42	0,70	0,5
- paliativa	0,39	0,83-2,35	0,21	
Cirurgia				
- sim, curativa	0,65	0,49-0,87	0,31	0,01
- sim, paliativa	0,72	0,43-1,02	0,10	
Delirium	1,11	0,78-1,60	0,60	0,60
Escala de coma de Glasgow	1,01	0,95-1,08	0,74	0,73
Capacidade funcional - ECOG	1,16	1,05-1,29	0,005	0,01
Dias de hospitalização antes da UTI	1,02	1,01-1,04	0,002	0,01
Tipo de admissão na UTI				
- clínica	2,17	1,57-3,02	<0,001	<0,001
- cirurgia de emergência	2,19	1,24-3,86	0,01	
Diagnóstico de infecção na admissão	1,27	0,91-1,77	0,16	0,17
Suporte ventilatório no D1				
- ventilação não invasiva	1,41	0,86-2,20	0,18	0,14
- ventilação invasiva	0,81	0,58-1,24	0,22	
Suporte ventilatório no D5				
- ventilação não invasiva	1,90	1,35-2,69	<0,001	<0,001
- ventilação invasiva	3,26	2,27-4,67	<0,001	
Relação PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> no D5				
- < 150	0,79	0,50-1,25	0,30	0,20
- ≥ 200	0,67	0,43-1,02	0,10	

continua

Variável	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p	Razão de Verossimilhanças (Valor p)
<b>Evolução suporte ventilatório D1-D5</b>				
- com VM --> sem VM	0,90	0,30-1,35	0,61	<0,001
- com VM --> com VM	2,02	1,32-3,09	0,001	
- sem VM --> com VM	2,44	1,72-3,47	<0,001	
<b>Vasopressor - evolução entre D1-D5</b>				
- dose decrescente	1,41	0,99-2,00	0,06	0,01
- dose crescente	1,60	1,22-2,36	0,002	
<b>Evolução função renal entre D1-D5</b>				
- disfunção grau 1	2,05	2,35-3,11	<0,001	<0,001
- disfunção grau 2	1,83	1,20-2,80	0,005	
- disfunção grau 3	2,01	1,34-3,02	<0,001	
- insuficiência renal crônica	0,90	0,44-1,85	0,80	
<b>Complicações<sup>1</sup></b>	<b>1,30</b>	<b>0,97-1,72</b>	<b>0,10</b>	<b>0,10</b>

UTI: unidade de terapia intensiva; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; VM: ventilação mecânica; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relação entre pressão arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio. 1. Complicações: doença enxerto contra hospedeiro, efeito de massa intracraniano, hipercalcemia, mucosite, obstrução ou compressão das vias aéreas, síndrome de compressão medular, síndrome de lise tumoral, síndrome de veia cava superior, evento tromboembólico venoso, evento tromboembólico arterial, sangramento maior, insuficiência hepática, toxicidade pela quimioterapia, efeito adverso relacionado a radioterapia, outra complicação grave.

### 5.2.2. Análise multivariada

Os resultados das análises de Cox multivariada são apresentados na Tabela 5. Diversas variáveis tiveram associação estatisticamente significativa com redução da sobrevida: sobrepeso (hazard ratio [HR] 0,59; intervalo confiança [IC] 95% 0,43-0,80), idade (cada ano HR 1,01; IC 95% 1,00-1,02), diagnóstico de insuficiência respiratória crônica (HR 2,18; IC 95% 1,03-4,58), diagnóstico de doença crônica (HR 1,56; IC 95% 1,11-2,19), internação na UTI por motivo clínico (HR 1,58; IC 95% 1,11-2,24), internação na UTI após cirurgia de emergência (HR 1,94; IC 95% 1,08-3,49), tempo de internação antes da UTI (acréscimo a cada dia HR 1,02; IC 95% 1,00-1,04), necessidade de ventilação mecânica não invasiva no D5 (HR 1,75; IC 95% 1,21-2,53), necessidade de ventilação mecânica invasiva no D5 (HR 2,57; IC 95% 1,76-3,76), evolução com disfunção renal (estágios 1,2 ou 3) entre D1-D5 (HR 1,73; IC 95% 1,29-2,33) e quimioterapia paliativa (HR 1,54; IC 95% 1,06-2,24).

As curvas de estimativa de sobrevida, conforme agrupamento dos fatores de prognóstico, demonstrou as seguintes medianas: grupo 0-1 fator de prognóstico 373 dias; grupo com 2 fatores de prognóstico 175 dias; grupo com 3

fatores de prognóstico 38 dias; grupo com 4 fatores de prognóstico 24 dias e grupo com 5 ou mais fatores de prognóstico 15 dias. Tabela 7 e Figura 2.

**Tabela 4 - Resultado da análise multivariada das associações entre características dos pacientes com câncer no quinto dia de internação em UTI e sobrevida**

Variável	Referência	Categoria	Hazard Ratio	IC 95%	Valor p
Idade	61 anos	Acréscimo de 1 ano	1,01	1,00-1,02	0,07
IMC	Eutrófico ou Baixo peso	Sobrepeso	0,59	0,43-0,80	0,001
Insuficiência respiratória crônica	Não	Sim	2,18	1,03-4,48	0,04
Quimioterapia	Não ou Curativa	Paliativa	1,54	1,06-2,24	0,02
Tipo de admissão	Cirurgia Eletiva	Cirurgia Emergencial	1,94	1,08-2,24	0,03
		Clínica	1,58	1,11-2,04	0,01
Hospitalização antes da UTI - dias	Acréscimo de 1 unidade		1,02	1,00-1,04	0,02
Comorbidades	Não	Sim	1,56	1,11-2,19	0,01
Ventilação no D5	Espontânea	Mecânica invasiva	2,57	1,21-2,53	<0,001
		Mecânica não invasiva	1,75	1,11-2,19	0,003
Evolução da função renal D1-D5	Função renal normal ou Insuficiência renal crônica	Disfunção graus 1,2 ou 3	1,73	1,29-2,33	<0,001

UTI: unidade de terapia intensiva; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal.

### 4.3. Tempos de sobrevida ajustados pela qualidade de vida – QALY

#### 4.3.1 Análise univariada

Os resultados das análises de Cox univariada são apresentados na Tabela 5. Diversas variáveis tiveram associação estatisticamente significativa com QALY: sexo; sobrepeso; insuficiência renal crônica; insuficiência respiratória crônica; insuficiência cardíaca classes funcionais III e IV; doença crônica; *status* do câncer ativo; extensão do câncer limitado, capacidade funcional – ECOG ; quimioterapia paliativa; tempo de internação antes da UTI; admissão por motivo clínico e internação após cirurgia de emergência; cirurgia curativa; diagnóstico de infecção na internação; ventilação não invasiva no D5;

ventilação mecânica invasiva no D5; evolução de suporte ventilatório entre D1-D5; “Com VM → Com VM”, “Sem VM → Com VM”; evolução da necessidade de vasopressor entre D1-D5 como “dose crescente”; evolução da função renal entre D1-D5: disfunção grau 1, disfunção grau 2, disfunção grau 3.

**Tabela 5 - Resultados das análises univariadas das associações entre características dos pacientes com câncer no quinto dia de internação em UTI e QALY**

Variável	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p	Razão de Verossimilhanças (Valor p)
Idade 50-55 anos	1,67	0,90-3,09	0,10	-
> 70 anos	1,77	0,72-4,74	0,21	-
Sexo masculino	1,36	1,01-1,84	0,04	0,04
IMC - baixo peso	0,94	0,61-1,47	0,80	0,05
sobrepeso	0,60	0,43-0,83	0,002	0,05
Comorbidades	1,42	1,03-1,97	0,03	0,04
Insuficiência renal crônica	0,57	0,25-1,28	0,20	0,12
Insuficiência respiratória crônica	2,47	1,26-4,87	0,01	0,02
Insuficiência cardíaca – classes funcionais III/IV	1,53	0,85-2,77	0,12	0,20
Cirrose	1,39	0,57-3,42	0,45	0,50
Alcoolismo	1,33	0,85-2,07	0,21	0,22
Diabetes	1,05	0,68-1,61	0,82	0,82
Sítio primário				
- mama	0,85	0,34-2,10	0,72	
- trato digestivo	0,85	0,39-1,83	0,70	
- sistema genital	0,84	0,37-1,91	0,68	
- oro/faringe	0,83	0,34-2,04	0,68	0,21
- sistema respiratório	1,63	0,69-3,90	0,27	
- trato urinário	0,58	0,23-1,46	0,25	
- hematológico	1,39	0,61-1,35	0,43	
- indeterminado/outro	0,99	0,40-2,47	0,10	
Status do câncer				
- ativo	1,44	1,06-1,96	0,02	0,04
- controlado/remissão	0,93	0,48-1,81	0,84	
Extensão do câncer				
- limitado	0,37	0,14-0,97	0,04	0,002
- localmente avançado	0,48	0,19-1,25	0,13	
- metástase à distância	0,74	0,29-1,88	0,53	

Continua



Variável	Hazard Ratio	IC (95%)	Valor p	Razão de Verossimilhanças (Valor p)
Quimioterapia				
- curativa	1,00	0,72-1,41	0,10	0,10
- paliativa	1,57	1,06-2,34	0,02	
Radioterapia				
- curativa	0,99	0,69-1,40	0,10	0,40
- paliativa	1,49	0,87-2,56	0,14	
Cirurgia				
- sim, curativa	0,69	0,51-0,94	0,42	0,05
- sim, paliativa	0,71	0,54-1,12	0,21	
Delirium	0,93	0,62-1,40	0,72	0,72
Escala de coma de Glasgow	1,02	0,95-1,10	0,54	0,54
Capacidade funcional - ECOG	1,20	1,01-1,04	0,01	0,002
Dias de hospitalização antes da UTI	1,02	1,01-1,04	0,01	0,02
Tipo de admissão na UTI				
- clínica	2,06	1,44-2,95	<0,001	<0,001
- cirurgia de emergência	2,72	1,50-4,94	0,001	
Diagnóstico de infecção na admissão	1,50	1,04-2,16	0,03	0,03
Suporte ventilatório no D1				
- ventilação não invasiva	1,52	0,91-2,53	0,11	0,20
- ventilação invasiva	0,86	0,60-1,24	0,42	
Suporte ventilatório no D5				
- ventilação não invasiva	1,99	0,91-2,53	0,11	0,20
- ventilação invasiva	3,23	0,60-1,24	0,42	
Relação PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> no D5				
- < 150	0,78	0,48-1,28	0,32	0,43
- > 200	0,73	0,47-1,15	0,18	
Evolução suporte ventilatório D1-D5				
- com VM --> sem VM	0,92	0,60-1,42	0,71	<0,001
- com VM --> com VM	2,27	1,45-3,56	< 0,001	
- sem VM --> com VM	2,38	1,63-3,47	<0,001	
Vasopressor - evolução entre D1-D5				
- dose decrescente	1,36	0,93-2,01	0,12	0,02
- dose crescente	1,63	1,14-2,33	0,01	
Evolução função renal entre D1-D5				
- disfunção grau 1	2,02	1,28-3,18	0,003	
- disfunção grau 2	1,55	0,96-2,48	0,10	0,01
- disfunção grau 3	1,59	1,03-2,15	0,34	
- insuficiência renal crônica	0,91	0,44-1,89	0,81	
Complicações <sup>1</sup>	1,25	0,92-1,70	0,15	0,15

UTI: unidade de terapia intensiva; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; VM: ventilação mecânica; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relação entre pressão arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio. 1.Complicações: doença enxerto contra hospedeiro, efeito de massa intracraniano, hipercalcemia, mucosite, obstrução ou compressão das vias aéreas, síndrome de compressão medular, síndrome de lise tumoral, síndrome de veia cava superior, evento tromboembólico venoso, evento tromboembólico arterial, sangramento maior, insuficiência hepática, toxicidade pela quimioterapia, efeito adverso relacionado a radioterapia, outra complicação grave.

### 4.3.2. Análise multivariada

Os resultados das análises ajustadas de Cox multivariada são apresentados na Tabela 9. Diversas variáveis tiveram associação estatisticamente significativa com QALY: idade (hazard ratio [HR] 1,01; intervalo de confiança (IC) 95% 1,01-1,02), sobrepeso (HR 0,52; IC 95% 0,38-0,73), comorbidade (HR 1,80; IC 95% 1,05-3,09), tempo de hospitalização antes da UTI (HR 1,73; IC 95% 1,46-2,06), capacidade funcional – ECOG [variável com efeito variando no tempo: associou-se a QALY nos primeiros 10 dias, sem mudança de QALY variando com ECOG após 10 dias] (HR 1,02; IC 95% 1,01-1,04), admissão em pós-operatório de cirurgia de emergência (HR 1,81; IC 95% 1,28-2,56), evolução do suporte ventilatório entre D1 e D5, estando em VM no D5 (HR 2,50; IC 95% 1,81-3,47), evolução com disfunção aguda entre D1 e D5, independente de grau 1, 2 ou 3 (HR 1,68; IC 1,21-2,34).

As curvas de estimativa de QALY, conforme agrupamento dos fatores de prognóstico, demonstrou as seguintes medianas: grupo 0-1 fator de prognóstico 605 dias; grupo com 2 fatores de prognóstico 25 dias; grupo com 3 fatores de prognóstico 10 dias; grupo com 4 fatores de prognóstico 11 dias e grupo com 5 ou mais fatores de prognóstico 6 dias. Tabela 7 e Figura 2.

**Tabela 6 - Resultado da análise multivariada das associações entre características dos pacientes com câncer no quinto dia de internação em UTI e QALY**

Variável	Referência	Categoria	HR	IC (95%)	Valor p
Idade	61 anos	Acréscimo de um ano	1,01	1,00-1,02	0,01
IMC	Eutrófico Baixo peso	Sobrepeso	0,52	0,38-0,73	<0,001
Comorbidades	Não	Sim	1,80	1,05-3,09	0,001
Dias de hospitalização antes da UTI		Acréscimo de um dia	1,73	1,46-2,06	0,01
Capacidade funcional (ECOG)	Até 10º dia - acréscimo de uma unidade <sup>1</sup>		1,02	1,01-1,04	<0,001

Continua

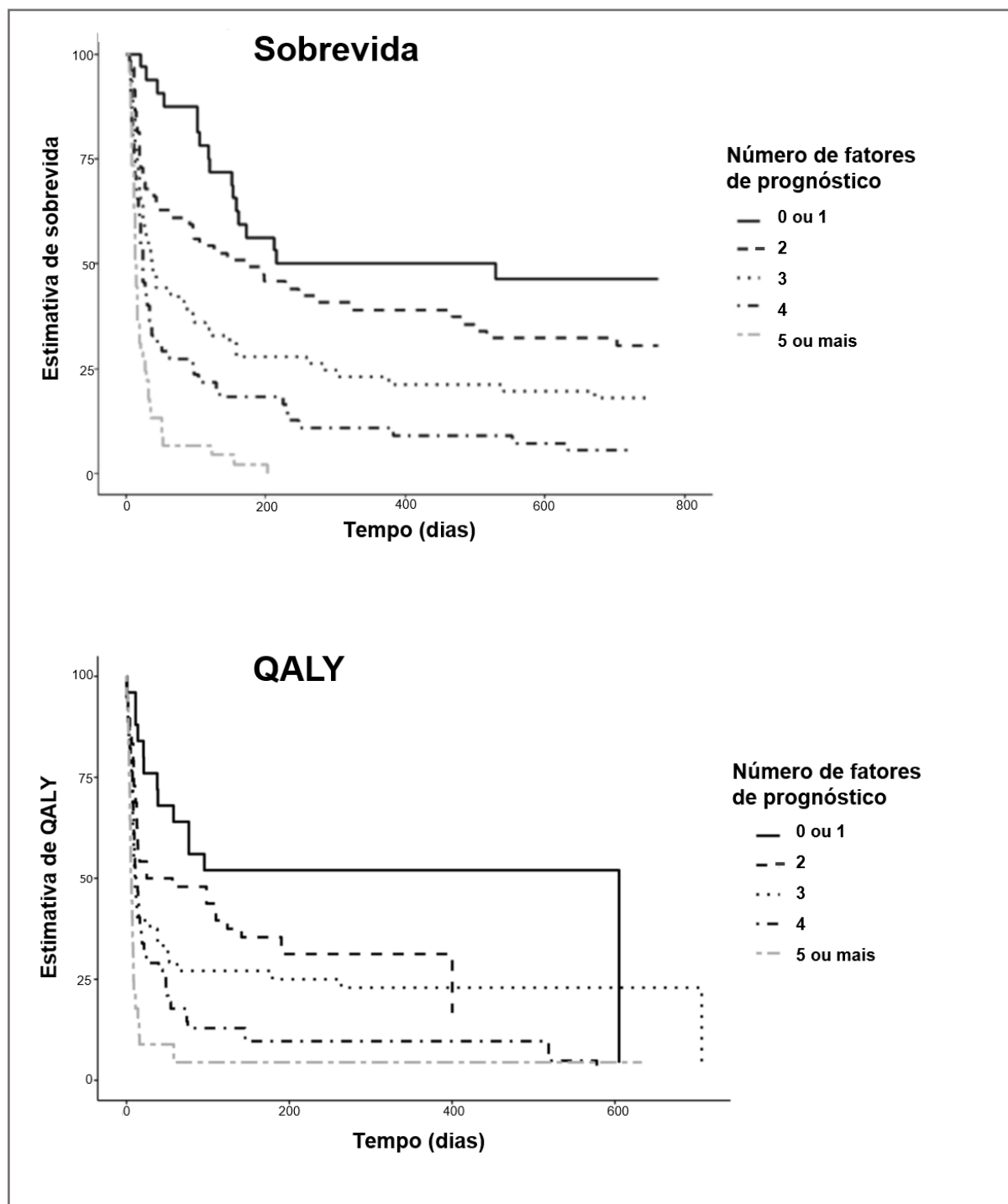
Variável	Referência	Categoria	HR	IC (95%)	Valor p
Tipo de admissão	Cirurgia eletiva ou clínica	Cirurgia de emergência	1,81	1,28-2,56	0,03
Evolução suporte ventilatório D1-D5	Sem VM → Sem VM Com VM → Sem VM	Com VM → Com VM Sem VM → Com VM	2,50	1,81-3,47	<0,001
Evolução da função renal D1-D5	Função renal normal ou insuficiência renal crônica	Disfunção renal aguda qualquer estágio	1,68	1,21-2,34	0,001

UTI: unidade de terapia intensiva; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; IMC: índice de massa corporal; VM: ventilação mecânica. 1.Capacidade funcional - ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*): efeito variando no tempo; associou-se a QALY nos primeiros 10 dias, sem mudança de QALY variando com ECOG após o 10º dia.

**Tabela 7- Medianas em dias para sobrevida e para QALY conforme estratificação dos grupos por fatores de risco**

Número de fatores de prognóstico	Total de pacientes para sobrevida	Mediana sobrevida (dias)	Total da pacientes para QALY	Mediana QALY (dias)
0 ou 1	32 (14%)	373	32 (14%)	605
2	59 (23%)	175	59 (23%)	25
3	61 (24%)	38	61 (24%)	10
4	55 (22%)	24	55 (22%)	11
5 ou mais	45 (18%)	15	45 (18%)	6

Do total de 257 pacientes, 4 não tem informação sobre a variável ventilação mecânica e 1 não tem informação sobre quimioterapia.



**Figura 2 - Estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida e de Zhao-Tsiatis para QALY conforme número de fatores prognósticos <sup>1</sup>.**

QALY- Quality- Adjusted Life Years. 1.Os fatores de prognóstico para sobrevida são: idade, sobrepeso, insuficiência respiratória crônica, quimioterapia paliativa, admissão por motivo clínico ou após cirurgia de emergência, tempo de hospitalização antes da UTI, comorbidades, ventilação mecânica invasiva ou não invasiva em D5, evolução com disfunção renal aguda entre D1 e D5. Os fatores de prognóstico para QALY são: idade, sobrepeso, comorbidades, tempo de hospitalização antes da UTI, capacidade funcional – ECOG, internação após cirurgia de emergência, suporte ventilatório no D5 (estar em ventilação mecânica), evolução com disfunção renal aguda entre D1 e D5.

## 6. DISCUSSÃO

O presente estudo envolveu dados de 257 pacientes oncológicos de dois hospitais de referência em tratamento de câncer no estado de São Paulo. Esses pacientes estavam no quinto dia de internação na unidade de terapia intensiva. Foram descritos fatores prognósticos para sobrevida e QALY em 24 meses nesta população.

As variáveis associadas à diminuição da sobrevida foram sobrepeso, idade, comorbidades, diagnóstico de insuficiência respiratória crônica, internação na UTI por motivo clínico ou após cirurgia de emergência, tempo de internação antes da UTI, uso de suporte ventilatório no D5, evolução com disfunção renal entre D1-D5 e quimioterapia paliativa. Para QALY as variáveis identificadas foram sobrepeso, idade, doença crônica, internação após cirurgia de emergência, capacidade funcional - ECOG, tempo de hospitalização antes da UTI, evolução do suporte ventilatório entre D1-D5 e evolução com disfunção renal aguda entre D1-D5. Em termos epidemiológicos idade, sexo, principais tipos de tumores de órgãos sólidos e neoplasias hematológicas, os principais motivos clínicos para internação e avaliação de gravidade de nossos dados concordam com dados de estudos sobre prognóstico em pacientes críticos oncológicos (114).

Nesta população não foram identificadas associações entre os fatores diretamente relacionados à neoplasia, como sítio primário, status do câncer e extensão da doença com os desfechos sobrevida e QALY. Isso pode ser devido ao tamanho amostral, no entanto, alguns outros estudos encontraram resultados semelhantes. Fisher et al. (115) em estudo retrospectivo, com pacientes com neoplasias de órgãos sólidos, não identificou correlação entre doença metastática e sobrevida em 180 dias após UTI, em assim como Oeyen et al. (116), em estudo prospectivo, envolvendo pacientes com neoplasias hematológicas e de órgãos sólidos, relatou que *status* do câncer não teve influência em qualidade de vida um ano após alta da UTI. No entanto, neste último estudo malignidades hematológicas foram negativamente associadas a este desfecho.

Sobrepeso foi identificado como fator de melhor prognóstico para sobrevida e QALY. Estudos em pacientes críticos reportam o chamado “paradoxo da obesidade”, nos quais, embora obesidade e sobrepeso sejam fatores de risco em diversas patologias, maior sobrevida foi identificada em pacientes com obesidade e sobrepeso em condições como sepse (117) e necessidade de ventilação mecânica (118), comparados a pacientes sem sobrepeso. Alguns autores consideram que o paradoxo da obesidade possa ser um falso resultado decorrente de vieses e falhas metodológicas dos estudos (119). Em apoio a este argumento, estudo que investigou incidência de sobrepeso em pacientes críticos oncológicos, encontrou similaridade na mortalidade em UTI entre os pacientes com  $IMC > 25\text{kg/m}^2$  e com  $IMC < 25\text{kg/m}^2$  (21,3% x 23%,  $p=0,649$ )(120). No entanto, cabe considerar que verificação do IMC não diferencia gordura de massa magra, e especialmente em pacientes oncológicos, melhores resultados associados a sobrepeso possam dever-se a uma melhor condição em termos de sarcopenia (121).

Comorbidades, principalmente insuficiência respiratória crônica, foram fatores associados a piores desfechos. Nossa amostra de pacientes tem predomínio de internações por motivos clínicos (167 casos), sendo que pneumonia, ARDS e comprometimento respiratório somados englobam 49 casos (30%). Idade foi uma variável com significância marginal tanto para sobrevida quanto para QALY. No entanto, idade é uma variável relevante nas estimativas de sobrevida, sendo incluída nos escores de gravidade e de prognóstico em pacientes críticos (57–60). Assim optado por manter idade no modelo multivariado. Usualmente, avaliações de prognóstico utilizam idade como marcador de vulnerabilidade quando exigido maior demanda em situações de estresse. Mais recentemente, o conceito de fragilidade ampliou vulnerabilidade para além da idade, representando um estado de declínio da saúde e da capacidade de resposta ao estresse, sendo associada a perda na capacidade funcional e maior necessidade de assistência em saúde (122). Fragilidade e comorbidades podem se sobrepor acarretando diminuição na qualidade de vida (123). Evidências sugerem que fragilidade e doença pulmonar crônica estão associados, e ambos se relacionam a pior prognóstico em pacientes críticos (124,125). Em estudo de coorte com pacientes críticos oncológicos publicado

por Soares et al. em 2006 (126), idade foi independentemente associada a mortalidade em seis meses; os pacientes com idade acima de 60 anos, capacidade funcional categorias 3 e 4, câncer não controlado, número de falências orgânicas e presença de comorbidades foram associados à maior mortalidade. Um estudo retrospectivo com pacientes críticos, com e sem câncer, conduzido por Yuan et al. (127) demonstrou que em 28 dias e 90 dias após internação em UTI, idade > 65 anos e comorbidades estavam associados à menor taxa de sobrevida.

Internação por motivo clínico (para sobrevida) e após cirurgia de emergência (para sobrevida e QALY) foram identificados como fatores associados a pior prognóstico. Existe evidência de que pacientes que necessitam de cirurgia de urgência/emergência, assim como os que internam por motivos clínicos, geralmente encontram-se em condições de doença mais grave do que os pacientes com cirurgia agendada (128). Bos et al. (45) identificaram menor sobrevida em dois anos em pacientes oncológicos não cirúrgicos comparados aos cirúrgicos. Estudo observacional conduzido por Sjo et al. (129) comparou desfechos em pacientes cirúrgicos com adenocarcinoma de cólon; a mortalidade nos pacientes eletivos foi 3,5% versus 10% nos pacientes operados na urgência ( $p < 0,01$ ), complicações ocorreram em 24% dos eletivos e em 38% dos emergenciais ( $p < 0,01$ ) e a mortalidade em pacientes com obstrução intestinal esquerda submetidos à cirurgia de Hartmann foi 19%, comparado a 3% após ressecção com anastomose primária ( $p < 0,01$ ). Resultados semelhantes foram reportados por Bakker et al. (130) em estudo retrospectivo que avaliou mortalidade em 30 dias de pós-operatório de neoplasia de cólon.

A capacidade funcional, avaliada pela escala ECOG, foi uma variável tempo-dependente identificada como fator prognóstico de QALY nos primeiros 10 dias. Estudos prévios sinalizam a correção prognóstica entre capacidade funcional e sobrevida em curto e médio prazo, e QALY em longo prazo. O estudo inicial desta coorte, que investigou desfechos em longo prazo a partir dos dados de admissão de pacientes, demonstrou associação entre capacidade funcional prévia à condição aguda e QALY (30). Em estudo retrospectivo com pacientes críticos com neoplasias de órgãos sólidos, Gheerbrant et al. (131) encontraram

ECOG classes 3 e 4 na internação como fatores associados a menor sobrevida em 3 meses (OR 3.67; IC 95% 1.62–8.34) e 6 meses (OR 3.74; IC 95% 1.67–8.37) após alta da UTI. Um estudo com mais de 1600 pacientes em cuidados paliativos, correlacionou sobrevida com capacidade funcional, utilizando as escalas ECOG, *Palliative Performance Scale* (PPS) e *Karnofsky Performance Status* (KPS). Os resultados demonstraram associação prognóstica. As três escalas apresentam bom poder de discriminação, mas em relação a ECOG a sobrevida reduzia pela metade a cada mudança de nível da escala para pior (132). Um estudo prospectivo realizado por Camou et al. acompanhou uma coorte de pacientes oncológicos que internaram por choque séptico. A capacidade funcional foi a segunda variável de maior fator de prognóstico para mortalidade em 180 dias identificada neste estudo (HR 1,23; IC 95% 1,08-1,41) (133).

O tempo de hospitalização antes da internação na UTI foi encontrado como fator prognóstico para sobrevida e QALY, ainda que com intervalo de confiança limítrofe. Estudo retrospectivo publicado por Lee et al. (134), demonstrou em pacientes oncológicos, associação entre mortalidade em um ano e tempo transcorrido entre alteração fisiológica e atendimento antes da internação na UTI. Similarmente, em estudo retrospectivo van der Zee et al. (135) encontrou associação entre maior tempo entre a solicitação e a internação na UTI com menor sobrevida em um ano.

Quimioterapia paliativa foi identificado como fator de pior prognóstico para sobrevida em 24 meses. De uma forma geral, quimioterapia paliativa está associada à mal prognóstico quanto a mortalidade em UTI e no hospital (136). Condições relacionadas ao entendimento sobre a doença e aceitação quanto à evolução podem influenciar decisões sobre assistência. Um estudo prospectivo que acompanhou pacientes oncológicos terminais identificou que, aqueles em tratamento quimioterápico paliativo tendem ter menor entendimento sobre a sua condição limitada de saúde, preferem terapias que prolonguem a vida às terapias destinadas ao conforto, assim como estão mais propensos a receber intervenções invasivas próximo da morte e a faleceram em ambiente de UTI (137). Estudo recentemente publicado, com pacientes com neoplasia pulmonar metastática em quimioterapia, demonstraram associação negativa entre



quimioterapia paliativa e cuidados paliativos, assim como maior taxa de mortalidade no hospital nos pacientes que recebem esse tratamento (138).

Assim como nas investigações sobre desfechos de mortalidade em curto prazo (12,139), as disfunções orgânicas durante a internação desempenham importante papel como preditores de desfechos em longo prazo. Neste estudo identificou-se que em relação à sobrevida, a necessidade de suporte ventilatório em D5 e evolução com disfunção renal aguda entre D1 e D5 são os fatores de prognóstico de maior impacto no prognóstico. Reforçando a relevância das disfunções orgânicas, QALY está associado a evolução do suporte ventilatório no intervalo de D1 a D5, em que simplificada, estar em ventilação mecânica no D5 confere importante fator de prognóstico, independentemente do tipo de suporte ventilatório necessário no início da internação. Da mesma forma para evolução com disfunção renal aguda entre D1 e D5. Algumas evidências suportam nossos resultados. Soares et al. (140) avaliou mortalidade hospitalar e em seis meses em uma coorte de pacientes oncológicos com disfunção renal. Foi identificado taxa de mortalidade crescente conforme a gravidade da disfunção, sendo maior quando houve necessidade de suporte dialítico. Neste estudo, foram descritos como fatores de prognóstico para mortalidade, associados à disfunção renal, idade acima de 60 anos, associação com duas ou mais disfunções orgânicas, capacidade funcional categorias 2 a 4 e presença de câncer não controlado. Azevedo et al. (141) em coorte prospectiva com pacientes críticos oncológicos em suporte ventilatório, identificou maior mortalidade naqueles pacientes que receberam apenas ventilação invasiva (odds ratio [OR] 3,53; IC 95% 1,45-8,60), quando comparados com aqueles que receberam ventilação invasiva após tratamento inicial com ventilação não invasiva, e com aqueles que receberam somente ventilação não invasiva; capacidade funcional categorias 2-4 também foi associada a maior mortalidade (OR 2,39; IC 95% 1,24-4,59). Em estudo retrospectivo com pacientes críticos com neoplasias de órgãos sólidos, Vincent et al. (142) demonstrou pior desfecho quanto à mortalidade em 120 dias relacionado ao uso de vasopressores (OR 2,35) e ventilação mecânica (OR 2,54). Tavares et al. (143) em estudo multicêntrico prospectivo com pacientes críticos com leucemias agudas, encontrou necessidade de ventilação mecânica (OR 2,37; IC 95% 1,12-5,04) e

necessidade de terapia de substituição renal (OR 2,95; IC 95% 1,35–6,41) como fatores associados à menor sobrevida em um ano. No estudo de Yuan et al. (127) comparando pacientes críticos oncológicos com não oncológicos, em relação a insuficiência renal e necessidade de terapia dialítica, o diagnóstico de malignidade não influenciou as taxas de sobrevida em 28 dias e 90 dias, indicando que o prognóstico esteja relacionado à disfunção orgânica e não à neoplasia. Nossos dados sugerem que a ocorrência de disfunção renal aguda se associa a pior desfecho independentemente da necessidade de terapia de substituição renal. Utilizamos o critério creatinina para avaliação da função renal. É necessário ressaltar que em pacientes oncológicos pode não ocorrer elevação de creatinina em função de redução da massa muscular (144). Em nossa amostra de pacientes não identificamos necessidade de vasopressores como fator prognóstico para os desfechos pesquisados.

As estimativas de sobrevida e de QALY, a partir da estratificação dos pacientes segundo o número de fatores de prognóstico apresentados, permitiu a visualização do impacto destes fatores prognósticos nos desfechos. Conforme o acréscimo de fatores prognósticos, piores são os desfechos. Destaca-se que, tanto para sobrevida quanto para QALY, ter zero/um ou dois fatores associa-se a estimativas superiores a um ano para os desfechos, entretanto, estas estimativas mudam radicalmente a partir de três fatores, onde a mediana para sobrevida é de 38 dias e para QALY é de 10 dias, sendo limitados a apenas poucos dias de evolução na presença de cinco ou mais fatores de prognóstico.

Os resultados do presente estudo destacam que, em pacientes críticos oncológicos, internados em UTI por cinco dias, os fatores prognósticos para desfechos em dois anos estão associados às características da doença aguda, principalmente à evolução das disfunções orgânicas e necessidade de terapias de suporte vital. As curvas de sobrevida e de QALY, conforme o número de fatores de risco apresentados no quinto dia, discriminou o grupo de pacientes com pior prognóstico, demonstrando importante diferença nas medianas entre os grupos com até dois fatores e naqueles com três ou mais. Esses resultados tornam-se relevantes no contexto de “*ICU trial*”, que recomenda tratamento com suporte vital irrestrito por um período limitado, e reavaliação da evolução clínica e resposta ao tratamento. Neste cenário, nossos resultados sugerem que, os

pacientes que no quinto dia de internação apresentarem três ou mais dos fatores descritos têm prognóstico limitado a poucos dias de evolução.

Com a descrição dos fatores prognósticos pretende-se colaborar para identificação de pacientes com potencial para piores desfechos, especialmente nas situações de maior dúvida da equipe assistencial. Discussões sobre manutenção de suporte vital ou limitação de tratamento devem idealmente ser realizadas poucos dias após a internação, antes que condições de cronicidade ou de tratamentos desproporcionais se instalem. Da mesma forma, identificar fatores de pior prognósticos pode contribuir para melhorar a comunicação com os familiares, a partir de avaliações mais objetivas, que podem ser úteis na projeção de desfecho e adequação o tratamento às preferências pessoais.

Nosso estudo apresenta como aspectos de maior relevância a inclusão de amostra representativa (foram incluídos todos os pacientes elegíveis nos períodos pré-determinados de coleta nos dois hospitais), o seguimento por dois anos, a avaliação de QALY, uma medida que integra sobrevida e qualidade de vida e a avaliação de fatores de prognóstico aplicável no quinto dia de internação na UTI, ou seja, dentro da proposta de “*ICU trial*”. Adicionalmente, a amostra engloba pacientes com neoplasias hematológicas, embora sejam a menor parcela, e pacientes com neoplasias de órgãos sólidos; da mesma forma compreende pacientes internados por motivos clínicos e cirúrgicos, tanto eletivos quanto de emergência. Ainda que alguns autores (74) considerem inadequado envolver no mesmo estudo pacientes com neoplasias hematológicas e de órgãos sólidos, com o argumento de serem populações heterogêneas, acreditamos que populações mistas sejam a realidade de grande parte das UTIs. Embora pacientes em pós-operatório de cirurgias eletivas possam ser inicialmente diferentes dos demais, aqueles que permaneceram internados até o quinto dia supostamente têm características diferentes daqueles que receberam alta mais precoce. Não é incomum ocorrência de complicações pós-operatórias que prolonguem a internação na UTI (145), sendo válido considerar as características deste subgrupo na avaliação de prognóstico. Acreditamos que dificuldades na avaliação dos pacientes críticos oncológicos sejam mais comuns em UTIs não especializadas, e que estudos como este, com diversidade de pacientes, sejam úteis neste contexto.

Como fragilidades identificamos os seguintes aspectos: o banco de dados ter sido constituído entre 2010 e 2011 e o seguimento ter acabado em 2013, assim os resultados podem não refletir o momento atual; os pacientes serem provenientes de hospitais especializados em tratamento oncológico, o que pode selecionar os pacientes encaminhados para estas unidades; menor proporção de pacientes hematológicos na população estudada, assim os resultados podem não representar a realidade deste subgrupo de pacientes; tamanho restrito da amostra, ainda assim sendo possível forte discriminação dos fatores prognósticos tanto para sobrevida quanto para QALY; ausência de métodos estatísticos específicos para modelar QALY e utilização do modelo regressão de Cox, que sabidamente viola o princípio de censura não informativa; ausência de validação interna ou externa dos modelos envolvidos, ainda que o principal objetivo tenha sido demonstrar a viabilidade de estudar sobrevida e QALY neste perfil de pacientes. Por estes motivos, a aplicação dos dados do estudo na prática clínica deve ser realizada com cautela.

## 7. CONCLUSÃO

No presente estudo foram descritos nove fatores prognósticos associados à sobrevida e oito à QALY, em uma amostra de pacientes críticos oncológicos internados em UTI há cinco dias. Os fatores preditores de maior impacto são evolução do suporte ventilatório entre o primeiro e o quinto dia de internação na UTI, mais especificamente a necessidade de ventilação mecânica no quinto dia, e a evolução com disfunção renal durante este mesmo período. Destaca-se o aspecto de que apresentar três ou mais fatores de prognóstico limita mediana de sobrevida a menos de 40 dias e de QALY a 10 dias. A partir destas informações torna-se desejável a realização de novos estudos nesta área, multicêntricos e com maior tamanho amostral para que sejam desenvolvidos e validados modelos de predição de sobrevida e QALY, e desta forma obter informações para orientar as opções terapêuticas para pacientes críticos oncológicos.

## REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33.
2. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer.* 2021;157:308–47.
3. United Nations. World Population Ageing 2019. *World Population Ageing 2019.* 2019. 64 p.
4. National Cancer Institute (NIH). Age and Cancer Risk. 2021;2021–2. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>
5. Wang H, Guo X, Zhou J, Li Y, Duan L, Si X, et al. Clinical diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis. *Thorac Cancer.* 2020;11(1):191–7.
6. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021;39(36):4073–126.
7. Masters GA, Krilov L, Bailey HH, Brose MS, Burstein H, Diller LR, et al. Clinical cancer advances 2015: Annual report on progress against cancer from the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):786–809.
8. Zampieri FG, Romano TG, Salluh JIF, Taniguchi LU, Mendes P V., Nassar AP, 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(2):170–9.
9. Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Kochanek M, Azoulay É, von Bergwelt-Baildon MS. Critical care of patients with cancer. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(6):496–517.
10. Darmon M, Bourmaud A, Georges Q, Soares M, Jeon K, Oeyen S, 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. Vol. 45, *Intensive Care Medicine.* Springer Verlag; 2019. p. 977–87.
11. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care.* 2009;13(1):1–10.
12. Xia R, Wang D. Intensive care unit prognostic factors in critically ill patients

- with advanced solid tumors: A 3-year retrospective study. *BMC Cancer*. 2016;16(1):1–7.
13. Baylot C, Francopoulo A, Gross-Goupil M, Quivy A, Guisset O, Hilbert G, et al. Prognostic factors for cancer patient admitted to a medical intensive care unit. *Acta Oncol*. 2020;59(4):458–61.
  14. Kiehl MG, Beutel G, Böll B, Buchheidt D, Forkert R, Fuhrmann V, et al. Consensus statement for cancer patients requiring intensive care support. *Ann Hematol*. 2018 Jul 1;97(7):1271–82.
  15. Thiéry G, Azoulay É, Darmon M, Ciroldi M, De Miranda S, Lévy V, et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: A hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4406–13.
  16. Azoulay E, Schellongowski P, Darmon M, Bauer PR, Benoit D, Depuydt P, et al. The Intensive Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients. *Intensive Care Med*. 2017;43(9):1366-1382.
  17. Schellongowski P, Sperr WR, Wohlfarth P, Knoebl P, Rabitsch W, Watzke HH, et al. Critically ill patients with cancer: chances and limitations of intensive care medicine—a narrative review. *ESMO Open*. 2016;1:18.
  18. Wallace SK, Rathi NK, Waller DK, Ensor JE, Haque SA, Price KJ, et al. Two decades of ICU utilization and hospital outcomes in a comprehensive cancer center. *Crit Care Med*. 2016;44(5):926–33.
  19. López R, Samtani SR, Montes JM, Perez R, Martin MJ, Salazar A, et al. Survival of critically ill oncologic patients requiring invasive ventilatory support: A prospective comparative cohort study with nononcologic patients. *J Glob Oncol*. 2019;2019(5):1–8.
  20. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Sloan B, Kinsella J, Morrison DS. Characteristics and outcomes of surgical patients with solid cancers admitted to the intensive care unit. *JAMA Surg*. 2018;153(9):834–40.
  21. Torres VBL, Vassalo J, Silva UVA, Caruso P, Torelly AP, Silva E, et al. Outcomes in critically ill patients with cancer-related complications. *PLoS One*. 2016;11(10):1–14.
  22. Angus DC, Carlet J. Surviving intensive care: A report from the 2002 Brussels Roundtable. *Intensive Care Med*. 2003;29(3):368–77.
  23. R. Brooks, R. Kerridge, K. Hillman, A. Bauman KD. Quality of life after intensive care. *Intensive Care Med*. 1997;23:581–6.
  24. Soliman IW, de Lange DW, Peelen LM, Cremer OL, Slooter AJ, Pasma W, et al. Single-center large-cohort study into quality of life in Dutch intensive care unit subgroups, 1 year after admission, using EuroQoL EQ-6D-3L. *J Crit Care*. 2015;30(1):181–6.
  25. Geense WW, de Graaf M, Vermeulen H, van der Hoeven J, Zegers M, van

- den Boogaard M. Reduced quality of life in ICU survivors - the story behind the numbers: A mixed methods study. *J Crit Care*. 2021;65:36–41.
26. Salomon JA. Quality Adjusted Life Years. In: Quah SR, Cockeham WC. *International Encyclopedia of Public Health*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford. Elsevier; 2016. 224–228 p.
  27. Karlsson S, Ruokonen E, Varpula T, Ala-Kokko TI, Pettilä V. Long-term outcome and quality-adjusted life years after severe sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1268–74.
  28. Zhang C, Wu QC, Hou PY, Zhang M, Li Q, Jiang YJ, et al. Impact of the method of reconstruction after oncologic oesophagectomy on quality of life - a prospective, randomised study. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2011;39(1):109–14.
  29. Cuthbertson BH, Roughton S, Jenkinson D, MacLennan G, Vale L. Quality of life in the five years after intensive care: A cohort study. *Crit Care*. 2010;14(1):1–12.
  30. Normilio-Silva K, De Figueiredo AC, Pedroso-De-Lima AC, Tunes-Da-Silva G, Da Silva AN, Levites AD, et al. Long-term survival, quality of life, and quality-adjusted survival in critically ill patients with cancer. *Crit Care Med*. 2016;44(7):1327–37.
  31. Sculier JP, Paesmans M, Markiewicz E, Berghmans T. Scoring systems in cancer patients admitted for an acute complication in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2786–92.
  32. Kingah P, Alzubaidi N, Yafawi JZD, Shehada E, Alshabani K, Soubani AO. Factors Associated with Mortality in Patients with a Solid Malignancy Admitted to the Intensive Care Unit - A Prospective Observational Study. *J Crit Care Med*. 2018;4(4):137–42.
  33. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay É. The ICU Trial: A new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2007;35(3):808–14.
  34. Vink EE, Azoulay E, Caplan A, Kompanje EJO, Bakker J. Time-limited trial of intensive care treatment: an overview of current literature. *Intensive Care Med*. 2018;44(9):1369–77.
  35. Nyman DJ, Sprung CL. End-of-life decision making in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2000;26(10):1414–20.
  36. Rodriguez, KL, Young A. Perceptions of patients on the utility or futility of end-of-life treatment. *J Med Ethics*. 2006;32:444–9.
  37. Roenn JH Von. Critically Ill Patients ' Preferences Regarding Aggressive Medical Interventions Can We Hear the Patient ' s Voice ? *JAMA Oncol*. 2016;2(1):83–4.



38. 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(6):394–424.
39. Siegel RL, Miller KD. *Cancer Statistics* , 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30.
40. INCA - Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 - Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 2019.
41. Gersten O, Wilmoth JR. The cancer transition in Japan since 1951. Vol. 7, *The Cancer Transition in Japan since 1951.* 2002. p. 271–306.
42. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): A population-based study. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):790–801.
43. Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: A period analysis. *Lancet.* 2002;360(9340):1131–5.
44. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2019.* *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34.
45. Bos MM, Verburg IW, Dumaij I, Stouthard J, Nortier WR, Richel D, et al. Intensive care admission of cancer patients: a comparative analysis. *Cancer Med.* 2015;4(7):966–76.
46. Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Friedman G, et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: A prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2010;38(1):9–15.
47. 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(8):1078–85.
48. Ferreyro BL, Scales DC, Wunsch H, Cheung MC, Gupta V, Saskin R, et al. Critical illness in patients with hematologic malignancy: a population-based cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47(10):1104–14.
49. Rigaud JP, Large A, Meunier-Beillard N, Gélinotte S, Declercq PL, Ecartot F, et al. What are the ethical aspects surrounding intensive care unit admission in patients with cancer? *Ann Transl Med.* 2017;5(1):2–7.
50. Malak S, Sotto JJ, Ceccaldi J, Colombat P, Casassus P, Jaulmes D, et al. Ethical and clinical aspects of intensive care unit admission in patients with hematological malignancies: Guidelines of the ethics commission of the French society of hematology. *Adv Hematol.* 2014;704318:8 pg.
51. Raja D, Reddy S, Botz GH. Triage and Prognostication of Cancer Patients

- Admitted to the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin.* 2021;37(1):1–18.
52. Fromm R, Guntupalli KK, Fitzpatrick M, Kaufman D, Ryon D, Zimmerman J. Guidelines for intensive care unit admission , discharge , and triage. *Crit Care Med.* 1999;(27):633–8.
  53. Downey L, Au DH, Curtis JR, Engelberg RA. Life-sustaining treatment preferences: matches and mismatches between patients' preferences and clinicians' perceptions. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46(1):9-19.
  54. Shalowitz DI, Garrett-Mayer E, Wendler D. The accuracy of surrogate decision makers: A systematic review. *Arch Intern Med.* 2006;166(5):493–7.
  55. Nelson JE, Gay EB, Berman AR, Powell CA, Salazar-Schicchi J, Wisnivesky JP. Patients rate physician communication about lung cancer. *Cancer.* 2011;117(22):5212–20.
  56. Keegan MT, Soares M, Keegan MT. What every intensivist should know about prognostic scoring systems and risk-adjusted mortality. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016;28(3):264–9.
  57. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence ED. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981;9(8):591–7.
  58. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. Simplified Acute Physiology Score ( SAPS II ) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA.*1993;270(24):2957–63.
  59. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1297–310.
  60. Metnitz PGH, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1336–44.
  61. Zuber B, Tran T, Aegerter P, Grimaldi D, Charpentier J, Guidet B, et al. Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. *Crit Care Med.* 2012;40(1):55–62.
  62. Soares M, Fontes F, Dantas J, Gadelha D, Cariello P, Nardes F, et al. Performance of six severity-of-illness scores in cancer patients requiring admission to the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care.* 2004;8(4):194–203.
  63. Ostermann M, Ferrando-Vivas P, Gore C, Power S, Harrison D. Characteristics and outcome of cancer patients admitted to the ICU in England, Wales, and Northern Ireland and national trends between 1997

- and 2013. *Crit Care Med.* 2017;45(10):1668–76.
64. Soares M, Silva UVA, Teles JMM, Silva E, Caruso P, Lobo SMA, et al. Validation of four prognostic scores in patients with cancer admitted to Brazilian intensive care units: Results from a prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2010;36(7):1188–95.
  65. Siddiqui SS, Narkhede AM, Kulkarni AP, Prabu NR, Chaudhari HK, Sarode S V., et al. Evaluation and validation of four scoring systems: The APACHE IV, SAPS III, MPM0 II, and ICMM in critically ill cancer patients. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24(4):263–9.
  66. Groeger JS, Lemeshow S, Price K, Nierman DM, White P, Klar J, et al. Multicenter outcome study of cancer patients admitted to the intensive care unit: A probability of mortality model. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):761–70.
  67. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA.* 1993;270(20):2478–86.
  68. Azoulay É, Afessa B. The intensive care support of patients with malignancy: Do everything that can be done. *Intensive Care Med.* 2006;32(1):3–5.
  69. Lloyd-Thomas AR, Dhaliwal HS, Lister TA, Hinds CJ. Intensive therapy for life-threatening medical complications of haematological malignancy. *Intensive Care Med.* 1986;12(4):317–24.
  70. Desmettre T, Karoubi P, Moreau D, Montesino L, Duguet A, Boussat S, et al. Predictors of intensive care unit refusal in French intensive care units: A multiple-center study. *Crit Care Med.* 2005;33(4):0–5.
  71. Schapira D V, Studnicki J, Bradham DD, Wolff P, Jarrett A. Intensive Care, Survival, and Expense of Treating Critically Ill Cancer Patients. *JAMA.* 1993;269(6):783–6.
  72. Borcoman E, Dupont A, Mariotte E, Doucet L, Joseph A, Chermak A, 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.
  73. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, 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 Aug 1;31(22):2810–8.
  74. Vincent F, Ayed S, Bouguerba A, Yaacoubi S, Bornstain C. Prognosis of cancer patients in the ICU: Much work remains. *Respir Care.* 2017;62(9):1230–2.

75. Wang YG, Zhou JC, Wu KS. High 28-day mortality in critically ill patients with sepsis and concomitant active cancer. *J Int Med Res.* 2018;46(12):5030–9.
76. Soubani AO, Shehada E, Chen W, Smith D. The outcome of cancer patients with acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care.* 2014;29(1):183.e7-183.e12.
77. Gajic O, Ahmad SR, Wilson ME, Kaufman A, Clinch M, Clinch M. Outcomes of Critical Illness: What is Meaningful? *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(5):394–400.
78. Lad H, Saumur TM, Herridge MS, Dos Santos CC, Mathur S, Batt J, et al. Intensive care unit-acquired weakness: Not just another muscle atrophying condition. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):1–30.
79. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, et al. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;Aug 15(190):410–20.
80. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Needham DM, Bienvenu OJ. Posttraumatic Stress Disorder in General Intensive Care Unit Survivors: A Systematic Review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;30(5):421–34.
81. Sukantarat K, Greer S, Brett S, Williamson R. Physical and psychological sequelae of critical illness. *Br J Health Psychol.* 2007;(12):65–74.
82. Hatch R, Young D, Barber V, Griffiths J, Harrison DA, Watkinson P. Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: A UK-wide prospective cohort study. *Crit Care.* 2018;22(1):310.
83. Cense HA, Hulscher JBF, De Boer AGEM, Dongelmans DA, Tilanus HW, Obertop H, et al. Effects of prolonged intensive care unit stay on quality of life and long-term survival after transthoracic esophageal resection. *Crit Care Med.* 2006;34(2):354–62.
84. Ehooman F, Biard L, Lemiale V, Contou D, de Prost N, Mokart D, et al. Long-term health-related quality of life of critically ill patients with haematological malignancies: a prospective observational multicenter study. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1).
85. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET CP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-655.
86. Devlin NJ, Lorgelly PK. QALYs as a measure of value in cancer. *J Cancer Policy.* 2017;11:19–25.
87. Fried TR, Bradley EH, Towle VR, Allore H. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med.* 2002;346(14):1061-

- 1066.
88. Kross EK. The importance of caregiver outcomes after critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2015;43(5):1149–50.
  89. Wright AA, Ray A, Mack JW, Balboni T, Mitchell SL, Jackson VA, et al. Associations Between End-of-Life Discussions, Patient Mental Health, Medical Care Near Death, and Caregiver Bereavement Adjustment. *JAMA*. 2008;300(14):1665–1673.
  90. Khandelwal N, Curtis JR. Economic implications of end-of-life care in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Dec;20(6):656-61.
  91. Zhang B, Nilsson ME, Prigerson HG. Factors important to patients' quality of life at the end of life. *Arch Intern Med*. 2012;172(15):1133-42.
  92. Lamont EB, Christakis NA. Complexities in prognostication in advanced cancer: "to help them live their lives the way they want to". *JAMA*. 2003;290(1):98-104.
  93. Cicirelli VG. Relationship of psychosocial and background variables to older adults' end-of-life decisions. *Psychol Aging*. 1997;12(1):72-83.
  94. Benoit DD, van der Zee EN, Darmon M, Reyners AKL, Metaxa V, Mokart D, et al. Outcomes of ICU patients with and without perceptions of excessive care: a comparison between cancer and non-cancer patients. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1).
  95. Glimelius B, Graf W. Quality of life and cost effectiveness in a randomized trial of patients with colorectal cancer and peritoneal metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:983–90.
  96. Verma V, Sprave T, Haque W, Li CBS, Chang JY, Welsh JW, et al. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2018;6(128).
  97. Dillon A, Landells LJ. NICE, the NHS, and Cancer Drugs. *JAMA*. 2018;319(8):767–8.
  98. Cherla A, Renwick M, Jha A, Mossialos E. Cost-effectiveness of cancer drugs: Comparative analysis of the United States and England. *EClinicalMedicine*. 2020;29-30:100625.
  99. Mokart D, Etienne A, Esterni B, Brun JP, Chow-Chine L, Sannini A, et al. Critically ill cancer patients in the intensive care unit: Short-term outcome and 1-year mortality. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(2):178–89.
  100. Ranzani OT, Zampieri FG, Park M, Salluh JI. Long-term mortality after critical care: what is the starting point? *Crit Care*. 2013;17(5):191.
  101. Silva KN da. Qualidade de vida relacionada à saúde e tempo de sobrevivência ajustado para a qualidade de vida em pacientes com câncer internados em

- unidades de terapia intensiva [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2015.
102. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. 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(7):1370-9.
  103. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3 - From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345–55.
  104. Mehta R; GP trainee, Chinthapalli K; consultant neurologist. Glasgow coma scale explained. *BMJ*. 2019 May 2;365:l1296.
  105. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138.
  106. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med*. 1994;20(3):225–32.
  107. Villar J, Pérez-Méndez L, Kacmarek RM. Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med*. 1999;25(9):930–5.
  108. Rouby JJ, Puybasset L, Cluzel P, Richecoeur J, Lu Q, Grenier P. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. II. Physiological correlations and definition of an ARDS severity score. *Intensive Care Med*. 2000;26(8):1046–56.
  109. Santos M, Cintra MA, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian valuation of EQ-5D-3L health states. *Med Decis Mak*. 2016 Feb 1;36(2):253–63.
  110. Davis JC, Hsiung G, Bryan S, Jacova C, Jacova P, Munkacsy M, et al. Agreement between Patient and Proxy Assessments of Quality of Life among Older Adults with Vascular Cognitive Impairment Using the EQ-5D-3L and ICECAP-O. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153878.
  111. Cesar RC. Estimação e comparação de curvas de sobrevivência sob censura informativa [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto de Matemática e Estatística; 2013.
  112. Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1994;81(3):515–26.

113. Martinussen T, Scheike TH. Dynamic regression models for survival data. 1 st ed. New York: Springer; 2006.
114. Assi HI, Halim NA, Alameh I, Khoury J, Nahra V, Sukhon F, et al. Outcomes of Patients with Malignancy Admitted to the Intensive Care Units: A Prospective Study. *Crit Care Res Pract*. 2021 Sep 1; 2021:4792309.
115. Fisher R, Dangoisse C, Crichton S, Whiteley C, Camporota L, Beale R, et al. Short-term and medium-term survival of critically ill patients with solid tumours admitted to the intensive care unit: A retrospective analysis. *BMJ Open*. 2016;6(10):1–8.
116. Oeyen SG, Benoit DD, Annemans L, Depuydt PO, Van Belle SJ, Troisi RI, et al. Long-term outcomes and quality of life in critically ill patients with hematological or solid malignancies: A single center study. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):889–98.
117. Wang S, Liu X, Chen Q, Liu C, Huang C, Fang X. The role of increased body mass index in outcomes of sepsis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):1–11.
118. Zhao Y, Li Z, Yang T, Wang M, Xi X. Is body mass index associated with outcomes of mechanically ventilated adult patients in intensive critical units? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(6):1–15.
119. Decruyenaere A, Steen J, Colpaert K, Benoit DD, Decruyenaere J, Vansteelandt S. The obesity paradox in critically ill patients: a causal learning approach to a casual finding. *Crit Care*. 2020;24(1):1–11.
120. Ñamendys-Silva SA, Guevara-García H, Arredondo-Armenta JA, Barragán-Dessavre M, Bautista-Ocampo AR, García-Guillén FJ, Córdova-Sánchez BM, Meneses-García A, Herrera-Gómez Á. Incidence of high body mass index in critically ill cancer patients. *Nutr Hosp*. 2017;34(4):856-862.
121. Gonzalez MC, Pastore CA, Orlandi SP, Heymsfield SB. Obesity paradox in cancer: New insights provided by body composition. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(5):999–1005.
122. De Biasio JC, Mittel AM, Mueller AL, Ferrante LE, Kim DH, Shaefi S. Frailty in Critical Care Medicine: A Review. *Anesth Analg*. 2020;130(6):1462-1473.
123. Murad K, Kitzman DW. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management. *Heart Fail Rev*. 2012;17(4-5):581-8.
124. Bone AE, Heggul N, Kon S, Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis*. 2017;14(1):85-99.

125. Huang W, Xie R, Hong Y, Chen Q. Association between comorbid chronic obstructive pulmonary disease and prognosis of patients admitted to the intensive care unit for non-COPD reasons: A retrospective cohort study. *Int J COPD*. 2020;15:279–87.
126. Soares M, Carvalho MS, Salluh JI, Ferreira CG, Luiz RR, Rocco JR, Spector N. Effect of age on survival of critically ill patients with cancer. *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):715-21.
127. Yuan ZN, Wang HJ, Gao Y, Qu SN, Huang CL, Wang H, Zhang H, Yang QH, Xing XZ. The effect of the underlying malignancy on short- and medium-term survival of critically ill patients admitted to the intensive care unit: a retrospective analysis based on propensity score matching. *BMC Cancer*. 2021;21(1):417.
128. Bos MM, 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*. 2012;51(7):897-905.
129. Sjo OH, Larsen S, Lunde OC, Nesbakken A. Short term outcome after emergency and elective surgery for colon cancer. *Colorectal Dis*. 2009;11(7):733-9.
130. Bakker IS, Snijders HS, Grossmann I, Karsten TM, Havenga K, Wiggers T. High mortality rates after nonelective colon cancer resection: results of a national audit. *Colorectal Dis*. 2016;18(6):612-21.
131. Gheerbrant H, Timsit JF, Terzi N, Ruckly S, Laramas M, Levra MG, 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):1–10.
132. Jang RW, Caraiscos VB, Swami N, Banerjee S, Mak E, Kaya E, Rodin G, Bryson J, Ridley JZ, Le LW, Zimmermann C. Simple prognostic model for patients with advanced cancer based on performance status. *J Oncol Pract*. 2014;10(5):e335-41.
133. Camou F, Didier M, Leguay T, Milpied N, Daste A, Ravaud A, Mourissoux G, Guisset O, Issa N. Long-term prognosis of septic shock in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2020;28(3):1325-1333.
134. Lee D, Suh GY, Ryu J, Chung CR, Yang JH, Park C, et al. Effect of Early Intervention on Long-Term Outcomes of Critically Ill Cancer Patients Admitted to ICUs. *Crit Care Med*. 2015;43(7):1439–48.
135. van der Zee EN, Benoit DD, Hazenbroek M, Bakker J, Kompanje EJO, Kusadasi N, et al. Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission in two university hospitals in the Netherlands: the danger of delayed ICU admissions and off-hour triage decisions. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):125.



136. De Vasconcellos FV, Bonadio RRcc, Avanço G, Vailati Negrão M, Riechelmann RP. Inpatient palliative chemotherapy is associated with high mortality and aggressive end-of-life care in patients with advanced solid tumors and poor performance status. *BMC Palliat Care*. 2019;18(1):1–8.
137. Wright AA, Zhang B, Keating NL, Weeks JC, Prigerson HG. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: Prospective cohort study. *BMJ*. 2014;348:g1219.
138. Beaudet MÉ, Lacasse Y, Labbé C. Palliative Systemic Therapy Given near the End of Life for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol*. 2022;29(3):1316–25.
139. Seylanova N, Crichton S, Zhang J, Fisher R, Ostermann M. Acute kidney injury in critically ill cancer patients is associated with mortality: A retrospective analysis. *PLoS One*. 2020;15(5):1–9.
140. Soares M, Salluh JI, Carvalho MS, Darmon M, Rocco JR, Spector N. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol*. 2006 ;24(24):4003-10.
141. Azevedo LCP, Caruso P, Silva UVA, Torelly AP, Silva E, Rezende E, et al. Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support results from a prospective multicenter study. *Chest*. 2014;146(2):257–66.
142. Vincent F, Soares M, Mokart D, Lemiale V, Bruneel F, Boubaya M, et al. In-hospital and day-120 survival of critically ill solid cancer patients after discharge of the intensive care units: results of a retrospective multicenter study - A Groupe de recherche respiratoire en réanimation en Onco-Hématologie (Grrr-OH) study. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):40.
143. Tavares M, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Lengliné E, Kouatchet A, et al. Determinants of 1-year survival in critically ill acute leukemia patients: a GRRR-OH study. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(6):1323–31.
144. Libório AB, Abreu KL, Silva GB Jr, Lima RS, Barreto AG, Barbosa OA, Daher EF. Predicting hospital mortality in critically ill cancer patients according to acute kidney injury severity. *Oncology*. 2011;80(3-4):160-6.
145. Pearse RM, Clavien PA, Demartines N, Fleisher LA, Grocott M, Haddow J, et al. Global patient outcomes after elective surgery: Prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth*. 2016;117(5):601–9.

## ANEXOS

## **Definições de condições clínicas**

### **1. Classificação dos linfomas quanto à extensão**

- Linfomas estágio I e II: limitado; quando envolvimento se limita a regiões de nódulos linfáticos do mesmo lado do diafragma ou no máximo um órgão/sítio extra linfático com envolvimento linfonodal regional.

- Linfomas estágio III e IV: localmente avançado; quando havia envolvimento de regiões de nódulos linfáticos em ambos os lados do diafragma, envolvimento difuso ou disseminado de um mais órgãos extra linfáticos, com ou sem envolvimento linfonodal, ou envolvimento isolado de órgão extra linfático na ausência de envolvimento de linfonodos regionais adjacentes, mas em conjunto com doença em sítios distantes, inclui também qualquer envolvimento de fígado, pulmões (que não por extensão direta de outro sítio), medula óssea ou líquido.

### **2. Definições de doença crônica**

- Insuficiência renal crônica: terapia renal substitutiva crônica (hemodiálise, diálise peritoneal ou hemofiltração) para doença renal irreversível ou história de insuficiência renal crônica suficiente para provocar efeitos viscerais.

- Insuficiência respiratória crônica: Dispnéia permanente para atividades leves em decorrência de doença pulmonar (doença restritiva crônica ou obstrutiva crônica). Funcionalmente, o paciente é incapaz de trabalhar, subir escadas ou realizar tarefas domésticas. Também deve ser considerada insuficiência respiratória crônica se houver documentação de hipóxia crônica, hipercapnia, policitemia secundária, hipertensão pulmonar grave (>40mmHg) ou dependência respiratória.

- Cirrose: documentada por biópsia antes ou na admissão, ou sinais clínicos de hipertensão portal: presença de varizes esofágicas ou gástricas, demonstradas por cirurgia, endoscopia digestiva ou outro exame de imagem, ou demonstração de fluxo esplênico retrógrado pela ultrassonografia, história de

sangramento de varizes, episódios prévios de insuficiência hepática/encefalopatia/coma.

- Insuficiência cardíaca congestiva classe funcional III: fadiga, dispnéia ou angina com nível moderado de atividade física (mesmo atividades menores que habituais causam sintomas).

- Insuficiência cardíaca congestiva classe funcional IV: fadiga, dispnéia ou angina em repouso, ou em níveis mínimos de atividade. Sintomas para atividades como ficar em pé sozinho, caminhar lentamente ou se vestir.

- Alcoolismo: Ingestão de álcool em quantidade que supera os usos sociais da bebida, geralmente 80g por dia por ao menos 6 meses antes da admissão e responsável por sintomas clínicos como discurso incoerente ou prolixo, encefalopatia, desordens neurológicas, distúrbios nutricionais ou cirrose.

- Diabetes melitus: não- dependente de insulina: paciente informa que é diabético ou há registro médico prévio de que o paciente é diabético, mas o tratamento atual não inclui insulina diária. Dependente de insulina: paciente informa que é diabético ou há registro médico prévio de que o paciente é diabético, e o tratamento atual inclui insulina diária.

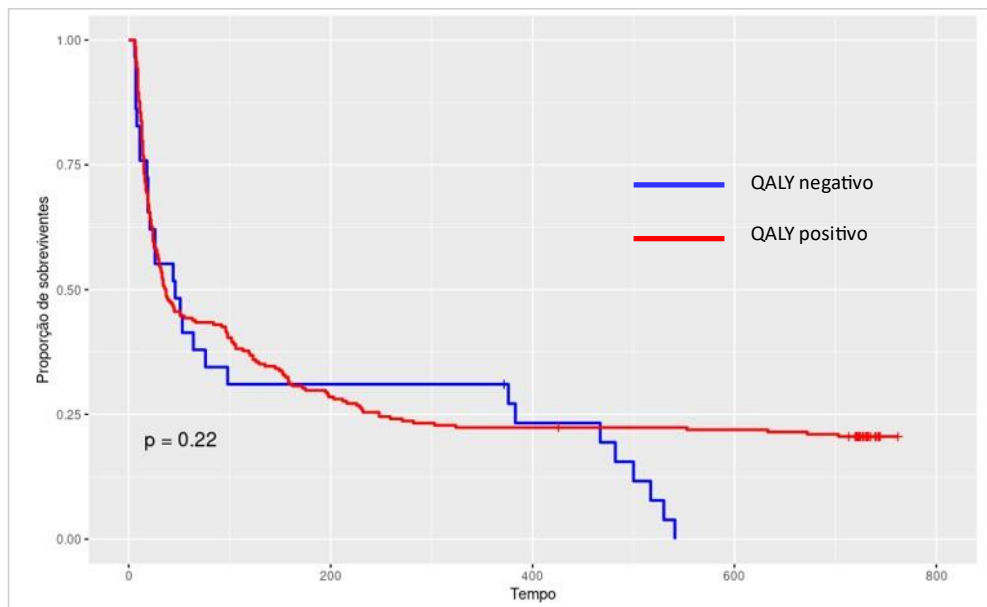
## Descrição dos pacientes excluídos da análise de QALY

Foram excluídos da análise 29 pacientes que apresentavam QALY com valores negativos. Destes, 22 pacientes eram provenientes do ICESP e 07 provenientes do hospital do Câncer de Barretos. As características destes pacientes estão demonstradas na Tabela 1.

**Tabela 1. Características dos pacientes excluídos da análise de QALY**

<b>Característica</b>	<b>N= 29</b>
Idade, anos – Mediana (IIQ)	60 (27,5)
Gênero masculino - N (%)	19 (65%)
IMC – Mediana (IIQ)	21,7 (19,3-26,2)
SAPS 3 – Média (DP)	56,5 (15,8)
Comorbidades – N (%)	12 (41%)
Neoplasia de órgão sólido – N (%)	24 (83%)
Neoplasia hematológica – N (%)	05 (17%)
<b>Status do câncer – N (%)</b>	
Ativo – diagnóstico recente	16 (55%)
Ativo- recaída ou em progressão	13 (45%)
<b>Extensão da doença – N (%)</b>	
Limitado	07 (24%)
Localmente avançado	11 (38%)
Metástases à distância	9 (31%)
Leucemias	02 (7%)
<b>Quimioterapia - N (%)</b>	13 (45%)
Intuito curativo/adjuvante	08 (62%)
Indicação paliativa	05 (38%)
<b>Radioterapia – N (%)</b>	09 (31%)
Intuito curativo/adjuvante	08 (89%)
Indicação paliativa	01 (11%)
<b>Escala de Capacidade Funcional – N (%)</b>	
ECOG = 0	02 (7%)
ECOG = 1	08 (27%)
ECOG = 2	05 (17%)
ECOG = 3	02 (7%)
ECOG = 4	12 (41%)
<b>Tipo de admissão – N (%)</b>	
Cirúrgica Eletiva	10 (34%)
Cirúrgica emergencial	1 (3%)
Clínica	18 (62%)
<b>Evolução da VM D1-D5 – N (%)</b>	
Sem → Sem	10 (34%)
Com → Sem	5 (17%)
Com → Com	4 (14%)
Sem → Com	9 (31%)
<b>Evolução da função renal D1-D5 – N (%)</b>	
Sem disfunção	14 (48%)
Disfunção grau 1	5 (17%)
Disfunção grau 2	6 (21%)
Disfunção grau 3	4 (14%)
Insuficiência renal crônica	0

As curvas de Kaplan-Meier para sobrevida dos pacientes que apresentaram QALY negativo com os que apresentaram QALY positivo não tem diferença estatisticamente significativa (Log-rank), conforme representado na Figura 1.



**Figura 1. Estimativa de sobrevida dos pacientes que apresentaram QALY negativo e dos que apresentaram QALY positivo**

### **Questionário EQ-5D-3L**

O questionário EQ-5D-3L é instrumento que consiste em duas etapas, um sistema descritivo e uma escala visual analógica. O sistema descritivo aborda 5 domínios: mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto, ansiedade/depressão. Existem três possibilidades de resposta para cada domínio: ausência de problema, problema moderado e problema extremamente grave. O paciente indica qual o seu estado de saúde marcando o estado mais apropriado em cada uma das 5 dimensões. Isso resulta em um número de 1 dígito que expressa o nível para uma dimensão. Os dígitos das 5 dimensões são combinados formando a descrição do estado de saúde do paciente.

A escala visual analógica é uma escala vertical com pontos extremos marcados como “melhor estado de saúde imaginado” e “pior estado de saúde imaginado”. O paciente escolhe em que lugar dentro da escala ele se encontra.

As respostas qualitativas são convertidas em uma medida quantitativa denominada índice de utilidade. A conversão é realizada pela aplicação de uma equação que atribui coeficientes para cada um dos níveis em cada uma das dimensões. Esta equação é embasada na valoração dos estados de saúde do EQ-5D-3L por amostras da população geral com utilização de técnicas econométricas.

<b>1. Mobilidade</b>	
Não tenho problemas em andar	<input type="checkbox"/>
Tenho alguns problemas em andar	<input type="checkbox"/>
Estou limitado a ficar na cama	<input type="checkbox"/>
<b>2. Cuidados pessoais</b>	
Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais	<input type="checkbox"/>
Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir	<input type="checkbox"/>
Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho	<input type="checkbox"/>
<b>3. Atividades Habituais</b> (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, em família ou de lazer)	
Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	<input type="checkbox"/>
Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	<input type="checkbox"/>
Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais	<input type="checkbox"/>
<b>4. Dor/Mal-estar</b>	
Não tenho dores ou mal-estar	<input type="checkbox"/>
Tenho dores ou mal-estar moderados	<input type="checkbox"/>
Tenho dores ou mal-estar extremos	<input type="checkbox"/>
<b>5. Ansiedade/Depressão</b>	
Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)	<input type="checkbox"/>
Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)	<input type="checkbox"/>
Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)	<input type="checkbox"/>

Figura 3 - Questionário EQ-5D-3L. Fonte: EQ-5D-3L Users Guide, versão 5.1, Abril 2015.

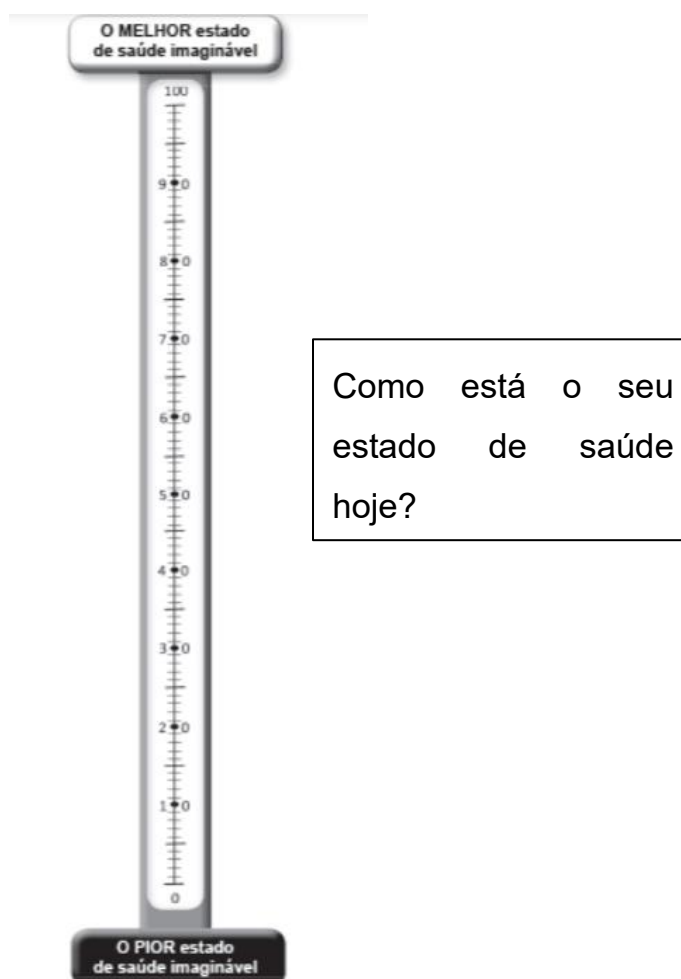


Figura 3 - Escala visual analógica. Fonte: EQ-5D-3L Users Guide, versão 5.1, Abril 2015.



Cálculo do QALY:

- O indivíduo preenche o questionário classificando o seu estado de saúde atual – que varia de 11111 a 33333; .
- Para população brasileira os valores de utilidade de cada estado estão disponíveis em uma tabela;
- Exemplo: Se o indivíduo está no estado de saúde 11121 (alteração moderada na dor/desconforto e as outras dimensões sem problemas), esse estado de saúde, de acordo com a tabela brasileira, equivale ao valor 0,8214;

Para calcular o QALY multiplica-se o valor de utilidade pela sobrevida média prevista,  $QALY = 0,8214 \times 10$  (tempo médio de sobrevida em anos para doença avaliada),  $QALY = 8,21$  QALYS



## APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 07/04/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0161/10**, intitulado: **"QALY - MODELO PARA PREDIZER SOBREVIDA AJUSTADA PARA A QUALIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER ADMITIDOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA "** apresentado pelo Departamento de **CIRURGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Alexandre Biasi Cavalcanti**

Pesquisador (a) Executante: **Juliana Martins Giorgi**

CAPPesq, 08 de Abril de 2010

**Prof. Dr. Eduardo Massad**  
**Presidente da Comissão**  
**de Ética para Análise de**  
**Projetos de Pesquisa**

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br