UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA

VALOR PREDITIVO DE ÍNDICES INFLAMATÓRIOS: UM ESTUDO PROSPECTIVO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS

ALINE PEREIRA PEDROSA

RIO DE JANEIRO
2021

VALOR PREDITIVO DE ÍNDICES INFLAMATÓRIOS: UM ESTUDO PROSPECTIVO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS

Aline Pereira Pedrosa

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição Clínica (PPGNC), do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de **mestre em Nutrição Clínica**.

Orientadora: Prof. Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres
Co-orientadora: Prof. Dra. Renata Brum Martucci

Rio de Janeiro
Março, 2021

VALOR PREDITIVO DE ÍNDICES INFLAMATÓRIOS: UM ESTUDO PROSPECTIVO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS

Aline Pereira Pedrosa

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA DO INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE **MESTRE EM NUTRIÇÃO CLÍNICA**.

Examinada por:

_____

Profa. Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres (Presidente)
Doutora em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
INJC/UFRJ

_____

Profa. Dra. Patrícia de Carvalho Padilha
Doutora em Ciências Nutricionais, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
INJC/UFRJ

_____

Profa. Dra. Eliane Lopes Rosado (Relator)
Doutora em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal de Viçosa (UFV)
INJC/UFRJ

_____

Dr. Leonardo Borges Murad
Doutor em Neurologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Unirio)
INCA

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL
MARÇO, 2021

Para minha mãe Fátima e irmã Amanda, obrigada pela dedicação e sacrifício que fizeram para que eu chegasse até aqui!

Para meu marido Daniel obrigada por estar sempre comigo e por me apoiar em todas as minhas decisões.

“Não espere o futuro mudar tua vida, porque o futuro é a consequência do presente.”

(Racionais Mc’s – A vida é desafio)

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Fátima Ferreira de Oliveira Pereira, por seu amor incondicional, carinho, apoio, confiança, proteção e motivação constante. Obrigada por ser pai e mãe e cumprir esse papel com tanta excelência. Eu te amo muito!

À minha irmã Amanda Pereira Pedrosa que sempre me mostrou o caminho dos estudos e o quanto isso mudaria a minha vida. Muito obrigada por tudo.

Ao meu marido, Daniel Duarte Ribeiro por todo o incentivo, paciência, companheirismo, amor e motivação. Obrigada por acreditar mais em mim do que eu mesma. Sem o seu valioso apoio este trabalho não teria se concretizado.

A minha orientadora Wilza Arantes Ferreira Peres pela orientação e por ser um exemplo de profissional e pessoa. À minha coorientadora Renata Brum Martucci pela orientação e apoio durante todas as etapas do projeto.

A Livia de Oliveira, nutricionista do Hospital do Câncer IV por contribuir com as análises estatísticas, paciência e disponibilidade para ajudar na concepção deste trabalho. Muito obrigada por tudo!

Ao Serviço de Nutrição do Instituto Nacional de Câncer, pela colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

A toda equipe multiprofissional da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital do Câncer I pelo interesse, motivação e colaboração com o trabalho. À Carolina Tavares, fisioterapeuta residente do INCA, pela parceria e ajuda na obtenção dos Termos de Consentimentos.

Aos pacientes e seus responsáveis, que mesmo em um momento tão delicado, confiarem no meu trabalho em que estava sendo desenvolvido e nos resultados que este pode trazer para a sociedade.

Resumo da dissertação apresentada ao PPGNC/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de mestre em Nutrição Clínica.

VALOR PREDITIVO DE ÍNDICES INFLAMATÓRIOS: UM ESTUDO PROSPECTIVO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS

Aline Pereira Pedrosa

Janeiro/2021

Orientador: Prof. Dra Wilza Arantes Ferreira Peres
Co-orientador: Prof. Dra. Renata Brum Martucci

RESUMO

A maior frequência de admissões de pacientes oncológicos em UTI's tem sido observada em razão de efeitos colaterais de tratamentos utilizados ou complicações do próprio câncer. Porém, como os recursos do sistema de saúde são limitados, para qualquer paciente ser admitido na UTI é necessário prever a utilidade da admissão por meio de escores de gravidade. Alguns métodos prognósticos estão sendo estudados como o Escore Prognóstico de Glasgow modificado (EPGm), a Razão Neutrófilo/Linfócito (RNL), a Razão Plaqueta/Linfócito (RPL) e Razão Monócito/Linfócito (RML). Entretanto, até o momento, nenhum estudo avaliou estes índices inflamatórios de forma específica em pacientes oncológicos críticos. Sendo assim, o objetivo desse estudo foi avaliar a associação de índices inflamatórios e a sobrevida em pacientes oncológicos críticos. Trata-se de um estudo de coorte, prospectivo, observacional, que ocorreu entre março de 2019 e fevereiro de 2020, com pacientes oncológicos admitidos na UTI de um hospital de referência em oncologia (Rio de Janeiro, Brasil). O tempo de sobrevida foi calculado a partir da data de admissão na UTI até o óbito ou final do acompanhamento (28 dias). O teste *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para avaliação da simetria da distribuição dos dados. As variáveis contínuas foram expressas por meio de mediana e intervalo interquartil e foram comparadas utilizando o teste *Mann-Whitney U*; as variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e foram comparadas utilizando o teste qui-quadrado. A correlação de *Spearman* foi usada para relacionar a ocorrência de óbito e os resultados clínicos. Adicionalmente, foi utilizado o modelo de regressão múltipla, por meio do risco proporcional de Cox para avaliar a capacidade preditiva em 28 dias das variáveis selecionadas em pacientes oncológicos críticos. As análises foram

realizadas utilizando o *software* SPSS, sendo considerado estatisticamente significativo p-valor <0,05. Cem pacientes foram selecionados, dentre os quais, 78 (78,0%) possuíam câncer ativo. Os pacientes com câncer ativo e EPGm 1 ou 2 tiveram menor probabilidade de sobrevida, com mediana de 28 (17-28) dias. Estes pacientes apresentaram 4,10 vezes (95% IC 1,36-12,33; p=0,012) mais chance de ir a óbito quando comparado à pacientes do mesmo grupo com EPGm 0, ressaltando o poder preditivo desse biomarcador inflamatório. Em relação à RNL, RPL e RML não observamos significância estatística nos pacientes com câncer ativo (p=0,987; p=0,614 e p=0,207, respectivamente). Além disso, quando comparamos os pacientes com câncer ativo de acordo com a localização tumoral, percebemos que somente os pacientes com câncer urológico apresentaram pior sobrevida, com 16,03 vezes (95% IC= 3,86-66,62; p<0,001) mais chances de ir à óbito quando comparado às outras localizações tumorais. Portanto, concluímos que o EPGm é preditor de sobrevida superior ao RNL, RPL e RML em pacientes críticos diagnosticados com tumores sólidos. Porém, em pacientes críticos com câncer inativo, não foi encontrada diferença significativa em nenhum dos índices inflamatórios estudados, demonstrando o impacto da inflamação relacionada ao câncer somados à doença crítica. Além disso, pacientes críticos diagnosticados com câncer urológico apresentaram menor sobrevida do que as outras localizações tumorais. Novos estudos são necessários para estabelecer o ponto de corte preciso do EPGm em relação a mortalidade e avaliar sua aplicabilidade na prática clínica.

Palavras-chave: índices inflamatórios; cuidados críticos; neoplasias

PREDICTIVE VALUE OF INFLAMMATORY PARAMETERS: A PROSPECTIVE STUDY IN CRITICAL CANCER PATIENTS

Aline Pereira Pedrosa

March/2021

Adivisors: Prof. Dra Wilza Arantes Ferreira Peres
Prof. Dra. Renata Brum Martucci

ABSTRACT

The higher frequency of admissions of cancer patients to ICUs has been observed due to side effects of treatments used or complications of the cancer itself. However, as the resources of the health system are limited, for any patient to be admitted to the ICU, it is necessary to predict the usefulness of admission through severity scores. Some prognostic methods are being studied such as the modified Glasgow Prognostic Score (mGPS), the Neutrophil / Lymphocyte Ratio (NLR), the Platelet / Lymphocyte Ratio (PLR) and Monocyte / Lymphocyte Ratio (MLR). However, to date, no study has evaluated these inflammatory indices specifically in critical ill cancer patients. Thus, the objective of this study was to assess the association of inflammatory indices and survival in critically ill cancer patients. This is a prospective, observational cohort study, which took place between March 2019 and February 2020, with cancer patients admitted to the ICU of a reference hospital in oncology (Rio de Janeiro, Brazil). Survival time was calculated from the date of admission to the ICU until death or end of follow-up (28 days). The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the symmetry of the data distribution. Continuous variables were expressed using the median and interquartile range and were compared using the Mann-Whitney U test; categorical variables were expressed as a percentage and were compared using the chi-square test. Spearman's correlation was used to relate the occurrence of death and clinical outcomes. Additionally, the multiple regression model was used, using Cox's proportional risk to assess the 28-day predictive capacity of selected variables in critical cancer patients. The analyzes were performed using the SPSS software, with a p-value <0.05 being considered statistically significant. One hundred patients were selected, among which, 78 (78.0%) had active cancer.

Patients with active cancer and mGPS 1 or 2 were less likely to survive, with a median of 28 (17-28) days. These patients were 4.10 times (95% CI 1.36-12.33; p = 0.012) more likely to die when compared to patients in the same group with mGPS 0, highlighting the predictive power of this inflammatory biomarker. Regarding LNR, PLR and LMR, we did not observe statistical significance in patients with active cancer (p = 0.987; p = 0.614 and p = 0.207, respectively). In addition, when comparing patients with active cancer according to tumor location, we noticed that only patients with urological cancer had worse survival, with 16.03 times (95% CI = 3.86-66.62; p <0.001) more likely to die when compared to other tumor locations. Therefore, we conclude that mGPS is a better predictor of survival than NLR, PLR and MLR in critically ill patients diagnosed with solid tumors. However, in critical patients with inactive cancer, no significant difference was found in any of the inflammatory indices studied, demonstrating the impact of cancer-related inflammation in addition to critical illness. In addition, patients with urological cancer, when admitted to the ICU, have shorter survival than other tumor locations. Further studies are needed to establish the precise cutoff point for mGPS in relation to mortality and to assess its applicability in clinical practice.

Keywords: Inflammatory indices; critical care; neoplasms.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas…….....1
Índice de Tabelas…….…….....2
Índice de Figuras…….…….....3
1.Introdução 4
2.Objetivos.....6
2.1. Objetivo Geral 6
2.2. Objetivo Específico 6
3.Referencial Teórico 7
3.1. Câncer 7
3.2. Perfil epidemiológico do câncer no Brasil 8
3.3. O paciente oncológico crítico 11
3.4. Índices inflamatórios como prognóstico em pacientes críticos 15
4. Justificativa 17
5.Casuística e Métodos 18
5.1. Delineamento e local do estudo 18
5.2. Dados clínicos e sociodemográficos 18
5.3. Critérios de inclusão 19
5.4. Critérios de exclusão 19
5.5. Exames laboratoriais .....…….....19
5.6. Sobrevida .....…….....20
5.7. Análises estatísticas 20
5.8. Garantias éticas aos participantes da pesquisa 20
6. Manuscrito 21
6.1. Manuscrito: Valor preditivo de índices inflamatórios: um estudo prospectivo em pacientes oncológicos críticos 21
7. Conclusão 37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....38
APÊNDICES 47
Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE 47
Apêndice 2 – Formulário de coleta de dados 51
ANEXO 53
Anexo 1 – Pareceres de Aprovação da Pesquisa pelo CEP do INCA 53

LISTA DE ABREVIATURAS

APACHE – *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

EPGm – Escore Prognóstico de Glasgow modificado

HR – *hazard ratio*

IC – Intervalo de confiança

IFN – Interferon

IL-1 – Interleucina 1

IL-6 – Interleucina 6

IL-12 – Interleucina 12

INCA – Instituto Nacional do Câncer

IQR – Intervalo Interquartil

LHP – Laudo histopatológico

PCR – Proteína C-Reativa

PS – *Performance Status*

RNL – Razão Neutrófilo/Linfócito

RML – Razão Monócito/Linfócito

RPL – Razão Plaqueta/Linfócito

SEPSIS-3 – Terceiro Consenso Internacional de Definição para Sepse e Choque Séptico

SIRS – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment*

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF-α – Fator de Necrose Tumoral

TNM – Tumor primário, linfonodos regionais e metástase à distância

UICC – União Internacional Contra o Câncer

UTI – Unidade de Terapia Intensivo

VM – Ventilação Mecânica

X^2 – teste qui-quadrado

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1	Taxas de mortalidade das 5 localizações primárias mais frequentes em 2018, ajustadas por idade, pela população mundial, por 100.000 homens, Rio de Janeiro, RJ (Brasil), entre 2008 e 2018	11
Tabela 2	Taxas de mortalidade das 5 localizações primárias mais frequentes em 2018, ajustadas por idade, pela população mundial, por 100.000 mulheres, Rio de Janeiro, RJ (Brasil), entre 2008 e 2018	11
Tabela 3	Diagnósticos mais prevalentes em pacientes oncológicos admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI)	12
Tabela 4	Características demográficas e clínicas de acordo com a ocorrência de óbito em até 28 dias	32
Tabela 5	Índices inflamatórios de acordo com a ocorrência de óbito em até 28 dias	33
Tabela 6	Análise de correlação entre a ocorrência de óbito em até 28 dias e variáveis selecionadas (n=100)	34
Tabela 7	Análise de correlação entre a ocorrência de óbito em até 28 dias e variáveis selecionadas (n=100)	34
Tabela 8	Análise da regressão univariada e multivariada de Cox, com risco relativo e intervalo de confiança de 95% para óbito em pacientes oncológicos críticos de acordo com as variáveis selecionadas (n=100)	36

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes na Região Sudeste do Brasil estimados para 2020 por sexo, exceto câncer de pele não melanoma.	9
Figura 2	Mortalidade para os principais tipos de câncer em homens, entre os anos de 1980 e 2006	9
Figura 3	Mortalidade para os principais tipos de câncer em mulheres, entre os anos de 1980 e 2006	10
Figura 4	Definições de sepse e choque séptico	14
Figura 5	Fluxo de coleta de dados	23
Figura 6	Pacientes incluídos na pesquisa	31
Figura 7	Associação entre EPGm com óbito em pacientes oncológicos críticos com câncer ativo de acordo com a curva de Kaplan-Meier.	35

.

1 – INTRODUÇÃO

O câncer se consolidou como um problema de saúde pública em todo o mundo e, atualmente, é a segunda principal causa de óbito por doença nos países desenvolvidos (FERLAY, 2013). De acordo com as estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) ocorrerão, para cada ano do triênio de 2020-2022, cerca de 450 mil novos casos de câncer no Brasil, excetuando-se o câncer de pele não melanoma (INCA, 2019a).

A internação de pacientes oncológicos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) é um evento bastante recente. Até 1980, o diagnóstico de câncer representava contraindicação para admissão na UTI e somente em 1990, com a publicação de novas pesquisas sobre o assunto, houve a mudança deste cenário (WIGMORE *et al*., 2013). A maior frequência de admissões de pacientes oncológicos em UTI's tem sido observada em razão de efeitos colaterais de tratamentos utilizados ou complicações do próprio câncer (AZOULAY; AFESSA, 2006). Estima-se que aproximadamente um em cada dez pacientes com câncer irão necessitar de cuidados intensivos (SHELTON, 2010).

Porém, como os recursos do sistema de saúde são limitados, para qualquer paciente ser admitido na UTI é necessário prever a utilidade da admissão por meio de escores de gravidade (LE GALL, 2001; NIEWINSKI; KANSKI, 2012; KEEGAN *et al*., 2012). No Brasil, o escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) é o recomendado para avaliação da admissão por meio da Portaria nº 3.432 de 12 de agosto de 1998 (KNAUS *et al*., 1981; KNAUS *et al*., 1985; NOGUEIRA *et al*., 2007; BRASIL, 1998).

Recentemente, outros métodos prognósticos também estão sendo estudados como o Escore Prognóstico de Glasgow modificado (EPGm), a Razão Neutrófilo/Linfócito (RNL), a Razão Plaqueta/Linfócito (RPL) e a Razão Monócito/Linfócito (RML) (PETRELLA *et al*., 2016; TERRADAS *et al*., 2012; SARI *et al*., 2019; SHEN *et al*., 2019; LIU *et al*., 2016; DJORDJEVIC *et al*., 2018; RIZO-TÉLLEZ et al.,2020; OKADOME *et al*., 2020).

O EPGm é calculado com base nas concentrações séricas de Proteína C-Reativa (PCR) e albumina, refletindo desta forma, tanto o perfil inflamatório quanto o estado nutricional dos pacientes (LIAO et al., 2020; HU et al., 2014). Já a RNL, RPL e RML são biomarcadores com base no hemograma completo, que tem como vantagens ser um exame fácil, barato e disponível na prática clínica (DJORDJEVIC *et al*., 2018). A resposta imune a vários insultos normalmente apresenta como característica o aumento da contagem de neutrófilos e diminuição da contagem de linfócitos e desta forma a RNL se torna útil (DJORDJEVIC *et al*., 2018). As plaquetas também têm papel importante neste cenário pois a trombocitose é

comum em pacientes com tumores sólidos (WAGNER, 2005; STONE *et al*., 2012). Os monócitos são um componente essencial do sistema imune inato que atua como um elo para a resposta imune adaptativa via apresentação de antígenos aos linfócitos (DJORDJEVIC *et al*., 2018).

Dados da literatura demonstram que pacientes críticos que apresentam altos valores de EPGm estão relacionados a internação prolongada na UTI (PETRELLA *et al*., 2016) e valores aumentados de RNL e RPL e baixos de RML apresentam maior mortalidade (TERRADAS *et al*., 2012; SARI *et al*., 2019; SHEN *et al*., 2019; LIU *et al*., 2016; DJORDJEVIC *et al*., 2018; RIZO-TÉLLEZ et al.,2020; OKADOME *et al*., 2020).

Entretanto, até o momento, nenhum estudo avaliou estes índices inflamatórios de forma específica em pacientes oncológicos críticos.

Sendo assim, o objetivo desse estudo foi avaliar a associação do EPGm, RNL, RPL e RML com a sobrevida em pacientes oncológicos críticos.

2 – OBJETIVOS

2.1 - Objetivo Geral

Avaliar a relação de métodos prognósticos isoladamente e a sobrevida em pacientes oncológicos críticos.

2.2 – Objetivos específicos

- Observar a sobrevida de pacientes oncológicos em 28 dias de acompanhamento;
- Avaliar índices inflamatórios de pacientes oncológicos críticos por meio da RNL, RML, RPL e EPGm.

3 – REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Câncer

Câncer é definido como um conjunto de mais de 100 tipos diferentes de doenças que apresentam como característica comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos e têm a capacidade de disseminar-se para outras regiões do corpo, processo denominado de metástase (BRASIL, 2013). Suas causas são multifatoriais, podendo ser externas, como o meio ambiente, hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural, ou internas, resultantes de eventos que geram mutações sucessivas no material genético das células (ARAB; STECK-SCOTT, 2004; ERSON; PETTY, 2006).

O processo da oncogênese ocorre de forma lenta e insidiosa, a partir da exposição a diferentes agentes cancerígenos e dos efeitos cumulativos destes no organismo, além da interação com fatores individuais que podem facilitar ou dificultar a instalação do dano celular. Ele acontece em três diferentes estágios: iniciação, promoção e progressão. O tempo de latência varia de acordo com a intensidade, estímulo carcinogênico, presença ou ausência dos agentes oncoiniciadores, oncopromotores, oncoaceleradores e com o tipo e localização primária do câncer (INCA, 2019a).

O conhecimento da forma como evoluem ou crescem alguns tumores permite que estes sejam previstos ou identificados quando ainda estão na fase pré-neoplásica, ou seja, na fase onde ainda não houve desenvolvimento de doença. Desta forma, o câncer pode ser detectado nas fases pré-neoplásica; pré-clínica ou fase clínica e, independente de quando é identificado há necessidade de classificá-lo de acordo com a extensão do tumor (INCA, 2019a).

A partir do conhecimento da biologia dos tumores, a União Internacional Contra o Câncer (UICC) desenvolveu um sistema de classificação de acordo com a evolução das neoplasias malignas, para se determinar o melhor tratamento e a sobrevida dos indivíduos com câncer. No Brasil, este sistema é chamado de “estadiamento”, e é conhecido como Sistema TNM de Classificação de Tumores Malignos. Este tem como base a avaliação da dimensão do tumor primário (representada pela letra T), a extensão de sua disseminação para os linfonodos regionais (representada pela letra N) e a presença, ou não, de metástase à distância (representada pela letra M). A combinação das diversas subcategorias do TNM (letra e números) determinam os estádios clínicos, que podem variar de I a IV, na maioria dos tipos de câncer, sendo I o estadiamento inicial e IV o estadiamento mais avançado (INCA, 2019a; BRASIL, 2004).

A importância da classificação da extensão da doença e da identificação dos órgãos acometidos está relacionada a orientar o prognóstico, determinar a melhor terapêutica existente e avaliar os resultados com o tratamento pré-estabelecido (BRASIL, 2004).

Atualmente existem vários tratamentos antineoplásicos possíveis, dentre os quais destacam-se três principais: quimioterapia, radioterapia e cirurgia (INCA, 2019a).

A cirurgia é o tratamento tradicionalmente ideal e utilizada como primeira escolha para o tratamento do câncer. Quando o tumor está em estágio precoce, a cirurgia costuma ser curativa, porém para muitos tumores sólidos, a utilização isolada da cirurgia é inadequada, devido à disseminação local ou metástases e, portanto, necessita ser realizada combinada a outros tratamentos, como quimioterapia e/ou radioterapia (GOLDMAN; BENNETT, 2001).

A quimioterapia consiste na administração de medicações citotóxicas utilizadas isoladas ou em combinação com o intuito de destruir as células cancerígenas, de forma sistêmica. Ela pode ser neoadjuvante, administrada antes da cirurgia ou radioterapia, ou ainda adjuvante, administrada após a cirurgia ou radioterapia. Existem dezenas de medicações quimioterápicas e inúmeros esquemas são realizados, podendo ser combinados de diferentes formas e ainda associados a outros tratamentos quimioterápicos (BONASSA, 2005).

Já a radioterapia é a administração de radiação ionizante, por meio de radioisótopos em doses elevadas visando o efeito deletério da radioatividade sobre determinados tecidos. Tem o objetivo de alcançar um índice terapêutico favorável, capaz de levar a danos irreversíveis nas células malignas, promovendo a morte destas células e preservando as células saudáveis (BRASIL, 2008).

Nos últimos anos, avanços nas terapias de pacientes com câncer resultaram em maior chance de cura ou controle da doença, proporcionando melhorias tanto na qualidade quanto na sobrevida desses doentes. Em contrapartida, os tratamentos mais agressivos como quimioterapia e cirurgia oncológica implicam diretamente na maior utilização de leitos de UTI (HERCOS *et al*., 2014).

3.2. Perfil epidemiológico do câncer no Brasil

Segundo estimativas do INCA, para o triênio de 2020-2022 ocorrerão 450 mil novos casos de câncer, excetuando-se o câncer de pele não melanoma (INCA, 2019b).

O câncer de pele não melanoma será o mais incidente, seguido pelos cânceres de mama, próstata, cólon e reto, pulmão e estômago, em ambos os sexos. Ao avaliamos os tipos de câncer mais frequentes estratificados pelo sexo, verificamos que, em homens, serão o de próstata, cólon e reto, pulmão, estômago e cavidade oral enquanto que, nas mulheres, serão

mais frequentes o câncer de mama, cólon e reto, colo do útero, pulmão e tireoide conforme ilustrado na **Figura 1** (INCA, 2019b).

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	27.890	26,0%			Mama feminina	36.470	32,5%
Cólon e reto	12.480	11,6%			Cólon e reto	11.780	10,5%
Traqueia, brônquio e pulmão	7.900	7,4%			Glândula tireoide	7.740	6,9%
Estômago	6.100	5,7%			Traqueia, brônquio e pulmão	5.440	4,8%
Cavidade oral	5.930	5,5%			Colo do útero	5.400	4,8%
Bexiga	4.600	4,3%			Corpo do útero	3.360	3,0%
Esôfago	4.150	3,9%			Estômago	3.290	2,9%
Linfoma não Hodgkin	3.560	3,3%			Ovário	3.150	2,8%
Laringe	3.150	2,9%			Linfoma não Hodgkin	2.840	2,5%
Pele melanoma	2.530	2,4%			Pele melanoma	2.300	2,0%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes na Região Sudeste do Brasil estimados para 2020 por sexo, exceto câncer de pele não melanoma.

Fonte: INCA, 2019b.

A distribuição da incidência por região geográfica demonstra que a Região Sudeste concentra mais de 60% da incidência, seguidas pelas regiões Nordeste e Sul (INCA, 2019b).

Em relação à mortalidade por câncer no Brasil, podemos perceber na **Figura 2**, que para homens, no ano de 2006, o câncer que apresentou maior mortalidade foi de pulmão seguido de próstata, estômago, esôfago e colorretal. Pode-se observar ainda, que entre 1980 e 2006, houve um aumento de óbitos por câncer de pulmão, próstata e colorretal. Por outro lado, as taxas de mortalidade por câncer de estômago diminuíram e a mortalidade por câncer de esôfago ficaram estáveis (SCHMIDT *et al*., 2011).

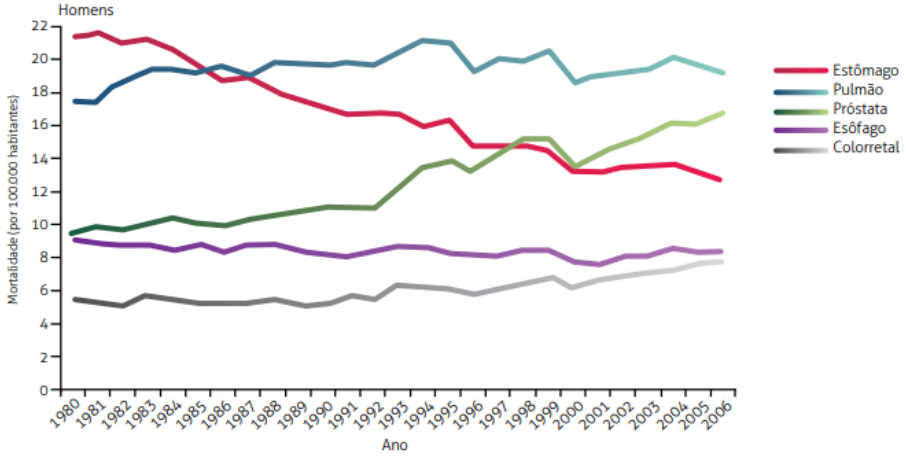


Figura 2 – Mortalidade para os principais tipos de câncer em homens, entre os anos de 1980 e 2006

Fonte: SCHMIDT et al., 2011

Já entre as mulheres, a maior mortalidade analisando-se o ano de 2006, foi por câncer de mama, seguido de pulmão, colo do útero, colorretal e estômago (**Figura 3**). As taxas de mortalidade por câncer de mama, pulmão e colorretal aumentaram neste mesmo período, enquanto as de câncer de colo do útero e de estômago diminuíram (SCHMIDT *et al*., 2011).

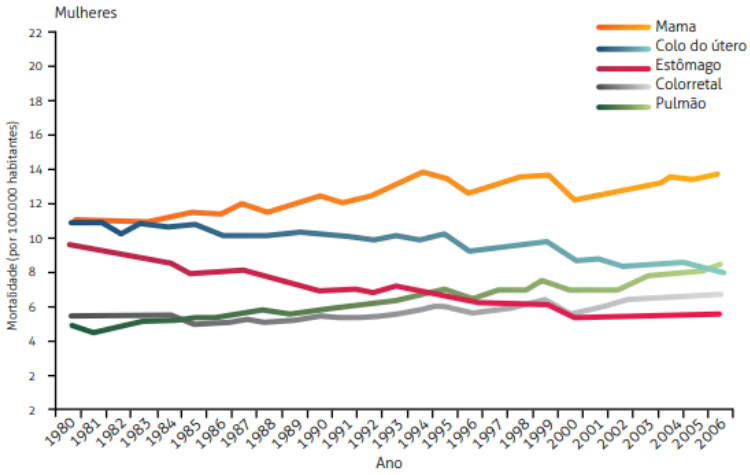


Figura 3 – Mortalidade para os principais tipos de câncer em mulheres, entre os anos de 1980 e 2006

Fonte: SCHMIDT et al., 2011

Dados mais recentes do Atlas de Mortalidade por Câncer, demonstram que o padrão de mortalidade apresentado anteriormente se modificou nos últimos anos, tanto para o sexo feminino quanto para o sexo masculino. Analisando-se o ano de 2018 podemos perceber que o câncer colorretal passou a ser o terceiro com maior mortalidade em homens, correspondendo a 8,2% dos óbitos e os cânceres de estômago e esôfago passaram a ser o quarto e quinto com maior mortalidade, respectivamente. Em relação às mulheres, pode-se notar que o câncer de estômago não figura mais entre os cinco com maior mortalidade e que o câncer de mama permanece com o maior número de óbitos seguido de pulmões e brônquios, colorretal, colo do útero e pâncreas (INCA, 2020) **(Tabelas 1 e 2)**.

Tabela 1 - Taxas de mortalidade das cinco localizações primárias mais frequentes em 2018, ajustadas por idade, pela população mundial, por 100.000 homens, Brasil.

Localização Primária	Óbitos	%
Traqueia, brônquios e pulmões	16.371	13,9
Próstata	15.576	13,3
Cólon e Reto	9.608	8,2
Estômago	9.387	8,0
Esôfago	6.756	5,8

Fonte: INCA, 2020.

Tabela 2 - Taxas de mortalidade das cinco localizações primárias mais frequentes em 2018, ajustadas por idade, pela população mundial, por 100.000 mulheres, Brasil.

Localização Primária	Óbitos	%
Mama	17.572	16,4
Traqueia, brônquios e pulmões	12.346	11,5
Cólon e Reto	9.995	9,3
Colo do útero	6.526	6,1
Pâncreas	5.601	5,2

Fonte: INCA, 2020.

3.2. O paciente oncológico crítico

O paciente crítico/grave é definido como aquele que se encontra em risco iminente de perder a vida ou função de órgão/sistema do copo humano bem como aquele em frágil condição clínica decorrente de trauma ou outras condições relacionadas a processos que requeiram cuidado imediato clínico, cirúrgico, gineco-obstétrico ou em saúde mental (BRASIL, 2011).

Indivíduos com doenças malignas têm sido cada vez mais admitidos em UTIs (AZOULAY; AFESSA, 2006), ocupando, aproximadamente, 18% dos leitos no Brasil (SOARES *et al*., 2016).

Os principais motivos da internação de pacientes com câncer na UTI são: hipotensão (choque) e insuficiência respiratória aguda, de natureza não infecciosa. Estes são seguidos por sepse, lesão renal aguda, sangramento, emergências oncológicas e cuidados pós-operatórios após ressecção tumoral complexa ou de grande porte. O câncer de pulmão é o tipo de tumor sólido mais comum em adultos encontrados em UTI, enquanto leucemia e linfoma são os tipos de câncer hematológicos mais prevalentes (KOSTAKOU *et al*., 2014). Os diagnósticos mais frequentes na admissão na UTI de pacientes oncológicos estão resumidos na **Tabela 3**.

Tabela 3 – Diagnósticos mais prevalentes em pacientes oncológicos admitidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI)

	Indicações comuns	Indicações raras
Relacionados à malignidade tumoral	Embolismo pulmonar Hipercalcemia Síndrome da Lise Tumoral Síndrome da Veia Cava Superior Insuficiência/Crise Adrenal	Compressão medular Hiperuricemia com oligúria Síndrome de Lambert-Eaton Hiponatremia Convulsões Síndrome da encefalopatia reversível posterior Obstrução das vias aéreas superiores Tamponamento pericárdico maligno Síndrome de hiperviscosidade Síndrome hiperleucocítica Trombocitopenia/Hemorragia
Relacionadas à terapia tumoral	Neutropenia febril Anafilaxia Síndrome de liberação de citocinas Arritimias Tromboembolismo pulmonar Síndrome da Lise Tumoral Insuficiência cardíaca congestiva	Insuficiência de órgãos induzida por drogas Trombocitopenia / hemorragia Microangiopatia trombótica
Não infecciosas	Lesão pulmonar associada à transfusão Pneumonia Sobrecarga circulatória associada à transfusão	Hemorragia alveolar Síndrome do enxerto
Infecciosas	Neutropenia febril Pneumonia Sepse	

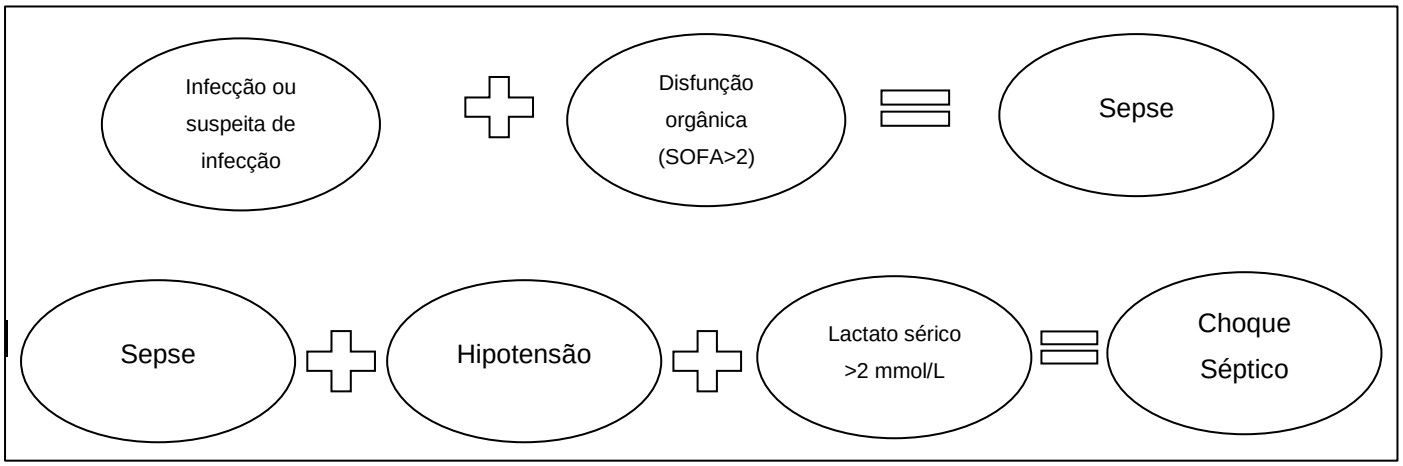
Fonte: Adaptado de EWELINA *et al*. (2017).

Destaca-se ainda que, em pacientes com câncer, a morte por falência de múltiplos órgãos relacionados à sepse é mais frequente que a morte pelo próprio câncer (BIRD *et al*., 2012; HAWARI *et al*., 2016; ALLAREDY *et al*., 2015).

A sepse é uma das principais e mais letais emergências médicas, com taxa de mortalidade atingindo 25% dos pacientes (JAIMES *et al*., 2003). Em 1991, a sepse era classificada como presença de Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) mais infecção (BONE *et al*., 1992). Após 10 anos, a definição permaneceu inalterada devido à falta de evidência de apoio à mudança (LEVY *et al*., 2003). Contudo, a necessidade de reexaminar as definições pré-existentes cresceu com os avanços na pesquisa sobre sepse e em 2016 foi lançado o Terceiro Consenso Internacional de Definição para Sepse e Choque Séptico (*Sepsis-3*) onde foi referido que os critérios para diagnóstico de sepse através da SIRS não deveriam mais ser utilizados, pois estes critérios estão presentes em muitos pacientes hospitalizados, incluindo aqueles que nunca desenvolverão e nunca irão apresentar resultados adversos. A partir deste momento a sepse passa a ser considerada como a presença de disfunção orgânica, definida por *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) maior ou igual a dois pontos, mais infecção ou suspeita de infecção (**Figura 4**) (SINGER *et al*., 2016).

A pontuação SOFA foi desenvolvida por um grupo internacional de especialistas para descrever o curso da disfunção de múltiplos órgãos usando um número limitado de variáveis aferidas rotineiramente na UTI. A função de seis sistemas orgânicos é pontuada de zero (sem disfunção orgânica) a 4 (disfunção orgânica grave), e as pontuações de órgãos individuais são então somadas a pontuação total entre zero e vinte e quatro pontos (VICENT, 1996) (**Anexo 1**).

O choque séptico é um subconjunto da sepse no qual anormalidades metabólicas e/ou celulares são profundas o suficiente para aumentar substancialmente a mortalidade hospitalar em 40% ou mais. Pacientes com choque séptico podem ser identificados por meio do diagnóstico de sepse com hipotensão persistente exigindo a utilização de medicamentos vasopressores para manter a média da pressão arterial em 65 mmHg e com nível sérico de lactato > 2 mmol/L (18 mg/dL) apesar da reanimação volêmica adequada (**Figura 4**) (SINGER *et al*., 2016).



SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*

Figura 4 – Definições de sepse e choque séptico

Fonte: adaptado de SINGER et al., 2016

Nas últimas décadas, a admissão de pacientes oncológicos em UTIs tem sido um assunto extremamente controverso, envolvendo preocupações com o uso inadequado de recursos limitados (KOSTAKOU *et al*., 2014; SCHAPIRA *et al*., 1993). A admissão de pacientes com câncer na UTI foi considerada desaconselhável, com base em estudos publicados na década de 1990 que relataram um prognóstico ruim para este público. Novos dados sugerem que estes doentes se beneficiam da mesma forma que pacientes sem câncer do tratamento intensivo (EWELINA *et al*., 2017).

Quando comparado com a população sem câncer, pacientes com câncer diagnosticados com sepse ou choque séptico estão mais susceptíveis a serem hospitalizados e terem piores desfechos clínicos, como maior mortalidade, maior tempo de internação hospitalar e menor sobrevida (HENSLEY *et al*., 2019; DAGHER *et al*., 2017). O maior risco de sepse em pacientes com câncer está relacionado ao estado de imunossupressão, devido à própria doença oncológica e aos efeitos da quimioterapia (WILLIAMS *et al*., 2004).

Dados recentes na literatura demonstram a amplitude deste problema de saúde pública. Angus *et al*. (2001) relataram um aumento de 30% na mortalidade em pacientes com câncer e sepse quando comparados à mortalidade de pacientes sem câncer. Dagher *et al*. (2017) e Williams *et al*. (2004) observaram que a mortalidade hospitalar geral para pacientes com câncer e sepse foi superior em 29% e 52%, respectivamente, quando comparados a pacientes sem câncer e com diagnóstico de sepse. Corroborando com estes achados, um estudo recente de coorte que incluiu 496 pacientes com diagnóstico de choque séptico (sendo 252 pacientes com câncer e 244 pacientes sem câncer) inferiu que houve maior mortalidade

de pacientes com câncer no período de 180 dias quando comparados aos pacientes sem câncer (CAMOU *et al*., 2019).

Os diversos tipos de câncer também são muito heterogêneos com grande variação no grau de imunossupressão e sobrevida a longo prazo (WILLIAMS *et al*., 2004). Um estudo demonstrou que pacientes com câncer hematológico apresentam 15 vezes mais risco de apresentarem sepse quando comparados a pacientes que apresentam tumores sólidos (WILLIAMS *et al*., 2004). De forma similar, Taccone (2009) realizou um estudo com 404 pacientes com tumores sólidos e 69 com câncer hematológico e demonstrou que os desfechos clínicos de pacientes com tumores sólidos são similares com o de outros pacientes na UTI sem o diagnóstico de câncer, porém pacientes com câncer hematológico, quando são admitidos na UTI, apresentam piores desfechos clínicos.

3.3. Índices inflamatórios como prognóstico em pacientes críticos com câncer

Atualmente, já é amplamente reconhecido que os resultados de pacientes com câncer não são determinados somente pela característica do tumor e que os fatores relacionados ao paciente são fundamentais para o resultado. A inflamação associada ao câncer é um desses fatores que apresenta impacto na sobrevida e progressão da doença em diversos tipos de neoplasias (HANAHAN; WEINBERG, 2000). A relação da inflamação com desfechos negativos em pacientes com câncer não está totalmente clara, porém já é sabido que a resposta inflamatória sistêmica está associada a nutrição, funcionalidade e declínio do sistema imunológico (GUTHRIE *et al*., 2013). Dessa forma, nos últimos anos, muitos estudos têm investigado os índices inflamatórios e o seu potencial uso na estratificação de pacientes oncológicos.

Adicionalmente, quando estes pacientes se tornam críticos, a inflamação sistêmica é parte integrante do processo de doença crítica e é comumente associado a sepse. Cabe ressaltar que é difícil encontrar um biomarcador prognóstico adequado em doenças críticas com bom valor preditivo devido ao conjunto amplo e complexo de mediadores relacionados ao sistema imunológico (DJORDJEVIC *et al.*, 2018). Vários biomarcadores, incluindo PCR elevada, hipoalbuminemia, níveis aumentados de algumas citocinas e de leucócitos e seus subtipos são frequentemente utilizados na prática clínica da UTI para avaliar processos inflamatórios e também são utilizados para fins de pesquisa (ROXBURGH; MCMILLAN, 2010; VIGANO *et al*., 2000). Diversos destes parâmetros foram convertidos em razões ou pontuações prognósticas como o EPGm, RNL, RPL e RML.

O EPGm é um sistema de pontuação validado com base na combinação da PCR e albumina e fornece informações prognósticas objetivas e confiáveis para pacientes com câncer (MCMILLAN, 2013). Em pós-operatório de cirurgia oncológica, um estudo demonstrou que o EPGm foi preditor de internação prolongada na UTI (PETRELLA *et al*., 2016). Porém, até o momento, não existem estudos avaliando de forma específica o papel prognóstico do EPGm em pacientes oncológicos críticos não cirúrgicos.

Também já é bem descrito na literatura científica que a resposta a inflamação sistêmica está associada a alterações na circulação sanguínea de células brancas, especificadamente neutrofilia com linfocitopenia relativa (GABAY; KUSHNER, 1999; ZAHOREC, 2001). Além disso, exames hematológicos são realizados rotineiramente em pacientes com câncer em diversos cenários clínicos e representam um parâmetro objetivo mensurável capaz de expressar a gravidade da resposta inflamatória sistêmica nestes pacientes (WALSH *et al*., 2005).

Os neutrófilos são os principais tipos de células do sistema imune inato, bem como a primeira linha celular de defesa contra infecções. Já os linfócitos estão envolvidos na resposta imune adaptativa. A resposta imune a vários insultos normalmente apresenta como característica: aumento da contagem de neutrófilos e diminuição da contagem de linfócitos e desta forma a RNL se torna útil (DJORDJEVIC *et al*., 2018). A RNL medida na admissão da UTI mostrou-se associada à mortalidade de curto e longo prazo em pacientes críticos, especialmente naqueles com diagnóstico de sepse (SALCICCIOLI *et al*., 2015). A RNL também pode prever bacteremia melhor que outros marcadores de infecção (DE JAGER *et al*., 2010) e já é descrito que uma RNL maior que 7 é um marcador independente de mortalidade em pacientes com bacteremia (TERRADAS *et al*., 2012). Um estudo que avaliou 33 pacientes internados em UTI, intubados e com diagnóstico de pneumonia demonstrou que, quando comparados RNL, RPL, EPGm e IPN, o RNL foi superior aos demais na previsão de mortalidade (SHIMOYAMA *et al*., 2018). Quando avaliados pacientes com choque séptico, a RNL também se mostrou preditiva de mortalidade e, quando seu valor foi maior do que 15 durante três dias após o início de antibioticoterapia, o risco de mortalidade foi alto (SARI *et al*., 2019).

As plaquetas fazem parte da resposta inflamatória e a trombocitose é comum em pacientes com tumores sólidos (WAGNER, 2005; STONE *et al*., 2012). As plaquetas são conhecidas por interagir diretamente com células tumorais e conter fatores que contribuem para o crescimento, invasão e angiogênese do tumor (JAIN *et al*., 2010). A relação entre trombocitose e menor tempo de sobrevida foi estabelecida em diversos tipos tumorais,

incluindo mama, pulmão, cólon, estômago e câncer de ovário (BUERGY *et al*., 2012). Com o reconhecimento que a baixa contagem de linfócitos também pode estar associada a sobrevida, a RPL tem sido um marcador prognóstico (VIGANO *et al*., 2000). Estudo realizado com 58.000 pacientes com diversos diagnósticos clínicos que foram admitidos em uma UTI inferiu que, em pacientes com sepse, a RPL maior que 200 está associada com pior sobrevida (SHEN *et al*., 2019). Corroborando com estes achados, Liu *et al*. (2016) ao avaliarem 32.535 pacientes sem o diagnóstico de câncer que internaram em uma UTI devido a cetoacidose diabética, encontraram que RPL maior que 267,37 é preditor independente de mortalidade em 90 dias. Contudo, a RPL ainda não foi testada na amostra de pacientes oncológicos críticos.

Os monócitos são um componente essencial do sistema imune inato que atua como um elo para a resposta imune adaptativa via apresentação de antígenos aos linfócitos (DJORDJEVIC *et al*., 2018). Dessa forma, a RML parece ser útil como preditor de sobrevida em pacientes com várias doenças malignas (XIANG *et al*., 2017). Em um estudo envolvendo pacientes com câncer de endométrio não-críticos, os autores observaram que a RML prediz sobrevida e agressividade tumoral (EO *et al*., 2016). Em pacientes em UTI, somente um estudo foi encontrado envolvendo a RML como preditor de mortalidade (DJORDJEVIC *et al*., 2018).

4. JUSTIFICATIVA

A incidência de câncer tem aumentado em todo o mundo. Consequentemente, estes pacientes têm necessitado de internação em UTI's e precisam de um olhar diferenciado de toda a equipe multiprofissional, devido às repercussões metabólicas provocadas pelo tratamento oncológico ou pelo próprio câncer.

A relação entre inflamação e câncer é bem descrita na literatura. Dentre as principais citocinas inflamatórias relacionadas aos tumores, podemos citar o fator de necrose tumoral (TNF-α), as interleucinas (principalmente IL-1, IL-6, IL-12) e o interferon (IFN). Essas citocinas influenciam em acelerar o crescimento tumoral e facilitar a formação de metástases.

Quando pacientes oncológicos se tornam críticos, acrescenta-se a inflamação relacionada à doença crítica. A inflamação nesta condição está relacionada ao intercâmbio de citocinas, eicosanoides, hormônios e fluxo neurológico que tem por objetivo aumentar a distribuição e consumo de oxigênio nos diferentes tecidos, condição necessária para manutenção da vida.

Nesse sentido, estudos recentes têm evidenciado o papel de índices inflamatórios, como RNL, RPL, RML e EPGm, no desfecho clínico de pacientes oncológicos e de pacientes críticos. Porém, de forma específica em pacientes oncológicos críticos há escassez de estudos na literatura científica.

Dessa forma, este estudo é de grande importância por ser pioneiro em relacionar índices inflamatórios com sobrevida de pacientes oncológicos críticos internados em uma UTI de referência em oncologia.

Além disso, os resultados dessa pesquisa podem ser benéficos ao possibilitar a identificação precoce do prognóstico dos pacientes no momento da internação na UTI e, consequentemente, proporcionar cuidado específico a estes pacientes, favorecendo a diminuição do tempo de VM, hospitalização e mortalidade.

5- CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1. Delineamento e local do estudo

Trata-se de um estudo de coorte, prospectivo, observacional, que ocorreu entre março de 2019 e fevereiro de 2020, com pacientes oncológicos admitidos na UTI de um hospital de referência em oncologia (Rio de Janeiro, Brasil) devido a complicações do câncer. Os pacientes foram acompanhados por 28 dias após internação na UTI. O desenvolvimento e análise foram realizados de acordo com as recomendações STROBE (VON ELM *et al*., 2008).

5.2. Dados clínicos e sociodemográficos

As informações sociodemográficas (idade e gênero) e os dados clínicos (localização do tumor, *performance status* e estadiamento tumoral) foram obtidas dos prontuários médicos utilizando formulário padronizado (**Apêndice 2)**. O estadiamento tumoral foi definido de acordo com Sobin & Wittekind (2002).

Foram classificados como pacientes com câncer ativo àqueles que estão em quimioterapia, radioterapia, imunoterapia ou cirurgia curativa ou paliativa (RODRIGUES *et al*., 2016). Pacientes com câncer inativo foram aqueles que tiveram um exame histopatológico negativo para câncer e/ou aqueles que no passado foram diagnosticados com câncer, mas estão atualmente livres de doença após serem submetidos ao tratamento

(BROWN et al., 2001). Sepse foi definida como infecção ou suspeita de infecção e ≥ 2 pontos *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Pacientes com choque séptico foram identificados com quadro clínico de sepse e hipotensão persistente com necessidade de vasopressores para manter a média de pressão arterial ≥65 mmHg e apresentando níveis de lactato sérico >2 mmol/L (18 mg/dL) mesmo com ressuscitação volêmica adequada (SINGER *et al*., 2016).

5.3. Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de tumores sólidos, de ambos os sexos, com 20 anos ou mais no momento da internação na UTI e que foram diagnosticados com sepse ou choque séptico.

5.4. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram: pacientes transferidos de outras instituições; pacientes diagnosticados com câncer hepático; pacientes com câncer hematológico; pacientes em pós-operatório imediato; aqueles que não foram diagnosticados com sepse ou choque séptico; aqueles que foram readmitidos na UTI; e aqueles em que o paciente ou seus representantes legais se recusaram a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou que não foram encontrados.

5.5. Exames laboratoriais

Linfócitos (células/µl), neutrófilos (células/µl), monócitos (células/µl) e plaquetas (mil/µl) foram coletadas do prontuário médico em até 24 horas da admissão. O RNL, RML, RNM e RPL foram calculadas pela razão dos níveis séricos de neutrófilos, monócitos, linfócitos e contagem de plaquetas, respectivamente. Adicionalmente, os valores de PCR (mg/dL) e albumina (g/dL) foram coletados. Hipoalbuminemia foi considerada quando as concentrações séricas de albumina foram <3,5 g/dL (MCMILLAN, 2008).

O EPGm foi calculado pela concentração sérica de albumina e PCR. Os pacientes foram classificados como: EPG 0 (PCR ≤ 10,0 mg/dL e albumina ≥ 3,5 g/dL); EPG 1 (PCR >10 mg/dL ou albumina <3,5 g/dL) e EPG 2 (PCR>10,0 mg/dLe albumina<3,5 g/dL) (MCMILLAN, 2013).

5.6. Sobrevida

Informação da ocorrência de óbito foi obtida de acordo com os prontuários médicos. O tempo de sobrevida foi calculado a partir da data de permanência na UTI até o óbito ou final do acompanhamento (28 dias).

5.7. Análises estatísticas

O teste *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para avaliação da simetria da distribuição dos dados. As variáveis contínuas foram expressas através de mediana e intervalo interquartil (IQR) e foram comparadas utilizando o teste *Mann-Whitney U*; as variáveis categóricas foram expressas em porcentagem (%) e foram comparadas utilizando o teste qui-quadrado (X^2). As variáveis com significância estatística ($p<0,20$) foram incluídas na análise de correlação.

Correlação de *Spearman* foi usada para relacionar a ocorrência de óbito e os resultados clínicos. O grau de correlação foi classificado como fraco quando $0<r<0,4$; moderado quando $0,4<r<0,7$; e forte quando $0,7<r<1,0$ (SIQUEIRA; TIBÚRCIO, 2011).

O teste de Log-Rank foi desenvolvido para verificar a diferença na probabilidade de sobrevida para os distintos tercis, de acordo com as variáveis selecionadas. A curva de sobrevida de Kaplan-Meier foi construída para avaliar a influência das variáveis com p-valor <0,200 no teste de log-rank. Para isso, foram utilizados como pontos de corte de EPGm os escores 1 e 2.

A regressão de Cox foi utilizada para calcular o poder preditivo dessas mesmas variáveis em pacientes oncológicos críticos. A regressão múltipla foi controlada para diagnóstico e estágio da doença.

Em todas as análises, os dados coletados foram analisados utilizando o *software* SPSS (IBM Corp., para Windows, Versão 22.0, Armonk, NY) e uma significância estatística <0,05 foi adotada.

5.8. Garantias éticas aos participantes da pesquisa

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA (CAAE: 85888318.1.0000.5274; n° 2.623.260, emenda n° 3.210.109) (**Anexo 3 e 4**) e os pacientes ou seus representantes legais assinaram o TCLE (**Apêndice 1**).

6. MANUSCRITO

Manuscrito: "**VALOR PREDITIVO DE ÍNDICES INFLAMATÓRIOS: UM ESTUDO PROSPECTIVO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS CRÍTICOS".**

Resumo

Objetivo: Avaliar a associação de índices inflamatórios e sobrevida em pacientes oncológicos críticos.

Métodos: Trata-se de um estudo de coorte, prospectivo, observacional, em que os pacientes foram acompanhados por 28 dias após sua admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital de referência em oncologia. Foram calculadas a Razão Neutrófilo/Linfócito (RNL), Razão Monócito/Linfócito (RML), Razão Plaqueta/Linfócito (RPL) e Escore Prognóstico de Glasgow modificado (EPGm) em até 24 horas da internação na UTI. Em relação às análises estatísticas, foram utilizados a correlação de *Spearman*, curva de sobrevida de Kaplan-Meier e regressão de Cox para associar as variáveis selecionadas com a sobrevida. Foi adotada uma significância estatística <0,05.

Resultados: Cem pacientes foram selecionados, dentre os quais, 78% possuíam câncer ativo e, destes vinte e sete pacientes foram a óbito. A localização tumoral (câncer urológico) e o EPGm apresentaram correlação com o óbito nestes pacientes. Pacientes com EPGm 1 e 2 tiveram menor probabilidade de sobrevida, apresentando 4,10 vezes (95% IC 1,36-12,33; p=0,012) mais chance de ir a óbito. A RNL, RPL e RML não foram preditores de pior sobrevida pacientes com câncer ativo (p=0,987; p=0,614 e p=0,207, respectivamente).

Conclusão: EPGm é preditor de sobrevida superior ao RNL, RPL e RML em pacientes críticos diagnosticados com tumores sólidos. Além disso, pacientes críticos diagnosticados com câncer urológico apresentaram menor sobrevida do que as outras localizações tumorais. Novos estudos são necessários para estabelecer o ponto de corte preciso do EPGm em relação a mortalidade e avaliar sua aplicabilidade na prática clínica.

Palavras-chave: índices inflamatórios; cuidados críticos; neoplasias

Introdução

A internação de pacientes com câncer em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) é um evento bastante recente. Até 1980, o diagnóstico da doença representava contraindicação para admissão na UTI e, somente em 1990, com a publicação de novas pesquisas sobre o assunto, houve a mudança deste cenário [1]. Em razão dos efeitos colaterais de tratamentos utilizados ou complicações do próprio câncer, esse grupo tem sido cada vez mais admitido em UTIs [2], em torno do qual estima-se que um em cada dez pacientes irão necessitar de cuidados intensivos [3].

Porém, como os recursos do sistema de saúde são limitados, para qualquer paciente ser admitido na UTI se faz necessária uma avaliação prognóstica ou de gravidade [4-6]. A utilização de medidas/marcadores prognósticos assume papel norteador do tratamento, pois evita a realização de terapias fúteis e desproporcionais no avanço do câncer. No Brasil, o escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) é o recomendado para avaliação da admissão de pacientes na UTI, conforme estabelecido pela Portaria nº 3.432 de 12 de agosto de 1998 [7-10].

No contexto oncológico, outros métodos prognósticos têm sido estudados e amplamente validados como o Escore Prognóstico de Glasgow modificado (EPGm), a Razão Neutrófilo/Linfócito (RNL), a Razão Plaqueta/Linfócito (RPL) e Razão Monócito/Linfócito (RML) em diferentes fases da doença [11-15]

Até o momento, nenhum estudo avaliou a utilidade clínica destes parâmetros em pacientes oncológicos críticos. O conhecimento quanto ao prognóstico de pacientes oncológicos críticos deve ser ampliado, pois existem aspectos conflitantes sobre a indicação apropriada da terapia intensiva e gestão eficiente de recursos. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar o poder prognóstico de diferentes índices inflamatórios em pacientes oncológicos críticos, com destaque ao EPGm.

Métodos

Delineamento do estudo e população

Trata-se de um estudo de coorte, prospectivo, observacional, que ocorreu entre março de 2019 e fevereiro de 2020, envolvendo pacientes oncológicos admitidos na UTI de um hospital de referência em oncologia (Rio de Janeiro, Brasil) devido a complicações do câncer. Os pacientes foram acompanhados por 28 dias após internação na UTI.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de tumores sólidos, de ambos os sexos, de idade ≥20 anos no momento da internação na UTI e que foram diagnosticados com sepse ou choque séptico. Os critérios de exclusão foram: pacientes transferidos de outras instituições; possuir câncer hepático ou hematológico; estar em pós-operatório imediato; sem diagnostico de sepse ou choque séptico; readmitidos na UTI; ou os que se recusaram a assinar (o paciente ou seus representantes legais) o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

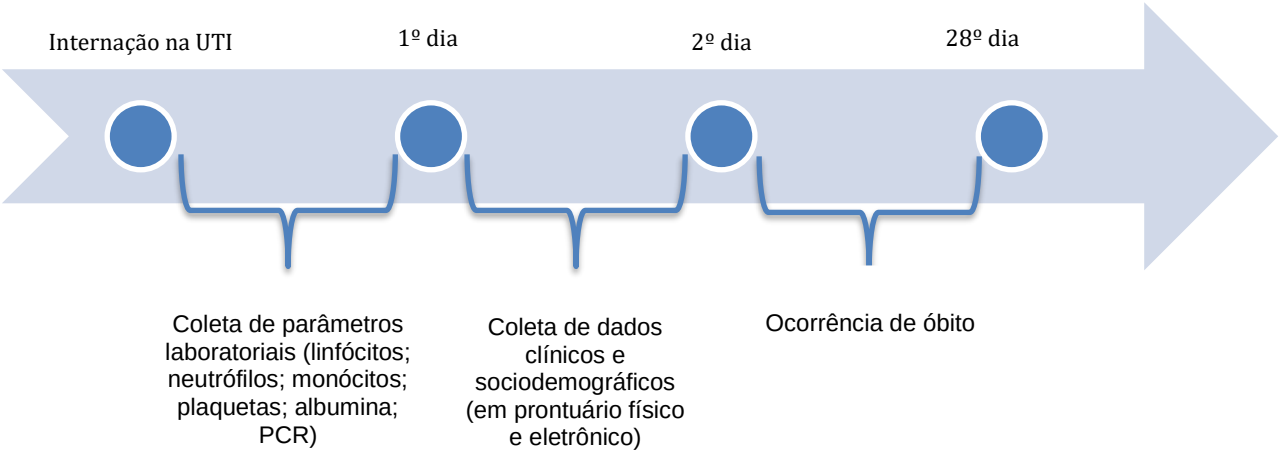
Os pacientes foram alocados em dois grupos: com câncer ativo vs. câncer inativo. Foram classificados como pacientes com câncer ativo aqueles em vigência de quimioterapia, radioterapia, imunoterapia ou cirurgia curativa ou paliativa [16]. Pacientes com câncer inativo foram aqueles que tiveram um exame histopatológico

negativo para câncer e/ou aqueles que foram anteriormente diagnosticados com câncer, mas no momento estavam livres de doença após serem submetidos ao tratamento modificador da doença [17].

Sepse foi definida como infecção ou suspeita de infecção e ≥2 pontos no *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Pacientes com choque séptico foram identificados com quadro clínico de sepse e hipotensão persistente com necessidade de administração de vasopressores para manutenção da média de pressão arterial ≥65 mmHg e apresentando níveis de lactato sérico >2 mmol/L (18 mg/dL), mesmo com ressuscitação volêmica adequada [18].

Coleta de dados

O fluxo da coleta de dados está esquematizado na **Figura 1**.



UTI – Unidade de Terapia Intensiva; PCR – Proteína C-Reativa.

Figura 1. Fluxo de coleta de dados.

Exames laboratoriais

Concentrações séricas de linfócitos (células/µl), neutrófilos (células/µl), monócitos (células/µl) e contagem de plaquetas (mil/µl) foram coletadas do prontuário, em até 24 horas da admissão na UTI. As RNL, RML e RPL foram calculadas.

Valores de concentrações séricas de PCR (mg/L) e de albumina (g/dL) foram coletados. Hipoalbuminemia foi considerada quando as concentrações séricas de albumina foram <3,5 g/dL [21]. O EPGm foi classificado considerando as concentrações séricas desses dois marcadores em: 0 (PCR ≤10,0mg/L e albumina ≥3,5g/dL); 1 (PCR >10mg/L ou albumina <3,5g/dL); e 2 (PCR >10,0mg/L e albumina <3,5g/dL) [20].

Co-variáveis

As informações sociodemográficas (idade e gênero) e os dados clínicos (localização do tumor, *performance status* e estadiamento tumoral) foram obtidas dos prontuários utilizando um formulário padronizado.

Sobrevida

Os pacientes foram acompanhados por até 28 dias desde a internação na UTI e as informações sobre a ocorrência de óbito por qualquer causa foram obtidas em prontuários. O tempo de sobrevida foi calculado a partir da data da admissão na UTI até a data de ocorrência do óbito ou final do acompanhamento em 28 dias.

Análises estatísticas

O teste *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para avaliação da simetria da distribuição dos dados. As variáveis contínuas de distribuição não normal foram expressas através de mediana e intervalo interquartil (IQR) e foram comparadas utilizando o teste *Mann-Whitney U*; as variáveis categóricas foram expressas em porcentagem (%) e foram comparadas utilizando o teste qui-quadrado (X^2). As variáveis com significância estatística ($p<0,20$) foram selecionadas para análise de correlação.

A correlação de *Spearman* foi usada para relacionar a ocorrência de óbito e os resultados clínicos. O grau de correlação foi classificado como fraco quando $0<r<0,4$; moderado quando $0,4<r<0,7$; e forte quando $0,7<r<1,0$ [21].

O teste de log-rank foi desenvolvido para verificar a diferença na probabilidade de sobrevida para os grupos de classificação, de acordo com as variáveis selecionadas. A curva de Kaplan-Meier foi construída para avaliar probabilidade de sobrevida de acordo com as variáveis com p-valor <0,200 no teste de log-rank.

Adicionalmente, foi utilizado o modelo de regressão múltipla, por meio do risco proporcional de Cox fornecendo *hazard ratio* (HR), com intervalo de confiança (IC) de 95%, para avaliar a capacidade preditiva em 28 dias do EPGm em pacientes oncológicos críticos. A regressão múltipla foi controlada para diagnóstico de câncer e estágio da doença.

As análises foram realizadas utilizando o *software* SPSS (IBM Corp., para Windows, Versão 22.0, Armonk, NY), sendo considerado estatisticamente significativo p-valor <0,05.

Resultados

Cem pacientes foram selecionados, dentre os quais, 78 (78,0%) possuíam câncer ativo (**Figura 2)**. A mediana de idade foi de 64 anos (IQR 56-71), com predominância de mulheres (51,0%). A maior parte foi admitido na UTI com o diagnóstico de sepse (62,0%) e baixa funcionalidade (95%,0). Naqueles com câncer ativo, a localização tumoral mais prevalente foi a do trato gastrointestinal (38,5%), seguida por cabeça e pescoço (26,9%); dentre os quais a maioria apresentava estágio avançado da doença (71,8%). Vinte e sete pacientes com câncer ativo (27,0%) e oito sem câncer (8,0%) foram a óbito durante o acompanhamento (**Tabela 1)**.

A maior proporção de pacientes com câncer ativo que foram a óbito durante o período de acompanhamento apresentava EPGm 1 e 2 (p=0,043). Resultados semelhantes não foram observados em pacientes com câncer inativo (p=0,235) (**Tabela 2**).

Em relação à RNL, RPL e RML também não observamos significância estatística tanto nos pacientes com câncer ativo (p=0,987; p=0,614 e p=0,207, respectivamente) quanto naqueles com câncer inativo (p=0,665; p= 0,315 e 0,402, respectivamente) (**Tabela 2**). Estes índices prognósticos foram divididos em tercis, sendo o terceiro tercil da RNL igual a 21; o da RPL igual a 409 e da RML 0,6.

A **Tabela 3** demonstra que a localização tumoral e o EPG apresentaram correlação com o óbito, classificadas como fraca (r= 0,250; p=0,027) e moderada (r=0,498; p=0,050), respectivamente em pacientes com câncer ativo. Não houve correlação significativa entre o EPGm e o óbito em pacientes com câncer inativo.

De acordo com a **Figura 3 e Tabela 4** e, pacientes com câncer ativo e EPGm 1 ou 2 tiveram menor probabilidade de sobrevida, com mediana de 28 (17-28) dias. Estes pacientes apresentam 4,10 vezes (95% CI 1,36-12,33; p=0,012) mais chance de ir a óbito quando comparado à pacientes do mesmo grupo com EPGm 0, ressaltando o poder preditivo desse biomarcador inflamatório (**Tabela 5**).

Além disso, quando comparamos os pacientes com câncer ativo de acordo com a localização tumoral, percebemos que somente os pacientes com câncer urológico apresentaram pior sobrevida, com 16,03 vezes (95% IC= 3,86-66,62; p<0,001) mais chances de ir à óbito quando comparado às outras localizações tumorais (**Tabela 5**).

Discussão

Este é um estudo pioneiro ao avaliar o poder preditivo de índices inflamatórios em pacientes oncológicos críticos de um hospital de referência em oncologia. Nosso principal resultado demostra que o EPGm classificado como 1 ou 2 é um biomarcador de pior sobrevida nesse grupo.

Para determinação do tratamento é importante ter a capacidade de prever um prognóstico ruim. Embora várias ferramentas tenham sido sugeridas para prever a mortalidade, há poucos fatores preditivos que são precisos, fáceis de usar e prontamente disponíveis [7].

O EPGm é calculado com base nos níveis séricos de PCR e albumina, refletindo desta forma, tanto o perfil inflamatório quanto o estado nutricional dos pacientes. A PCR é uma proteína de fase aguda e é produzida principalmente pelos hepatócitos em resposta à inflamação, dano tecidual e infecção. Níveis elevados de PCR foram relatados como fator prognóstico negativo em diversos tipos de câncer. A hipoalbuminemia é considerada um indicador de desnutrição e caquexia, refletindo a pior condição física dos pacientes [19,22].

Nossos dados demonstram que pacientes críticos com tumores sólidos e classificados como EPGm 1 e 2 apresentaram 4,10 vezes mais chances de ir à óbito (95% IC= 1,36-12,33; p=0,012) quando comparados a pacientes com EPG 0. Porém, quando analisamos os pacientes críticos com câncer inativo não encontramos diferenças significativas (95% IC= 0,04-3,54; p=0,567). Isso pode ser explicado por que as células cancerígenas ativam vias inflamatórias com o objetivo de contribuir com a proliferação das células, progressão tumoral e metástase [23].

De acordo com dados da literatura, há evidências crescentes que escores elevados de EPGm preveem pior sobrevida em pacientes com tumores sólidos, independentemente da localização tumoral [20]. Crozier et al. [24], ao analisarem pacientes com câncer de cólon que realizaram cirurgia oncológica e posteriormente procuravam a emergência por alguma complicação relacionada à cirurgia, demonstraram que o EPGm 1 e 2 foi

fator de risco independente para pior sobrevida nesses pacientes e, segundo regressão de cox multivariada apresentavam 2,22 vezes mais chance de ir à óbito (95% IC= 1,04-4,74; p=0,0391).

Adicionalmente, pacientes críticos também cursam com aumento da inflamação sistêmica [25]. Um estudo multicêntrico recente avaliando 336 pacientes com COVID-19 internados em uma UTI inferiram que o EPGm apresentou forte associação com risco de mortalidade, sendo que os pacientes com EPGm 2 tiveram 3,33 vezes mais chance de ir à óbito (95% IC= 1,45-7,66; p=0,006) quando comparado aos pacientes classificados com EPGm 0 e 1 [26]. Corroborando com estes achados, um estudo que avaliou pacientes com câncer de pulmão após pneumonectomia indicou que EPG 2 teve valor preditivo no maior tempo de permanência dos pacientes na UTI [27]. Porém, até o momento, nenhum estudo foi encontrado na literatura científica utilizando o EPGm em pacientes oncológicos críticos não-cirúrgicos.

Dois estudos compararam o valor prognóstico do EPGm com o de outros marcadores de resposta inflamatório sistêmica, como RNL e RPL e concluíram que o EPGm teve um melhor resultado em prever sobrevida do que estes outros parâmetros [28-29]. Em nossa amostra também encontramos que o EPGm tem valor prognóstico superior a RNL, RPL e RML em pacientes críticos com câncer ativo, porém em pacientes com câncer inativo não encontramos nenhum índice prognóstico com resultados significativos.

A RNL é um indicador de inflamação sistêmica com base em valores fornecidos pelo hemograma. Ela foi mostrada anteriormente para prever resultados em pacientes oncológicos [30] e em pacientes oncológicos cirúrgicos [31], porém há escassez de estudos na população de pacientes críticos não-cirúrgicos [32] e somente foi encontrado um estudo em pacientes oncológicos não-cirúrgicos internados em UTI [33].

O papel da RNL com preditor de mortalidade em pacientes com sepse é controverso. Guo et al. [34] e Pitre et al. [26] avaliaram a mortalidade em 28 dias de pacientes internados em uma UTI com pacientes positivos para COVID-19 e demonstraram que a RNL ≥ 8,48 e RNL ≥ 6,1, prevê maior mortalidade nessa população, respectivamente. Porém, Hwang et al.[35], ao analisarem pacientes com choque séptico, demonstraram que os pacientes com risco de morte precoce apresentavam baixo RNL enquanto a morte tardia estava relacionada a valores aumentados de RNL.

Em nosso estudo, o valor encontrado de RNL em pacientes críticos com câncer ativo e inativo foi de 21 (referente ao 3º tercil). Ham et al. [36], ao analisarem 1154 pacientes internados em uma UTI, encontraram que a incidência de mortalidade em 1 ano foi significativamente maior no 3º tercil (RNL= 24.28±22.48; p<0,001). Porém, isto não foi confirmado em nossa pesquisa.

Em geral, a contagem de neutrófilos no sangue aumenta com o progresso da doença inflamatória; no entanto, em certas condições como a caquexia, a contagem de neutrófilos não aumenta, resultando em um “falso negativo”. Já a contagem de linfócitos reflete o estado imunológico de um paciente e geralmente diminui conforme a doença inflamatória progride; no entanto, essa diminuição pode ser atrasada [37-38].

Em relação à RPL e RML, não encontramos diferenças significativas em relação a sobrevida de pacientes críticos com câncer ativo e câncer inativo. Os dados da literatura sobre RML e RPL são escassos. Embora ambos pareçam ser preditores de mortalidade, seu papel é mais pronunciado na inflamação sistêmica do que no choque séptico [39]. Djordjevic et al. [25], demosntraram que a RPL era maior (p <0,01) em não sobreviventes com sepse e / ou trauma internados em UTI cirúrgica. Porém, corroborando com nossos achados, Liberski et al. [39] ao analisarem 138 pacientes internados em UTI, com diagnóstico de sepse e choque séptico, demonstraram que a RPL e RML não foram preditoras de mortalidade (p=0,64 e p=0,62, respectivamente).

A explicação dos resultados encontrados é obscuro. Nossa população estudada é bem específica em comparação com as outras pesquisas na área. No entanto, essa desvantagem pode ser interpretada como a força de nossa pesquisa.

Em relação à localização tumoral, percebemos que pacientes com câncer urológico tiveram menor sobrevida e estes pacientes apresentaram 16,03 mais chance de ir à óbito quando comparado ás outras localizações tumorais. Os tipos de câncer mais frequentes nos homens foram o câncer de pulmão (14,5%), próstata (13,5%), cólon e reto (10,9%), estômago (7,2%) e fígado (6,3%). Nas mulheres, as maiores incidências foram câncer de mama (24,2%), cólon e reto (9,5%), pulmão (8,4%) e colo do útero (6,6%) [40]. No Brasil, ocorreram, em 2017, 15.391 óbitos de câncer de próstata, o equivalente ao risco de 15,25/100 mil homens [41], tendo menor mortalidade em homens somente para pulmão e brônquios. Nesta pesquisa percebemos o impacto desse tipo de câncer na sobrevida dos pacientes oncológicos e a importância das medidas de detecção precoce.

A principal limitação do nosso estudo é o tamanho da amostra e os diferentes sítios de localizações tumorais com diferentes graus de estadiamento. Para minimizar este fato delimitou-se como critério de inclusão o diagnóstico de sepse e choque séptico além de somente incluir pacientes com tumores sólidos.

Conclusão

O EPGm é preditor de sobrevida superior ao RNL, RPL e RML em pacientes críticos diagnosticados com tumores sólidos ativos. Porém, em pacientes críticos com câncer inativo, não foi encontrada diferença significativa em nenhum dos índices inflamatórios estudados, demonstrando o impacto da inflamação relacionada ao câncer somados à doença crítica.

Além disso, pacientes com câncer urológico, quando internam em UTI, apresentam menor sobrevida do que as outras localizações tumorais.

Estudos com uma amostra maior de pacientes oncológicos críticos são necessárias para estabelecer o ponto de corte preciso do EPGm em relação a mortalidade e avaliar sua aplicabilidade na prática clínica.

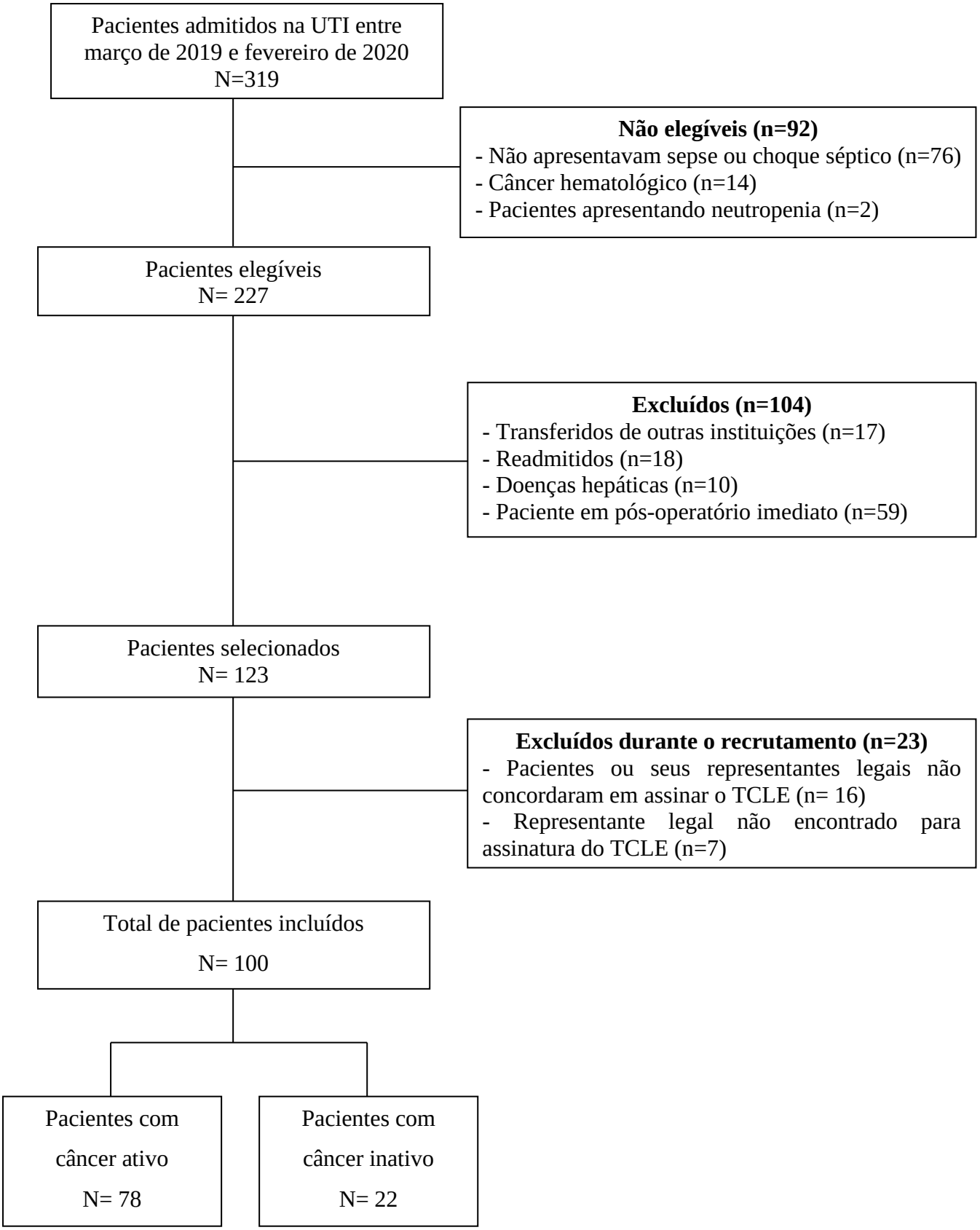
Referências

1. Wigmore TJ, Farquhar-Smith P, Lawson A (2013) Intensive care for the cancer patient – Unique clinical and ethical challenges and outcome prediction in the critically ill cancer patient. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 27(4): 527–543. https://10.1016/j.bpa.2013.10.002.
2. Azoulay E, Afessa B (2006) The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. Intensive Care Med 32(1): 3-5. https://10.1007/s00134-005-2835-6.
3. Shelton BK (2010). Admission criteria and prognostication in patients with cancer admitted to the intensive care unit. Critical Care Clinics 26(1): 1–20. https://10.1016/j.ccc.2009.10.003.
4. Le Gall JR (1994) Modelling the severity of illness of ICU patients. JAMA 272(13):1049-1055.
5. Niewinski G, Kanski A (2012) Mortality scoring in ITU. Anaesthesiol Intensive Ther 44: 47–50.
6. Keegan MT, Gajic O, Afessa B (2012) Comparison of APACHE III, APACHE IV, SAPS 3, and MPM0III and influence of resuscitation status on model performance. Chest 142: 851–858. https://10.1378/chest.11-2164.

7. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence, DE (1981). APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. Critical Care Medicine 9(8): 591–597. https://10.1097/00003246-198108000-00008.
8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP; Zimmerman JE (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. Critical Care Medicine 13(10): 818–829.
9. Nogueira LS, Santos MR, Mataloun SE, Moock M (2007) Nursing Activities Score: comparison among the Index APACHE II and the mortality in patients admitted in intensive care unit. Revista Brasileira De Terapia Intensiva 19(3): 327–330. https://doi.org/10.1590/S0103-507X2007000300010.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.432 de 12 de agosto de 1998. Estabelece critérios de classificação para as Unidades de Tratamento Intensivo – UTI. 1998. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3432_12_08_1998.html>. Acesso em 09 de junho de 2020 às 13:40h.
11. Chen P, Fang M, Wan Q, Zhang X, Song T, Wu S (2017) High-sensitivity modified Glasgow prognostic score (HS-mGPS) Is superior to the mGPS in esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy. Oncotarget 8(59):99861-99870. https://doi.org/10.18632/oncotarget.21734.
12. Dolan RD, Daly L, Sim WMJ, Fallon M, Ryan A, McMillan DC, Laird, BJ (2020) Comparison of the prognostic value of ECOG-PS, mGPS and BMI/WL: Implications for a clinically important framework in the assessment and treatment of advanced cancer. Clin Nutr 39(9):2889-2895. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.024.
13. Kang J, Chang Y, Ahn J, Oh S, Koo D, Lee Y, Shin H, Ryu S (2019) Neutrophil-to-lymphocyte ratio and risk of lung cancer mortality in a low-risk population: A cohort study. Int J Cancer 145(12):3267-3275. https://doi.org/10.1002/ijc.32640.
14. Hirahara T, Arigami T, Yanagita S, Matsushita D, Uchikado Y, Kita Y, Mori S, Sasaki K, Omoto I, Kurahara H, Maemura K, Okubo K, Uenosono Y, Ishigami S, Natsugoe S (2019) Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer. BMC Cancer 19(1):672. https://doi.org/10.1186/s12885-019-5903-y.
15. Shimizu T, Taniguchi T, Asakuma M, Tomioka A, Inoue Y, Komeda K, Hirokawa F, Uchiyama K (2019) Lymphocyte-to-Monocyte Ratio and Prognostic Nutritional Index Predict Poor Prognosis in Patients on Chemotherapy for Unresectable Pancreatic Cancer. Anticancer Res 39(4):2169-2176. https://doi.org/10.21873/anticanres.13331.
16. Rodrigues CM, Pires EMC, Feliciano JPO, Vieira JR JM, Taniguchi LU (2016) Admission factors associated with intensive care unit readmission in critically ill oncohematological patients: a retrospective cohort study. Rev Bras Ter Intensiva 28(1): 33–39. http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20160011.
17. Brown J, Byers T, Thompson K, Eldridge B, Doyle C, Williams AM (2001) Nutrition during and after cancer treatment: a guide for informed choices by cancer survivors. CA Cancer J Clin 51: 153–187.
18. Singer M, Deutschman CS, Seymor CW, *et al* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315 (8): 801–810. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287.
19. Liao DW, Hu X, Wang Y, Yang ZQ, Li X (2020) C-reactive protein is a predictor of prognosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Clin Lab Sci 50: 161–71.

20. McMillan DC (2013) The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. Cancer Treatment Reviews. 39(5):534-40. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.08.003.
21. Siqueira A, Tiburcio J (2011). Estatística na área da saúde: conceitos, metodologia, aplicações e prática computacional. Belo Horizonte.
22. Hu Q, Gou Y, Sun C, Ding W, Xu K, Gu B, Xia G, Ding Q (2014) The prognostic value of C-reactive protein in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Urol Oncol. 32: 32–50.
23. Abe T, Nakata K, Kibe S, Mori Y, Miyasaka Y, Ohuchida K, Ohtsika T, Oda Y, Nakamura M (2018) Prognostic value of preoperative nutritional and immunological factors in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 25: 3996–4003. https://doi.org/10.1245/s10434-018-6761-6.
24. Crozier JEM, Leitch EF, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG, McMillan DC (2009) Relationship between emergency presentation, systemic inflammatory response, and cancer-specific survival in patients undergoing potentially curative surgery for colon cancer. Am J Surg 197(4):544–549. https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.12.052.
25. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, Zeba S, Milosavljevic S, Stankovic N, Abazovic D, Jevdjic J, Vojvodic D (2018) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? Mediators Inflamm 15. https://doi.org/10.1155/2018/3758068.
26. Pitre T, Jones A, Su J, Helmeczi W, Xu G, Lee C, Shamsuddin A, Mir A, MacGregor S, Duong M, Ho T, Beauchamp MK, Costa AP, Kruisselbrink R, Coreg Investigators (2021) Infammatory biomarkers as independent prognosticators of 28-day mortality for COVID-19 patients admitted to general medicine or ICU wards: a retrospective cohort study. Intern Emerg Med. https://doi.org/10.1007/s11739-021-02637-8.
27. Petrella F, Radice D, Casiraghi M, Gasparri R, Borri A, Guarize J, Galetta D, Venturino M, Spaggiari L (2016) Glasgow Prognostic Score Class 2 Predicts Prolonged Intensive Care Unit Stay in Patients Undergoing Pneumonectomy. Ann Thorac Surg 102(6):1898-1904. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.05.111.
28. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Filetcher CD, O'Reilly DS, Foulis AK, Horgan PG, McMillan DC (2011) A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. Eur J Cancer 47: 2633–41. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.028
29. Shafique K, Proctor MJ, McMillan DC, Qureshi K, Leung H, Morrison DS (2012) Systemic inflammation and survival of patients with prostate cancer: evidence from the Glasgow Inflammation Outcome Study. Prostate Cancer Prostatic Dis 15:195–201.
30. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ (2013) The systemic inflammationbased neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 88(1):218–230. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010
31. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ (2005). Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. J Surg Oncol. 91:181–184. https://doi.org/10.1002/jso.20329.

32. Salcicciolil JD, Marshall DC, Pimentel MAF, Santos MD, Pollard T, Celi LA, Shalhoub J (2015) The association between the neutrophil-tolymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. Critical Care 19(1):13. https://doi.org/10.1186/s13054-014-0731-6.
33. Zahorec R (2001) Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy 102(1):5-14.
34. Guo W, Ran L, Zhu J, Ge Q, Du Z, Wang F, Gao W, Wang T (2021) Identifying critically ill patients at risk of death from coronavirus disease. World J Emerg Med 12(1):18–23. https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.01.003.
35. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, Yoon H, Cha WC, Si MS (2017) Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patient. Am. J. Emerg. Med. 35:234–239. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.10.055.
36. Ham SY, JinYoon H, Nam SB, Yun BH, Eum D, Shin CS (2020) Prognostic value of neutrophil/ lymphocyte ratio and mean platelet volume/platelet ratio for 1-year mortality in critically ill patients. Nature 10:21513. https://doi.org/10.1038/s41598-020-78476-y.
37. Vidal AC, Howard LE, de Hoedt A, Cooperberg MR, Kane CJ, Aronson WJ, Terris MK, Amling CL, Taioli E, Fowke JH, Freedland SJ (2018) Neutrophil, lymphocyte and platelet counts, and risk of prostate cancer outcomes in white and black men: results from the SEARCH database. Cancer Causes Control 29(6):581-588. https://doi.org/10.1007/s10552-018-1031-2
38. Taneja R, Parodo J, Jia SH, Kapus A, Rotstein OD, Marshall JC (2004) Delayed neutrophil apoptosis in sepsis is associated with maintenance of mitochondrial transmembrane potential and reduced caspase-9 activity. Crit Care Med 32(7):1460-1469. https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000129975.26905.77.
39. Liberski PS, Szewczyk M, Krzych LJ (2020) Haemogram-Derived Indices for Screening and Prognostication in Critically Ill Septic Shock Patients: A Case-Control Study. Diagnostics 10:638. https://doi.org/10.3390/diagnostics10090638.
40. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, Hoboken, 68(6): 394-424. https://doi.org/10.3322/caac.21492
41. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Atlas on-line de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2019.



LHP – Laudo histopatológico; UTI – Unidade de Terapia Intensiva; TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Figura 2 – Pacientes incluídos na pesquisa

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas de acordo com a ocorrência de óbito em até 28 dias

		CÂNCER ATIVO				CÂNCER INATIVO				CÂNCER ATIVO X INATIVO
VARIÁVEIS	**Total (n=100; 100,0%)**	**Total (n=78; 78,0%)**	**Vivos (n=51; 51,0%)**	**Óbito (n=27; 27,0%)**	**p-valor**	**Total (n=22; 22%)**	**Vivos (n=14; 14,0%)**	**Óbito (n=8; 8,0%)**	**p-valor**	**p-valor**
Idade (anos) [a]	64 (56–71)	66 (53–72)	63 (54–69)	68 (56–74)	0,434	65 (56-73)	62 (54-70)	73 (63-82)	0,066	0,538
Gênero[b]										
Feminino	51 (51,0%)	39 (39,0%)	24 (24,0%)	15 (15,0%)	0,475	12 (12,0%)	8 (8,0%)	4 (4,0%)	0,746	0,706
Masculino	49 (49,0%)	39 (39,0%)	27 (27,0%)	12 (12,0%)		10 (10,0%)	6 (6,0%)	4 (4,0%)		
Localização do tumor[b]										
Trato gastrointestinal	30 (38,5%)	30 (30,0%)	22 (22,0%)	8 (8,0%)	0,093	-	-	-	-	-
Cabeça e pescoço	21 (26,9%)	21 (21,0%)	16 (16,0%)	5 (5,0%)		-	-	-		
Urológico	8 (10,2%)	8 (8,0%)	5 (5,0%)	3 (3,0%)		-	-	-		
Pulmão	5 (6,4%)	5 (5,0%)	1 (1,0%)	4 (4,0%)		-	-	-		
Outros	14 (18,0%)	14 (14,0%)	7 (7,0%)	7 (7,0%)		-	-	-		
Estágios[b]										
I/II	22 (28,2%)	22 (22,0%)	16 (16,0%)	6 (6,0%)	0,365	-	-	-	-	-
III/IV	56 (71,8%)	56 (56,0%)	34 (34,0%)	22 (22,0%)		-	-	-		
Motivo da internação na UTI[b]										
Sepse	62 (62,0%)	49 (49,0%)	33 (33,0%)	16 (16,0%)	0,636	13 (13,0%)	10(10,0%)	3 (3,0%)	0,141	0,166
Choque séptico	38 (38,0%)	29 (29,0%)	18 (18,0%)	11 (11,0%)		9 (9,0%)	4 (4,0%)	5 (5,0%)		
PS[b]										
0–2	5 (5,0%)	4 (4,0%)	4 (4,0%)	0	0,135	1 (1,0%)	1 (1,0%)	0	0,439	0,912
≥3	95 (95,0%)	74 (74,0%)	47 (47,0%)	27 (27,0%)		21 (21,0%)	13 (13,0%)	8 (8,0%)		
Número de comorbidades[b]										
0	28 (28,0%)	21 (21,0%)	15 (15,0%)	6 (6,0%)	0,412	7 (7,0%)	5 (5,0%)	2 (2,0%)	0,795	0,797
1	33 (33,0%)	27 (27,0%)	15 (15,0%)	12 (12,0%)		6 (6,0%)	4 (4,0%)	2 (2,0%)		
≥2	39 (39,0%)	30 (30,0%)	21 (21,0%)	9 (9,0%)		9 (9,0%)	5 (5,0%)	4 (4,0%)		

[a]Mediana [IQR (Q1-Q3)]/teste *Mann-Whitney U*; [b]Número absoluto(%)/Teste qui-quadrado; IQR: intervalo interquartil; PS: *Performance Status*; UTI: Unidade de Tratamento Intensivo
*significância estatística p <0.05.

Tabela 2 – Índices inflamatórios de acordo com a ocorrência de óbito em até 28 dias

		CÂNCER ATIVO				CÂNCER INATIVO				CÂNCER ATIVO X INATIVO
VARIÁVEIS	**Total (n=100; 100,0%)**	**Total (n=78; 78,0%)**	**Vivos (n=51; 51,0%)**	**Óbito (n=27; 27,0%)**	**p-valor**	**Total (n=22; 22,0%)**	**Vivos (n=14; 14,0%)**	**Óbito (n=8; 8,0%)**	**p-valor**	**p-valor**
PCR [a c]										
<22,9 mg/L	68 (68,0%)	52 (52,0%)	36 (36,0%)	16 (16,0%)	0,313	15 (15,0%)	9 (9,0%)	6 (6,0%)	0,604	0,590
>22,9 mg/L	32 (32,0%)	26 (26,0%)	15 (15,0%)	11 (11,0%)		7 (22,0%)	5 (5,0%)	2 (2,0%)		
Albumina [a b]										
>2,6 g/dL	61 (61,0%)	49 (49,0%)	34 (69,4%)	15 (30,6%)	0,334	15 (15,0%)	11 (73,3%)	4 (26,7%)	0,166	0,144
≤2,6 g/dL	39 (39,0%)	29 (29,0%)	17 (58,6%)	12 (41,4%)		7 (7,0%)	3 (42,9%)	4 (57,1%)		
EPGm [a]										
0	29 (29,0%)	22 (22,0%)	18 (18,0%)	4 (4,0%)	**0,049***	7 (22,0%)	2 (2,0%)	5 (5,0%)	0,540	0,235
1 e 2	71 (71,0%)	56 (56,0%)	33 (33,0%)	23 (23,0%)		15 (15,0%)	3 (3,0%)	12 (12,0%)		
RNL [a c]										
<21	67 (67,0%)	52 (52,0%)	34 (34,0%)	18 (18,0%)	0,987	15 (15,0%)	10 (10,0%)	5 (5,0%)	0,665	0,894
>21	33 (33,0%)	26 (26,0%)	17 (17,0%)	9 (9,0%)		7 (22,0%)	4 (4,0%)	3 (3,0%)		
RPL [a c]										
<409	66 (66,0%)	52 (52,0%)	33 (33,0%)	19 (19,0%)	0,614	15 (15,0%)	10 (10,0%)	4 (4,0%)	0,315	0,791
>409	34 (34,0%)	26 (26,0%)	18 (18,0%)	8 (8,0%)		7 (22,0%)	4 (4,0%)	4 (4,0%)		
RML [a b]										
>0,6	70 (70,0%)	56 (56,0%)	39 (39,0%)	17 (17,0%)	0,207	14 (14,0%)	8 (8,0%)	6 (6,0%)	0,402	0,461
≤0,6	30 (30,0%)	22 (22,0%)	12 (12,0%)	10 (10,0%)		8 (8,0%)	6 (6,0%)	2 (2,0%)		

[a]Número absoluto(%)/Teste qui-quadrado; [b]1° tercil vs. 2º +3º tercil; [c]3° tercil vs. 1º +2º tercil;[d]De acordo com o IMC; IQR: intervalo interquartil; PCR: Proteína C-Reativa; EPGm: Escore Prognóstico de *Glasgow* Modificado; RNL: Razão Neutrófilo/Linfócito; RPL: Razão Plaqueta/Linfócito; RML: Razão Monócito/Linfócito *significância estatística $p < 0.05$.

Tabela 3. Análise de correlação entre a ocorrência de óbito em até 28 dias e variáveis selecionadas (n=100)

VARIÁVEIS	CÂNCER ATIVO (n=78)		CÂNCER INATIVO (n=22)	
	R	p-valor	R	p-valor
Idade	0,089	0,437	0,418	0,053
Localização do tumor	0,250	**0,027***	-	-
Motivo da internação	0,054	0,641	0,284	0,200
PS	0,169	0,139	0,165	0,463
Albumina	-0,046	0,691	0,295	0,182
EPGm	0,498	**0,050***	0,217	0,058

R: Coeficiente da correlação de *Spearman*. PS: *Performance Status*; EPGm: Escore Prognóstico de *Glasgow* modificado; NLR: Razão Neutrófilo/Linfócito; RPL: Razão Plaqueta/Linfócito; RML: Razão Monócito/Linfócito.

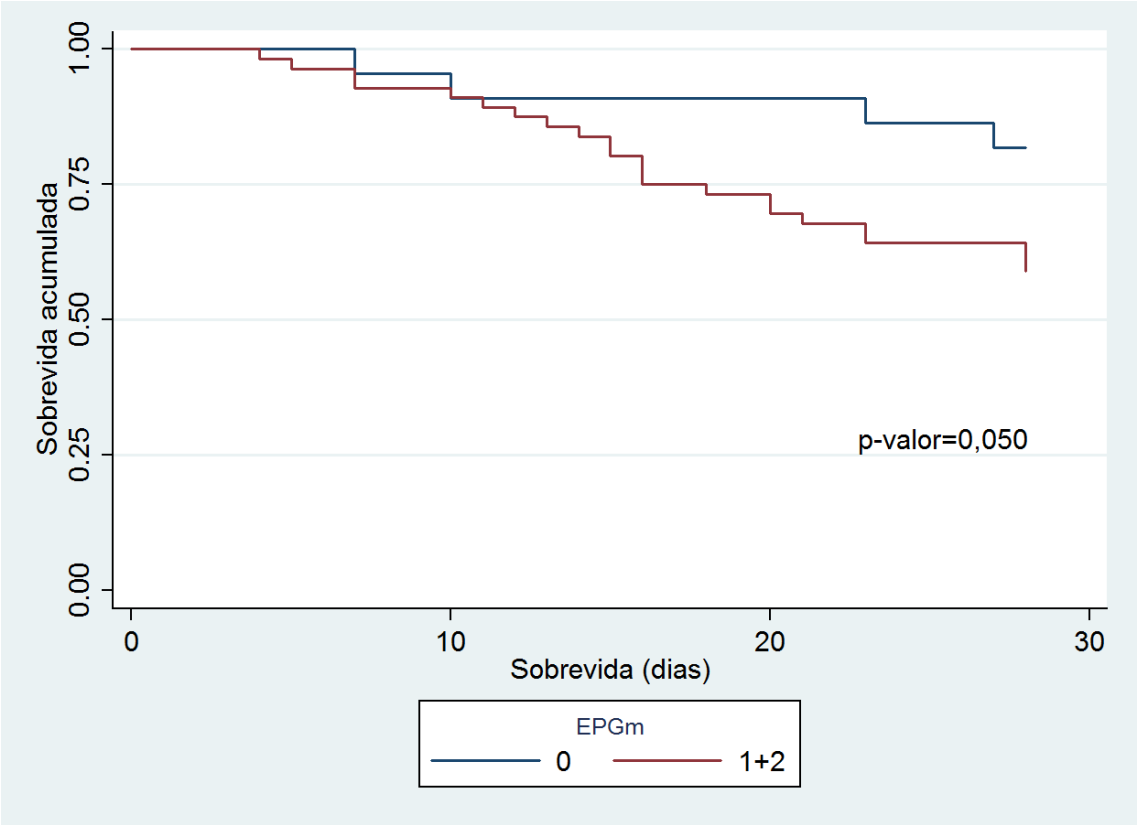
*Significância estatística p <0,05.

Tabela 4 – Sobrevida em 28 dias de acordo com variáveis selecionadas (n=100)

VARIÁVEIS	CÂNCER ATIVO (n=78)			CÂNCER INATIVO (n=22)		
	Eventos n (%)	Mediana (IQR) dias	p-valor	Eventos n (%)	Mediana (IQR) dias	p-valor
Localização do tumor						
Trato gastrointestinal	8 (10,3%)	28 (19-28)	0,123	-	-	-
Cabeça e pescoço	5 (6,4%)	28 (23-28)		-	-	-
Urológico	3 (3,8%)	12 (10-25)		-	-	-
Pulmão	4 (5,1%)	9 (4-22)		-	-	-
Outros	7 (9,0%)	28 (26-28)		-	-	-
Motivo da internação						
Sepse	16 (20,5%)	28 (21-28)	0,762	0	28 (28-28)	0,127
Choque séptico	11 (14,1%)	28 (23-28)		5 (36,3%)	28 (10-28)	
PS						
<3	0	28 (28-28)	0,278	0	28 (28-28)	0,487
≥3	27 (34,6%)	28 (22-28)		8 (36,3%)	28 (28-28)	
Albumina [c]						
>2,6 g/dL	15 (19,2%)	28 (23-28)	0,374	0	28 (28-28)	0,218
≤2,6 g/dL	12 (15,4%)	28 (21-28)		4 (36,3%)	28 (20-28)	
EPGm						
0	0	28 (28-28)	**0,050***	1 (4,5%)	28 (28-28)	0,070
1 e 2	23 (34,6%)	28 (17-28)		3 (31,8%)	28 (26-28)	

IQR: intervalo interquartil; EPGm: Escore Prognóstico de Glasgow modificado; PS: *Performance Status*.
[a]p-valor refere-se ao teste de log-rank para diferenças de medianas de sobrevida entre os grupos; [b]1° tercil vs. 2º +3º tercil; [c]3° tercil vs. 1º +2º tercil.

*Significância estatística p-valor <0.05.



EPGm: Escore Prognóstico Glasgow Modificado.

Figura 3 – Associação entre EPGm com óbito em pacientes oncológicos críticos com câncer ativo de acordo com a curva de Kaplan-Meier.

Tabela 5 – Análise da regressão univariada e multivariada de Cox, com risco relativo e intervalo de confiança de 95% para óbito em pacientes oncológicos críticos de acordo com as variáveis selecionadas (n=100)

VARIÁVEIS	CÂNCER ATIVO				CÂNCER INATIVO			
	UNIVARIADA		MULTIVARIADA		UNIVARIADA		MULTIVARIADA	
	OR (IC 95%)	**p-valor[a]**	**OR (IC 95%)**	**p-valor[a]**	**OR (IC 95%)**	**p-valor[a]**	**OR (IC 95%)**	**p-valor[a]**
Localização do tumor								
Trato gastrointestinal	1,00		1,00		-	-	-	-
Cabeça e pescoço	1,19 (0,39-3,63)	0,765	1,41 (0,46-4,33)	0,547	-	-	-	-
Urológico	7,54 (2,00-28,36)	**0,003***	16,03 (3,86-66,62)	**<0,001***	-	-	-	-
Pulmão	2,05 (0,49-8,59)	0,326	2,28 (0,54-9,54)	0,264	-	-	-	-
Outros	2,41 (0,76-7,59)	0,134	2,84 (0,89-9,05)	0,077	-	-	-	-
Choque séptico	1,12 (0,52-2,42)	0,764	-	-	1,67 (0,60-4,64)	0,324	-	-
EPGm (escore 1 e 2)	2,59 (1,02-7,50)	**0,049***	4,10 (1,36-12,33)	**0,012***	1,18 (0,04-3,54)	0,567	-	

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; EPGm: Escore Prognóstico de *Glasgow* modificado.

[a]A análise ajustada foi controlada para diagnóstico e estagio

*Significância estatística p-valor <0.05.

7. CONCLUSÃO

- O EPGm 1 e 2 identificou pacientes críticos com tumores sólidos ativos com menor sobrevida. Porém, em pacientes críticos com câncer inativo, o EPGm não demonstrou poder preditivo, comprovando o papel da inflamação exercida pelo tumor e estado nutricional dos pacientes oncológicos;
- Não foi encontrada diferença significativa em relação ao RNL, RPL e RML em relação a pacientes críticos com câncer ativo e inativo;
- Pacientes com câncer urológico, quando internam na UTI, possuem uma sobrevida menor do que aqueles pacientes diagnosticados com câncer em outras localizações;
- Estes resultados demonstram quais são os pacientes que necessitam de um olhar diferenciado da equipe multiprofissional, devido ao aumento do risco de desfecho negativo;
- Dessa forma, deve-se considerar a realização de estudos com um tamanho amostral maior e de forma específica em pacientes oncológicos críticos.

REFERÊNCIAS BILBIOGRÁFICAS

ANGUS, D.C.; LINDE-ZWIRBLE, W.T.; LIDICKER, J.; *et al*. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. **Crit Care Med.**, v. 29, p. 1303–1310, 2001.

ARAB, L.; STECK-SCOTT, S. Cancer and diet. In: GIBNEY, M.J. (Ed). **Public Health Nutrition**. Oxford: Blackwell Science, p. 341–356, 2004.

AZOULAY, E.; AFESSA, B. The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. **Intensive Care Med.**, v.32, n.1, p.3-5, 2006.

BIRD, G.T.; FARQUHAR-SMITH, P.; WIGMORE, T.; *et al*. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. **Br J Anaesth.**, v. 108, n.3, p. 452–459, 2012.

BONE, R.C.; BALK, R.A.; CERRA, F.B.; *et al*. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. **Chest**, v.101, p.1644–1655, 1992.

BONASSA, E.M.A. Conceitos gerais em quimioterapia antineoplásica. In.: BONASSA, E.M.A.; SANTANA, T.R. **Enfermagem em Terapêutica Oncológica**.3 ed. São Paulo: Atheneu, p. 3-19, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.432 de 12 de agosto de 1998**. Estabelece critérios de classificação para as Unidades de Tratamento Intensivo – UTI. 1998. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3432_12_08_1998.html>. Acesso em 09 de junho de 2020 às 13:40h.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **TNM: classificação de tumores malignos** / Traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6 ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004. Disponível em:

<https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/tnm2.pdf>. Acesso em 8 de julho de 2020 às 13:04h.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. Rio de Janeiro: INCA, 2008. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//acoesenfermagem-controle-cancer.pdf>. Acesso em 1 de julho de 2020 às 10:10h.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2.338, de 3 de outubro de 2011**. Estabelece diretrizes e cria mecanismos para a implantação do componente Sala de Estabilização (SE) da Rede de Atenção às Urgências. 2011. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2338_03_10_2011.html>. Acesso em 12 de junho de 2020 às 09:23h.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Glossário temático controle do câncer: projeto de terminologia da saúde**. Brasília, 2013. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//glossario-tematico-controle-de-cancer.pdf>. Acesso em 5 de maio de 2020 às 18:45h.

BROWN, J.; BYERS, T.; THOMPSON, K.; ELDRIDGE, B.; DOYLE, C.; et al.: Nutrition during and after cancer treatment: a guide for informed choices by cancer survivors. **CA Cancer J Clin.**, v. 51, p. 153–187, 2001.

BUERGY, D.; WENZ, F.; GRODEN, C.; *et al*. Tumor-platelet interaction in solid tumors. **Int J Cancer**, v. 130, p. 2747–2760, 2012.

CAMOU, F.; DIDIER, M.; LEGUAY, T.; *et al*. Long-term prognosis of septic shock in cancer patients. **Support Care Cancer**, v. 28, p. 1325 – 1333, 2019.

DAGHER, G.A.; KHURI, C.E.; CHEHADEH, A.A.; *et al*. Are patients with cancer with sepsis and bacteraemia at higher risk of mortality? A retrospective chart review of patients presenting to a tertiary care centre in Lebanon. **BMJ Open.**, v. 7, p. 1–8, 2017.

DE JAGER, C.P.; VAN WIJK, P.T.; MATHOERA, R.B.; *et al*. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. **Crit Care**, v. 14, p. R192, 2010.

DJORDJEVIC, D.; RONDOVIC, G.; SURBATOVIC, M.; *et al*. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? **Mediators Inflamm.**, v. 15, 2018.

EO, W.K.; KWON, S.; KOH, S.B.; *et al*. The lymphocytemonocyte ratio predicts patient survival and aggressiveness of endometrial cancer. **Journal of Cancer**, v. 7, n. 5, p. 538–545, 2016.

ERSON, A.E.; PETTY, E.M. Molecular and genetic events in neoplastic transformation. In: SCHOTTENFELD, D.; FRAUMENI, J.F. (Ed.). **Cancer Epidemiology and Prevention**. Oxford: Oxford University Press, p. 47–64, 2006.

EWELINA, B.; FENGFENG, C.; MARCUS, V.; *et al*. Oncological patients in the intensive care unit: prognosis, decision-making, therapies and end-of-life care. **Swiss Med Wkly.**, v. 147, p. w14481, 2017.

FERLAY, J; SOERJOMATARAM, I.; ERVIK, M.; *et al*. GLOBOCAN 2012 v1.0: estimated cancer incidence and mortality worldwide in 2012. **IARC Cancer Base** No 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.

GABAY, C; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 6, p. 448–454, 1999.

GOLDMAN, L.; BENNETT, M.D. **Tratado de Medicina Interna**. 21 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

GUTHRIE, G.J.K.; CHARLES, K.A.; ROXBURGH, C.S.D.; *et al*. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. **Crit. Rev. Oncol. Hematol.**, v. 88, p. 218–230, 2013.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57–70, 2000.

HAWARI, F.I.; NAZER, L.H.; ADDASSI, A.; *et al*. Predictors of ICU Admission in Patients With Cancer and the Related Characteristics and Outcomes: A 5-Year Registry-Based Study. **Crit Care Med**, v. 44, n. 3, p. 548–553, 2016.

HENSLEY, M.K.; DONNELLY, J.P.; CARLTON, E.F.; *et al*. Epidemiology and Outcomes of Cancer-Related Versus Non–Cancer-Related Sepsis Hospitalizations. **Critical Care Medicine**, v. 47, n. 10, 2019.

HERCOS, T.M.; VIEIRA, F.S.; OLIVEIRA, M.S.; *et al*. O Trabalho dos Profissionais de Enfermagem em Unidades de Terapia Intensiva na Assistência ao Paciente Oncológico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, n. 60, v. 01, p. 51–58, 2014.

HU, Q.; GOU, Y.; SUN, C.; DING, W.; XU, K.; GU, B.; XIA, G.; DING, Q. The prognostic value of C-reactive protein in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **Urol Oncol**., v. 32, p. 32–50, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 5 ed. rev. atual. ampl. – Rio de Janeiro: INCA, 2019a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//livro-abc-5-edicao.pdf>. Acesso em: 21 mai 2020 às 15:15h.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2019b. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em 22 de maio de 2020 às 16:53h.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Atlas On-line de Mortalidade**. 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo04/consultar.xhtml#panelResultado>. Acesso em 22 de maio de 2020 às 18:08h.

JAIMES, F.; GARCÉS, J.; CUERVO, J.; *et al*. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) to identify infected patients in the emergency room. **Intensive Care Med**, n. 29, p. 1368–1371, 2003.

JAIN, S.; HARRIS, J.; WARE, J. Platelets: linking hemostasis and cancer. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 30, p. 2362–2367, 2010.

KEEGAN, M.T.; GAJIC, O.; AFESSA, B. Comparison of APACHE III, APACHE IV, SAPS 3, and MPM0III and influence of resuscitation status on model performance. **Chest**, v. 142, p. 851–858, 2012.

KNAUS, W.A.; ZIMMERMAN, J.E.; WAGNER, D.P.; *et al*. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. **Critical Care Medicine**, v. 9, n. 8, p. 591–597, 1981.

KNAUS, W. A.; DRAPER, E.A.; WAGNER, D.P.; *et al*. APACHE II: a severity of disease classification system. **Critical Care Medicine**, v. 13, n. 10, p. 818–829, 1985.

KOSTAKOU, E.; ROVINA, N.; KYRIAKOPOULOU, M.; *et al*. Critically ill cancer patient in intensive care unit: issues that arise**. J Crit Care**, v. 29, p. 817–822, 2014.

LE GALL, J. R. Modelling the severity of illness of ICU patients. **Eur J Intern Med**., v. 12, p. 321, 2001.

LEVY, M.M.; FINK, M.P.; MARSHALL, J.C.; *et al*. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. **Crit Care Med**, v. 31, p. 1250–1256, 2003.

LIAO, D. W.; HU, X.; WANG, Y.; YANG, Z. Q.; LI, X. C-reactive protein is a predictor of prognosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **Ann Clin Lab Sci**, v. 50, p. 161–71, 2020.

LIU, W.; LIN, S.; WANG, L.; *et al*. Platelet-to-Lymphocyte Ratio A Novel Prognostic Factor for Prediction of 90-day Outcomes in Critically Ill Patients With Diabetic Ketoacidosis. **Medicine**, v. 95, n. 4, 2016.

MCMILLAN, D.C. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. **Proc Nutr Soc**, v. 67, n. 3, p. 257–262, 2008.

MCMILLAN, D.C. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. **Cancer Treatment Reviews**, 2013.

NIEWINSKI, G.; KANSKI, A. Mortality scoring in ITU. **Anaesthesiol Intensive Ther**., v. 44, p. 47–50, 2012.

NOGUEIRA, L.S.; SANTOS, M.R.; MATALOUN, S.E.; *et al*. Nursing Activities Score: comparison among the Index APACHE II and the mortality in patients admitted in intensive care unit. **Revista Brasileira De Terapia Intensiva**, v. 19, n. 3, p. 327–330, 2007.

OKADOME, K.; BABA, Y.; YAGI, T.; *et al*. Prognostic Nutritional Index, Tumor-infiltrating Lymphocytes, and Prognosis in Patients with Esophageal Cancer. Ann Surg, v. 271, n. 4, p. 693-700, 2020.

PETRELLA, F.; RADICE, D., CASIRAGHI, M., *et al*. Glasgow Prognostic Score Class 2 Predicts Prolonged Intensive Care Unit Stay in Patients Undergoing Pneumonectomy. **Ann Thorac Surg**, v. 102, n. 6, p. 1898–1904, 2016.

RIZO-TÉLLEZ, S.A.; MÉNDEZ-GARCÍA, L.A.; FLORES-REBOLLO, C.; *et al*. The Neutrophil-to-Monocyte Ratio and Lymphocyte-to-Neutrophil Ratio at Admission Predict In-Hospital Mortality in Mexican Patients with Severe SARS-CoV-2 Infection (Covid-19). **Microorganisms**, v. 8(10):1560, 2020.

RODRIGUES, C.M.; PIRES, E.M.C.; FELICIANO, J.P.O.; *et al*. Admission factors associated with intensive care unit readmission in critically ill oncohematological patients: a retrospective cohort study. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 28, n. 1, p. 33–39, 2016.

ROXBURGH, C.S.; MCMILLAN, D.C. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. **Future Oncol**., v. 6, n. 1, p. 149–163, 2010.

SALCICCIOLI, J.D.; MARSHALL, D.C.; PIMENTEL, M.A.F.; *et al*. The association between the neutrophil-tolymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. **Critical Care**, v. 19, n.1, p. 13, 2015.

SARI, R.; KARAKURT, Z.; MUSTAFA, A.; *et al*. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of treatment response and mortality in septic shock patients in the intensive care unit. **Turk J Med Sci**, v. 49, p. 1336–1349, 2019.

SCHAPIRA, D.V.; STUDNICKI, J.; BRADHAM, D.D.; *et al*. Intensive care, survival, and expense of treating critically ill cancer patients. **JAMA**, v. 269, n. 6, p. 783–786, 1993.

SCHMIDT, M.I.; DUNCAN, B.B.; SILVA, G.A.; *et al*. Health in 145 Brazil 4. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **The Lancet**, n. 377, 2011.

SHELTON, B.K. Admission criteria and prognostication in patients with cancer admitted to the intensive care unit. **Critical Care Clinics**, v. 26, n. 1, p. 1–20, 2010.

SHEN, Y.; HUANG, X.; ZHANG, W. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: interaction effect with disease severity—a retrospective study. **BMJ Open**, v. 9, p. e022896, 2019.

SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C.S.; SEYMOR, C.W.; *et al*. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801–810, 2016.

SIQUEIRA, A.; TIBURCIO, J. **Estatística na área da saúde: conceitos, metodologia, aplicações e prática computacional**. Belo Horizonte, MG, 2011.

SOARES, M.; BOZZA, F.A.; AZEVEDO, L.C.P.; **et al**. Effects of organizational characteristics on outcomes and resource use in patients with cancer admitted to intensive care units**. J Clin Oncol**, v. 34, p. 3315–3324, 2016.

SOBIN, L.H.; WITTEKIND, C.H. **TNM Classifications of Malignant Tumors**. John Wiley & Sons, Washington, DC, 2002.

STONE, R.L.; NICK, A.M.; MCNEISH, I.A.; *et al*. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. **N Engl J Med**, v. 366, p. 610–618, 2012.

TACCONE, F.S.; ARTIGAS, A.A.; SPRUNG, C.L.; *et al*. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. **Critical Care**, v. 13, n. 1, p. R15, 2009.

TERRADAS, R.; GRAU, S.; BLANCH, J.; *et al*. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. **PLoS One**, v. 7, p. e42860, 2012.

VIGANO, A.; BRUERA, E.; JHANGRI, G. S.; *et al*. Clinical survival predictors in patients with advanced cancer. **Arch Intern Med**., v. 160, n. 6, p. 861–868, 2000.

VON ELM, E.; ALTMAN, D.G.; EGGER, M.; *et al*. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **J Clin Epidemiol,** v. 61, p. 344–349, 2008.

XIANG, J.; ZHOU, L.; LI, X.; *et al*. Preoperative monocyte-tolymphocyte ratio in peripheral blood predicts stages, metastasis, and histological grades in patients with ovarian cancer. **Translational Oncology**, v. 10, n. 1, p. 33–39, 2017.

WAGNER, D.D. New links between inflammation and thrombosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 25, p. 1321–1324, 2005.

WALSH, S.R.; COOK, E.J.; GOULDER, F.; *et al*. Neutrophil–lymphocyte ratio as a prognostic factorin colorectal cancer. **Journal of Surgical Oncology**, v. 91, n.3, p. 181–184, 2005.

WIGMORE, T.J.; FARQUHAR-SMITH, P.; LAWSON, A. Intensive care for the cancer patient – Unique clinical and ethical challenges and outcome prediction in the critically ill cancer patient. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 27, n. 4, p. 527–543, 2013.

WILLIAMS, M.D.; BRAUN, L.A.; COOPER, L.M.; *et al*. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. **Crit Care**, n. 8, p. R291-298, 2004.

ZAHOREC, R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. **Bratislavske Lekarske Listy**, v. 102, n. 1, p. 5–14, 2001.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(versão 3 – 12/03/2019)

Relação da adequação de energia e proteínas com mortalidade de pacientes oncológicos críticos em risco nutricional: um estudo prospectivo observacional

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa porque você ou seu familiar foi atendido (a) ou está sendo atendido (a) na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) ou Unidade Pós-operatória (UPO) desta instituição. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

PROPÓSITO DA PESQUISA

Nesse estudo vamos avaliar o seu estado nutricional, ou seja, se há maior chance de desenvolvimento de alguma complicação relacionada às reservas de gordura, músculo e água, assim como componentes do sangue que medem como está a saúde do organismo em pacientes que durante o tratamento do câncer, necessitaram de internação nas Unidades de Terapia Intensiva e Pós-operatória. Além disso, vamos acompanhar seu tempo de permanência e evolução durante toda a internação e/ou no pós-operatório nas unidades citadas acima.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Após a concordância de sua colaboração, aceitando participar do estudo e, após a assinatura desse termo de consentimento livre e esclarecido, serão realizados os seguintes procedimentos:

- **Coleta de dados:** durante todo tempo de internação na UTI ou UPO de nosso hospital, os dados necessários a pesquisa serão coletados através da revisão do prontuário médico, que é a ficha de registro onde diariamente são

registradas todas as informações sobre o paciente, sua doença, seu tratamento e como ele está reagindo aos cuidados. Serão coletadas informações sobre as características individuais relacionadas ao câncer e o principal motivo da internação, assim como as complicações associadas durante a internação. Também será observado todo o progresso do paciente no hospital, fazendo o seguimento durante o período de realização do estudo, através da consulta de dados do prontuário eletrônico da instituição.

- **Bioimpedância Elétrica:** a bioimpedância elétrica é um exame simples, inofensivo, que não causa dor e seguro, não havendo qualquer risco envolvido aos indivíduos que o realizam. As medidas são obtidas através da colocação de eletrodos adesivos (como os usados no eletrocardiograma) em mão direita e tornozelo direito. Todas as medidas são rápidas e sem dor. Os dados obtidos serão registrados e usados para as análises do estudo.
- **Coleta de sangue:** as coletas de sangue serão as de rotina nas unidades de internação, realizados para acompanhamento clínico dos pacientes, como parte de seu tratamento. **Não haverá coleta extra.**
- **Terapia nutricional enteral:** a alimentação via enteral (por tubo de alimentação) será de rotina da instituição, sendo realizado acompanhamento pelas nutricionistas do estudo como parte de seu acompanhamento.

BENEFÍCIOS

Você não será remunerado por sua participação e esta pesquisa poderá não poderá oferecer benefícios diretos a você. Se você concordar com o uso de suas informações e/ou do material do modo descrito acima, é necessário esclarecer que você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes desta pesquisa.

O benefício principal da sua participação é possibilitar que no futuro, com os resultados alcançados com esta pesquisa, seja possível realizar o diagnóstico do risco nutricional e possibilitar a adequada oferta de nutrientes para pacientes oncológicos que necessitem de internação em Unidades de Terapia Intensiva e Pós Operatória, gerando menor tempo de permanência hospitalar e complicações após a cirurgia. Além disso, as informações reunidas poderão, eventualmente, ajudar os hospitais a melhorar os cuidados nutricionais de seus pacientes.

RISCOS

Podem existir riscos de perda do sigilo (segredo da identidade), porém todos os esforços serão feitos para evitar esta situação.

Não existem riscos físicos adicionais pela sua participação ou a participação do seu familiar no estudo.

CUSTOS

Se você concordar com o uso das informações do seu prontuário como descrito acima, você não terá quaisquer custos ou despesas (gastos) pela sua participação nessa pesquisa. Você não pagará por qualquer procedimento. **Não haverá qualquer custo, forma de pagamento e nem ressarcimento pela sua participação no estudo.**

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem sua identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento desta pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação nesta pesquisa.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. O seu tratamento será exatamente o mesmo caso você participe ou não deste estudo.

Em caso de você decidir interromper sua participação no estudo, a equipe assistente deve ser comunicada e a coleta de amostras para os exames relativos ao estudo será imediatamente interrompida.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para o telefone **(21) 3207-1094 ou 3207-1188** e peça para falar com **Aline Pereira Pedrosa ou Tatiana Cathoud do Amaral Paes** no horário de **08:00 às 17 hs**. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, que está formado por profissionais de diferentes áreas, que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam à participar destes. Se tiver perguntas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP do INCA na Rua do Resende N°128, Sala

203, de segunda a sexta de 9:00 a 17:00 hs, nos telefones (21) 3207-4550 ou 3207-4556, ou também pelo e-mail: cep@inca.gov.br.

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico e de parte de meu tumor e/ou meu sangue obtidos durante o atendimento nesse hospital. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas

Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

_____ _____ / / ____

Nome e Assinatura do participante Data

_____ _____ / / ____

Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha Imparcial (quando pertinente) Data

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação desta pesquisa.

_____ _____ / / ____

Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo Data

APÊNDICE 2 – FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

IDENTIFICAÇÃO Nº:_____

Iniciais do nome:_____ Data de nascimento:____ /____ / ____ Idade:__ Classificação:

( ) Adulto ( ) Idoso Sexo: ( ) M ( ) F

Data Triagem: _____/_____/ _____ Data Internação Hospitalar: _____/_____/ _____

Data de internação no CTI: _____/_____/ _____

Motivo da internação no CTI: _____

DIAGNÓSTICO: _____

Estadiamento:_____ PS: ____ Recaída: ( ) Sim ( ) Não Reicidiva: ( ) Sim ( ) Não

Comorbidades:( )DM ( )HAS ( )Hipotireoidismo ( ) IRC ( )DPOC ( )DCV
( )Insuficiência Hepática ( ) Etilismo ( )Tabagismo ( ) Outros _____

TRATAMENTO

( )QT NEOADJUVANTE ( )RXT NEOADJUVANTE
( )QT ADJUVANTE ( )RXT ADJUVANTE
TRATAMENTO CIRÚRGICO? ( ) Sim ( ) Não QUAL? _____
OUTROS: QUAL? _____

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL INICIAL **DATA:** _____/_____/ _____

Pontuação NUTRIC Score: _____ **Risco:** ( ) Alto ( ) Baixo

Peso: ( ) Teórico ( ) Atual ( ) Usual

Peso: _____ Estatura:_____ IMC:_____ kg/m2

Diagnóstico de IMC: _____

Perda de peso em 6 meses? ( ) Sim Peso há 6 meses? _____ (____%PP) ( ) Não

Diminuição recente da ingestão alimentar? ( ) Sim Qual?_____ ( ) Não

Exames laboratoriais: Plaquetas: ____ Bilirrubina: ____ Creatinina: ____ Sódio: ____

Potássio: ____ Hematócrito (%): ____ Leucócitos: ____ PCR: _____ Albumina:_____

Gasometria: pH sanguíneo: ____ HCO3 sérico: ____PaO2/FlO2: ___ SaO2/Flo2: ___

Monitorização: Média da pressão arterial: _____ Hipotensão: ( ) Sim ( ) Não

Uso de: ( ) Dopamina ( ) Noradrenalina ( ) Sem uso de dopamina e noradrenalina

Batimentos cardíacos: _____ Temperatura: _____ Débito urinário: _____

Escore de Glasgow de coma: _____

Abertura ocular: (4) Espontânea (3) à voz (2) à dor (1) nenhuma

Resposta verbal: (5) Orientada (4) Confusas (3) Palavras inapropriadas (2) Palavras incompreensiveis (1) Nenhuma

Resposta motora: (6) Obedece a comandos (5) Localiza dor (4) movimento de retirada (3) flexão anormal (2) extensão anormal (1) nenhuma

VENTILAÇÃO MECÂNICA? ( ) Sim ( ) Não

DATA DE INÍCIO: ____ /____ / ____

DATA DE TÉRMINO: ____ /____ / ____

FALHA NO DESMAME? ( ) Sim ( ) Não

MOTIVO: _____

COMPLICAÇÕES PÓS OPERATÓRIAS:

Fístula: ( ) Sim Localização: _____ ( )Não

Deiscência de anastomose: ( ) Sim ( )Não

Sepse: ( ) Sim ( ) Não Pneumonia: ( ) Sim ( ) Não Febre: ( ) Sim ( ) Não

Infecção da ferida: ( ) Sim ( ) Não Outras: _____

ADEQUAÇÃO DE ENERGIA E PROTEÍNAS:

Necessidades energéticas: _____ Kcal/kg

Necessidades proteicas: _____ g/kg de peso _____

MEDIA DA ADEQUAÇÃO DE ENERGIA E PROTEÍNAS

Número de dias em dieta enteral: _____

____% adequação de energia

____% adequação de energia

DATA DA ALTA: ____ /____ / ____ DESFECHO: ( ) ALTA ( ) ÓBITO

Tempo de Internação: _____ dias

ANEXOS

ANEXO 1 – PARECER DE APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO CEP DO INCA

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Relação da adequação de energia e proteínas com mortalidade de pacientes oncológicos críticos em risco nutricional: um estudo prospectivo observacional

Pesquisador: TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 85888318.1.0000.5274

Instituição Proponente: Hospital do Câncer I

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.210.109

Apresentação do Projeto:

- Projeto de Pesquisa Aprovado pelo Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 2.623.260, datado de 26 de Abril de 2018.
- A presente Emenda (arquivo "EMENDA_2019.doc") trata da solicitação da inclusão de análise de bioimpedância elétrica (BIA) ao projeto com ajuste do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); extensão do cronograma com coleta de novos pacientes até março de 2020; e inclusão de novos pesquisadores ao projeto de pesquisa (arquivos "declaracao_pesquisador.pdf" e "declaracao_pesquisador_2.pdf").

Objetivo da Pesquisa:

- A presente Emenda (arquivo "EMENDA_2019.doc") trata da solicitação da inclusão de análise de bioimpedância elétrica (BIA) ao projeto com ajuste do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); extensão do cronograma com coleta de novos pacientes até março de 2020; e inclusão de novos pesquisadores ao projeto de pesquisa (arquivos "declaracao_pesquisador.pdf" e "declaracao_pesquisador_2.pdf").

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- A presente Emenda (arquivo "EMENDA_2019.doc") trata da solicitação da inclusão de análise de bioimpedância elétrica (BIA) ao projeto com ajuste do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); extensão do cronograma com coleta de novos pacientes até março de 2020; e inclusão de

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

ANEXO 3 – PARECER DE APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO CEP DO INCA (CONT.)

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA

Continuação do Parecer: 3.210.109

novos pesquisadores ao projeto de pesquisa (arquivos "declaracao_pesquisador.pdf" e "declaracao_pesquisador_2.pdf").

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- A presente Emenda (arquivo "EMENDA_2019.doc") trata da solicitação da inclusão de análise de bioimpedância elétrica (BIA) ao projeto com ajuste do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); extensão do cronograma com coleta de novos pacientes até março de 2020; e inclusão de novos pesquisadores ao projeto de pesquisa (arquivos "declaracao_pesquisador.pdf" e "declaracao_pesquisador_2.pdf").

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- A presente Emenda (arquivo "EMENDA_2019.doc") trata da solicitação da inclusão de análise de bioimpedância elétrica (BIA) ao projeto com ajuste do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); extensão do cronograma com coleta de novos pacientes até março de 2020; e inclusão de novos pesquisadores ao projeto de pesquisa (arquivos "declaracao_pesquisador.pdf" e "declaracao_pesquisador_2.pdf").

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS Nº 466/2012 e na Norma Operacional CNS Nº 001/2013 manifesta-se pela aprovação da Emenda ao projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1315570_E1.pdf	15/03/2019 14:46:32		Aceito
Outros	EMENDA_2019.doc	15/03/2019 14:35:04	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
Cronograma	cronograma_emenda.doc	15/03/2019 14:34:30	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

ANEXO 3 – PARECER DE APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO CEP DO INCA (CONT.)

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA

Continuação do Parecer: 3.210.109

Declaração de Pesquisadores	declaracao_pesquisador_2.pdf	15/03/2019 14:34:18	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_pesquisador.pdf	15/03/2019 14:34:02	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.doc	15/03/2019 14:33:40	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	resposta_parecer_numero_2619357.docx	25/04/2018 10:41:35	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_final2.doc	19/04/2018 21:40:46	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_FINAL2.docx	19/04/2018 21:39:50	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_TCLE2.docx	19/04/2018 21:39:11	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Formulario_CEP.pdf	19/03/2018 13:02:57	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA2.docx	19/03/2018 13:01:34	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
Outros	formulario_coleta_dados.doc	16/03/2018 20:52:02	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
Outros	FORMULARIO_COLETA.doc	16/03/2018 20:49:50	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_pesquisador.doc	16/03/2018 20:46:17	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Suspensao_encerramento_estudo.doc	16/03/2018 20:45:53	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Publicacao_dos_resultados.doc	16/03/2018 20:45:33	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Privacidade_confidencialidade.doc	16/03/2018 20:45:13	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Despesas_tratamento_procedimentos.doc	16/03/2018 20:44:55	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
Orçamento	ORcAMENTO.docx	16/03/2018 20:41:24	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	16/03/2018 20:14:28	TATIANA CATHOUD DO AMARAL PAES	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

ANEXO 3 – PARECER DE APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO CEP DO INCA (CONT.)

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA - INCA

Continuação do Parecer: 3.210.109

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIO DE JANEIRO, 20 de Março de 2019

Assinado por:
Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador(a))

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 204
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092