

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB
FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM
SAÚDE

**ANÁLISE DOS FATORES PROGNÓSTICOS DO USO DA VENTILAÇÃO NÃO-
INVASIVA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE TUMORES SÓLIDOS EM
INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA**

Francisco Valdez Santos de Oliveira Lima

Orientador: Prof. Dr. Gerson Cipriano Junior

Coorientadora: Profa. Dra. Graziella F. Bernardelli Cipriano

Brasília - DF

2021

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM
SAÚDE

**ANÁLISE DOS FATORES PROGNÓSTICOS DO USO DA VENTILAÇÃO NÃO-
INVASIVA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE TUMORES SÓLIDOS EM
INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA**

Francisco Valdez Santos de Oliveira Lima

*Projeto apresentado à Faculdade da
Ceilândia da Universidade de Brasília,
como requisito para defesa da tese de
doutorado em Ciências e Tecnologias em
Saúde.*

Orientador: Prof. Dr. Gerson Cipriano Junior

Coorientadora: Profa. Dra. Graziella F. Bernardelli Cipriano

FRANCISCO VALDEZ SANTOS DE OLIVEIRA LIMA

**ANÁLISE DOS FATORES PROGNÓSTICOS DO USO DA VENTILAÇÃO NÃO-
INVASIVA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE TUMORES SÓLIDOS EM
INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA**

Tese aprovada como requisito para defesa e obtenção
do Título de Doutor em Ciências e Tecnologias em
Saúde pelo Programa de Pós-graduação da Faculdade
da Ceilândia da Universidade de Brasília

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Gerson Cipriano Junior (Orientador – IE/UnB)

Prof. Dr. Eduardo Yoshio Nakano (Examinador externo – FEF/UnB)

Profa. Dra. Dalva Lucia Rollemberg Poyares (Examinador externo – UNIFESP/SP)

Prof. Dr. George Márcio da Costa e Souza (Examinador externo – UNCISAL/Alagoas)

Brasília – DF

2021

VL732a Valdez Santos de Oliveira Lima, Francisco
Análise dos fatores prognósticos do uso da ventilação não invasiva em pacientes com diagnóstico de tumores sólidos em insuficiência respiratória aguda / Francisco Valdez Santos de Oliveira Lima; orientador Gerson Cipriano Junior; co orientador Graziella Franca Bernardelli Cipriano. -- Brasília, 2021.
125 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências e Tecnologias em Saúde) -- Universidade de Brasília, 2021.

1. Ventilação não invasiva. 2. Cancer. 3. Insuficiência Respiratória Aguda. 4. Mortalidade. 5. Unidade de Cuidados Intensivos. I. Cipriano Junior, Gerson, orient. II. Franca Bernardelli Cipriano, Graziella, co-orient. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente um agradecimento especial a Deus, por iluminar constantemente os meus caminhos, sempre me guiando e protegendo com sua presença divina. Pela sua graça, compaixão e bondade, que estão sempre presentes, sustentando-me nos momentos mais difíceis e por não me deixar esquecer que ele habita em mim, e que ele somente é a força que dá vida ao meu espírito.

A minha amada esposa, Katia Lima, os meus sinceros e amorosos agradecimentos, pois sem essa mulher guerreira, profissional incansável e Mãe fascinada pela Família eu não conseguiria continuar nessa jornada. Obrigado pelo seu apoio incondicional, paciência com todos os percalços desta caminhada que por muitas vezes me desmotivaram, seu sorriso sempre bem-vindo naqueles momentos em que eu mais precisei e acima de tudo, pelo profundo amor que hoje é parte vital e necessária no meu dia-a-dia.

A minha Filha Lavínia, fruto de um amor incondicional, e parte indispensável da minha vida. Um ser humano que com apenas três anos de vida conseguiu transformar a minha vida da forma mais significativa possível, trazendo alegria, emoção, vida, novas formas de ver a vida e acima de tudo o amor mais puro que alguém poderia dar. É, sem dúvida alguma o meu coração literalmente batendo fora do meu corpo, um amor infinito e sem fronteiras.

Agradecimentos não poderiam faltar aos meus pais e avós (in memoriam), personagens que passaram na minha vida para deixar a sua essência de bondade, coragem, perseverança, firmeza, amor e dignidade, que nunca me deixaram esquecer que acima de tudo devemos ser humildes e conscientes de que sem amor não somos absolutamente nada.

Ao Professor e orientador Dr. Gerson Cipriano Junior, antes de tudo um amigo com uma competência profissional digna de admiração constante. Pela sua capacidade notória, que o torna uma excelência no que faz, conquistando sempre a admiração dos que os conhecem. Obrigado pela orientação, colaboração, compreensão e dedicação que me dispensou durante esta jornada. Seu profissionalismo é invejável e conquistado da forma mais honesta possível.

À Profa. Dra. Graziella Bernardelli Cipriano, pelos ensinamentos sempre baseados nas melhores evidências científicas e pelo apoio irrestrito e compartilhamento de seus conhecimentos sempre oportunos.

Agradecimento especial ao programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde (PGCTS) da Universidade de Brasília, por ter me acolhido e me recebido sempre de braços abertos, contribuindo com o meu processo de desenvolvimento durante todo o período

do doutorado, conhecimentos adquiridos que se tornaram parte importante da minha formação acadêmica.

À Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, pelo suporte e contribuição indispensável para que este trabalho pudesse ser realizado. Ao Instituto do Câncer do estado de São Paulo – ICESP, onde o estudo pode ser realizado, instituição renomada e referência não só no País, mas também um centro de excelência para tratamento de câncer.

Por fim, agradeço a todos os coautores do produto final desta tese, pelas contribuições sempre importantes e pertinentes, que acrescentaram mais robustez às evidências científicas do estudo.

“O início da sabedoria é a admissão da própria ignorância. Todo o meu saber consiste em saber que nada sei.”

Sócrates

“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar. Mesmo as críticas nos auxiliam muito.”

Chico Xavier

“Ninguém vence sozinho, nem no campo, nem na vida!”

Papa Francisco

“A vida é uma sequência de encontros inéditos com o mundo e, portanto, ela não se deixa traduzir em fórmulas de nenhuma espécie.”

Clóvis de Barros Filho

SUMÁRIO

RELAÇÃO DE TABELAS.....	IX
RELAÇÃO DE FIGURAS.....	X
RELAÇÃO DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	XI
RELAÇÃO DE ANEXOS.....	XIV
RESUMO.....	XV
ABSTRACT.....	XVI
1. INTRODUÇÃO.....	17
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1. Aspectos epidemiológicos do câncer.....	18
2.2. Insuficiência respiratória na população geral.....	20
2.3. Insuficiência respiratória em pacientes com Câncer.....	23
3. VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA.....	30
3.1 Definição e histórico.....	30
3.2. Ventilação não invasiva na população geral.....	33
3.2.1. Evidências no tratamento de insuficiência respiratória hipoxêmica.....	33
3.2.2. Evidências no tratamento de insuficiência respiratória hipercápnica.....	37
3.2.3. Preditores de desfecho em ventilação não invasiva.....	39
3.3. Suporte ventilatório mecânico em pacientes com câncer.....	41
4. OBJETIVOS.....	46
4.1. Objetivo geral.....	46
4.2. Objetivos específicos.....	46
5. METODOLOGIA.....	47
5.1. Delineamento do estudo.....	47
5.2. Considerações éticas.....	47
5.3. Seleção da amostra.....	47
5.3.1. Critérios de inclusão.....	47
5.3.2. Critérios de exclusão.....	47
5.3.3. Critérios para diagnóstico de Insuficiência respiratória aguda.....	48
5.4. Métodos.....	48
5.4.1. Coleta e processamento de dados.....	48
5.4.1.1. Fonte de coleta de dados.....	48
5.4.2. Variáveis do estudo.....	48
5.4.2.1. Variáveis de caracterização.....	48
5.4.2.2. Variáveis de exposição.....	49
5.4.3. Controle da exposição – Ventilação não invasiva.....	49

5.5. Desfechos do estudo.....	50
5.6. Análise estatística.....	50
6. RESULTADOS.....	52
6.1. Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos.....	52
6.2. O risco associado à falha de Ventilação não invasiva.....	58
6.3. Análise de regressão de Cox - Mortalidade.....	59
6.4. Análise de sobrevida.....	61
7. DISCUSSÃO.....	64
7.1. Associação dos níveis séricos de lactato com os desfechos do estudo.....	64
7.2. Associação do uso de drogas vasoativas com os desfechos do estudo.....	66
7.3. Associação do tempo de duração da ventilação não invasiva com os desfechos do estudo.....	68
7.4. Limitações do estudo.....	70
8. CONCLUSÕES DO ESTUDO.....	71
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
ANEXOS.....	80
Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.....	80
Anexo 2. Artigo aceito para publicação no periódico Supportive Care Cancer.....	83
Anexo 3. Normas de Publicação do periódico Supportive Care Cancer.....	94
Anexo 4. Atividades desenvolvidas durante o período de realização do doutorado.....	124

RELAÇÃO DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes com diagnóstico de tumores sólidos incluídos no estudo;

Tabela 2. Características relacionadas a falha do uso de ventilação não-invasiva em pacientes com diagnóstico de tumores sólidos que cursaram com insuficiência respiratória aguda;

Tabela 3. Características dos pacientes com diagnóstico de tumores sólidos incluídos de acordo com o desfecho frente a utilização ventilação não-invasiva e sobrevivência.

Tabela 4. Análise de Regressão de Cox para os preditores de interesse para o desfecho de falha frente ao uso da ventilação não-invasiva.

Tabela 5. Análise de Regressão de Cox para os preditores de interesse para o desfecho de Mortalidade

Tabela 6. Tempo médio de sobrevivência (em dias) por meio da análise de Kaplan-Meier para as variáveis preditoras Lactato arterial e desfecho frente ao uso da ventilação não-invasiva.

RELAÇÃO DE FIGURAS

Figura 1. Classificação da insuficiência respiratória aguda quanto ao local de falha do Sistema respiratório. **Fonte:** Roussos, 2003 (4)

Figura 2. Relação entre as pressões de oxigênio alveolar (PO_2) e de dióxido de carbono (PCO_2) em uma situação de respiração em ar ambiente. **Fonte:** Roussos, 2003 (4)

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier indicando a probabilidade de Sucesso conforme as categorias de Lactato (A) e falha conforme o uso ou não de drogas vasoativas (B) da ventilação não invasiva em pacientes com tumores sólidos em insuficiência respiratória aguda. **Teste:** Log-Rank. Nível de significância: $p < 0,05$.

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier indicando a probabilidade de Sobrevivência no hospital (A) e na unidade de cuidados intensivos (B), conforme as categorias de lactato em pacientes com tumores sólidos em insuficiência respiratória aguda. **Teste** Log-Rank. Nível de significância: $p < 0,05$.

Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier indicando a probabilidade de Sobrevivência no hospital (A) e na unidade de cuidados intensivos (B), conforme as categorias de falha e sucesso de ventilação não invasiva em pacientes com tumores sólidos em insuficiência respiratória aguda. **Teste** Log-Rank. Nível de significância: $p < 0,05$.

RELAÇÃO DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS – *American Thoracic Society*

BiPAP – *Bilevel Inspiratory Positive Pressure*

CO₂ – Dióxido de Carbono

CPAP – *Continuous Positive Airway Pressure*

CPT – Capacidade Pulmonar Total

CRF – Capacidade Residual Funcional

CV – Capacidade Vital

D(A-a) O₂ – Diferença Alvéolo-arterial de Oxigênio

DANT – Doenças e Agravos não Transmissíveis

DNM – Doença Neuromuscular

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DVA – Droga Vasoativa

EAPC – Edema Agudo de Pulmão Cardiogênico

EAP – *European Respiratory Society*

ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*

ELA – Esclerose Lateral Amiotrófica

EPAP – *Expiratory Positive Airway Pressure*

S/T – *Spontaneous Timed*

EUA – Estados Unidos da América

FC – Frequência Cardíaca

FiO₂ – Fração Inspirada de Oxigênio

FR – Frequência Respiratória

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HIV - *Human Immunodeficiency Virus*

HR – *Hazard Ratio*

HCUSP – Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

ICESP – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

IMC – Índice de Massa Corpórea

IO – Índice de Oxigenação

IOT – Intubação Orotraqueal

IPAP – *Inspiratory Positive Airway Pressure*

IRp – Insuficiência Respiratória

IRpA – Insuficiência Respiratória Aguda

KPS – *Karnofsky Status Performance*

LMA – Leucemia Mielóide Aguda

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAC – Pneumonia Adquirida na Comunidade

PaCO₂ – Pressão Arterial de Dióxido de Carbono

PAM – Pressão Arterial Média

PaO₂ – Pressão Arterial de Oxigênio

PAVM – Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica

PCr – Proteína C Reativa

PEEP – *Positive End Expiratory Pressure*

PiMáx – Pressão Inspiratória Máxima

PNM – Pneumonia

RNC – Rebaixamento de Nível de Consciência

SDRA – Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

SLT – Síndrome de Lise Tumoral

SNC – Sistema Nervoso Central

SpO₂ – Saturação Periférica de oxigênio

TMO – Transplante de Medula Óssea

VA – Ventilação Alveolar

VAS – Vias Aéreas Superiores

VC – Volume Corrente

V/Q – Relação Ventilação - Perfusão

VMI – Ventilação Mecânica Invasiva

VNI – Ventilação Não-invasiva

VPPI – Ventilação por Pressão Positiva Inspiratória

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

RELAÇÃO DE ANEXOS

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Anexo 2. Artigo aceito para publicação no periódico Supportive Care Cancer

Anexo 3. Normas de Publicação do periódico Supportive Care Cancer

Anexo 4. Atividades desenvolvidas durante o período de realização do doutorado

RESUMO:

Introdução: A ventilação não invasiva (VNI) é um tratamento bem estabelecido para a insuficiência respiratória aguda (IRpA) em pacientes com câncer hematológico. No entanto, o impacto da VNI na mortalidade de pacientes com tumores sólidos não é bem estabelecido.

Objetivo: Definir os preditores associados à falha da VNI e descrever o risco de mortalidade de pacientes com tumores sólidos que necessitaram de VNI para tratamento de IRpA em unidade de cuidados intensivos (UTI). **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo de pacientes com diagnóstico de tumores sólidos internados na UTI de um hospital público, referência em oncologia, entre janeiro de 2016 e dezembro de 2017, para tratamento de câncer que evoluíram com o quadro de IRpA, e que utilizaram a VNI como primeira linha de tratamento. As informações dos pacientes e os exames laboratoriais de interesse para o estudo foram obtidos a partir de um banco de dados, construído por meio prontuários eletrônicos e exames complementares. Nosso desfecho primário foi a falha frente ao uso da VNI, e o desfecho secundário a mortalidade na UTI e hospitalar. Um modelo regressão de riscos proporcionais de Cox foi usado para identificar variáveis associadas à mortalidade e falha da VNI. As análises de Kaplan-Meier foram realizadas para demonstrar a sobrevivência cumulativa. **Resultados:** Foram incluídos 226 pacientes com tumores sólidos. A mortalidade em UTI e hospitalar foi de 57,5% e 69,5%, respectivamente. A VNI falhou em 52,2% dos pacientes incluídos. O uso de vasopressores (HR 2,58 [IC 95%: 1,41-4,73] $p = 0,02$) e lactato basal (HR 1,13 [IC 95% 1,06-1,20] $p = 0,001$) foram associados à falha de VNI, com a duração da VNI (HR 0,93 [IC 95%: 0,89-0,97] $p = 0,003$) associada ao sucesso desta intervenção, enquanto o uso de vasopressores (HR 2,48 [IC 95%: 1,43-4,30] $p = 0,001$), lactato arterial basal (HR 1,20 [IC 95%: 1,07-1,35] $p = 0,003$), relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ basal (HR 1,33 [1,11] -1,55] $p = 0,002$) e sucesso de VNI (HR 0,17 [IC 95%: 0,10-0,27] $p = 0,005$) foram independentemente associados à mortalidade hospitalar. **Conclusões:** O sucesso da VNI foi independentemente associado a uma redução nas taxas de mortalidade tanto na UTI como no hospital. Em pacientes com indicação de terapia para VNI, o aumento na duração dessa intervenção foi associado a maior probabilidade de sucesso da VNI.

Palavras-chave: Ventilação não invasiva; insuficiência respiratória aguda; câncer; mortalidade; Unidade de cuidados intensivos.

ABSTRACT:

Background: Noninvasive Ventilation (NIV) is a well-established treatment for Acute Respiratory Failure (ARF) in hematological cancer. However, the NIV impact on mortality in patients with solid tumors is unclear. **Objective:** To define the predictors associated with NIV failure and mortality and to describe the mortality risk of patients with solid tumors requiring NIV for ARF treatment in the intensive care unit (ICU). **Methods:** Retrospective cohort study of patients diagnosed with solid tumors admitted to the ICU of a public hospital, a reference in oncology, between January 2016 and December 2017, for cancer treatment that evolved with ARF, and who used NIV as first line of treatment. Patient information and laboratory tests of interest for the study were obtained from a database, built using electronic medical records and complementary tests. Our primary outcome was failure due to the use of NIV, and the secondary outcome was mortality in the ICU and hospital. A Cox proportional hazards regression model was used to identify variables associated with NIV mortality and failure. Kaplan-Meier analyzes were performed to demonstrate cumulative survival. **Results:** A total of 226 patients with solid tumors were included. The ICU and hospital mortality were 57.5% and 69.5%, respectively. NIV failed in 52.2% of the patients. The use of vasopressors (HR 2.58 [95%CI:1.41-4.73] p=0.02) and baseline lactate (HR 1.13[95%CI:1.06-1.20] p=0.001) were associated with NIV failure, and NIV duration (HR 0.93[95%CI:0.89-0.97] p=0.003) were associated with NIV success. The use vasopressors (HR 2.48[95%CI:1.43-4.30] p=0.001), baseline lactate (HR 1.20[95%CI:1.07-1.35] p=0.003), baseline PaO₂/FiO₂ ratio (HR1.33[1.11-1.55] p=0.002) and NIV success (HR0.17[95%CI:0.10-0.27] p=0.005) were independently associated with hospital mortality. **Conclusions:** NIV success was independently associated with a decrease in both ICU and hospital mortality rates. In patients with NIV therapy indication, the duration of this intervention was associated with NIV success.

Key words: Noninvasive ventilation; Respiratory failure; Neoplasms; Mortality; Intensive Care Unit

1. INTRODUÇÃO

O câncer é considerado a segunda maior causa de mortalidade, incluindo quase 18,1 milhões de novos casos e 9,5 milhões de mortes em todo o mundo [1]. No Brasil, foram estimados 600.000 novos casos de câncer até o final de 2019 [2]. O câncer é responsável por 21% dos 36 milhões de mortes entre doenças não transmissíveis (DCNT), com cuidados de saúde importantes. Apesar dos tratamentos antineoplásicos atuais terem aumentado a sobrevivência dos pacientes com câncer, diversos efeitos colaterais da terapia anticâncer em sobreviventes tais como resultantes de procedimentos cirúrgicos, quimio e/ou radioterapia, reações adversas a medicamentos bem como a suscetibilidade a infecções tem sido responsáveis por vários distúrbios respiratórios nesta população de pacientes [3, 4].

Desta forma, tanto a malignidade do câncer em si quanto o seu tratamento podem levar a complicações sistêmicas que podem resultar em Insuficiência Respiratória Aguda (IRpA) [5-7], que tem sido considerada uma causa comum de admissão em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), com taxa de mortalidade geral em torno de 50% e que pode exigir o uso de métodos terapêuticos como a Ventilação Não Invasiva (VNI). Nestes pacientes, a identificação e intervenção rápidas para manejo da IRpA são fundamentais para reduzir a mortalidade [3-5, 8, 9].

Em ambos os tumores sólidos e malignidades hematológicas, a mortalidade pode variar de acordo com várias características, incluindo a causa de IRpA, falha de órgãos ou sistemas, doença do enxerto contra hospedeiro após transplante de medula óssea ou suporte ventilatório como ventilação mecânica invasiva (VMI) como primeira linha tratamento ou após VNI [10, 11]. Este último tem sido considerado uma intervenção eficaz e viável neste contexto, capaz de reduzir a necessidade de VMI e admissão em UCI [12].

A NIV tem sido recomendada como terapia de primeira linha para pacientes com neoplasias hematológicas, melhorando a hipoxemia, particularmente quando aplicado no início da IRpA, a despeito de pacientes considerados não respondedores à VNI apresentarem taxas de mortalidade mais elevadas [13-15]. Para pacientes com tumores sólidos, a VNI também é considerada segura e eficaz [16, 17]. No entanto, o entendimento sobre a taxa de falha de VNI, bem como o seu impacto sobre a mortalidade em tais pacientes permanece limitado. Uma melhor compreensão das características clínicas responsável pela falha de VNI e mortalidade podem ter a capacidade de melhorar os resultados em pacientes com tumores sólidos que requerem VNI para IRpA.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Aspectos epidemiológicos do câncer

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é um termo genérico utilizado para descrever um grande grupo de doenças, caracterizadas pelo crescimento anormal de células além dos seus limites habituais, podendo invadir partes específicas do corpo ou espalhar-se para diversos órgãos, com diversos subtipos anatômicos e moleculares. Outros termos que tem sido atualmente utilizado para descrição do câncer são “neoplasias” e “tumores malignos” [18]. Neste referencial teórico, teremos o cuidado de utilizar sempre o termo câncer para nos referirmos a esta doença em todos os seus aspectos.

O câncer atualmente tem um papel de destaque entre as Doenças e Agravos Não Transmissíveis (DANT), sendo responsável por 21% dos 36 milhões de óbitos neste grupo de doenças, ficando atrás apenas das doenças do sistema cardiovascular. É inquestionável a afirmação de que o câncer têm sido um importante e grave problema de saúde pública. Esta informação é particularmente mais impactante em Países em desenvolvimento, com previsões para 2025 de um impacto do câncer na população correspondente a 80% dos mais de 20 milhões de casos novos. Adicionalmente, 60% da incidência mundial e 70% da mortalidade ocorrerão nos Países em desenvolvimento [2].

De uma forma geral, os principais tipos de câncer mais incidentes no mundo são os de pulmão, mama, intestino e próstata. Em uma análise de subgrupo por sexo, temos o câncer de pulmão e próstata como mais incidentes nos homens, com 16,7% e 15%, respectivamente; enquanto nas mulheres, o câncer de mama (25,2%) e intestino (9,2%) foram os mais frequentes. Entretanto, na América Latina, o câncer de colo de útero ainda figura como a segunda causa de morte por câncer em mulheres e a despeito de sua baixa incidência mundial, algo em torno de 7,9%, neste continente é o segundo mais incidente, com 12,2% do total de casos novos de câncer, ficando atrás apenas do câncer de mama. Ainda nesta região, o câncer de próstata é o mais incidente no sexo masculino (28,6%), seguido pelo câncer de pulmão, com 28,6% do total de casos novos [1, 2].

Em 2012, ocorreram 14,1 milhões de casos novos e 8,2 milhões de óbitos pelo câncer, apresentando maiores incidências em países desenvolvidos, com predomínio de tipos de câncer associados à urbanização e ao desenvolvimento, como pulmão, próstata, mama, cólon e reto, enquanto na América do Sul ocorreram taxas de incidência intermediárias com tipos de câncer

associados à infecção, como colo do útero, estômago, esôfago e fígado. De forma semelhante ao biênio 2016-2017, estima-se a ocorrência de aproximadamente 600 mil novos casos de câncer no Brasil para o biênio 2018-2019, com um aumento para 640 mil casos fazendo-se uma correção no cálculo global para o sub-registro [2, 19].

As taxas de incidência no Brasil apontam para uma maior desigualdade de distribuição por região, com 70% da incidência ocorrendo nas regiões Sul e Sudeste, predominando os cânceres de próstata, mama, pulmão e intestino. Adicionalmente, a região Centro-Oeste incorpora com maior frequência os cânceres de colo do útero e estômago, enquanto nas regiões Norte e Nordeste o maior impacto na população é de câncer de colo do útero e estômago.

O câncer de próstata ocupa a segunda posição entre os tipos de câncer que acometem a população masculina no mundo constituindo cerca de 15% dos cânceres nesta população e ficando atrás apenas do câncer de pulmão. De forma interessante, a maior taxa de incidência em 2012 de 31,1/100 mil foi encontrada em Países desenvolvidos, sendo justificada pela maior eficiência no rastreamento, exames específicos como o Antígeno Prostático Específico (PSA) e biópsias subsequentes, que determinam diagnóstico precoce do tumor. Para o Brasil, estima-se para o biênio 2018-2019 a ocorrência de pouco mais de 68 mil casos novos, o que corresponde à um risco estimado de 66,1/100 mil habitantes. Em uma análise por regiões, a incidência do câncer de próstata varia de 29,41 a 96,85 / 100 mil habitantes.

O câncer de próstata tem sido responsável por 6,6% do número total de mortes no sexo masculino, com uma taxa de 7,8/100 mil em 2012. Já em 2015, ocorreram cerca de 14.480 óbitos no Brasil em virtude deste tipo de câncer. De uma forma geral o mundo experimenta uma redução de sua mortalidade, como por exemplo, valores em torno de 3,4% de redução deste desfecho nos Estados Unidos (EUA). Além disso, a sobrevida tem sido de 80%, valor este variando, obviamente, em função de diversos fatores, como clínicos, genéticos, socioeconômicos e ambientais. Dentre os fatores de risco, os de maior relevância são idade acima de 50 anos, histórico familiar de parentes diretos, cor da pele e etnia.

2.2. Insuficiência Respiratória na população geral

O termo Insuficiência Respiratória (IRp) se refere a uma condição na qual o sistema respiratório apresenta uma falha em uma ou em ambas as funções, quais sejam, oxigenação e ou eliminação de Dióxido de Carbono (CO_2). Nesse contexto, considerando um paciente previamente hígido respirando em ar ambiente (Fração Inspirada de Oxigênio [FiO_2] = 21% ou 0,21), uma Pressão Arterial de Oxigênio (PaO_2) < 60 mmHg e ou Pressão Arterial de Dióxido de Carbono (PaCO_2) > 45 mmHg pode convencionalmente determinar um quadro de IRp. Desta forma, estes valores podem sofrer uma variação e a sua interpretação depende de diversas outras condições como, por exemplo, a presença de doenças pulmonares ou cardiovasculares crônicas, onde a história clínica do paciente é peça fundamental para o diagnóstico da IRp (20).

Estes parâmetros de medição de gases arteriais são essenciais para uma classificação adequada da IRp, que de uma forma geral, depende de qual área do sistema respiratório está sendo afetada. Deste modo, situações que afetem apenas o parênquima pulmonar levarão essencialmente a quadros de hipoxemia, com normocapnia ou hipocapnia como resposta de aumento da ventilação pulmonar, sendo estas classificadas como IRp hipoxêmica, não hipercápnica ou ainda IRp do tipo I. Os exemplos mais típicos deste tipo de IRp são as pneumonias e Edema Agudo de Pulmão (EAP). Por outro lado, circunstâncias que levam a uma falha de “bomba” muscular respiratória resultarão em hipoventilação alveolar, com prejuízo na eliminação de CO_2 e consequente hipercapnia. Neste contexto, estamos diante de uma IRp hipercápnica ou IRp do tipo II. Vale salientar, que apesar da hipercapnia ser a principal característica, haverá sempre a hipoxemia coexistente neste tipo de IRp (Figura 1) [20].

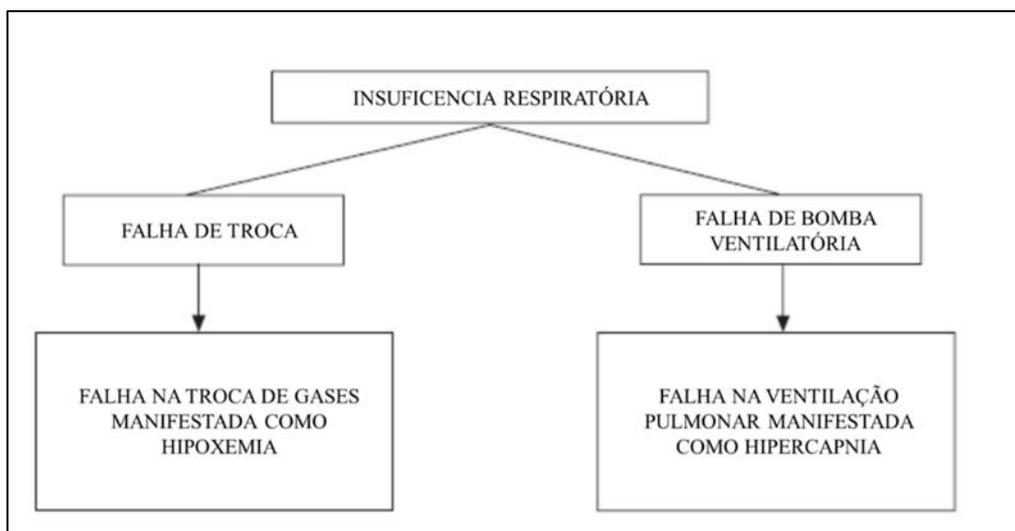


Figura 1. Classificação da IRp quanto ao local de falha do Sistema respiratório. **Fonte:** Roussos, 2003 (4)

Em indivíduos com pulmões saudáveis com Diferença Alvéolo-arterial de Oxigênio ($D(A-a)O_2$) normal, mesmo incrementos importantes dos níveis de $PaCO_2$ não são capazes de levar a quedas importantes da PaO_2 (Figura 2). Entretanto, em pacientes com doenças pulmonares onde ocorre um aumento da $D(A-a)O_2$, o mesmo aumento de $PaCO_2$ é responsável por uma redução importante da PaO_2 resultando em hipoxemia (figura 2 – linha C). Em casos de redução da $D(A-a)O_2$, comum em casos de atelectasias e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), a hiperventilação característica destes pacientes leva a uma redução dos níveis de $PaCO_2$ e hipoxemia (Figura 2) [20].

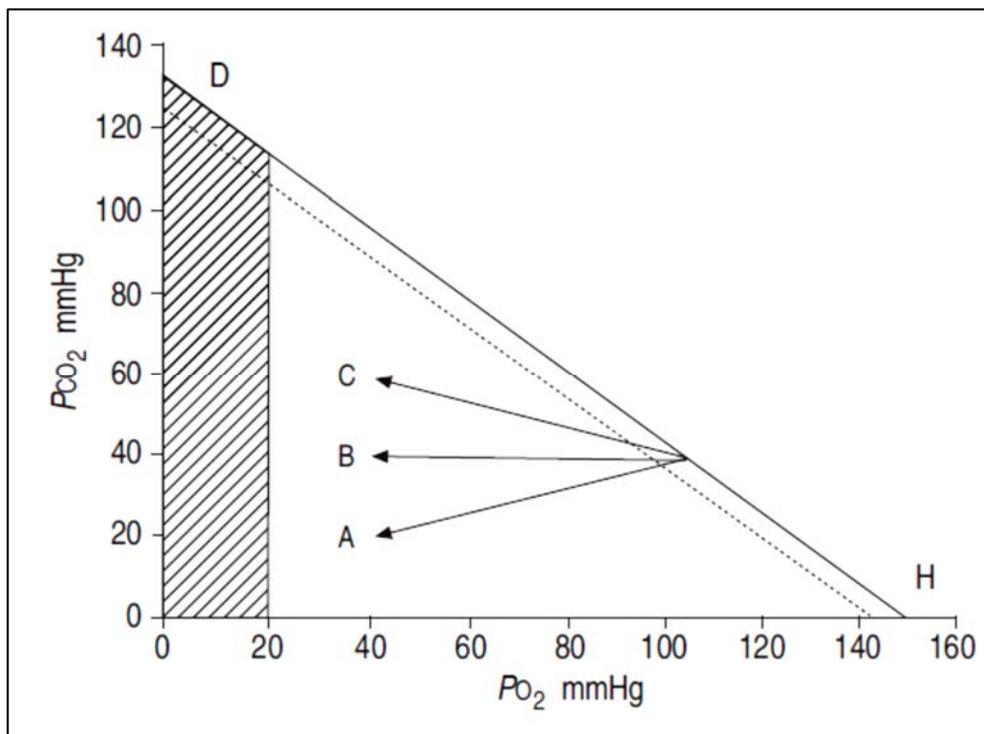


Figura 2. Relação entre as pressões de oxigênio alveolar (PO_2) e de dióxido de carbono (PCO_2) em uma situação de respiração em ar ambiente. Fonte: Roussos, 2003 (4)

Dentre as causas que podem levar a IRp hipoxêmica, o mecanismo mais comumente visto é o desequilíbrio entre ventilação e perfusão (V/Q). Outras causas são a presença de shunt intrapulmonar ou intracardíaco, distúrbios de difusão e hipoventilação. As correções de quadros de hipoxemia causados por desequilíbrio V/Q e distúrbios de difusão podem ser facilmente resolvidos com a administração de oxigênio suplementar, enquanto quadros de shunt dificilmente serão corrigidos mesmo com elevações importantes dos níveis de FiO_2 . É importante salientar aqui que os efeitos do aumento da ventilação alveolar (VA) por hiperventilação pouco contribuem para melhora dos quadros de hipoxemia, principalmente em

virtude do platô da curva de oxihemoglobina, onde aumentos da ventilação alveolar acarretam mínimas variações nos níveis de PaO₂ (21).

A IRp hipercápica ou tipo II pode ser desencadeada basicamente por três mecanismos, quais sejam: modificações no controle neural do Sistema Nervoso Central (SNC) para os músculos respiratórios; desfavorecimento mecânico da caixa torácica; e fadiga dos músculos respiratórios. O primeiro pode ocorrer nos casos de redução do drive central respiratório que se torna insuficiente para atender as demandas ventilatórias ou decorrer de mecanismos reflexos para prevenção de sobrecarga muscular respiratória e consequente fadiga muscular. Modificações na caixa torácica, como as causadas por fraturas de arcos costais levando a instabilidade torácica, miopatia, doenças do corno anterior e quadros de hiperinsuflação pulmonar com consequente desfavorecimento de músculos respiratórios com destaque para o diafragma, determinam uma redução do desempenho destes músculos, levando a alterações na manutenção da ventilação alveolar com consequente hipercapnia. Finalmente, situações que exigem sobrecarga muscular respiratória excessiva podem resultar em fadiga destes músculos, tornando-os incapazes de gerar modificações suficientes na pressão pleural para provocar variações na ventilação alveolar proporcional à demanda requerida (21, 22).

A redução na ventilação com consequente hipercapnia pode ter o seu início agudo ou insidioso. A IRpA surge como resultado da progressão ou exacerbação de uma determinada doença, ao ponto de os mecanismos compensatórios estarem de tal forma sobrecarregados que se tornam inefetivos. Neste contexto, os pacientes podem apresentar sinais clínicos evidentes de descompensação como dispneia, respiração rápida e superficial, batimento de asa de nariz, retrações e padrão respiratório paradoxal, ou sinais subclínicos, onde a despeito da ausência de queixas clínicas e de um aparente conforto respiratório, durante a avaliação clínica os pacientes apresentam outros sinais como a presença de pausas entre frases durante a fala, incapacidade para realizar uma inspiração profunda até a Capacidade Pulmonar Total (CPT), ineficiência de tosse e uso de musculatura acessória durante respiração em repouso, dentre outros. Pacientes com doenças neuromusculares com ou sem diagnóstico confirmado são classicamente incluídos nessas características supramencionadas [21, 22]. Frequentemente, a presença de IRpA reflete desfechos desfavoráveis como nos casos de transplantes de órgãos sólidos, onde a presença de quadros infecciosos principalmente resultantes de imunossupressão levam ao aparecimento de IRpA com impacto importante no tempo de internação hospitalar e na mortalidade [23]. De uma forma semelhante, pacientes com HIV e imunossuprimidos tem como principal causa de admissão em UCI a IRpA resultante de quadros infecciosos. Adicionalmente, não menos importantes são as causas não infecciosas de IRpA nestes pacientes, como por exemplo o

enfisema pulmonar e alguns cânceres como de pulmão, linfomas e sarcoma de Kaposi [24]. Cronicamente, a IRp caracteriza-se pela manutenção de níveis elevados de PaCO₂ levando a cronicidade de seus sintomas e enfraquecimento dos músculos respiratórios, que são continuamente submetidos a sobrecarga em virtude de aumento das forças resistivas e elásticas a serem vencidas pelos músculos respiratórios. Um exemplo clássico deste cenário é a DPOC, com importante obstrução ao fluxo aéreo e redução da complacência dinâmica que geram um aumento da demanda muscular respiratória. Adicionalmente, a hiperinsuflação pulmonar comum nestes pacientes ocasionada pela formação de áreas de enfisema determina um desfavorecimento funcional dos músculos respiratórios. Por fim, a limitação ao fluxo aéreo característico nestes pacientes resulta em aumento da sobrecarga muscular, predispondo a ocorrência de fadiga muscular.

2.3. Insuficiência Respiratória Aguda em pacientes com câncer

O aumento nas admissões em UCI tem se correlacionado diretamente ao número crescente de pacientes atualmente vivendo com câncer no mundo [3]. Adicionalmente, a evolução terapêutica no tratamento do câncer tem evidenciado um aumento na sobrevida livre da doença para estes pacientes. Entretanto, tal afirmativa tem como contrapartida, uma maior incidência de complicações tóxicas e infecciosas relacionadas à estas terapêuticas, com um maior acometimento dos pulmões, levando uma grande parte destes pacientes à serem admitidos em UCI com quadros variados de IRpA, atingindo taxas de mortalidade de aproximadamente 50%, com níveis ainda maiores quando da necessidade de suporte ventilatório invasivo, chegando à aproximadamente 67% de mortalidade [3, 4]. Nestes pacientes, o diagnóstico precoce da causa da IRpA, seja por método não-invasivo (exame de escarro, aspirado nasofaríngeo e outros) ou invasivo (Fibrobroncoscopia com lavado bronco alveolar), torna-se de extrema importância na redução do risco de morte destes pacientes [4].

O diagnóstico de IRpA ocorre em cerca de 40% a 50% dos pacientes com câncer, seja em tumores sólidos ou hematológicos e sua mortalidade pode variar de acordo com várias características, dentre elas a causa da IRpA, necessidade de suporte ventilatório, presença de falha de outros órgãos e sistemas e a presença de doença do enxerto versus hospedeiro [10, 11]. Pacientes com tumores sólidos e neoplasias hematológicas são mais vulneráveis a complicações respiratórias por vários motivos, dentre eles a própria malignidade da doença, os efeitos tóxicos e deletérios do tratamento quimioterápico e os quadros de infecção a que estes pacientes são acometidos [5]. Em um estudo de revisão incluindo mais de dois mil pacientes com câncer

(tumores sólidos e hematológicos) em um follow-up de cinco anos, observou-se que 50% das admissões em UCI eram por IRpA e sepse, com taxas de 25,7% a 63% e 21,5% a 66%, respectivamente, sendo estes pacientes com uma maior taxa de mortalidade quando comparados com outros diagnósticos de admissão [3, 6].

Em um contexto geral, a IRpA tem sido ocasionada principalmente por hemorragia alveolar difusa, tromboembolismo pulmonar, edema agudo de pulmão, broncoaspiração, evolução do próprio câncer com ou sem obstrução de vias aéreas, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e Pneumonias. Esta última tem sido a causa mais frequente de IRpA, abrangendo em torno de 47% destas causas e tendo como o tipo mais frequente a pneumonia bacteriana, enquanto, a pneumonia por *pneumocystis* é a menos frequente [7, 14, 25]. Estudo recente revelou características importantes de pacientes com câncer imediatamente antes de serem admitidos na UCI por IRpA. Os autores encontraram pelo menos um sintoma não relacionado ao sistema respiratório associado em 73% dos pacientes, sendo a lesão renal a mais frequente com uma ocorrência de 47%, seguida por hipotensão em 33% e confusão mental, sintomas gastrointestinais e disfunção hepática em 24%, 26% e 21%, respectivamente. Além disso, 85% destes pacientes haviam sido previamente tratados com quimioterapia e 31% tinham o diagnóstico de neutropenia febril associado. Por fim, o estudo demonstrou que um intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a admissão na UCI superior à 2 dias, presença de sintomas extra respiratórios e disfunção orgânica são preditores independentes de risco de morte para estes pacientes [25].

Dentre as várias complicações relacionadas ao uso de quimioterápicos em pacientes com câncer, a neutropenia é a complicação que demanda um maior risco de comprometimento pulmonar, com cerca de 35% dos pacientes apresentando algum tipo de comprometimento respiratório. Em torno de um quinto dos pacientes com câncer desenvolvem IRpA durante o período de neutropenia, que envolve uma complexa interação entre os macrófagos alveolares e os neutrófilos sequestrados no interstício pulmonar. Para estes pacientes, a mortalidade ainda na UCI, apesar de progressivamente reduzida, está em torno de 41%, enquanto a mortalidade após a alta da UCI com o paciente ainda internado pode sofrer incrementos neste desfecho para cerca de 71%, correspondendo a metade dos pacientes que saíram com vida da UCI. Este aumento pode estar relacionado ao tratamento quimioterápico sub ótimo ou a protelação para decisões de fim de vida e cuidados paliativos [26].

Em pacientes hematológicos, a IRpA é a principal causa de admissão em cerca de 30% a 57% dos pacientes admitidos em UCI com, sendo principalmente causada por pneumonia

bacteriana, mas podendo também estar associada a pneumonia viral ou fúngica, obstrução de vias aéreas, hemorragia alveolar e bronquiolite obliterante [27, 28]. Adicionalmente, o diagnóstico confirmado ou provável de aspergilose pulmonar invasiva é também tido como causa de IRpA nestes pacientes, algo em torno de 12% a 13% dos casos [29]. Nos pacientes onde a identificação do fator etiológico do infiltrado pulmonar difuso é feita, pode-se verificar as infecções, as pneumonites medicamentosas e as metástases como os principais fatores causais [30]. Cerca de 11% a 40% dos pacientes que são submetidos à Transplante de Medula Óssea (TMO) requerem admissão em UCI [31]. A necessidade deste tipo de admissão para estes pacientes, se traduz em um prognóstico desfavorável, principalmente nos casos em que o motivo da admissão tenha sido por falha múltipla de órgãos ou IRpA, sendo esta última um fator de risco independente para redução da sobrevida média em pacientes submetidos a TMO, com o Índice de Oxigenação (IO) sendo uma importante ferramenta tanto para diagnóstico de IRpA quanto para avaliação de risco de morte. Nestes pacientes, o diagnóstico de admissão em UCI em cerca de 60% a 85% é de IRpA, seguido por choque séptico em aproximadamente 20% a 75% dos pacientes admitidos [31-33]. Destas causas, a maior mortalidade está associada a IRpA com uma taxa de 63%, comparada com 43% associada a outras causas não respiratórias na admissão [31].

De uma forma interessante, pacientes hematológicos admitidos em UCI com diagnóstico de IRpA e que possuem a disfunção cardíaca como o fator etiológico, possuem uma menor mortalidade (~27%) quando comparados a IRpA em pacientes com função cardíaca normal (~61%). Esta afirmação é fundamentada no fato de que o grande arsenal terapêutico encontrado para tratamento de disfunção cardíaca em UCI aumenta as chances de sua resolução e conseqüentemente da possibilidade de reversão da IRpA. Em contrapartida, em quadros de IRpA causados por uma disfunção que envolve primariamente os pulmões, como por exemplo infecções pulmonares, mesmo um adequado tratamento antimicrobiano pode não ter o resultado desejado nestes pacientes, que frequentemente são imunocomprometidos, justificando uma maior mortalidade nestes casos [34]. O uso de suporte ventilatório invasivo e não-invasivo em pacientes hematológicos ocorre em torno de 75% e 48%, respectivamente, durante o período de permanência em UCI com um impacto direto em uma maior mortalidade para estes pacientes [32]. De uma forma mais específica, a IRpA de grau leve também pode ocorrer em alguns pacientes com Linfoma não-Hodgkin extra nodal com apresentação endobrônquica, sendo muito rara e ocorrendo geralmente na forma disseminada da doença. Nestes pacientes, ocorre invasão endobrônquica por diversos mecanismos, dentre eles a aspiração transbrônquica de

embolo tumoral; a propagação por via hematogênica; invasão direta por infiltração por massa mediastinal ou parenquimatosa; e propagação linfática para tecidos conectivos peri brônquicos, sendo estas duas últimas as formas mais comuns de comprometimento [35].

Apesar dos pacientes com diagnósticos oncológicos com tumores sólidos terem uma idade superior à dos pacientes com doença hematológica, estes últimos exibem uma maior gravidade, com um maior tempo de internação hospitalar prévia à admissão na UCI, assim como maior frequência de infecção, mais episódios de bacteremia, maior incidência de neutropenia e trombocitopenia e um maior número de falhas de órgãos. Apesar desta maior gravidade nestes pacientes, a mortalidade tem sido similar quando comparada entre os tumores sólidos e hematológicos, se situando em valores elevados tais como 55% dos pacientes admitidos em UCI [3].

O tratamento quimioterápico intensivo em pacientes hematológicos frequentemente resulta em quadros de neutropenia febril. Para estes pacientes, o período de recuperação pode estar associado a piora da oxigenação e de exacerbação de doença pulmonar pré-existente, com a ocorrência de IRpA em torno de 30% a 45% destes pacientes [25, 36, 37]. Adicionalmente, tem sido demonstrado que esta fase de recuperação da neutropenia possui uma alta incidência de acometimento por SDRA (53% aproximadamente), principalmente naqueles pacientes que evoluem com diagnóstico de pneumonia. O dano pulmonar causado pela quimioterapia e o sequestro de neutrófilos na microvasculatura pulmonar podem contribuir para o desencadeamento da SDRA. Adicionalmente, a presença de pneumonia pode funcionar como um catalizador para o transito de neutrófilos na medula, com liberação de neutrófilos imaturos com alto nível de enzimas lisossomais na circulação, potencializando o dano pulmonar e a presença de SDRA [36].

Em pacientes com câncer, o acometimento por quadros graves de IRpA como a SDRA pode ser muito mais fatal do que em pacientes com outros diagnósticos clínicos, possuindo um efeito devastador em pacientes com câncer, tendo em vista que a própria malignidade é uma das maiores comorbidades a determinar uma maior deterioração física e psicológica nos pacientes que são acometidos por esta síndrome [5, 10]. Quando comparados com pacientes sem câncer acometidos por SDRA, a mortalidade é significativamente maior com câncer e SDRA, com taxas em média de 24% e 53% respectivamente. Adicionalmente, um número maior de pacientes com doenças hematológicas está mais propenso a desenvolver esta síndrome, seguida pelos pacientes com leucemias, linfomas e tumores sólidos metastáticos.

Entretanto, não são encontradas taxas de mortalidade significativamente diferentes entre os tipos de câncer supramencionados [38].

A SDRA ocorre em cerca de 16% dos pacientes admitidos em UCI oncológica e em aproximadamente 35% dos pacientes que desenvolvem IRpA, sendo em sua grande maioria (em torno de 85%) pacientes com doenças hematológicas, principalmente o linfoma não-Hodgkin e leucemia Mielóide aguda, enquanto os cânceres de mama e pulmões foram os mais frequentes tumores sólidos. Os quadros infecciosos fúngicos estão presentes em pelo menos um terço dos pacientes que desenvolvem SDRA sendo mais frequente na sua forma primária, enquanto a forma secundária tem o choque séptico como cerca de 22% a 65% de suas causas mais frequentes. Desta forma, os quadros infecciosos pulmonares e extrapulmonares são causas de até 90% dos casos de SDRA em pacientes oncológicos [10, 39, 40].

A mortalidade de cerca de 64% em média para os pacientes oncológicos que evoluem com diagnóstico de SDRA varia pouco entre os graus leve e moderado desta síndrome, sendo maior nos casos graves, com fatores preditivos independentes para alta mortalidade o transplante de medula, piora em scores de gravidade após a admissão na UCI e falha no uso de suporte ventilatório não-invasivo [6]. Este último, deve ser feito com bastante parcimônia, visto que a taxa de falha deste suporte ventilatório chega a patamares de 70% principalmente em pacientes mais severamente doentes.

Especificamente nos pacientes que desenvolvem SDRA em associação com quadros de neutropenia febril, a mortalidade em 28 dias chega a aproximadamente 63%, com mortalidade tanto hospitalar quanto em UCI atingindo valores semelhantes em torno de 73%. Para estes pacientes, fatores como classificação leve de SDRA, uso de antibioticoterapia e uso de quimioterapia de primeira linha são considerados independentes para bom prognóstico destes pacientes em UCI [39]. Em pacientes hematológicos, a mortalidade atinge valores de 77% em média, com a falha em dois ou mais órgãos em associação com IRpA sendo um fator de risco independente para uma maior mortalidade [40]. Adicionalmente, a piora no *status performance* e déficit funcional orgânico deixados pela SDRA podem impedir ou frustrar um tratamento antineoplásico subsequente que poderia inicialmente ter inclusive um efeito curativo para estes pacientes [5].

O acometimento por IRpA em pacientes com Leucemia Mielóide Aguda (LMA) tem sido bem descrita na literatura, sendo causa de admissão em UCI em cerca de 40%, com aproximadamente 85% destes apresentando ao menos um evento respiratório relacionado a

doença durante o período de internação na UCI a despeito de uma diferença não significativa na sobrevivência quando comparados a pacientes sem acometimento por tais eventos. Outrossim, as principais características preditores de uma maior mortalidade destes pacientes se relacionam a idade superior a 50 anos e pior status performance [41]. Apesar do risco de pacientes com este tipo de câncer desenvolverem complicações pulmonares em virtude de infecções oportunistas, as causas não infecciosas ocorrem com uma maior frequência nestes pacientes, sendo classificadas como precedendo, ou sucedendo-se ao tratamento quimioterápico da LMA.

A Leucostase pulmonar tem seu mecanismo fisiopatológico fundamentado em uma lesão endotelial causada pelo aumento no número de células blásticas, causando ruptura de vasos com invasão vascular, hiperviscosidade, formação de trombos e piora da oxigenação, com conseqüente desencadeamento de quadros de IRpA com graus variáveis. Adicionalmente, ocorre uma infiltração leucêmica pulmonar como um contínuo da Leucostase, em uma rota linfática ao longo da árvore broncovascular, interseptal e pleural, levando a lesão pulmonar aguda. Como repercussão imediatamente após o início do tratamento quimioterápico, uma pneumopatia causada principalmente pela síndrome de lise tumoral aguda pode ocorrer resultando em dano alveolar difuso mesmo em pacientes com função pulmonar prévia normal. Além disso, estas complicações fatalmente resultam em rápida progressão do paciente para IRpA ainda em fases iniciais desta doença [41-46].

Em torno de 60% dos pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão, a maior causa de admissão em UCI é a IRpA [47], sendo causada principalmente por pneumonia [48], sendo esta a segunda causa de morte nestes pacientes, com a primeira principalmente relacionada a progressão da própria doença [49] ou secundário a quadros infecciosos [50]. Neste subgrupo de pacientes, quase que a totalidade é submetida à algum tipo de suporte ventilatório. Adicionalmente, níveis de relação PaO_2/FiO_2 abaixo de 100 e história de tratamento radioterápico, tanto na admissão da UCI, quanto em até 72 horas da admissão, são fatores preditivos importantes para maior mortalidade que se situa em 57% em até 28 dias, podendo chegar em torno de 85% em uma análise em longo prazo [48]. Em torno de um terço dos pacientes com câncer de pulmão, a obstrução endobrônquica está presente, piorando o prognóstico e a qualidade de vida destes pacientes. Adicionalmente, a presença de crescimento endobrônquico pode também estar relacionado ao envolvimento metastático em outros órgãos, como mama, células renais, melanoma e, particularmente, no trato aero digestivo [51].

Em pacientes submetidos à cirurgia de grande porte para ressecção de tumores de cabeça e pescoço, a incidência de complicações pulmonares no pós-operatório é de cerca de 32% com

uma maior frequência de pneumonia e Edema Agudo de Pulmão (EAP). Este último ocorre em virtude da necessidade do uso de grande quantidade de volume no período intra-operatório em consequência da restrição ao uso de vasopressores oferecida por cirurgias plásticas durante a fase de reconstrução microvascular e inserção de enxertos. Adicionalmente, os principais fatores de risco podem ser descritos como alto Índice de Massa Corpórea (IMC) e histórico de Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC). Além disso, estes pacientes experimentam uma maior frequência de readmissões em UCI, assim como um tempo mais prolongado de suporte ventilatório, ocasionando um maior tempo de internação, tanto hospitalar quanto em UCI. Apesar disso, a sobrevida em torno de 69% para estes pacientes não costuma ser significativamente diferente quando comparados aos pacientes que não apresentam complicações pulmonares pós-operatórias, estes últimos com valores de cerca de 78% [9].

Ainda acerca das complicações respiratórias em pós-operatório, em pacientes submetidos à cirurgia para realização de laringectomia parcial supracricóide, tais agravamentos ocorrem precocemente em cerca de 38% destes pacientes, sendo causadas principalmente por quadros de infecção bronco-pulmonar e estenose de laringe. A primeira tem como mecanismo principal e desencadeante as desordens de deglutição que podem ser facilmente tratadas com antibioticoterapia e fisioterapia respiratória. A segunda, causada por edema de aritenóide de grau variado, laringocele e ruptura de fixação, tardiamente pode também ser causado por um *flap* na mucosa da neolaringe ou por uma falsa corda vocal residual. A presença destas complicações nestes pacientes está relacionada principalmente à um retardo no tempo necessário para retirada da cânula de traqueostomia. Uma seleção adequada dos pacientes a serem submetidos a este tipo de procedimento cirúrgico no pré-operatório, uma reabilitação intensiva pós-operatória e um acompanhamento de perto destes pacientes pode ter impacto positivo para estes pacientes [52].

Em pacientes com câncer de pulmão, a fibrose pulmonar possui um papel não apenas de fator de risco, mas também de uma séria complicação pulmonar pós-operatória a partir de exacerbações desta após o procedimento cirúrgico. Além disso, quadros de IRpA causados tanto por fibrose pulmonar secundária a lesão pulmonar aguda e SDRA, quanto por exacerbação aguda da doença pulmonar intersticial parecem ser a principal causa de morte nestes pacientes [53, 54]. Adicionalmente, em algumas raras situações, pacientes submetidos à cirurgia de ressecção pulmonar com pneumectomia podem evoluir com um quadro de desvio de mediastino para o interior do espaço da pneumectomia, denominada síndrome pós-pneumectomia, produzindo sintomas de redução das funções gastrointestinais e respiratórias. A compressão e

tração excessivas do mediastino podem causar aprisionamento aéreo e traqueomalácea [55]. Outrossim, mesmo em cirurgias menos invasivas como no caso da vídeo-toraco cirurgia para ressecção pulmonar, a IRpA ainda é a maior complicação pós-operatória, seguida por outros eventos, como sangramentos, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, entre outros [56].

O procedimento de colectomia laparoscópica tem sido uma opção terapêutica com resultados positivos em pacientes com câncer colorretal. O acometimento por IRpA no período pós-operatório deste tipo de cirurgia tem seu mecanismo baseado na insuflação de CO₂ na cavidade peritoneal durante o procedimento, levando à uma absorção deste gás com consequente Hipercapnia, assim como no efeito mecânico de restrição ao movimento de descida diafragmática, alterando sua anatomia funcional, ambos os fatores levando ao quadro de IRpA. Esta e outras complicações estão relacionadas ao uso de altos picos de pressão, tão altos quanto valores de 30 cmH₂O, no suporte ventilatório mecânico intra-operatório destes pacientes [50].

Em um subgrupo de pacientes com tumores germinativos de testículo, os quais são caracterizados principalmente pela presença de metástases pulmonares extensas e altos níveis de gonadotrofina coriônica sérica, o uso de quimioterapia sistêmica têm levado a quadros graves de IRpA grave como a SDRA. O mecanismo fisiopatogênico para este acometimento nestes pacientes tem sido postulado como multifatorial, envolvendo uma doença metastática volumosa, necrose tumoral e um quadro infeccioso importante ocasionada pela neutropenia resultante de tratamento quimioterápico e lise tumoral alveolar maciças pós quimioterapia. Este último se assemelha à Síndrome de Lise Tumoral (SLT), com liberação de potássio, fósforo, citocinas, ácidos nucléicos e seus metabólitos como ácido úrico. Para tais pacientes, uma estratégia diferenciada no tratamento quimioterápico, com redução de doses e/ou períodos curtos de tratamento pode ser favorável à uma maior prevenção de quadros de IRpA grave [57].

3. VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA

3.1. Definição e histórico

Conceitualmente, a VNI refere-se a uma subclassificação da Ventilação Mecânica (VM) que diz respeito ao fornecimento de assistência ventilatória por meio de técnicas que não necessitam do uso de Intubação Orotraqueal (IOT) ou outro método invasivo como traqueostomias, e que permite o adequado funcionamento das Vias Aéreas Superiores (VAS) mantendo, desta forma, todos os mecanismos fisiológicos de proteção destas [58-60]. Segundo

as Diretrizes brasileiras de VM, a VNI consiste na substituição parcial da respiração espontânea, podendo ser utilizadas em quadros agudos, crônicos ou crônico agudizadas, propiciando melhora das trocas gasosas e do trabalho respiratório por meio da melhora na ventilação pulmonar [61]. Torna-se de extrema importância que profissionais da área de saúde que lidam diretamente com VNI tenham total domínio dos critérios de seleção, manejo de equipamentos e conhecimento aprofundado quanto aos ajustes ventilatórios mais apropriados para cada paciente [59].

Historicamente, os primeiros modelos de equipamentos de VNI surgiram na metade do século XIX e funcionavam caracteristicamente pela geração manual de pressão negativa por meio de couraças ao redor do tórax do paciente sendo hermeticamente fechadas e vedadas na região do pescoço. Evolutivamente, diversos modelos experimentais destes dispositivos surgiram, mas suas limitações eram principalmente relacionadas ao acionamento manual, que apenas no século XX, com o surgimento de dispositivos com funcionamento elétrico puderam sanar tais limitações, gerando uma maior disponibilidade de tais equipamentos, atingindo a sua maior magnitude em virtude da alta demanda requerida pelo alastre da epidemia de poliomielite por volta de 1928. Na ocasião, foram amplamente utilizados os ventiladores denominados “*Iron Lung*” idealizados pelo químico *Philip Drinker*, que consistia basicamente de um dispositivo de formato cilíndrico extremamente pesado (aproximadamente uma tonelada) onde o paciente repousava em um colchão e era encapsulado com uma vedação de borracha também na região do pescoço. Posteriormente, John Haven Emerson, um biomédico e inventor, conseguiu aprimorar o *Iron lung*, fazendo modificações que deixariam o ventilador mais simples, eficiente, silencioso, leve e mais barato que a versão anterior [58, 62].

Entretanto, havia necessidade de um maior aprimoramento destes ventiladores, como por exemplo, quanto a sua portabilidade, algo que foi primeiramente idealizado pela médica Ignez Von Hauke em 1876 com a criação de uma couraça de ferro em formato de “concha” que abarcaria toda a porção anterior do tórax do paciente, vedado hermeticamente por uma borda que poderia ser inflada com ar. Posteriormente, construído em 1927 e amplamente utilizando a partir de 1935 em diante, um modelo semelhante foi patenteado por Rudolf Eisenmenger, sendo chamado de “biomotor”, consistindo também em uma concha torácica que ia do esterno até próximo à região de púbis, onde o seu funcionamento se dava por alternância de pressões positivas e negativas em regiões de tórax e abdome por meio de um par de foles acionados pelos pés (58).

Adicionalmente, em 1949 iniciou-se a produção em “massa” de dispositivos de ventilação baseados em uma couraça torácica foi idealizada pelas empresas *Fairchild Camera*

and Instrument Corporation em New York e pela *Monaghan Company*, com a criação do *Fairchild-Huxley chest respirator* e o *Monaghan Portable Respirator*, respectivamente. Ambos com vários tamanhos, com opções de uso apenas no tórax ou tóracoabdominal e dispositivos de alarmes para casos de falta de energia e vazamentos que comprometessem a ventilação. Entretanto, questionamentos eram feitos acerca do conforto dos pacientes com o uso destes dispositivos, assim como no que diz respeito à manutenção de adequada ventilação e aos cuidados de enfermagem enquanto os pacientes estavam em uso de tais ventiladores. Na busca por um maior aprimoramento desses modelos, em 1955 surgiu a *Tunnicliffe breathing jacket*, um casado construído em nylon e algodão vedados nos braços, pescoço e nádegas com uma concha de plástico no tórax, conseguiu gerar o dobro de volume em um mesmo nível de pressão negativa quando comparada aos outros dispositivos de couraças existentes e até mesmo a outros dispositivos de pressão positiva intermitente [58, 62].

Por fim, outras estratégias foram lançadas com o intuito de otimizar o uso da VNI por pressão negativa, como o leito com elevação de decúbito e a cinta abdominal pneumática denominada de *pneumobelt*. O primeiro foi utilizado na década de 40 com o objetivo de melhorar a circulação dos pacientes, mas foi em 1950 que tal procedimento foi amplamente utilizado como técnica adjuvante de desmame do *Iron lung* e em pacientes pós-poliomielite que utilizaram suporte ventilatório de forma crônica. O segundo, uma invenção de um Físico ganhador do prêmio Nobel por trabalhos de análise da estrutura cristalina através da difração de raios-X, Sir William Bragg, consistia em uma cinta pneumática amarrada ao redor do abdome e porção inferior do tórax, inflada por uma pequena bomba de ar que comprimia as vísceras abdominais durante a expiração. Este dispositivo ganhou intensa popularidade em virtude de sua portabilidade e conveniência em usuários crônicos de suporte ventilatório no final do período de epidemia de Poliomielite (58, 62).

A despeito do advento dos tubos de traqueostomia, utilizado principalmente para melhora da toaleta brônquica em pacientes com poliomielite bulbar, os ventiladores *Iron lung* continuavam a ser amplamente utilizado, restringindo o uso de pressão positiva para os pacientes submetidos à anestesia. Entretanto, o desequilíbrio entre a demanda e oferta de ventiladores com pressão negativa durante a epidemia de pólio em Copenhague no início da década de 50, forçou o uso mesmo que de forma manual, de dispositivos de ressuscitação por pressão positiva comumente usados durante anestesia. Este fato levou a interessante observação de que os pacientes ventilados com pressão positiva resultavam em uma maior sobrevivência destes, na época atribuída principalmente a uma redução de broncoaspiração de secreções devido a uma maior proteção de vias aéreas. Como consequência, observou-se uma supressão gradativa

do uso de VNI e subsequente transição para o suporte ventilatório invasivo, que ganhou maior magnitude na década de 60 com o advento da UCI e ventiladores de menores custos econômicos, ficando a assistência ventilatória por pressão negativa restrita aos pacientes com Insuficiência respiratória crônica [58].

De uma forma interessante, apesar da VNI administrada por meio de pressão positiva ter sido iniciada já na década de 30 em pacientes com edema pulmonar na forma de Pressão Positiva Contínua (CPAP), o uso de Ventilação por Pressão Positiva Intermitente (VPPI) utilizando um bucal só foi iniciado em meados da década de 40, ainda com o objetivo de administração de medicamentos em forma de aerossol. De modo infeliz, alguns estudos mostrando resultados negativos divulgados na época com o uso de VPPI em pacientes com DPOC fizeram o uso desta técnica novamente ser radicalmente limitados. Por fim, foi em meados da década de 80 que a VNI com uso de pressão positiva ampliou a sua utilização após a publicação de diversos estudos demonstrando os seus efeitos benéficos com o uso noturno em pacientes com insuficiência respiratória crônica com apneia obstrutiva do sono, doenças neuromusculares e deformidades de caixa torácica, com benefícios na qualidade do sono, maior repouso da musculatura respiratória e melhora nos distúrbios de troca gasosa e nos sintomas. Estes resultados, estabelecem de forma clara a importância da VNI para estes pacientes e são corroborados por estudos mais recentes na área. Adicionalmente, esforços têm sido despendidos no sentido de definir o papel da VNI em pacientes com IRpA. [49].

3.2. Ventilação Mecânica Não Invasiva na população geral

3.2.1. Evidências no tratamento de Insuficiência Respiratória Hipoxêmica

A despeito do nível de recomendação 1A para o uso de VNI em pacientes com diagnóstico de Edema Agudo de Pulmão Cardiogênico (EAPc), o uso desta intervenção para outras causas de IRpA hipoxêmica permanece ainda uma fonte de debates no meio científico [63, 64]. De acordo com as Diretrizes Brasileiras de VM, recomenda-se o uso de VNI em pacientes com Pneumonia (PNM) grave adquirida na comunidade em especial quando há associação de DPOC, com uma meta de sucesso de intervenção limitada em 30 minutos a duas horas [61].

Em pacientes com Pneumonia, a IRpA hipoxêmica é uma complicação, bem descrita na literatura e ocorre em aproximadamente metade dos pacientes com este diagnóstico. Nesta população, a ocorrência de hipoxemia é um fator de risco associado ao aumento de mortalidade,

prolongamento do tempo de internação hospitalar, maior acometimento por sepse e maior probabilidade de admissão em UCI. Esta alteração está relacionada ao aparecimento de shunt intrapulmonar como resultado da redução da ventilação alveolar [65].

Neste contexto, o recrutamento alveolar resultante do uso da VNI pode ter um impacto positivo na redução do shunt e melhora da oxigenação nestes pacientes. Em um estudo prévio, Brambilla e colaboradores [66] demonstraram uma superioridade do CPAP via interface Helmet sobre o grupo de oxigenoterapia na melhora de oxigenação avaliada pela relação PaO_2/FiO_2 em pacientes com diagnóstico de IRpA essencialmente causada por pneumonia adquirida na comunidade. Adicionalmente, os pacientes tratados com CPAP atingiram significativamente menos critérios para Intubação Orotraqueal (IOT) quando comparados aos pacientes tratados com oxigênio. Além disso, a não significância entre os grupos no que diz respeito à taxa de IOT pode ser justificada pelo fato de que grande parte de pacientes do grupo controle (70%) foram submetidos a terapia de resgate com CPAP, reduzindo desta forma a taxa de IOT neste grupo. Por fim, a mortalidade no grupo CPAP foi de apenas 5%, enquanto atingiu patamares de 40% nos pacientes do grupo controle que não utilizaram VNI de resgate e 20% nos pacientes deste grupo que foram submetidos esta intervenção. Os resultados positivos deste estudo podem ser atribuídos principalmente a homogeneidade da população incluída como causa de IRpA e a alta tolerância deste tipo de interface pelos pacientes durante a intervenção.

De uma forma interessante, Frat e colaboradores [67] demonstraram que o uso de oxigenoterapia de alto fluxo, uma técnica relativamente recente de administração de baixos níveis de pressão em vias aéreas superiores, foi superior ao tratamento convencional com oxigenoterapia de baixo fluxo e no grupo de VNI na redução da taxa de mortalidade de pacientes com IRpA hipoxêmica de etiologia infecciosa. Adicionalmente, apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos na taxa de IOT, após uma estratificação por grau de hipoxemia, os pacientes com graus moderado (PaO_2/FiO_2 entre 100 e 200) e grave ($PaO_2/FiO_2 < 100$) de hipoxemia obtiveram menor taxa de IOT quando tratados com oxigenoterapia de alto fluxo em comparação com oxigenoterapia convencional e VNI. Estes resultados insatisfatórios obtidos pelos autores são atribuídos no estudo a uma maior probabilidade de lesão pulmonar durante o uso de VNI, visto que valores superiores a 9ml/kg de peso corporal predito foram atingidos nos pacientes deste grupo. Além disso, um melhor aquecimento e umidificação dos gases inspirados resultando em secreções menos espessas e menos formação de atelectasias, assim como uma menor concentração de CO_2 nas vias aéreas superiores durante o uso de Oxigenoterapia de alto fluxo acarretaram em uma menor sensação

de dispneia, redução da frequência respiratória e melhora dos volumes e complacência pulmonar culminando com os resultados superiores desta intervenção neste estudo [68]. Desta forma, parece prudente uma maior monitorização destas variáveis durante o uso de VNI nestes pacientes para obtenção de melhores resultados deste tipo de intervenção.

Em pacientes cirúrgicos, a IRpA hipoxêmica no pós-operatório de cirurgias de grande porte têm sido associadas a um maior risco de morbimortalidade e, quando presente, está relacionada principalmente a disfunção diafragmática e redução de volumes e capacidades pulmonares em virtude do padrão restritivo resultante do procedimento cirúrgico. O uso de VNI neste cenário está fundamentado na prevenção de re-intubação e consequente administração de VMI, visto que as complicações associadas ao procedimento de IOT e o risco aumentado de Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica (PAVM) estão diretamente associados a um aumento da mortalidade destes pacientes.

Em um estudo prévio, Jaber e colaboradores avaliaram o impacto da VNI comparada a Oxigenoterapia convencional em pacientes submetidos a diversos tipos de cirurgias abdominais. Os autores conseguiram mostrar uma redução significativa na taxa de IOT com o uso de VNI, apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa na taxa de sobrevivência entre os grupos de estudo. Adicionalmente, na análise dos pacientes dos dois grupos que foram reintubados, os pacientes do grupo de VNI tiveram um tempo de VMI e uma taxa de PAVM significativamente menores quando comparados aos pacientes do grupo controle [69].

Em uma população cuidadosamente selecionada de pacientes exclusivamente hipoxêmicos sob VMI, o uso de VNI como estratégia de desmame após extubação precoce resultou em redução da incidência de PAVM, uso de sedativos e do tempo de internação hospitalar, especialmente em pacientes cirúrgicos, quando comparado a um grupo de pacientes que se submeteram ao processo de desmame e extubação convencionais [70]. Estes resultados complementam estudo prévio demonstrando a viabilidade e segurança deste tipo de intervenção após extubação precoce em pacientes com IRpA hipoxêmica [71].

A despeito dos resultados individuais conflitantes no que se relaciona aos principais desfechos decorrentes do uso de VNI em pacientes com IRpA hipoxêmica, uma revisão sistemática com metanálise publicada recentemente demonstra uma redução relativa na taxa de IOT de 13,4% na taxa de IOT e de 12,4% na taxa de mortalidade para os pacientes tanto clínicos quanto cirúrgicos, excluindo pacientes com EAP e DPOC exacerbado tratados com VNI. No estudo a aplicação de *Bilevel Inspiratory Positive Pressure* (BiPAP) e o uso de interface Helmet foi associado a uma maior redução da taxa de mortalidade. Esta interface tem se mostrado mais

cômoda para os pacientes gerando uma maior tolerância pelos mesmos durante o uso de VNI. Os resultados relacionados ao modo ventilatório e tipo de interface devem ser interpretados com bastante cautela em virtude do baixo número de estudos e número de pacientes incluídos nos estudos que avaliaram estas variáveis. Desta forma, não seria prudente definir uma recomendação em virtude de uma evidência científica ainda insuficiente. O referido estudo torna-se bastante relevante para o tema em questão, visto que foi o primeiro a analisar apenas estudos de pacientes com IRpA hipoxêmica excluindo as etiologias de EAPc e por exacerbação de DPOC resultando em conclusões bastante contundentes e clinicamente relevantes [64]

Uma outra revisão sistemática com metanálise ainda mais recente reuniu nove ensaios clínicos randomizados que utilizara a VNI por meio do BiPAP em pacientes com IRpA hipoxêmica de causas variadas (EAP, imunossupressão incluindo câncer e transplante de órgãos, Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC), IRpA pós extubação e pós-operatória) com os desfechos de interesse mortalidade e taxa de IOT. Os autores concluíram que os efeitos da VNI via BiPAP são favoráveis para redução dos desfechos em pacientes com imunossupressão, EAP e PAC. Entretanto, o número limitado de pacientes, assim como o não envolvimento de pacientes com níveis de gravidade maior em termos de hipoxemia são fatores importantes que poderiam limitar os resultados deste estudo. Todavia, a alta qualidade metodológica dos ensaios clínicos, mensurada pelo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) score*, especialmente para os ensaios que incluíram pacientes imunossuprimidos, EAP e PAC aumenta o nível de evidência e a força de recomendação para esta população de pacientes [29].

Por fim, as evidências científicas atualmente demonstram resultados inconclusivos, tanto para a piora quanto para os benefícios da VNI em IRpA hipoxêmica. De fato, não há atualmente na literatura que suporte o uso de VNI em IRpA hipoxêmica grave exceto para pacientes com exacerbação aguda de DPOC e EAPc. Adicionalmente, uma maior expertise com o uso de VNI, assim como a presença de monitoração contínua e de uma equipe especializada para realização de IOT são critérios importantes para atenuar os efeitos da baixa evidência na literatura científica para esta população. Além disso, uma avaliação caso-a-caso torna-se de grande valia para esta intervenção, assim como a rápida identificação e tratamento da(s) causa(s) de hipoxemia [68].

3.2.2. Evidências da VNI em pacientes com Insuficiência Respiratória Hipercapnica

Indubitavelmente, a VNI representa uma parte importante e fundamental no tratamento de pacientes com IRpA ventilatória, especialmente em pacientes com quadros de exacerbação de DPOC, onde a VNI possui um impacto importante tanto na prevenção de IOT, quanto na redução do tempo de VMI reduzindo consequentemente a incidência de complicações relacionadas a esta terapêutica. A hipercapnia decorrente da ineficiência ventilatória pode ser resultado de redução da VA e / ou aumento do espaço morto. Este cenário é visto em quadros de agudização inicial ou de uma agudização de uma condição crônica muito classicamente descrita na literatura em pacientes com DPOC e Doenças Neuromusculares (DNM). Em pacientes com este tipo de IRpA, espera-se com a aplicação de algum nível de Pressão Inspiratória Positiva nas Vias aéreas, comumente mencionada na literatura em sua nomenclatura original na língua inglesa como *Inspiratory Positive Airway Pressure* (IPAP), um aumento do Volume Corrente (VC) redução dos níveis de PaCO₂, aumento da PaO₂, aumento do pH, redução do trabalho muscular respiratório e da frequência respiratória. Em um estudo recente, Sánchez-Nicolás e colaboradores [72] demonstraram uma relação entre redução de níveis de PaCO₂ e melhora na variação de mobilidade diafragmática alguns poucos minutos do início da administração da VNI [16].

A redução do trabalho dos músculos respiratórios pode ser evidenciada na literatura pela redução das pressões esofágica e transdiafragmática, assim como do produto pressão-tempo destes músculos. Adicionalmente, a melhora da troca de gases e da oxigenação ocorre pela melhora da relação V/Q, como resultado do recrutamento de áreas colapsadas e aumento da Capacidade Residual Funcional (CRF). A melhora destes desfechos, ditos fisiológicos, impactam clinicamente na redução de mortalidade de até 55%, tempo de internação em UCI e hospitalar, em complicações relacionadas ao uso de VMI prolongada e no custo econômico para estes pacientes especialmente em pacientes com DPOC [16, 73-75].

A despeito de recentemente não ter sido demonstrado uma associação da redução dos níveis de Hiperapnia em curto prazo com redução de mortalidade em um estudo de cohort recente com 240 pacientes DPOC, sugerindo maior atenção à outras variáveis como por exemplo Índice de Massa Corpórea (IMC), função pulmonar prévia, idade e níveis de bicarbonato como fatores de risco para maior sobrevida em pacientes com DPOC em uso de VNI [76]. Entretanto, recente revisão sistemática com metanálise que avaliou o uso de VNI durante um longo prazo em pacientes DPOC estáveis, demonstrou que a mortalidade em um subgrupo de pacientes onde o principal objetivo seria a redução dos níveis de PaCO₂ foi

reduzida significativamente quando comparado com o grupo de pacientes submetidos a terapia convencional com oxigenoterapia de baixo fluxo. Estes resultados reforçam as evidências de que a Hipercapnia crônica em pacientes com DPOC é um marcador em longo prazo de aumento no número de exacerbações agudas e de disfunção muscular resultando em piora progressiva da dispneia e capacidade funcional com impacto direto na mortalidade destes pacientes [77].

Apesar destas recomendações, guidelines recente da *European Respiratory Society* (ERS) e *American Thoracic Society* (ATS), sugerem uma fraca recomendação para o uso de VNI em pacientes DPOC que tenham hipercapnia sem acidose, visto que não há evidências de melhora da mortalidade, apenas uma redução na taxa de IOT. Entretanto, para pacientes em IRpA devido exacerbação de um quadro crônico, onde os níveis de pH encontram-se abaixo de 7,35 com $\text{PaCO}_2 >45\text{mmHg}$ há uma forte recomendação do uso de VNI visto as fortes evidências de redução da mortalidade, taxa de IOT e incidência de PNM nestes pacientes [78].

A restrição da função pulmonar se dá como resultado de uma redução da Capacidade Vital (CV), Capacidade Pulmonar Total (CPT) e CRF. De acordo com Hess e colaboradores [79], uma redução do VC abaixo de 50% do predito e uma Pressão Inspiratória Máxima (P_{Imax}) acima de -60 cmH₂O são frequentemente utilizados como critérios para início de VNI nesta população de pacientes. Destes, a P_{Imax} é a que ocorre muito mais precocemente, podendo aparecer de quatro a seis meses antes da queda do VC. Adicionalmente, a hipercapnia nestes pacientes ocorre quando da redução do VC atinge valores mínimos de 1 a 1,5 litros, levando a instalação de IRpA Hipercapnica.

Entre os pacientes incluídos nestas características, podemos citar classicamente as deformidades torácicas como as cifoescolioses; doenças neuromusculares (DNM) como Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), síndrome de Guillain-Barre, miastenia grave e Distrofia Muscular de Duchenne; e alguns quadros de poliomiosite, mioneuropatia do paciente crítico e isquemia de nervo frênico muito frequentes em cirurgias cardiotorácicas. Apesar de uma baixa evidência na literatura acerca do uso de VNI nestes pacientes, a presença de um comprometimento bulbar parece ser um critério importante para eficiência desta terapêutica nestes pacientes, visto ser frequentemente acompanhada por quadros de disautonomia, resultando em instabilidade hemodinâmica com labilidade pressórica e arritmias que determinam uma indicação eminente de IOT [80-83].

Além disso, a maior projeção do uso de VNI é, sem dúvida alguma, em populações de pacientes com DNM crônicas, apesar do uso ser crescente em pacientes com condições agudas de DNM crônicas. Em pacientes que desenvolvem Hipercapnia aguda como nos casos de Guillain-Barre e miastenia grave, a VNI tem sido efetiva na redução de IOT e redução do tempo

de internação em UCI e hospitalar, estando sua efetividade relacionada ao momento de início da VNI, devendo ser o mais precoce possível antes de uma maior progressão do quadro de hipercapnia vigente [80] [80, 84]. Adicionalmente, o uso tanto profilático quanto terapêutico precoce da VNI após extubação destes pacientes também tem tido benefícios descritos na literatura na prevenção de atelectasias pós-extubação. Entretanto, as evidências na literatura apontam para uma melhores resultados com a VNI em pacientes que apresentam cronicidade de Hipercapnia com os objetivos relacionados a uma lentificação da evolução clínica da doença e prevenção de IOT e traqueostomia em situações de agudização de uma DNM crônica [80, 83].

3.2.3. Preditores de desfecho em Ventilação Mecânica não Invasiva

De acordo com estudo de revisão publicado por Ozyilmaz e colaboradores [85], a falha do uso de VNI pode ser subdividida em causas imediatas, precoces e tardias. Segundo os autores, as causas imediatas são responsáveis por falha da VNI após os primeiros minutos e até uma hora da instituição da intervenção abrangendo cerca de 15% dos pacientes neste subgrupo. Estas causas se relacionam a ineficiência de tosse com acúmulo de secreções em vias aéreas, Rebaixamento do Nível de Consciência (RNC), intolerância à intervenção, agitação psicomotora e assincronia entre o paciente e o ventilador. Adicionalmente, cerca de 45% dos pacientes falham precocemente durante o uso de VNI em um período que compreende uma a 48 horas do início da VNI.

Em pacientes com IRpA hipoxêmica, as principais causas de falha precoce são piora de troca gasosa ($PaO_2/FiO_2 < 150$), alto score de gravidade, presença de SDRA, sepse, pneumonia e falha múltipla de órgãos; FR elevadas (> 25 rpm), dentre outros fatores como precocidade no início da VNI, piora radiológica e duração da VNI. Para os pacientes com diagnóstico de IRpA hipercápnica podemos citar a acidemia ($pH < 7,25$); piores scores de gravidade; aumento de FR (> 35 rpm) estando estes fatores em associação ou não; e outros fatores como pobre status nutricional, marcadores inflamatórios e infecciosos, distúrbios hidroeletrólíticos e quadros infecciosos associados. Por fim, a ocorrência de falhas após um período de 48 horas é assim denominada tardia. Estão relacionadas a este tipo de falha os distúrbios de sono, limitações funcionais, respostas do pH ao uso de VNI e quadros de hiperglicemia [85].

Em um estudo retrospectivo recente reunindo 412 pacientes com IRpA de etiologias diversas, Martín-González e colaboradores [86] demonstraram uma maior taxa de falha de VNI nos pacientes com IRpA do tipo 1, seguidos por IRpA pós extubação e pacientes com IRpA hipercápnica não associada a DPOC. Adicionalmente, os autores conseguiram demonstrar uma

gama considerável de preditores independentes para falha de VNI, dentre eles podemos destacar aqui o score APACHE II, necessidade de sedação durante VNI, alterações do nível de consciência, FR e FC antes do início e após duas horas de uso de VNI, piora radiológica e a própria etiologia da IRpA.

Diversos fatores podem ser determinantes para a ocorrência de falha do uso de VNI. Do ponto de vista gasométrico, valores de $\text{pH} < 7,25$ tem sido associado com uma maior taxa de falha, algo em torno de 50% a 70%, com incremento de falha para mais de 90% na vigência de valores de $\text{pH} < 7,25$ por pelo menos duas horas de uso de VNI. Desta forma, tal intervenção nestas condições não tem sido recomendada na literatura. Tecnicamente, a escolha da melhor interface a ser utilizada, presença de mínimo vazamento e ajuste adequado de parâmetros ventilatórios são fatores importantes associados a uma maior probabilidade de sucesso da VNI. Adicionalmente, scores elevados de APACHE II antes do início da VNI, assim como aumento de Frequência Respiratória (FR) e P_{Imax} nos primeiros 30 minutos e manutenção de FR elevada após 60 minutos de uso de VNI são associados a falha desta intervenção em uma população mista de pacientes com IRpA [83].

Especificamente em pacientes com DPOC, um estudo retrospectivo prévio tem associado o score APACHE II e o Índice de Respiração Rápida e Superficial (IRRS) a um maior requerimento para início de VNI [87, 88]. Para esta população de pacientes, a presença de edema podálico, baixos níveis de SpO_2 ($< 86\%$), baixo status performance e quadros de acidemia são preditores importantes no momento prévio à admissão, o que pode poupar tais pacientes de um possível *trial* de VNI na UCI [89](Shameem 2005). De forma interessante, Liu e colaboradores demonstraram em estudo prévio recente que os fatores idade, Frequência Cardíaca (FC) antes do início da VNI e entre 1 e 2 horas de uso desta, assim como FR entre 1 e 2 horas de uso de VNI estão associados a uma maior chance de falha desta intervenção. Adicionalmente, os autores citam os fatores acima mencionados antes do início da VNI somados a FR e PaCO_2 , assim como FC, Pressão Arterial Média (PAM), FR e PaCO_2 como fatores associados a falha do uso de VNI pacientes não selecionados com IRpA [90]. Estes resultados corroboram resultados de um estudo prévio publicado por Bhattacharyya e colaboradores que haviam evidenciado tais variáveis somadas a status ácido-básico como preditores de sucesso de VNI em uma população específica de pacientes com IRpA hipercápnica [91]. Por outro lado, em uma população de pacientes especificamente com diagnóstico de IRpA hipoxêmica por PNM, Nicolini e colaboradores [92] associaram um maior envolvimento pulmonar, valores elevados de FC após uma hora da aplicação da VNI e uma

maior D(A-a)O₂ após 24 horas do início desta intervenção, com uma maior taxa de falha de VNI.

3.3. Suporte ventilatório mecânico em pacientes com câncer

O uso de suporte ventilatório em pacientes oncológicos que desenvolvem IRpA tem sido muito frequente em UCI. De uma forma geral, até 65% dos pacientes oncológicos irão necessitar do uso de VMI ou VNI no decorrer de sua doença. Nestes pacientes, o suporte ventilatório mecânico é administrado em cerca de 64% a 89% dos pacientes com neutropenia febril e em aproximadamente 90% dos pacientes com choque séptico [12]. Adicionalmente, pacientes com tumores sólidos são menos frequentemente submetidos a suporte ventilatório mecânico, quando comparados aos pacientes com diagnósticos hematológicos [93, 94].

A VNI está entre as estratégias mais atuais para o tratamento de pacientes oncológicos que são admitidos com IRpA ou que a desenvolve durante sua permanência na UCI, com o objetivo claro de tentar atenuar a necessidade de VMI em pacientes selecionados, o denominado efeito protetor da VNI. Inversamente, na vigência de falha desta terapêutica, os efeitos devastadores sobre o prognóstico destes pacientes é algo inevitável, em virtude do retardo para intubação e início de VMI e da disfunção múltipla orgânica resultante [94]. Um estudo recente demonstrou uma taxa de falha do uso de VNI em média de 40%, com uma mortalidade para este subgrupo estimada em torno de 74%, enquanto que para os pacientes com o desfecho de sucesso ocorreu uma taxa de mortalidade significativamente menor, algo em torno de 15%. Adicionalmente, alguns fatores de risco como, sexo masculino, admissão por uma condição clínica grave, alto score de gravidade na admissão e infecção respiratória como causa de IRpA, foram descritos neste estudo como fatores de risco para falha da VNI [95].

As principais razões para instituição de suporte ventilatório nestes pacientes têm sido relatadas como sepse, SDRA, IRpA secundária ao tratamento do câncer e envolvimento direto do sistema respiratório pela doença oncológica. Este último é causa de suporte ventilatório mecânico em torno de 8% a 11% dos casos, sendo estes motivos também fatores de risco para uma maior mortalidade hospitalar [93]. Caracteristicamente, pacientes que são submetidos a VMI possuem previamente uma longa estadia em Unidades de Internação (UI), um maior grau de gravidade de IRpA com necessidade de altas doses de oxigenoterapia, um maior número de quadrantes comprometidos com infiltrados ao RX de tórax, maior disfunção orgânica extrapulmonar, uma maior frequência de infecções e maior frequência de disfunções

hemodinâmicas no primeiro dia de internação em UCI. Nos pacientes que usaram VNI, parece que o uso de altas frações de oxigênio na admissão na UCI é um fator de risco para falha deste tipo de suporte. Entretanto, apesar da maior gravidade dos pacientes com malignidades hematológicas, a taxa de uso de VMI não difere da dos pacientes com outros tipos de câncer [96].

O tipo de suporte ventilatório a ser usado, assim como a modificação de um tipo de suporte para outro, são fatores de risco importantes que interferem diretamente na taxa de mortalidade destes pacientes. Desta forma, o uso de Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) está associado à uma maior mortalidade (~73% a 88%) principalmente quando o seu início se dá após o terceiro dia de internação na UCI, seguido pela falha do uso de VNI e necessidade de VMI subsequente (~69% a 72%) e do uso apenas de VNI (~37% a 40%) durante o período de internação em UCI [29, 93, 96-98].

Vale salientar aqui, que a falha da VNI leva a taxas de mortalidade equivalentes as dos pacientes que se submetem a VMI como primeira linha de suporte [96]. Isto posto, o uso de VNI em pacientes com câncer pode ter um efeito protetor, havendo um decréscimo deste benefício à medida que não se tenha a necessidade de modificação desta estratégia ventilatória. Adicionalmente, em pacientes sob suporte ventilatório mecânico, a presença de disfunção orgânica, principalmente extra respiratória, pior *status performance*, assim como piora em scores de gravidade como *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) no dia de admissão na UCI, assim como valores de SOFA inalterados ou que sofrem incremento na primeira semana de internação, são preditores independentes para desfechos desfavoráveis nestes pacientes [29, 93, 97, 99]. Para este perfil de pacientes e, adicionando quadro de sepse aos fatores acima, recomenda-se o uso cauteloso da VNI, com monitoração contínua e rápida modificação de estratégia ventilatória em casos de não resolução em poucas horas de VNI [95].

A despeito de uma limitação evidente de estudos na literatura, o uso de VNI está entre as principais terapêuticas que contribuíram para um aumento da sobrevida em pacientes com tumores sólidos. Alguns estudos têm demonstrado que o uso de VNI neste tipo de paciente é uma terapêutica viável e com benefícios razoáveis em desfechos clínicos, como sobrevida, tanto em curto quanto em longo prazo [100-102]. Quase metade dos pacientes com este tipo de câncer são submetidos a algum tipo de suporte ventilatório devido a Pneumonia, seguido por outras causas como infecções extra respiratórias, pneumonites, hemorragias alveolares, hemoptise e progressão da própria doença [17, 100].

Em pacientes que são acometidos por IRpA após cirurgias de ressecção pulmonar, o uso da VNI tem obtido um benefício significativamente maior na taxa de IOT e na mortalidade quando comparados a oxigenoterapia. Entretanto, assim como ocorre em outras populações, a falha da VNI está diretamente relacionada ao incremento na taxa de mortalidade de pacientes com tumores sólidos com taxas de sobrevida ao redor de 10% neste subgrupo de falha. A literatura que concerne este tema tem variado a taxa de falha de VNI em pacientes com tumores sólidos entre 17% e 43%. Desta forma, o que vemos é uma grande variação na literatura para este desfecho, tornando-o uma fonte de pesquisa viável no meio científico. Adicionalmente, alguns fatores de risco, como aumento de frequência respiratória, altos escores de SOFA, número elevado de exames de broncoscopia, necessidade de vasopressores, leucopenia e maior tempo despendido de VNI, são considerados independentes para a ocorrência de falha desta intervenção nestes pacientes [100].

De uma forma geral, os benefícios da VNI em pacientes hematológicos encontrados em estudos prévios, têm sido consistentes. Todavia, para Schnell e colaboradores, algumas incoerências estão relacionadas à diversos fatores como o tempo até a implementação da VNI, a finalidade da VNI (profilática ou curativa), o ambiente onde é administrado o suporte ventilatório (UCI ou enfermaria) e finalmente, a etiologia da IRpA. Estes dados são corroborados por Depuydt e colaboradores, que destacam os vieses metodológicos como tamanho da amostra, heterogeneidade entre os pacientes, e até mesmo delineamento dos estudos, impactando em inferências mais consistentes e relevantes acerca dos benefícios da VNI na mortalidade em comparação as terapias convencionais nestes pacientes. Adicionalmente, em algumas situações tais como deterioração importante do nível de consciência, hipoxemia profunda ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$), choque séptico como fator etiológico da IRpA, falha orgânica múltipla e taquipnéia persistente após uma hora do início da VNI, esta terapêutica deveria ser evitada [14]. Em contrapartida, o sucesso da VNI nestes pacientes está diretamente associado à redução do tempo de VM, redução de estadia hospitalar e finalmente uma redução significativa da mortalidade [103].

Dentre os fatores de risco para alta mortalidade em pacientes com doenças hematológicas admitidos em UCI, o uso de VM figura como um dos principais, juntamente com a múltipla falha orgânica e o uso de vasopressores, incidindo em aproximadamente 71% destes pacientes. Apesar de uma redução da taxa de mortalidade de pacientes hematológicos em decorrência da instituição de VMI na última década, passando de valores entre 80% e 95%

entre as décadas de 80 e 90, para algo em torno de 65% a 85% em estudos mais recentes, este desfecho ainda permanece extremamente alto nos dias atuais [103].

De uma forma geral, o suporte ventilatório mecânico é utilizado em pouco mais da metade (~66%) destes pacientes durante a sua internação, com um terço aproximadamente sendo submetido a VNI [104, 105]. Tipicamente, a VNI tem sido utilizada nestes pacientes por um período variável de 2 a 11 dias por 4 a 16 horas diárias com níveis de PEEP entre 3 a 10 cmH₂O e pressão inspiratória entre 10 e 15 cmH₂O. No que diz respeito a mortalidade, enquanto altas taxas em torno de 70% a 80% são encontradas nos pacientes hematológicos submetidos a VMI, a mortalidade geral para os que se submetem a VNI giram em torno de 15% a 65% [15]. Em um estudo prévio, Depuydt e colaboradores mostraram uma alta taxa de falha com o uso de VNI, divergindo da literatura que versa sobre este tema. Os autores atribuem estes resultados à uma maior gravidade dos pacientes incluídos em seu estudo, com mais alto score de gravidade, pior índice de oxigenação medido pela relação PaO₂/FiO₂ e causas de IRpA com resoluções mais lentas, como pneumonias não bacterianas e doenças pulmonares não infecciosas [103, 105]. Este último fator corrobora com resultados são reforçados por estudos mais recentes que também demonstram uma maior taxa de sucesso da VNI em IRpA onde as causas se caracterizam por uma mais rápida resolubilidade [94, 95].

Além disso, outros fatores como idade, diagnóstico de Insuficiência Cardíaca (IC) e presença de bacteremia são independentes para o risco de falha do uso de VNI [94]. Desta forma, existe uma clara incerteza no real efeito protetor da VNI para estes tipos de pacientes [103]. Em estudo recente, Lemiale e colaboradores demonstraram uma ausência de benefício da VNI não só na mortalidade, como também na necessidade de Intubação Orotraqueal (IOT), tempo de estadia hospitalar e de UCI, bem como na duração da VMI, quando comparados a oxigenoterapia em pacientes hematológicos que desenvolvem IRpA, que torna inconsistente o real benefício deste tipo de suporte ventilatório para estes tipos de pacientes [106]. Adicionalmente, a despeito da redução progressiva dos casos de aspergilose pulmonar invasiva em pacientes hematológicos a cada ano, metade dos pacientes admitidos em UCI com esse diagnóstico são submetidos a algum tipo de suporte ventilatório, com uma menor parcela dos que se submeteram ao uso de VNI necessitando de uso subsequente de VMI, levando à um aumento significativo de mortalidade, porém ainda menor em relação aos pacientes que se submeteram a VMI [29].

Entre os pacientes com malignidade hematológica que se submetem a Transplante de Medula Óssea (TMO), a necessidade do uso de VMI em virtude de complicações pós-

operatórias reduzem consideravelmente a sobrevida destes, com taxas em torno de 3% a 26% [107-110]. Adicionalmente, falência renal e retardo na recuperação do nível de plaquetas no sangue são fatores independentes de piora de sobrevida em até 100 dias de TMO em pacientes que necessitam de VMI. Ao mesmo tempo, baixo risco da doença, realização de transplante de células de cordão umbilical, boa função pulmonar, presença de doença do enxerto versus hospedeiro grau II ou superior e exames laboratoriais como bilirrubina, creatinina, plaquetas e albumina dentro da normalidade, são preditores de maior sobrevida após um período de 100 dias nestes pacientes [107].

Como podemos observar, as evidências robustas encontradas na literatura no que diz respeito ao uso de VNI em pacientes hematológicos, contrastam com a escassa literatura que trata deste tema em pacientes com tumores sólidos. Adicionalmente, as análises de estudos prévios feitas com amostras de populações mistas bem como com amostras pequenas não nos permitem inferir ou concluir com a consistência adequada os achados desta intervenção especificamente para os pacientes com tumores sólidos, visto que este grupo de pacientes tem suas características que lhe são peculiares em todos os aspectos clínicos assim como de suas respostas a determinadas intervenções, como seria o caso do uso de VNI. Desta forma, torna-se de suma importância um estudo mais direcionado a estes pacientes, para que possamos entender com um nível de profundidade maior, o comportamento destes pacientes frente ao uso de VNI, no que diz respeito aos fatores determinantes para o sucesso desta intervenção, assim como dos principais preditores que podem interferir de forma independente na sobrevida destes pacientes.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

Analisar o impacto da ventilação não-invasiva no prognóstico de pacientes com tumores sólidos que desenvolveram Insuficiência Respiratória Aguda.

4.2. Objetivos específicos

4.2.1. Identificar os preditores da falha do uso da VNI em pacientes com tumores sólidos que desenvolveram Insuficiência Respiratória aguda.

4.2.2. Identificar os fatores associados à sobrevivência cumulativa em pacientes com tumores sólidos que desenvolveram insuficiência respiratória aguda submetidos ao uso de VNI.

5. METODOLOGIA

5.1. Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo para análise do impacto da Ventilação não-invasiva no prognóstico de pacientes com tumores sólidos que desenvolveram Insuficiência Respiratória aguda.

5.2. Considerações Éticas

O estudo foi elaborado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos e foi submetido ao Comitê de Ética da instituição. O referido estudo foi inicialmente aprovado pelo Comitê de Ética interno do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e logo em seguida foi obtida a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sendo aprovado e registrado sob o número (CAAE): 47167815.4.0000.0065

5.3. Seleção da Amostra

5.3.1. Critérios de Inclusão

Os sujeitos do estudo foram selecionados de forma retrospectiva em um Hospital de alta complexidade e referência no tratamento de Câncer especialmente com tumores sólidos. Foram incluídos pacientes com idade superior a 18 anos, com diagnóstico de Câncer do tipo tumor sólido diagnosticado por meio de exame anátomo patológico definitivo e que desenvolveram IRpA durante o período de admissão na UCI, seja como diagnóstico de admissão, ou durante o período de internação, e que foram submetidos ao uso de VNI como primeira linha de tratamento para IRpA.

5.3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que foram submetidos a VMI como primeira linha de tratamento ou que se submeteram a VNI após o uso de VMI. Os pacientes incluídos e que apresentaram intolerância ao uso da interface foram excluídos das análises do estudo. Adicionalmente, foram excluídos pacientes que antes do início da VNI estavam em cuidados paliativos.

5.3.3. Critérios para diagnóstico de Insuficiência respiratória aguda

Previamente ao uso de VNI, o diagnóstico de IRpA foi feito a partir dos seguintes sinais e sintomas: Frequência Respiratória ($f \geq 25\text{rpm}$); uso de musculatura acessória da respiração; Saturação Periférica de Oxigênio ($\text{SpO}_2 \leq 92\%$); necessidade de Oxigenoterapia com fluxo de $\text{O}_2 \geq 10\text{l/min}$; Pressão Arterial de Oxigênio ($\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ em Ar Ambiente; Pressão Arterial de Oxigênio ($\text{PaO}_2 < 80\text{mmHg}$ em Oxigenoterapia.

5.4. Métodos

5.4.1. Coleta e processamento de dados

5.4.1.1. Fonte de coleta de dados

Todos os dados relacionados ao estudo foram coletados a partir de uma base de dados denominada Tasy[®] (Philips Clinical Informatics – Brasil), uma plataforma eletrônica completamente integrada, configurada de acordo com as necessidades e particularidades da instituição. Esse sistema facilita o fluxo de informações entre todos os setores e especialidades do Hospital. As variáveis de Exames laboratoriais foram extraídas a partir de software específico denominado HCMED. Este consiste em uma base de dados onde estão contidos todos os exames realizados pelos pacientes desde sua primeira admissão em algum dos Institutos do Complexo HC da Universidade de São Paulo - HCUSP. Os dados extraídos desta base de dados foram armazenados em uma planilha específica em formato Excel e posteriormente analisadas em software estatístico específico.

5.4.2. Variáveis do estudo

5.4.2.1. Variáveis de caracterização

Inicialmente, foram coletados todos os dados necessários para adequada identificação dos pacientes, quais sejam: número de identificação na base de dados, nome completo, idade, sexo, avaliação do Nível de consciência (escala de Glasgow) [111] e comorbidades associadas. Em seguida, foram coletadas toras as seguintes variáveis relacionadas à doença oncológica, à saber:

- ✓ Diagnóstico Oncológico;
- ✓ Estagio do tumor;
- ✓ Presença e locais de Metástases;
- ✓ Uso de tratamento Quimioterápico prévio;
- ✓ Uso de tratamento Radioterapia em região torácica;

- ✓ Tipo de paciente (clínico ou cirurgico)

5.4.2.2. Variáveis de exposição

As seguintes variáveis de exposição foram coletadas:

- Variáveis relacionadas a estadia na UCI:
 - ✓ Motivo da Admissão na UCI;
 - ✓ Uso de Drogas Vasoativas (DVA);
 - ✓ Tempo de follow-up na UCI (iniciado a partir do primeiro dia de uso de VNI até o desfecho final do paciente).
 - ✓ Tempo de internação (iniciado a partir do primeiro dia de internação na UCI até o desfecho final do paciente)

- Variáveis relacionadas ao uso de VNI:
 - ✓ Frequência de uso da VNI (número de vezes por dia);
 - ✓ Tempo total de uso da VNI (dias);
 - ✓ Desfecho da VNI (falha ou sucesso).

- Variáveis de exames Laboratoriais:
 - ✓ Parâmetros de gasometrias Arterial e Venosa;
 - ✓ Nível de Lactato sanguíneo arterial;
 - ✓ Nível de Proteína C reativa (PCr);
 - ✓ Hemograma Completo

5.4.3. Controle da exposição - Ventilação não invasiva

O equipamento utilizado para administração de VNI foi o modelo Vision (Philips Respironics - Koninklijke Philips N.V.) bifásico de pressão positiva nas vias aéreas (BiPAP®). O ajuste dos parâmetros da VNI era realizado de acordo com rotina hospitalar, baseada em protocolo de estudos prévios [78, 112]. O modo ventilatório para os pacientes foi *Esponaneous Timed* (S/T) que permite disparar uma pressão inspiratória, classicamente denominada de *Inspiratory Positive Airway Pressure* (IPAP) a partir do esforço inspiratório do paciente e definir uma frequência respiratória mínima de apoio para garantir que os pacientes ainda recebam um número mínimo de ciclos respiratórios por minuto caso não consigam respirar espontaneamente. O IPAP foi determinado pelo nível de pressão que resultou em menor esforço

inspiratório e melhor conforto respiratório relatado pelo paciente. O nível de pressão expiratória, classicamente denominada de *Expiratory Positive Airway Pressure* (EPAP) foi ajustado até a adequação de um nível mínimo de oxigenação e Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂) maior ou igual a 90%. A Fração Inspirada de Oxigênio (FiO₂) foi ajustada para manter a SpO₂ maior que 90% [113]. Todas as decisões relativas ao início e retirada da VNI foram feitas individualmente por profissionais Fisioterapeutas e Médicos experientes da UCI com experiência no uso da VNI em pacientes oncológicos críticos. O desfecho de sucesso da VNI foi definido como o tempo mínimo sem o uso deste dispositivo de pelo menos 24 horas.

5.5. Desfechos do estudo

O desfecho primário deste estudo foi a falha de VNI, definida como a não reversão do quadro de IRpA e consequente necessidade de intubação orotraqueal (IOT) e instituição de VMI. Adicionalmente, também foi considerada falha de VNI a necessidade de sedação para conforto quando a equipe médica, pacientes e/ou familiares concordaram que a intubação não deveria ser realizada (palição ou *end of life*). Vale salientar que pacientes já em cuidados paliativos não são considerados elegíveis para admissão na UCI. Portanto, todos os pacientes incluídos no estudo possuíam critérios para ampla e total terapêutica clínica da sua doença oncológica. A decisão de proceder à IOT ficou a critério da equipe da UCI, porém sempre guiada por diretrizes atuais [114]. Os critérios utilizados para realizar a IOT foram baseados em parâmetros neurológicos, hemodinâmicos e respiratórios. Adicionalmente, o sucesso de VNI foi considerado quando o paciente fosse capaz de permanecer sem suporte ventilatório por no mínimo 24 horas. O desfecho secundário foi a mortalidade na UCI e hospitalar. Este desfecho foi observado a partir dos pacientes desde o momento de início da VNI (início do *follow-up*) até o desfecho final no último dia de internação na UCI, bem como no hospital (fim do *follow-up*).

5.6. Análise Estatística

As variáveis de caracterização basais previamente descritas dos pacientes incluídos foram apresentadas usando a estatística descritiva. As variáveis contínuas foram descritas em média \pm Desvio Padrão (DP) ou mediana (Intervalo Interquartil [IQ_{25%-75%}]) de acordo com a distribuição das mesmas. As variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa (n° [%]).

O modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox foi usado para identificar variáveis associadas à mortalidade e falha de VNI. Os modelos de Cox univariado (não ajustados) consideraram, separadamente, todas as variáveis consideradas clinicamente relevantes com base na literatura. Um modelo multivariado de Cox (ajustado) foi construído, incluindo variáveis que atingiram um nível de $p \leq 0,1$ no modelo univariado, ou que a despeito de terem atingido um valor de $p > 0,10$ foram mantidas na análise multivariada por uma decisão dos autores levando em consideração aspectos clínicos relevantes. O *Hazard Ratio* (HR) e intervalo de confiança de 95% foram usados para determinar a associação entre a exposição e os desfechos estudados. A suposição de riscos proporcionais foi verificada e confirmada por meio do diagnóstico gráfico com base nos resíduos de Schoenfeld escalados. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo na análise. A suposição de riscos proporcionais foi verificada e confirmada por meio do diagnóstico gráfico com base nos resíduos escalonados de Schoenfeld.

As análises de Kaplan-Meier foram realizadas para demonstrar a sobrevivência cumulativa de falha da VNI usando o teste de log-rank. As variáveis contínuas foram demonstradas por meio desta análise para verificar os seus efeitos na função de sobrevivência e de desfecho da intervenção foram categorizadas de acordo com os seus níveis de normalidade previamente descritas na literatura. As análises das diferenças entre o desfecho da VNI e entre os grupos de sobreviventes e não sobreviventes foram realizadas usando o teste T de Student ou o teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas e teste de quiquadrado (χ^2) para variáveis categóricas, conforme apropriado. Antes de iniciar a análise dos dados, o banco de dados foi cuidadosamente revisado para identificar valores ausentes ou anômalos que, se encontrados, eram recuperados do prontuário do paciente para garantir que as informações eram precisas e o banco de dados completo. O tempo até o desfecho foi descrito como média e erro padrão (média \pm EP) com seu respectivo intervalo de confiança (IC 95%) obtidos por meio da estimativa de Kaplan-Meier. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o uso do software SPSS 15 (SPSS Inc, Chicago, Ill).

6. RESULTADOS

6.1. Características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos

Foram analisados 226 pacientes com tumores sólidos admitidos em UCI com diagnóstico de IRpA (**Tabela 1**). A média de idade foi de $61,9 \pm 12,5$ anos e 118 pacientes (52%) eram do sexo masculino. As localizações dos tumores mais frequentes foram: gastrointestinais (83 [36,7%]), pulmões (45 [19,9]) e mama (29 [12,8%]). Mais da metade (153 [67%]) dos pacientes do estudo foram classificados como estágios III e IV. Pouco mais da metade dos pacientes (115 [51%]) teve pelo menos um diagnóstico de metástase durante a evolução da doença até a admissão na UCI. As metástases mais comuns foram para os pulmões e pleura (23%), seguidas pelo fígado (18%) e ossos (15%).

Na admissão na UCI, o escore de Glasgow era de $14,0 \pm 2,6$. O tempo médio de internação na UCI e no hospital foi de $7,5 \pm 6,0$ e $9,8 \pm 7,2$ dias, respectivamente. O diagnóstico mais comum na admissão na UCI foi sepse de origem pulmonar e IRpA (115 [51%] e 106 [47%], respectivamente). Além disso, o diagnóstico de sepse ocorreu em 77% e 57% dos pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão e doença pulmonar metastática, respectivamente. As principais causas de IRpA foram infecção pulmonar (99 [44%]) e progressão da doença oncológica (26%). As comorbidades mais comuns foram hipertensão arterial sistêmica (89 [39%]), tabagismo (81 [36%]) e alcoolismo (34 [23,2%]). A relação PaO_2/FiO_2 média foi de $204,2 \pm 104,7$, dos quais hipóxia leve, moderada e grave foram observadas em 42% (94), 48% (109) e 10,2% (23), respectivamente. Além disso, 80 pacientes (35%) apresentavam-se com hipercapnia. O uso de drogas vasoativas foi necessário em 69% (156) dos pacientes. Os valores medianos dos escores do ECOG e KPS na admissão na UCI foram 1 (1-3) e 70 (50-80), respectivamente. A mortalidade geral na UCI e hospitalar foi de 57% (130) e 69% (157), respectivamente (**Tabela 1**).

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes com diagnóstico de tumores sólidos incluídos no estudo.

Variáveis	Valores
Total de Pacientes (N)	226
Idade, anos (Média, DP)	$61,9 \pm 12,5$
Sexo (Masculino/Feminino)	
	<i>Masculino, n (%)</i>
	118 (52,2)
	<i>Feminino, n (%)</i>
	108 (42,8)
Tempo de seguimento, dias (Mediana, IQ)	
	<i>UCI</i>
	6 (3 – 10)
	<i>Hospital</i>
	9 (5 – 16)
Tempo de estadia, dias (média, DP)	
	<i>UCI</i>
	$7,5 \pm 6,0$
	<i>Hospital</i>
	$9,8 \pm 7,2$

Tabela 1. Características demográficas de todos os pacientes incluídos no estudo (continuação).

Tipo de admissão, n (%)		
	<i>Clínico</i>	210 (92,9)
	<i>Cirúrgico</i>	16 (7,1)
Escore de Glasgow na admissão (média, DP)		14 ± 2,6
Escore APACHE II na admissão (média, DP)		15,0 ± 5,4
Escore SOFA na admissão (média, DP)		7,4 ± 3,8
Status Performance (mediana, IQ)		
	<i>ECOG</i>	2 (1-3)
	<i>KPS</i>	70 (50-80)
Relação PaO ₂ /FiO ₂ (média, DP)		204,2 ± 104,7
Grau de Hipoxemia (n, %)		
	<i>Leve</i>	94 (41,6%)
	<i>Moderada</i>	109 (48,2%)
	<i>Grave</i>	23 (10,2%)
Presença de Hipercapnia (n, %)		80 (35,4%)
Presença de metastase, n (%)		115 (50,9%)
Duração da VNI, dias (mediana, IQ)		3 (1-6)
Uso de DVA, n (%)		156 (69,0)
Uso de Quimioterapia, n (%)		147 (65,0)
Uso de hormônioterapia, n (%)		19 (8,4)
Uso de terapia alvo, n (%)		06 (2,6)
Uso de Radioterapia torácica, n (%)		47 (20,8)
Diagnóstico de admissão na UCI, n (%)		
	<i>Insuficiência Respiratória</i>	106 (46,9)
	<i>Sepse (foco pulmonar)</i>	115 (50,9)
	<i>Sepse (doença pulmonar metastática)</i>	31 (13,7)
	<i>Sepse (complicação 53âncer de pulmão)</i>	35 (15,5)
	<i>Sepse (outras etiologias)</i>	50 (22,1)
	<i>Emergências cardiovasculares</i>	24 (14,1)
	<i>Insuficiência Renal</i>	46 (20,3)
	<i>Doenças neurológicas</i>	18 (7,8)
Comorbidades anteriores, n (%)		
	<i>Hipertensão Arterial Sistêmica</i>	89 (39,4)
	<i>Tabagismo</i>	81 (35,8)
	<i>Alcoolismo</i>	34 (23,2)
	<i>Cardiopatias</i>	28 (12,1)
	<i>Neuropatias</i>	6 (3,8)
Localização do Tumor, n (%)		
	<i>Cabeça e pescoço</i>	14 (5,9)
	<i>Pulmões</i>	45 (19,9)
	<i>Gastrointestinal</i>	83 (36,7)
	<i>Mama</i>	29 (12,8)
	<i>Ginecológico</i>	14 (6,2)
	<i>Genitourinário</i>	22 (9,7)
	<i>Ossos e tecidos moles</i>	10 (4,9)
	<i>Sistema Nervoso Central</i>	02 (0,5)
	<i>Melanoma</i>	07 (3,1)
Estágios do tumor, n (%)		
	<i>Estágio I</i>	16 (07)
	<i>Estágio II</i>	57 (25,3)
	<i>Estágio III</i>	78 (34,5)

Tabela 1. Características demográficas de todos os pacientes incluídos no estudo (conclusão).

	<i>Estágio IV</i>	75 (33,2)
Local de metástases, n (%)		
	<i>Pulmões e pleuras</i>	54 (23,9)
	<i>Fígado</i>	42 (18,5)
	<i>Ossos</i>	35 (15,5)
	<i>Linfonodos</i>	31 (13,8)
	<i>Outros locais</i>	35 (17,4)
Causas de Insuficiência Respiratória, n (%)		
	<i>Infecção pulmonar</i>	99 (43,8)
	<i>Progressão da doença</i>	59 (26,1)
	<i>Congestão pulmonar</i>	32 (14,1)
	<i>Derrame pleural</i>	29 (12,8)
	<i>Rebaixamento do nível de consciência</i>	14 (6,2)
	<i>Outras causas respiratórias</i>	43 (19,3)
	<i>Instabilidade hemodinâmica</i>	5 (2,2)
Mortalidade na UCI, n (%)		130 (57,5)
Mortalidade no Hospital, n (%)		157 (69,5)

Variáveis contínuas descritas em Média \pm Desvio Padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IQ). Variáveis categóricas descritas em frequência absoluta e relativa, n (%). **Legenda:** UCI: Unidade de Cuidados Intensivos; APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; KPS: Karnofsky Performance Status; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PaO₂: Pressão Arterial de oxigênio; FiO₂: Fração Inspirada de Oxigênio; VNI: Ventilação Não Invasiva; Graus de Hipoxemia: Leve - $200 \leq \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ / Moderado - $100 \leq \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ / Grave - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$

A mediana da duração da VNI foi de 3 (1-6) dias, com taxa de sucesso em 47% (106) dos pacientes. Dos pacientes nos quais a VNI falhou, 91 [78,1%] seguiram para VMI e 25 [21,9%] para cuidados paliativos (end-of-life). As principais causas de intubação orotraqueal (IO) foram progressão de IRpA (57%), rebaixamento do nível de consciência (28%), parada cardiorrespiratória (6%), SDRA (5%) e convulsão (4,2%) (**Tabela 2**).

Tabela 2. Características relacionadas a falha do uso de ventilação não-invasiva em pacientes com diagnóstico de tumores sólidos que cursaram com insuficiência respiratória aguda.

Características	Porcentagem
Falha de VNI	52,5%
<i>Cuidados Paliativos (end-of-life)</i>	21,9%
<i>Intubação Orotraqueal</i>	78,1%
Principais causas de IO	
<i>Progressão da IRpA</i>	57,0%
<i>Progressão da SDRA</i>	5,0%
<i>Convulsão</i>	4,2%
<i>Rebaixamento do Nível de Consciência</i>	28,0%
<i>Parada Cardiorrespiratória</i>	5,8%

Variáveis categóricas descritas em frequência relativa

Legenda: VNI: Ventilação Não Invasiva; IRpA: Insuficiência Respiratória Aguda; SDRA: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; IO: Intubação Orotraqueal

Em comparação com os pacientes que tiveram sucesso com VNI, os pacientes que falharam tiveram níveis de lactato sanguíneo mais elevados ($34,8 \pm 21,4$ vs $21,0 \pm 11,8$ mg / dL, $p = 0,001$), níveis de pH mais baixos ($7,20 \pm 0,87$ vs $7,36 \pm 0,92$, $p = 0,01$), duração de VNI mais curta (2 [1 - 5] vs 3 [2-6] dias, $p = 0,02$) e menor pontuação na escala de status performance ECOG (2,0 [2,0-3,0] vs 2,0 [1,0-3,0], $p = 0,004$). Além disso, quando comparados com os sobreviventes, os pacientes que não sobreviveram apresentaram pontuação na escala de status performance Karnofsky (KPS), inferior (60 [50-80] vs 70 [55-80], $p = 0,02$) e valores ECOG mais elevados (2,0 [2,0-3,0] vs 2,0 [1-2,5], $p = 0,003$), bem como valores significativamente mais elevados de proteína C-reativa e lactato arterial ($180,7 \pm 106,6$ vs $145,5 \pm 122$ mg/dL, $p = 0,03$ e $32,0 \pm 28,3$ vs $19,6 \pm 11,7$ mg / dL, $p = 0,001$, respectivamente) (**Tabela 3**). Não foram observadas diferenças significativas nas variáveis de idade, sexo, score de Glasgow admissional, APACHE II admissional, score SOFA admissional, exames laboratoriais pré VNI (exceto pH e Proteína C Reativa), presença de metástases, uso de quimioterapia prévia e tipo de admissão (clínica ou cirúrgica), tanto na comparação entre os desfechos sucesso versus falha, quanto na comparação entre sobreviventes e não sobreviventes (**Tabela 3**).

Tabela 3. Características dos pacientes com diagnóstico de tumores sólidos incluídos de acordo com o desfecho frente a utilização ventilação não-invasiva e sobrevivência.

Variáveis	Desfecho de VNI		Valor de p	Desfecho de sobrevivência		Valor de p	
	Sucesso (107)	Falha (119)		Sobreviventes (69)	Não sobreviventes (157)		
Idade, anos (média, DP)	61,3 ± 13,0	62,4 ± 11,9	0,49	61,0 ± 14,5	62,3 ± 11,5	0,49	
Sexo (Fem/Masc)							
	<i>Masc, n (%)</i>	53 (49,5)	65 (54,6)	0,44	36 (52,2)	82 (52,2)	0,99
	<i>Fem, n (%)</i>	54 (50,5)	54 (45,4)		33 (47,8)	75 (47,8)	
Escore Glasgow admissional (média, SD)	14,0 ± 2,1	13,4 ± 3,0	0,07	14,1 ± 1,9	13,5 ± 3,0	0,12	
Tipo de admissão na UCI, n (%)							
	<i>Clinico</i>	102 (95,3)	108 (90,8)	0,25	66 (95,7)	144 (91,7)	0,35
	<i>Cirúrgico</i>	5 (4,7)	10 (8,4)		3 (4,3)	12 (8,3)	
Escore APACHE II admissional (média, SD)	14,5 ± 5,1	15,0 ± 5,8	0,48	14,8 ± 4,8	14,8 ± 5,7	0,98	
Escore SOFA admissional (média, SD)	7,4 ± 3,7	7,38 ± 3,8	0,93	7,23 ± 4,0	7,5 ± 3,7	0,63	
KPS Admissional (mediana, IQ)	70 (50-80)	60 (50-80)	0,04	70 (55-80)	60 (50-80)	0,02	
ECOG Admissional (mediana, IQ)	2 (1-3)	2 (2-3)	0,004	2 (1-2,5)	2 (2-3)	0,003	
Duração da VNI, dias (mediana, IQ)	3 (2 - 6)	2 (1 - 5)	0,02	3 (2-5)	3 (1 - 6)	0,82	
Exames laboratoriais antes da VNI							
	<i>pH</i>	7,36 ± 0,92	7,20 ± 0,87	0,01	7,40 ± 0,09	7,33 ± 0,08	0,69
	<i>PaO₂ (mmHg)</i>	99,0 ± 44,4	95,2 ± 34,2	0,48	95,1 ± 45,8	97,8 ± 36,2	0,63
	<i>PvO₂ (mmHg)</i>	51,1 ± 21,8	47,3 ± 12,7	0,31	50,9 ± 18,3	48,4 ± 18,6	0,49
	<i>PaCO₂ (mmHg)</i>	43,37 ± 14,9	45,0 ± 14,1	0,38	44,0 ± 15,1	44,3 ± 14,2	0,87
	<i>SaO₂ (%)</i>	92,9 ± 9,35	94,0 ± 5,15	0,22	93,0 ± 6,6	93,7 ± 7,8	0,42
	<i>SvO₂ (%)</i>	74,2 ± 13,1	70,2 ± 15,1	0,04	72,4 ± 14,4	72,0 ± 14,2	0,85
	<i>PaO₂/FiO₂ ratio</i>	206,6 ± 111,3	202,0 ± 98,8	0,74	190,1 ± 104,8	210,3 ± 104,4	0,18
	<i>Proteína C-Reativa (mg/dl)</i>	157,8 ± 117,8	180,8 ± 106,7	0,12	145,5 ± 122,0	180,7 ± 106,6	0,03
	<i>Lactato arterial (mg/dl)</i>	21,0 ± 11,8	34,8 ± 21,4	0,001	19,6 ± 11,7	32,0 ± 28,3	0,001
Presença de Hipercapnia	69 (64,5)	48,0 (40,3)	0,10	24 (34,8)	56 (35,7)	0,89	
Presença de metastase, n (%)	61 (57,0)	54,0 (45,4)	0,08	33 (47,8)	82 (52,2)	0,54	
Uso de DVA, n (%)	61 (57,0)	95 (79,8)	0,43	39 (56,5)	117 (74,5)	0,84	
Uso de Quimioterapia, n (%)	69 (64,5)	78,0 (65,5)	0,86	89 (71,0)	98 (62,4)	0,21	
Uso de Radioterapia torácica, n (%)	17 (15,9)	30,0 (25,2)	0,08	14 (20,3)	33 (21,0)	0,90	
Mortalidade UCI, n (%)	21 (19,6)	109 (91,6)	<0,001	NA	NA	NA	
Mortalidade Hospital, n (%)	44 (41,1)	113 (95,0%)	<0,001	NA	NA	NA	

Tabela 3. Principais características dos Pacientes incluídos de acordo com o desfecho de VNI e sobrevivência (conclusão)

Variáveis descritas em Média \pm Desvio Padrão (DP), mediana e intervalo interquartil (IQ_{25-75%}) e N e (%). **Estatística:** Teste T-Student (variáveis descritas em média \pm DP) ; Mann-Whitney (variáveis descritas em mediana e IQ); Qui-quadrado (variáveis descritas em n (%)). **Nível de Significância:** $p < 0.05$. **Legenda:** APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; KPS: Karnofsky Status Performance; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; VNI: Ventilação Não Invasiva; PaO₂: Pressão Arterial de Oxigênio; PvO₂: Pressão Venosa de Oxigênio; PaCO₂: Pressão Arterial de Dióxido de Carbono; SaO₂: Saturação Arterial de Oxigênio; SvO₂: Saturação Venosa de Oxigênio.

6.2. O risco associado à falha da ventilação não invasiva

O risco associado à falha da ventilação não invasiva durante o tempo de acompanhamento médio na UCI de 6 (3,0-10,0) dias, a falha da VNI foi associada à duração da VNI (HR 0,91 [IC 95% 0,88 - 0,96] $p < 0,001$); pH basal (HR 0,77 [IC 95% 0,61-0,96] $p = 0,02$) e lactato basal (HR 1,16 [IC 95% 1,09 - 1,22] $p < 0,001$) na análise não ajustada (**Tabela 4**). Analisando simultaneamente as variáveis KPS, ECOG, uso de vasopressores, duração de VNI, pH arterial, relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, lactato arterial, hipercapnia e radioterapia torácica, a associação de falha de VNI persistiu com uso de vasopressores (HR 2,31 [IC 95% 1,30 - 4,14] $p = 0,005$), duração da VNI (HR 0,93 [IC 95% 0,89 - 0,97] $p = 0,003$) e lactato arterial basal (HR 1,13 [IC 95% 1,06 - 1,20] $p = 0,001$) (**Tabela 4**). Na análise de Kaplan Meier para o desfecho de VNI, classificamos o nível de lactato na linha de base em duas categorias com um ponto de corte de 30 mg/dL (≤ 30 e > 30 mg/dL). Essa estratificação resultou em uma probabilidade de sucesso da VNI de 57% e 25% para as categorias ≤ 30 mg/dL e > 30 mg/dL, respectivamente (10º dia de acompanhamento) (**Figura 3**).

Tabela 4. Análise de Regressão de Cox para os preditores de interesse para o desfecho de falha frente ao uso da ventilação não-invasiva.

Variáveis	Análise Univariada		Análise Multivariada*	
	HR (IC 95%)	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p
KPS	0,99 (0,98 - 1,00)	0,10	0,99 (0,97 - 1,01)	0,56
ECOG	1,16 (0,98 - 1,37)	0,07	1,07 (0,77 - 1,48)	0,65
Uso de DVA	0,61 (0,35 - 1,05)	0,07	2,31 (1,30 - 4,14)	0,005
Duração da VNI (dias)	0,91 (0,88 - 0,96)	<0,001	0,93 (0,89 - 0,97)	0,003
pH arterial	0,77 (0,61 - 0,96)	0,02	0,84 (0,63 - 1,11)	0,12
Relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	1,12 (0,96 - 1,31)	0,14	1,14 (0,96 - 1,36)	0,09
Lactato arterial	1,16 (1,09 - 1,22)	<0,001	1,13 (1,06 - 1,20)	0,001
Presença de hipercapnia	0,74 (0,51 - 1,07)	0,1	0,80 (0,50 - 1,30)	0,38
Uso de Radioterapia torácica	1,49 (1,00 - 2,27)	0,05	0,64 (0,41 - 0,99)	0,05

Variáveis contínuas: Duração de VNI (dias); pH arterial; relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, Lactato arterial.

Legenda: **KPS:** Karnofsky Status Performance; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **VNI:** Ventilação Não invasiva; **PaO₂:** Pressão arterial de Oxigênio; **FiO₂:** Fração Inspirada de oxigênio; **HR:** Hazard Ratio; **IC:** Intervalo de confiança. *Modelo ajustado para todas as 9 variáveis.

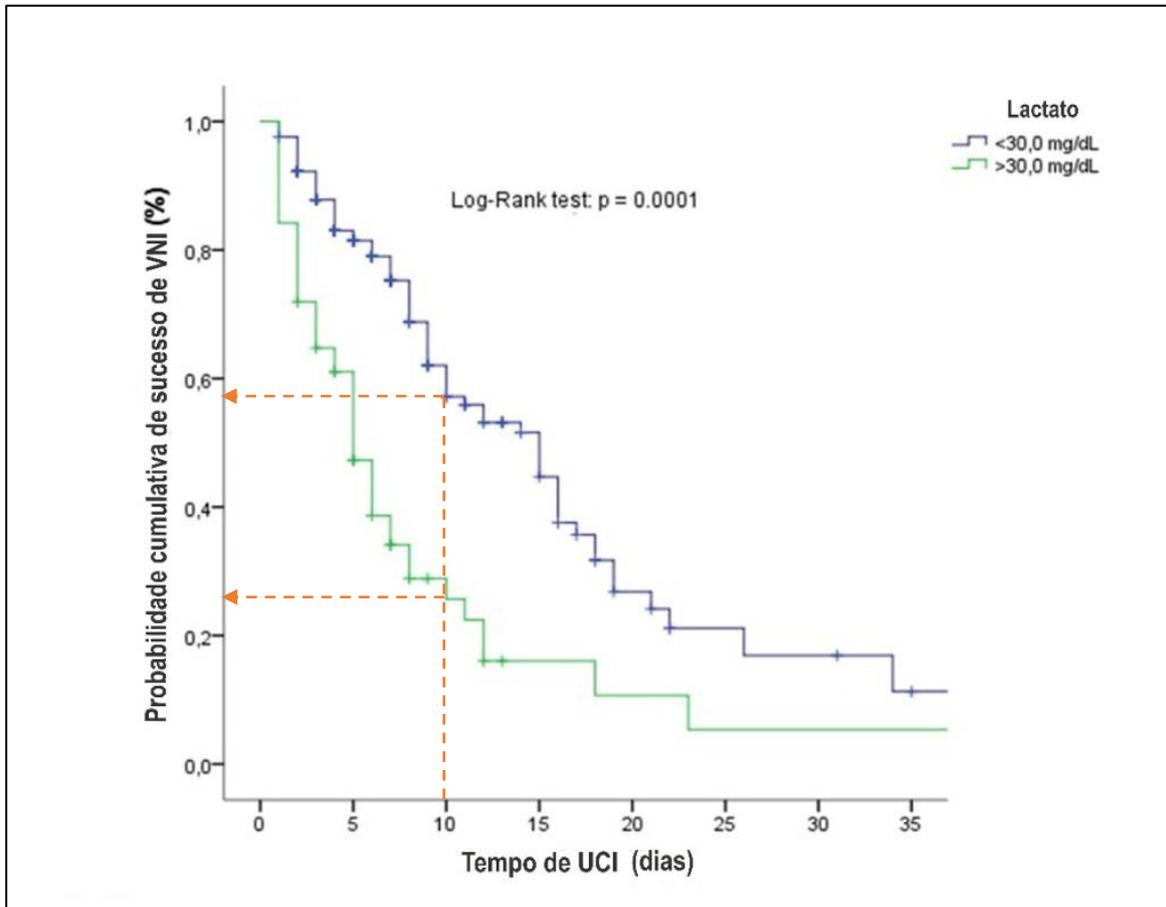


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier indicando a probabilidade de Sucesso conforme as categorias de Lactato. **Marcações na figura:** linha tracejada vermelha: Probabilidade de sobrevivência nos dois grupos até o tempo de 10 dias de follow-up.

Teste: Log-Rank Test. Nível de significância: $p < 0,05$.

6.3. Análise de regressão de Cox - Mortalidade

O tempo médio de acompanhamento dos pacientes na UCI e no hospital para análises foi de 6 (3-10) e 9 (5-16) dias, respectivamente. Nas análises de regressão de Cox não ajustadas, a mortalidade na UTI e no hospital foram associadas ao pH arterial basal (**UCI:** HR 0,83 [IC 95% 0,00 - 0,76] $p = 0,02$; **Hospital:** 0,13 [IC 95% 0,21 - 0,83] $p = 0,007$) e sucesso de VNI (**UTI:** HR 0,22 [IC 95% 0,13 - 0,35] $p < 0,001$; **Hospital:** HR 0,19 [IC 95% 0,13 - 0,28] $p < 0,001$). Além disso, a duração da VNI foi associada a uma menor mortalidade na UTI (HR 0,92 [IC 95% 0,89 - 0,96] $p < 0,001$), enquanto ECOG (HR 1,23 [IC 95% 1,06 - 1,43] $p = 0,004$) e KPS (HR 0,99 [IC 95% 0,98-0,99] $p = 0,02$) foram associados à mortalidade hospitalar (**Tabela 5**).

Table 5. Análise de Regressão de Cox para os preditores de interesse para o desfecho de Mortalidade.

Variáveis	Sobrevivência UCI				Sobrevivência Hospital			
	Análise Univariada		Análise Multivariada*		Análise Univariada		Análise Multivariada*	
	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>
KPS	0,99 (0,98 - 1,02)	0,14	0,98 (0,96 – 1,00)	0,18	0,99 (0,98 - 0,99)	0,02	0,99 (0,97 – 1,01)	0,67
ECOG	1,16 (0,98 – 1,37)	0,07	0,84 (0,59 – 1,20)	0,34	1,23 (1,06 - 1,43)	0,004	1,03 (0,76 – 1,40)	0,83
Uso de DVA	0,65 (0,38 - 1,12)	0,12	2,43 (1,36 – 4,35)	0,003	0,65 (0,38 – 1,12)	0,02	2,22 (1,34 – 3,67)	0,002
Duração da VNI (dias)	0,92 (0,89 - 0,96)	<0,001	0,95 (0,91 – 0,98)	0,01	0,95 (0,91 - 0,98)	0,12	0,96 (0,92 - 0,99)	0,02
pH Arterial	0,83 (0,00 - 0,76)	0,02	1,00 (0,97 – 1,02)	0,93	0,13 (0,21 - 0,83)	0,007	0,99 (0,97 - 1,02)	0,66
Relação PaO ₂ /FiO ₂	1,18 (1,02 - 1,35)	0,19	1,28 (1,08 - 1,52)	0,03	1,11 (0,97 - 1,26)	0,10	1,33 (1,11 - 1,55)	0,001
Lactato Arterial	1,15 (1,09 - 1,22)	<0,001	1,19 (1,06 – 1,34)	0,003	1,17 (1,11 - 1,23)	0,001	1,20 (1,07 - 1,35)	0,003
Sucesso da NIV	0,22 (0,13 – 0,35)	<0,001	0,24 (0,13 – 0,41)	<0,001	0,19 (0,13 – 0,28)	0,0001	0,17 (0,10 – 0,27)	<0,001

Variáveis contínuas: Duração da VNI (dias); pH arterial; Relação PaO₂/FiO₂; Lactato arterial.

Legenda: KPS: *Karnofsky Status Performance*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; VNI: Ventilação Não invasiva; PaO₂: Pressão arterial de oxigênio; FiO₂: Fração inspirada de oxigênio; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confiança. *O ajuste do modelo de Cox incluindo todas as 8 variáveis.

No modelo multivariado, considerando simultaneamente KPS, ECOG, uso de vasopressor, duração da VNI, pH basal, relação PaO₂ / FiO₂, lactato arterial e sucesso da VNI, a associação com mortalidade na UCI persistiu com a duração da VNI (HR 0,95 [IC 95% 0,91 - 0,98] p = 0,01); uso de vasopressores (HR 2,43 [IC 95% 1,36 - 4,35] p = 0,003), lactato basal (HR 1,09 [IC 95% 1,03 - 1,16] p = 0,002); Razão PaO₂ / FiO₂ (HR 1,28 [IC 95% 1,08 - 1,52] p = 0,03) e sucesso da VNI (HR 0,24 [IC 95% 0,13 - 0,41] p = 0,001). No modelo multivariado, a associação da mortalidade geral hospitalar persistiu com o uso de vasopressores (HR 2,22 [IC 95% 1,34 - 3,67] p = 0,002), lactato basal (HR 1,09 [IC 95% 1,03 - 1,16] p = 0,003); relação PaO₂/FiO₂ (HR 1,33 [IC 95% 1,11 - 1,55] p = 0,002) e sucesso da VNI (HR 0,17 [IC 95% 0,10 - 0,27] p = 0,0001). (**Tabela 5**).

6.4. Análise de Sobrevida

A **Tabela 6** mostra os resultados de sobrevivência extraídos da análise de Kaplan-Meier com os valores descritos como média e erro padrão. A variável lactato foi dividida em duas categorias: $\leq 30,0$ mg/dL e $> 30,0$ mg/dL. Para este preditor, observamos que o tempo médio de sobrevivência na UCI para a categoria $\leq 30,0$ mg/dL foi 50% maior do que a categoria superior de lactato ($15,0 \pm 1,54$ vs $10,8 \pm 1,88$ dias) durante o tempo de seguimento (Figura 3). Da mesma forma, durante o tempo de seguimento no hospital, o tempo médio de sobrevivência manteve-se na mesma proporção entre as duas categorias ($22,5 \pm 2,75$ vs $14,0 \pm 2,9$ dias) (Figura 4). Adicionalmente, classificamos o nível de oxigenação em duas categorias: normal + hipoxemia leve (PaO₂/FiO₂ ≥ 200) e hipoxemia moderada e grave (PaO₂/FiO₂ < 200). Neste contexto, durante o tempo de seguimento de UCI, observamos um tempo médio de sobrevivência na UCI para a categoria com relação PaO₂/FiO₂ ≥ 200 de $14,7 \pm 1,37$ dias, comparado com $11,9 \pm 2,5$ dias para os pacientes incluídos na categoria com relação PaO₂/FiO₂ < 200 (**Tabela 6**).

Tabela 6. Tempo médio de sobrevivência (em dias) por meio da análise de Kaplan-Meier para as variáveis preditoras Lactato, desfecho de VNI, tempo de VNI e grau de hipoxemia (N = 226).

Variáveis	n (censuras)	Tempo (média ± EP)	IC 95%
Lactato – UCI			
≤ 30 mg/dL	143 (76)	15,0 ± 1,54	11,9 - 18,0
> 30 mg/dL	83 (20)	10,8 ± 1,88	7,1 - 14,5
Lactato – Hospital			
≤ 30 mg/dL	143 (59)	22,5 ± 2,75	17,1 - 27,9
> 30 mg/dL	83 (67)	14,0 ± 2,9	8,2 - 19,8
Desfecho VNI – UCI			
<i>Sucesso</i>	107 (86)	20,5 ± 2,2	16,1 - 24,8
<i>Falha</i>	119 (109)	9,1 ± 1,0	7,0 - 11,1
Desfecho VNI – Hospital			
<i>Sucesso</i>	107 (67)	35,3 ± 5,2	25,1 - 45,6
<i>Falha</i>	119 (06)	8,5 ± 0,8	6,9 - 10,1
Tempo de VNI			
≤ 2,5 dias	104 (40)	12,6 ± 2,4	7,7 - 17,5
> 2,5 dias	122 (67)	15,6 ± 1,3	13,0 - 18,2
Grau de Hipoxemia			
<i>Hipoxemia leve/normal (≥200)</i>	132 (58)	14,7 ± 1,7	12,0 - 17,4
<i>Hipoxemia moderada/grave (<200)</i>	94(38)	11,9 ± 2,5	7,0 - 16,8

Valores descritos em média ± EP. **Legenda:** UCI: Unidade de Cuidados Intensivos; VNI: Ventilação Não Invasiva; EP: Erro Padrão; IC: Intervalo de Confiança

Na análise das categorias de falha e sucesso de VNI, verificamos um tempo médio de sobrevivência na UCI para categoria de sucesso de pouco mais de duas vezes a categoria de falha ($20,5 \pm 2,2$ vs $9,1 \pm 1,0$ dias), enquanto que na análise de sobrevivência no hospital este tempo foi quatro vezes maior ($35,3 \pm 5,2$ vs $8,5 \pm 0,8$ dias) (**Tabela 6**). Ainda para este preditor observamos no 10º dia de seguimento uma sobrevida cumulativa estimada na UCI de 75% e 26%, para o desfecho de sucesso e falha, respectivamente (**Figura 4A**), e de 85% e 26% no mesmo momento de análise de sobrevida cumulativa estimada no hospital para os desfechos de sucesso e falha da VNI (**Figura 4B**).

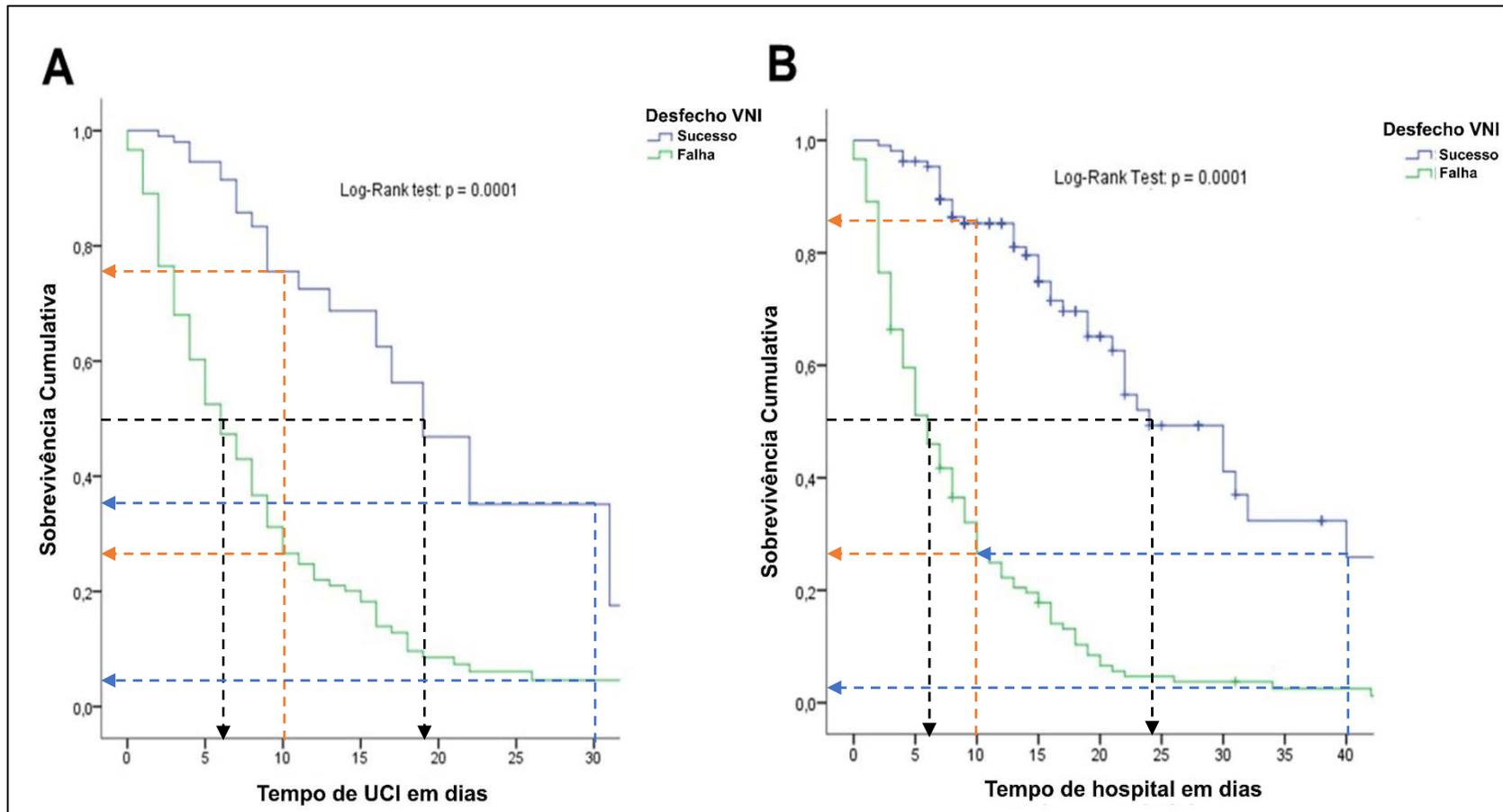


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier indicando a probabilidade de Sobrevivência no hospital (A) e na unidade de cuidados intensivos (B), conforme as categorias de falha e sucesso de ventilação não invasiva em pacientes com tumores sólidos em insuficiência respiratória aguda.

Marcações na figura: linha vermelha: Probabilidade de sobrevivência nos dois grupos até o tempo de 10 dias de follow-up; linha azul: tempo de follow-up quando a sobrevivência cumulativa se encontrava em 50%; e linhas pretas: Probabilidade de sobrevivência nos dois grupos até o tempo de 30 dias de follow-up.

Teste: Log-Rank test. Nível de significância: $p < 0,05$

7. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou alguns achados importantes. Em primeiro lugar, encontramos que níveis séricos reduzidos de lactato, o não uso de drogas vasoativas e o aumento da duração da VNI estão associados, de forma independente, ao sucesso do uso de VNI. Adicionalmente, os mesmos preditores supramencionados, bem como o sucesso de VNI estão associados, também de forma independente, com um aumento na sobrevivência destes pacientes.

Este é o primeiro estudo a incluir exclusivamente pacientes com diagnóstico de tumores sólidos e, desta forma, demonstrar uma análise mais acurada tanto de preditores associados à falha de VNI, bem como do seu prognóstico especificamente nesta população de pacientes. Adicionalmente, torna-se também importante salientar a utilização de um método estatístico acurado com o uso de análise de um modelo de riscos proporcionais de COX na análise de preditores associados aos desfechos do estudo, bem como as análises de Kaplan- Meier para demonstração de probabilidade cumulativa de sobrevivência e falha de VNI, ambos utilizados de forma pioneira em nosso estudo.

7.1. Associação dos níveis séricos de lactato com os desfechos do estudo

Em nosso estudo, nós pudemos demonstrar de forma pioneira uma associação independente entre o nível de lactato e a falha da VNI. Anteriormente, Azevedo et al. encontraram uma diferença significativa nos níveis de lactato dos pacientes que receberam VMI em comparação com aqueles que receberam VNI (37,8 mg / dL vs. 34,2 mg / dL; $p = 0,045$, respectivamente), corroborando os resultados de nosso estudo [93]. De acordo com nossos resultados, pudemos observar que ocorreu um aumento de 13% no risco de falha da VNI com o aumento de uma unidade de lactato sanguíneo, sendo responsável por todas as outras covariáveis. Como será discutido a seguir, os argumentos demonstrando uma associação também independente entre níveis elevados de lactato e maior mortalidade certamente servirão para fundamentar a relação direta entre uma maior gravidade atribuída aos pacientes com níveis elevados de lactato e, portanto, uma maior probabilidade de falha desta intervenção.

De uma forma geral, o lactato tem sido associado a piora de prognóstico em diversas populações de pacientes com diagnóstico de sepse e choque séptico [115]. Em alguns de nossos pacientes, pudemos observar a coexistência de sepse e doença oncológica. Nesse contexto, é importante considerar os diferentes mecanismos fisiopatológicos que determinam o aumento do ácido láctico durante a sepse e destacar ao mesmo tempo de que forma o ácido láctico pode

aumentar no microambiente tumoral nesta população de pacientes. No primeiro cenário, situações como hipoperfusão tecidual, comprometimento do clearance de lactato e resposta ao estresse metabólico na sepse são fatores decisivos para o aumento dos níveis de lactato [116].

Por outro lado, no microambiente tumoral, os mecanismos de elevação dos níveis de lactato são regidos pelo efeito Warburg, no qual observamos um aumento da glicólise aeróbia pelas células tumorais com elevação da produção de piruvato e consequente conversão em ácido láctico. Em oncologia, esse mecanismo é responsável por manter a homeostase interna do tumor, com manutenção dos níveis de pH próximo de 6,0, um nível de acidemia suficiente para sustentar o bom funcionamento interno do tumor [117]. Além disso, é importante mencionar que o mecanismo de aumento do lactato por meio do efeito Warburg ocorre apenas no microambiente tumoral. A utilização de glicose no músculo esquelético de pacientes com câncer encontra-se reduzida, uma vez que grande parte desta é utilizada para manter o metabolismo tumoral por via anaeróbica, o que resulta em um aumento de lactato no sangue e consequente acidemia de grau variado. Esta acidez sanguínea dispara o chamado ciclo de Cori, que envolve a produção de lactato a partir da glicose muscular e subsequente uso deste lactato pelo fígado para produção de glicose, sendo este o combustível que alimentará o metabolismo tumoral [118].

No meio científico há uma escassez de dados que possam associar níveis séricos de lactato com desfechos clínicos em pacientes com tumores sólidos e que estejam sendo submetidos à terapêutica com VNI. Recentemente, Musikatavorn e colaboradores conseguiram demonstrar uma associação entre níveis elevados de lactato ($\geq 18\text{mg/dL}$) e necessidade de suporte ventilatório invasivo nas primeiras 72 horas de admissão por sepse em um setor de emergência de uma população geral de pacientes incluindo doenças hematológicas [119].

Nosso estudo é o primeiro a demonstrar uma associação independente entre níveis elevados de lactato e mortalidade em pacientes com tumores sólidos e IRA em uso de VNI. Esse achado apoia os dados existentes de que pacientes com tumores sólidos parecem ter uma resposta de lactato semelhante a pacientes com doenças hematológicas e tem valor prognóstico significativo. Analisando pacientes admitidos em UCI, Hajjar e colaboradores demonstraram que níveis elevados de lactato sérico na admissão ($> 17\text{ mg/dL}$), bem como a manutenção destes níveis nas primeiras 24 horas de internação são preditores independentes para mortalidade em pacientes com tumores sólidos e com doença hematológica. Pouco mais da metade destes pacientes possuíam, na admissão, diagnóstico de sepse ou choque séptico, semelhante também ao perfil de pouco mais de 50% do diagnóstico de admissão dos pacientes envolvidos em nosso

estudo [120]. No entanto, Azevedo e colaboradores falharam em demonstrar a associação do lactato com a sobrevida em pacientes hematológicos, bem como em demonstrar diferença estatisticamente significativa nos níveis de lactato entre os tipos de suporte ventilatório utilizados, invasivo ou não invasivo [93].

Adicionalmente, vários estudos prévios têm relacionado o aumento dos níveis de lactato tumoral com pior prognóstico, sendo associado com maior disseminação metastática, recorrência e progressão de tumores e redução de sobrevida [121, 122]. Além disso, analisando os dados de pacientes com câncer que estavam internados em UCI em busca de fatores prognósticos, Aygençel e colaboradores demonstraram em uma análise univariada que o Lactato desidrogenase (LDH), uma enzima que participa, em um cenário anaeróbico, do processo de geração de energia produzindo lactato, estava associado à redução de sobrevida nestes pacientes [3]. Estes resultados são confirmados por outros estudos [123-125] e por uma revisão sistemática posterior, adicionando informações de outros tumores mais propensos a um pior prognóstico, como os melanomas e os tumores de próstata e rim [126]. Desta forma, os níveis de lactato podem representar um biomarcador de gravidade basal, que parece ser importante no manejo de pacientes com tumores sólidos em uso de VNI. Apesar das indicações adequadas para o início desta intervenção, nossos achados sugerem que o uso de VNI em pacientes com níveis elevados de lactato deve ser realizado com um maior nível de monitorização e condução desses pacientes, tendo em vista um maior risco de falha nesse cenário clínico.

7.2. Associação do uso de DVA com os desfechos do estudo

A VNI tem sido uma alternativa ao uso de VMI em pacientes com câncer, especialmente com malignidades hematológicas. Entretanto, a efetividade desta terapêutica em pacientes com tumores sólidos não tem sido bem descrita na literatura com a mesma magnitude dos pacientes hematológicos, deixando lacunas no que diz respeito a associação com desfechos clínicos importantes. A associação de uso de DVA com falha de VNI não tem sido relatada na literatura, o que enfraquece esse tipo de associação nesse contexto clínico. De uma forma geral, a falha da VNI tem sido descrita em alguns estudos como variando amplamente de 20 a 70%. Estes dados são predominantemente relacionados ao uso desta terapêutica em pacientes com doenças hematológicas ou em populações mistas de pacientes com câncer. Adicionalmente, tal desfecho tem sido igualmente associado a um pior prognóstico com aumento de mortalidade [12, 93, 127-129]. Em nosso estudo, a VNI falhou em 53% dos pacientes submetidos a VNI e este desfecho foi associado a um aumento significativo da mortalidade tanto na UCI quanto no

hospital. Este é o primeiro estudo a demonstrar essa associação em uma população exclusivamente de pacientes com tumores sólidos. Previamente, Azevedo e colaboradores demonstraram uma mortalidade de 69% em uma população mista de pacientes com tumores sólidos e câncer hematológico que falharam na VNI e foram submetidos a VMI. Comparado ao estudo de Azevedo, obtivemos uma menor taxa de mortalidade em nosso estudo (57,5%). Adicionalmente, consideramos como um critério de falha de VNI os pacientes que após o início da VNI, evoluíram para cuidados paliativos (end-of-life), o que não modificou negativamente a taxa de mortalidade por falha desta intervenção. Em um modelo de regressão logística para predição de mortalidade, Cornish e colaboradores demonstraram que o uso de suporte ventilatório foi associado à uma maior mortalidade em pacientes com doença hematológica, especialmente na UCI [104]. Entretanto, os autores não descreveram no estudo a proporção entre os pacientes que se submeteram a VNI e VMI, dificultando a análise crítica dos resultados e a sua comparabilidade com os nossos achados. Em mais um estudo com população de pacientes com doença hematológica, Depuydt e colaboradores encontraram uma taxa de falha de VNI de 75%. Os autores atribuem esta alta taxa à uma maior gravidade dos pacientes, bem como a causas de IRpA de reversão mais em longo prazo o que aumentaria o risco de falha precoce da intervenção. Apesar deste resultado na incidência de falha do uso de VNI, esta intervenção não foi associada à um maior risco de mortalidade nestes pacientes.

De acordo com as atuais evidências da literatura, este é o primeiro estudo a associar de forma independente o uso de DVA à mortalidade em UCI em uma população exclusivamente de pacientes com tumores sólidos em IRpA submetidos a VNI. Entretanto, a necessidade do uso de vasopressores e/ou drogas inotrópicas como preditores de mortalidade em pacientes com doença onco-hematológica tem sido bem descrita na literatura [3, 42, 104, 130-132]. Em estudo prévio recente, Azoulay e colaboradores [26] demonstraram que a taxa de mortalidade aumenta progressivamente a cada dia de aumento de uso concomitante de DVA e VMI. Entretanto, em pacientes com doença hematológica que usam apenas DVA, estes apresentam uma sobrevida média de 77,5% [97], demonstrando que esta terapêutica tende a ser clinicamente apropriada para esta população de pacientes apesar de determinar maior gravidade, especialmente quando associado ao uso de VMI [26]. Nos pacientes com tumores sólidos, a necessidade de uso de DVA é igualmente um preditor de mortalidade tanto na UCI quanto hospitalar. Azoulay e colaboradores associaram o uso de DVA em pacientes com tumores sólidos a uma maior mortalidade em uma análise univariada, porém não conseguiram demonstrar essa associação na análise multivariada [133]. Em estudo retrospectivo prévio incluindo 148 pacientes com

diagnóstico de tumores sólidos, foi relatada uma mortalidade de 25% para pacientes que receberam DVA por um período superior a 24 horas, valor próximo dos 25,9% atribuído aos pacientes que foram submetidos a VMI [11]. Adicionalmente, Mendoza e colaboradores relatam uma mortalidade de 81% resultante da associação de doença metastática com necessidade de DVA [134]. Da mesma forma, um estudo retrospectivo e multicêntrico recente com mais de 1.000 pacientes admitidos em UCI com tumores sólidos demonstrou que a despeito do uso de DVA ter sido necessário em 50,2% dos pacientes, esta terapêutica foi associada a um pior prognóstico em relação aos pacientes que não utilizaram tal terapêutica [135]. Em uma análise secundária de um estudo prospectivo prévio, Azevedo e colaboradores analisaram retrospectivamente os dados de pacientes com diversos diagnósticos de câncer que foram submetidos a algum tipo de suporte ventilatório (VMI e/ou VNI). Os autores relataram maior frequência de uso de DVA em pacientes submetidos inicialmente com VMI quando comparados aos pacientes que usaram a VNI como primeira linha terapêutica, demonstrando um maior perfil de gravidade clínica para estes pacientes. Adicionalmente, os a terapêutica com DVA foi associada, em análise univariada, com maior mortalidade em UCI [93]. Os resultados do nosso estudo demonstram um risco 2,3 vezes maior de mortalidade para os pacientes que usaram DVA durante sua estadia em UCI. Desta forma, acreditamos que o nosso estudo adiciona uma informação importante no meio científico relacionando o uso de terapia com DVA como fator de risco independente para mortalidade em uma população exclusivamente de tumores sólidos em IRpA em uso de VNI. Nossos resultados demonstram que pacientes com este perfil devem ser avaliados com parcimônia no que diz respeito a utilização deste tipo de intervenção.

7.3. Associação do tempo de duração da VNI com os desfechos do estudo

Observamos em nosso estudo que uma maior duração total da VNI foi independentemente associada ao sucesso da VNI, estimando uma redução de 7% no risco de falha da VNI por dia de observação. No entanto, esse achado deve ser interpretado com cautela, tendo em vista que em alguns casos o prolongamento do tempo de VNI pode protelar a instituição de VMI e, assim, aumentar a mortalidade desses pacientes [29, 93, 95, 98]. Pudemos observar em nosso estudo, que 89,8% dos pacientes apresentavam níveis de hipoxemia leve e moderada, com pequena proporção (10,2%) de hipoxemia grave. Além disso, 64,5% dos pacientes que usaram VNI com sucesso apresentaram hipercapnia associada, em comparação com 40,3% daqueles que falharam. Essas duas observações resultam em duas inferências críticas que apoiam os nossos resultados.

Em primeiro lugar, a VNI foi indicada e fornecida de acordo com as diretrizes atuais [16, 78, 112, 136], uma vez que a maioria dos pacientes foi classificada como tendo IRpA leve e moderada, resultando em maior probabilidade de sucesso. Apesar das evidências já bem estabelecidas na literatura acerca das vantagens do uso da VNI em pacientes com IRpA quando comparadas a VMI, o sucesso da VNI tem sido atribuído a diversos fatores, dentre eles podemos citar o próprio tipo da IRpA (hipoxêmica ou hipercápnica, a doença da qual se deu a origem da IRpA, o local onde está sendo realizada a VNI e a experiência da equipe que está diretamente ligada com o uso desta intervenção. Adicionalmente, o tempo de uso de VNI, seja em dias ou em horas diárias de uso, tem sido relatado na literatura como um dos fatores para o sucesso desta intervenção, sendo o seu tempo, bem como a intensidade fortemente relacionadas ao seu desfecho. Merece destaque como fatores que podem determinar o tempo total de uso de VNI a gravidade da IRpA e o grau de tolerância e adaptabilidade ao seu uso. Nesse contexto, algumas poucas horas de VNI são normalmente necessárias para reverter quadros de IRpA hipoxêmica como por exemplo a ocasionada por EAP, enquanto em situações de maior gravidade, é necessário um tempo mais prolongado para reversão do quadro, em média de três a quatro dias por um período não superior a 12 horas diárias, visto que os objetivos principais do uso de VNI nestes casos se refere a realização de uma maior precocidade no tempo de processo do desmame ventilatório ou a uma intervenção alternativa à intubação orotraqueal e VMI [137]. Este último foi a indicação primordial do uso de VNI em nossos pacientes, com um tempo de uso variando de um a seis dias, valores semelhantes ao da literatura mundial.

Em segundo lugar, a hipercapnia em mais da metade dos pacientes que receberam VNI pode explicar parcialmente o período mais longo de intervenção da VNI. Em uma revisão anterior, Nava et al. [137] demonstraram que a IRpA hipercápnica foi considerada fator determinante no prolongamento da VNI devido à maior complexidade e ao maior tempo necessário para reversão da IRpA. Portanto, o aumento da duração da VNI não pode ser interpretado como um mecanismo de retardo de IOT e reforça o maior tempo de VNI gasto com os pacientes em nosso estudo e sua relação com o sucesso. Estes dados trazem para esta população de pacientes o que já tem sido bem estabelecido na literatura quanto a relação entre o uso de VNI e o momento de decisão para IOT, visto que este retardo levando a falha de VNI pode trazer impacto direto na mortalidade destes pacientes como também foi descrito em nosso estudo.

Por fim, acreditamos que nossos achados podem dar um maior suporte para tomada de decisão no que diz respeito aos fatores que podem influenciar diretamente no desfecho do uso

de VNI, impactando no prognóstico dos pacientes com tumores sólidos. Adicionalmente, reforçamos com nossos achados que a adequada indicação do uso de VNI é um ponto crucial para determinação da permanência do uso desta terapêutica, aumentando a assertividade para uma maior taxa de sucesso da VNI

7.4. Limitações do estudo

A principal limitação deste estudo decorre de sua natureza observacional, para a qual o potencial viés inerente não pôde ser mitigado. Além disso, em relação ao seu delineamento retrospectivo, os dados do paciente podem faltar no prontuário. Entretanto, a utilização de um prontuário eletrônico acessado por uma equipe multidisciplinar favoreceu a aquisição de dados de diversos profissionais de saúde. Adicionalmente, uma rigorosa revisão foi realizada em todos os dados coletados de todos os pacientes em busca de qualquer dado faltante ou incorretamente coletado, sendo corrigidos tais dados antes da realização da análise estatística dos dados. Outra limitação poderia estar relacionada à amostra de nosso estudo. Porém, este estudo parece ser a maior amostra de pacientes com diagnóstico de câncer e tumores sólidos encontrada na literatura avaliando esse desfecho. Além disso, nosso estudo foi desenvolvido em um hospital especializado no tratamento e manejo de pacientes com doenças malignas e tumores sólidos. Dessa forma, acreditamos que nossos resultados possam ser extrapolados para outras instituições especialmente projetadas para tratar essa população de pacientes.

8. CONCLUSÕES DO ESTUDO

Concluimos que o sucesso da VNI foi associado ao aumento da sobrevivência geral tanto na UTI quanto no hospital. Além disso, a demanda vasopressora e o aumento dos níveis de lactato são fatores associados à falha da VNI em nosso estudo. De uma forma interessante, o aumento na duração da VNI foi associado de forma independente com maior probabilidade de sucesso desta intervenção. Desta forma, ressaltamos que para aqueles pacientes que no decorrer do uso de suporte ventilatório, permanecem com uma indicação clínica para o tratamento de VNI, uma maior duração desta terapêutica está associada a uma redução na necessidade de intubação orotraqueal e, portanto, uma consequente redução na mortalidade nesta população de pacientes.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International journal of cancer*. 2013;132(5):1133-45.
2. Vigilância INdCJAGdSCdPe. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro 2017.
3. Aygencel G, Turkoglu M, Turkoz Sucak G, Benekli M. Prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Journal of critical care*. 2014;29(4):618-26.
4. Azoulay E, Darmon M. Acute respiratory distress syndrome during neutropenia recovery. *Critical care*. 2010;14(1):114.
5. Depuydt PO, Soares M. Cancer patients with ARDS: survival gains and unanswered questions. *Intensive care medicine*. 2014;40(8):1168-70.
6. Hawari FI, Nazer LH, Addassi A, Rimawi D, Jamal K. Predictors of ICU Admission in Patients With Cancer and the Related Characteristics and Outcomes: A 5-Year Registry-Based Study. *Critical care medicine*. 2016;44(3):548-53.
7. Kostakou E, Rovina N, Kyriakopoulou M, Koulouris NG, Koutsoukou A. Critically ill cancer patient in intensive care unit: issues that arise. *Journal of critical care*. 2014;29(5):817-22.
8. Azoulay E, Mokart D, Pene F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(22):2810-8.
9. Damian D, Esquenazi J, Duvvuri U, Johnson JT, Sakai T. Incidence, outcome, and risk factors for postoperative pulmonary complications in head and neck cancer surgery patients with free flap reconstructions. *Journal of clinical anesthesia*. 2016;28:12-8.
10. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pene F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive care medicine*. 2014;40(8):1106-14.
11. Xia R, Wang D. Intensive care unit prognostic factors in critically ill patients with advanced solid tumors: a 3-year retrospective study. *BMC cancer*. 2016;16:188.
12. Soares M, Depuydt PO, Salluh JI. Mechanical ventilation in cancer patients: clinical characteristics and outcomes. *Critical care clinics*. 2010;26(1):41-58.
13. Depuydt PO. *Noninvasive Mechanical Ventilation in Patients with Hematological Diseases*. Spain: Springer; 2014.
14. Schnell D, Mayaux J, Lambert J, Roux A, Moreau AS, Zafrani L, et al. Clinical assessment for identifying causes of acute respiratory failure in cancer patients. *The European respiratory journal*. 2013;42(2):435-43.
15. Squadrone V, Ferreyra G, Ranieri VM. Non-invasive ventilation in patients with hematologic malignancy: a new prospective. *Minerva anesthesiologica*. 2015;81(10):1118-26.
16. Esquinas AM, Benhamou MO, Glossop AJ, Mina B. Noninvasive Mechanical Ventilation in Acute Ventilatory Failure: Rationale and Current Applications. *Sleep medicine clinics*. 2017;12(4):597-606.
17. Park SY, Lim SY, Um SW, Koh WJ, Chung MP, Kim H, et al. Outcome and predictors of mortality in patients requiring invasive mechanical ventilation due to acute respiratory failure while undergoing ambulatory chemotherapy for solid cancers. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2013;21(6):1647-53.
18. Cancer United States: World Healthy Organization; 2018 [Available from: <http://www.who.int/topics/cancer/en/>].
19. Biskup E, Cai F, Vetter M, Marsch S. Reply to technical comment on: Biskup E, et al. Oncological patients in the intensive care unit: prognosis, decision-making, therapies and end-of-life care. *Swiss medical weekly*. 2017;147:w14558.
20. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *The European respiratory journal Supplement*. 2003;47:3s-14s.
21. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(1):10-48.

22. Hocker S. Primary Acute Neuromuscular Respiratory Failure. *Neurologic clinics*. 2017;35(4):707-21.
23. Komurcu O, Ozdemirkan A, Camkiran Firat A, Zeyneloglu P, Sezgin A, Pirat A. Acute Respiratory Failure in Cardiac Transplant Recipients. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2015;13 Suppl 3:22-5.
24. Sarkar P, Rasheed HF. Clinical review: Respiratory failure in HIV-infected patients--a changing picture. *Critical care*. 2013;17(3):228.
25. Mokart D, Lambert J, Schnell D, Fouche L, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leukemia & lymphoma*. 2013;54(8):1724-9.
26. Mokart D, Azoulay E, Schnell D, Bourmaud A, Kouatchet A, Pene F, et al. Acute respiratory failure in neutropenic patients is associated with a high post-ICU mortality. *Minerva anesthesiologica*. 2013;79(10):1156-63.
27. Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, Potter M, Gruber PC. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *British journal of anaesthesia*. 2012;108(3):452-9.
28. Liu J, Cheng Q, Yang Q, Li X, Shen X, Zhang L, et al. Prognosis-related factors in intensive care unit (ICU) patients with hematological malignancies: A retrospective cohort analysis in a Chinese population. *Hematology*. 2015;20(9):494-503.
29. Burghi G, Lemiale V, Seguin A, Lambert J, Lacroix C, Canet E, et al. Outcomes of mechanically ventilated hematology patients with invasive pulmonary aspergillosis. *Intensive care medicine*. 2011;37(10):1605-12.
30. Yoo H, Suh GY, Jeong BH, Lim SY, Chung MP, Kwon OJ, et al. Etiologies, diagnostic strategies, and outcomes of diffuse pulmonary infiltrates causing acute respiratory failure in cancer patients: a retrospective observational study. *Critical care*. 2013;17(4):R150.
31. Escobar K, Rojas P, Ernst D, Bertin P, Nervi B, Jara V, et al. Admission of hematopoietic cell transplantation patients to the intensive care unit at the Pontificia Universidad Catolica de Chile Hospital. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(1):176-9.
32. Boyaci N, Aygencel G, Turkoglu M, Yegin ZA, Acar K, Sucak GT. The intensive care management process in patients with hematopoietic stem cell transplantation and factors affecting their prognosis. *Hematology*. 2014;19(6):338-45.
33. Wermke M, Schiemanck S, Hoffken G, Ehninger G, Bornhauser M, Illmer T. Respiratory failure in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT--a randomized trial on early non-invasive ventilation based on standard care hematology wards. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(4):574-80.
34. Villa F, Coppadoro A, Bellani G, Foti G, Fumagalli R, Pesenti A. Etiology of respiratory failure is related to mortality in critically ill patients affected by a hematological malignancy: a retrospective study. *Minerva anesthesiologica*. 2010;76(1):7-12.
35. Arguder E, Hasanoglu HC, Karalezli A, Aknc S, Dilek I. Endobronchial involvement in non-Hodgkin lymphoma. *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. 2012;19(2):142-4.
36. Rhee CK, Kang JY, Kim YH, Kim JW, Yoon HK, Kim SC, et al. Risk factors for acute respiratory distress syndrome during neutropenia recovery in patients with hematologic malignancies. *Critical care*. 2009;13(6):R173.
37. Wohlfarth P, Staudinger T, Sperr WR, Bojic A, Robak O, Hermann A, et al. Prognostic factors, long-term survival, and outcome of cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit. *Annals of hematology*. 2014;93(10):1629-36.
38. Soubani AO, Shehada E, Chen W, Smith D. The outcome of cancer patients with acute respiratory distress syndrome. *Journal of critical care*. 2014;29(1):183 e7- e12.
39. Mokart D, van Craenenbroeck T, Lambert J, Textoris J, Brun JP, Sannini A, et al. Prognosis of acute respiratory distress syndrome in neutropenic cancer patients. *The European respiratory journal*. 2012;40(1):169-76.
40. Turkoglu M, Erdem GU, Suyani E, Sancar ME, Yalcin MM, Aygencel G, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with hematological malignancies. *Hematology*. 2013;18(3):123-30.

41. Moreau AS, Lengline E, Seguin A, Lemiale V, Canet E, Raffoux E, et al. Respiratory events at the earliest phase of acute myeloid leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(11):2556-63.
42. McKee LC, Jr., Collins RD. Intravascular leukocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia. *Medicine*. 1974;53(6):463-78.
43. Porcu P, Cripe LD, Ng EW, Bhatia S, Danielson CM, Orazi A, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leukemia & lymphoma*. 2000;39(1-2):1-18.
44. Wurthner JU, Kohler G, Behringer D, Lindemann A, Mertelsmann R, Lubbert M. Leukostasis followed by hemorrhage complicating the initiation of chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis: a clinicopathologic report of four cases. *Cancer*. 1999;85(2):368-74.
45. Tryka AF, Godleski JJ, Fanta CH. Leukemic cell lysis pneumonopathy. A complication of treated myeloblastic leukemia. *Cancer*. 1982;50(12):2763-70.
46. Prakash UB, Divertie MB, Banks PM. Aggressive therapy in acute respiratory failure from leukemic pulmonary infiltrates. *Chest*. 1979;75(3):345-50.
47. Roques S, Parrot A, Lavole A, Ancel PY, Gounant V, Djibre M, et al. Six-month prognosis of patients with lung cancer admitted to the intensive care unit. *Intensive care medicine*. 2009;35(12):2044-50.
48. Chang Y, Huh JW, Hong SB, Lee DH, Suh C, Kim SW, et al. Outcomes and prognostic factors of patients with lung cancer and pneumonia-induced respiratory failure in a medical intensive care unit: a single-center study. *Journal of critical care*. 2014;29(3):414-9.
49. Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of patients with lung cancer. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2012;136(12):1552-7.
50. Chou J, Wallender E, Schwartz BS. Respiratory Failure in a Woman 8 Months After an Allogeneic Stem Cell Transplant. *JAMA oncology*. 2016;2(12):1651-2.
51. Gasparini S, Bonifazi M. Management of endobronchial tumors. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2016;22(3):245-51.
52. Decotte A, Woisard V, Percodani J, Pessey JJ, Serrano E, Vergez S. Respiratory complications after supracricoid partial laryngectomy. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. 2010;267(9):1415-21.
53. Park JS, Kim HK, Kim K, Kim J, Shim YM, Choi YS. Prediction of acute pulmonary complications after resection of lung cancer in patients with preexisting interstitial lung disease. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2011;59(3):148-52.
54. Sato T, Watanabe A, Kondo H, Kanzaki M, Okubo K, Yokoi K, et al. Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung diseases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2015;149(1):64-9, 70 e1-2.
55. Hannan LM, Joosten SA, Steinfort DP, Antippa P, Irving LB. The pneumonectomy syndrome. *Thorax*. 2012;67(7):656-7.
56. Wang Z, Zhang J, Cheng Z, Li X, Wang Z, Liu C, et al. Factors affecting major morbidity after video-assisted thoracic surgery for lung cancer. *The Journal of surgical research*. 2014;192(2):628-34.
57. Alsharedi M, Elmsherghi N, Haydock MM, Bukamur H. Chemotherapy-related acute respiratory distress syndrome in germ cell tumors: a literature review. *Medical oncology*. 2017;34(4):56.
58. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(2):540-77.
59. Kelly CR, Higgins AR, Chandra S. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation. *The New England journal of medicine*. 2015;373(13):1279.
60. Bello G, De Pascale G, Antonelli M. Noninvasive Ventilation. *Clinics in chest medicine*. 2016;37(4):711-21.
61. Barbas CS, Isola AM, Farias AM, Cavalcanti AB, Gama AM, Duarte AC, et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *Revista Brasileira de terapia intensiva*. 2014;26(2):89-121.
62. Woollam CH. The development of apparatus for intermittent negative pressure respiration. (2) 1919-1976, with special reference to the development and uses of cuirass respirators. *Anaesthesia*. 1976;31(5):666-85.

63. David-Joao PG, Guedes MH, Rea-Neto A, Chaiben VBO, Baena CP. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care*. 2019;49:84-91.
64. Xu XP, Zhang XC, Hu SL, Xu JY, Xie JF, Liu SQ, et al. Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine*. 2017;45(7):e727-e33.
65. Sanz F, Restrepo MI, Fernandez E, Mortensen EM, Aguar MC, Cervera A, et al. Hypoxemia adds to the CURB-65 pneumonia severity score in hospitalized patients with mild pneumonia. *Respiratory care*. 2011;56(5):612-8.
66. Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, Nicoli F, Del Forno M, Nava S, et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive care medicine*. 2014;40(7):942-9.
67. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *The New England journal of medicine*. 2015;372(23):2185-96.
68. De Jong A, Hernandez G, Chiumello D. Is there still a place for noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure? *Intensive care medicine*. 2018;44(12):2248-50.
69. Jaber S, Lescot T, Futier E, Paugam-Burtz C, Seguin P, Ferrandiere M, et al. Effect of Noninvasive Ventilation on Tracheal Reintubation Among Patients With Hypoxemic Respiratory Failure Following Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2016;315(13):1345-53.
70. Vaschetto R, Longhini F, Persona P, Ori C, Stefani G, Liu S, et al. Early extubation followed by immediate noninvasive ventilation vs. standard extubation in hypoxemic patients: a randomized clinical trial. *Intensive care medicine*. 2018.
71. Vaschetto R, Turucz E, Dellapiazza F, Guido S, Colombo D, Cammarota G, et al. Noninvasive ventilation after early extubation in patients recovering from hypoxemic acute respiratory failure: a single-centre feasibility study. *Intensive care medicine*. 2012;38(10):1599-606.
72. Sanchez-Nicolas JA, Cinesi-Gomez C, Villen-Villegas T, Pinera-Salmeron P, Garcia-Perez B. [Relation between ultrasound-measured diaphragm movement and partial pressure of carbon dioxide in blood from patients with acute hypercapnic respiratory failure after the start of noninvasive ventilation in an emergency department]. *Emergencias : revista de la Sociedad Espanola de Medicina de Emergencias*. 2016;28(5):345-8.
73. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2003;326(7382):185.
74. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA internal medicine*. 2014;174(12):1982-93.
75. Pisani L, Corcione N, Nava S. Management of acute hypercapnic respiratory failure. *Current opinion in critical care*. 2016;22(1):45-52.
76. Raveling T, Bladder G, Vonk JM, Nieuwenhuis JA, Verdonk-Struik FM, Wijkstra PJ, et al. Improvement in hypercapnia does not predict survival in COPD patients on chronic noninvasive ventilation. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018;13:3625-34.
77. Liao H, Pei W, Li H, Luo Y, Wang K, Li R, et al. Efficacy of long-term noninvasive positive pressure ventilation in stable hypercapnic COPD patients with respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;12:2977-85.
78. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *The European respiratory journal*. 2017;50(2).
79. Hess DR. Noninvasive Ventilation for Neuromuscular Disease. *Clinics in chest medicine*. 2018;39(2):437-47.
80. Rabinstein AA. Noninvasive ventilation for neuromuscular respiratory failure: when to use and when to avoid. *Current opinion in critical care*. 2016;22(2):94-9.
81. Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. *Respiratory care*. 2006;51(9):1016-21; discussion 21-3.

82. Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *The European respiratory journal*. 2002;20(2):480-7.
83. Pisani L, Nava S. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2014;35(4):501-6.
84. Rabinstein A, Wijdicks EF. BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology*. 2002;59(10):1647-9.
85. Ozyilmaz E, Ugurlu AO, Nava S. Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14:19.
86. Martin-Gonzalez F, Gonzalez-Robledo J, Sanchez-Hernandez F, Moreno-Garcia MN, Barreda-Mellado I. Effectiveness and predictors of failure of noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure. *Medicina intensiva*. 2016;40(1):9-17.
87. Lin MS, Guo HR, Huang MH, Chen CR, Wu CL. Predictors of successful noninvasive ventilation treatment for patients suffering acute respiratory failure. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2008;71(8):392-8.
88. Soleimanpour H, Taghizadieh A, Salimi R, Golzari SE, Mahmoodpour A, Safari S, et al. Rapid Shallow Breathing Index Survey, a Predictor of non-Invasive Ventilation Necessity in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: An Analytical Descriptive Prospective Study. *Iranian Red Crescent medical journal*. 2014;16(2):e13326.
89. Shameem M BR, Ahmad Z. Identification of preadmission predictors of outcome of noninvasive ventilation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Crit Care Med* 2005;9(4):4.
90. Liu J, Duan J, Bai L, Zhou L. Noninvasive Ventilation Intolerance: Characteristics, Predictors, and Outcomes. *Respiratory care*. 2016;61(3):277-84.
91. Bhattacharyya D, Prasad B, Tampi PSR, Ramprasad R. Early predictors of success of non-invasive positive pressure ventilation in hypercapnic respiratory failure. *Medical journal, Armed Forces India*. 2011;67(4):315-9.
92. Nicolini A, Piroddi IM, Barlascini C, Senarega R. Predictors of non-invasive ventilation failure in severe respiratory failure due to community acquired pneumonia. *Tanaffos*. 2014;13(4):20-8.
93. Azevedo LCP, Caruso P, Silva UVA, Torelly AP, Silva E, Rezende E, et al. Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter study. *Chest*. 2014;146(2):257-66.
94. Molina R, Bernal T, Borges M, Zaragoza R, Bonastre J, Granada RM, et al. Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure. *Critical care*. 2012;16(4):R133.
95. Ferreira JC, Medeiros P, Jr., Rego FM, Caruso P. Risk factors for noninvasive ventilation failure in cancer patients in the intensive care unit: A retrospective cohort study. *Journal of critical care*. 2015;30(5):1003-7.
96. Azoulay E, Mokart D, Lemiale V, Pene F, Vincent F, Darmon M. Reply to S.A. NAMENDYS-Silva et al. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(11):1170-1.
97. Geerse DA, Span LF, Pinto-Sietsma SJ, van Mook WN. Prognosis of patients with haematological malignancies admitted to the intensive care unit: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) trend is a powerful predictor of mortality. *European journal of internal medicine*. 2011;22(1):57-61.
98. Price KJ, Cardenas-Turanzas M, Lin H, Roden L, Nigam R, Nates JL. Prognostic indicators of mortality of mechanically ventilated patients with acute leukemia in a comprehensive cancer center. *Minerva anesthesiologica*. 2013;79(2):147-55.
99. Belenguer-Muncharaz A, Albert-Rodrigo L, Ferrandiz-Selles A, Cebrian-Graullera G. [Ten-year evolution of mechanical ventilation in acute respiratory failure in the hematological patient admitted to the intensive care unit]. *Medicina intensiva*. 2013;37(7):452-60.
100. Vanderschuren AaM, A-P. *Noninvasive Ventilation in High-Risk Infections and Mass Casualty Events*: Springer; 2014.
101. Kramer MR, Marshall SE, Starnes VA, Gamberg P, Amitai Z, Theodore J. Infectious complications in heart-lung transplantation. Analysis of 200 episodes. *Archives of internal medicine*. 1993;153(17):2010-6.
102. Kothe H DK. Pneumonia in the immunocompromised patient. *Eur Respir Mon*. 2006;36:200-13.

103. Depuydt POPSE. Noninvasive Mechanical Ventilation in Patients with Hematological Diseases. 2014. In: *Noninvasive Ventilation in High-Risk Infections and Mass Casualty Events* [Internet]. Spain: Springer. 1. [370].
104. Cornish M, Butler MB, Green RS. Predictors of poor outcomes in critically ill patients with hematological malignancy. *Canadian respiratory journal*. 2015.
105. Fujiwara Y, Yamaguchi H, Kobayashi K, Marumo A, Omori I, Yamanaka S, et al. The Therapeutic Outcomes of Mechanical Ventilation in Hematological Malignancy Patients with Respiratory Failure. *Internal medicine*. 2016;55(12):1537-45.
106. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pene F, Mayaux J, Faucher E, et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;314(16):1711-9.
107. Solh M, Oommen S, Vogel RI, Shanley R, Majhail NS, Burns LJ. A prognostic index for survival among mechanically ventilated hematopoietic cell transplant recipients. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(9):1378-84.
108. Faber-Langendoen K, Caplan AL, McGlave PB. Survival of adult bone marrow transplant patients receiving mechanical ventilation: a case for restricted use. *Bone marrow transplantation*. 1993;12(5):501-7.
109. Bach PB, Schrag D, Nierman DM, Horak D, White P, Jr., Young JW, et al. Identification of poor prognostic features among patients requiring mechanical ventilation after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2001;98(12):3234-40.
110. Afessa B, Tefferi A, Dunn WF, Litzow MR, Peters SG. Intensive care unit support and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III performance in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Critical care medicine*. 2003;31(6):1715-21.
111. Jain S, Iverson LM. Glasgow Coma Scale. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2018.
112. Barbas CSV ÍA, Farias AMC, Cavalcanti AB, Gama AMC, Duarte AC et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(2):32.
113. Hess DR. How to initiate a noninvasive ventilation program: bringing the evidence to the bedside. *Respiratory care*. 2009;54(2):232-43; discussion 43-5.
114. Quintard H, l'Her E, Pottecher J, Adnet F, Constantin JM, De Jong A, et al. Experts' guidelines of intubation and extubation of the ICU patient of French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR) and French-speaking Intensive Care Society (SRLF) : In collaboration with the pediatric Association of French-speaking Anaesthetists and Intensivists (ADARPEF), French-speaking Group of Intensive Care and Paediatric emergencies (GFRUP) and Intensive Care physiotherapy society (SKR). *Annals of intensive care*. 2019;9(1):13.
115. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical care medicine*. 2009;37(5):1670-7.
116. Bakker J, Postelnicu R, Mukherjee V. Lactate: Where Are We Now? *Critical care clinics*. 2020;36(1):115-24.
117. Jiang B. Aerobic glycolysis and high level of lactate in cancer metabolism and microenvironment. *Genes & diseases*. 2017;4(1):25-7.
118. WAITZBERG DT, R.; JESUS, R.; ALVES, C. . Alterações metabólicas no Câncer. in: *Dieta, Nutrição e Câncer*. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2006.
119. Musikatavorn K, Thepnimitra S, Komindr A, Puttaphaisan P, Rojanasartikul D. Venous lactate in predicting the need for intensive care unit and mortality among nonelderly sepsis patients with stable hemodynamic. *The American journal of emergency medicine*. 2015;33(7):925-30.
120. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent JL, Osawa EA, et al. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;146(2):455-60.
121. Walenta S, Wetterling M, Lehrke M, Schwickert G, Sundfor K, Rofstad EK, et al. High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence, and restricted patient survival in human cervical cancers. *Cancer research*. 2000;60(4):916-21.
122. Walenta S, Schroeder T, Mueller-Klieser W. Lactate in solid malignant tumors: potential basis of a metabolic classification in clinical oncology. *Current medicinal chemistry*. 2004;11(16):2195-204.

123. Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, Malmstrom H, Lambe M, Hammar N, et al. Serum lactate dehydrogenase and survival following cancer diagnosis. *Br J Cancer*. 2015;113(9):1389-96.
124. Armstrong AJ, George DJ, Halabi S. Serum lactate dehydrogenase predicts for overall survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with inhibition of mammalian target of rapamycin. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(27):3402-7.
125. Brown JE, Cook RJ, Lipton A, Coleman RE. Serum lactate dehydrogenase is prognostic for survival in patients with bone metastases from breast cancer: a retrospective analysis in bisphosphonate-treated patients. *Clin Cancer Res*. 2012;18(22):6348-55.
126. Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, Borgonovo K, Ghilardi M, Lonati V, et al. Prognostic role of lactate dehydrogenase in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of 76 studies. *Acta oncologica*. 2015;54(7):961-70.
127. Azoulay E, Thiery G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine*. 2004;83(6):360-70.
128. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C, et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Critical care medicine*. 2011;39(10):2232-9.
129. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Critical care medicine*. 2008;36(10):2766-72.
130. Namendys-Silva SA, Gonzalez-Herrera MO, Garcia-Guillen FJ, Texcocano-Becerra J, Herrera-Gomez A. Outcome of critically ill patients with hematological malignancies. *Annals of hematology*. 2013;92(5):699-705.
131. Biskup E, Cai F, Vetter M, Marsch S. Oncological patients in the intensive care unit: prognosis, decision-making, therapies and end-of-life care. *Swiss medical weekly*. 2017;147:w14481.
132. Soo Jin Na TSH, Younsuck Ko, Gee Young Suh, Shin Ok Koh, Chae-Man Lim. Characteristics and Clinical Outcomes of Critically Ill Cancer Patients Admitted to Korean Intensive Care Units. *Acute and Critical Care*. 2018;33(3):08.
133. Azoulay E, Moreau D, Alberti C, Leleu G, Adrie C, Barboteu M, et al. Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive care medicine*. 2000;26(12):1817-23.
134. Mendoza V, Lee A, Marik PE. The hospital-survival and prognostic factors of patients with solid tumors admitted to an ICU. *The American journal of hospice & palliative care*. 2008;25(3):240-3.
135. Vincent F, Soares M, Mokart D, Lemiale V, Bruneel F, Boubaya M, et al. In-hospital and day-120 survival of critically ill solid cancer patients after discharge of the intensive care units: results of a retrospective multicenter study-A Groupe de recherche respiratoire en reanimation en Onco-Hematologie (Grrr-OH) study. *Annals of intensive care*. 2018;8(1):40.
136. Kelly CR, Higgins AR, Chandra S. Videos in clinical medicine. Noninvasive positive-pressure ventilation. *The New England journal of medicine*. 2015;372(23):e30.
137. Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. *Intensive care medicine*. 2006;32(3):361-70.

ANEXOS

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de SP – USP

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DO IMPACTO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA EM PACIENTES COM CÂNCER

Pesquisador: Gerson Cipriano Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47167815.4.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.222.069

Apresentação do Projeto:

Projeto bem fundamentado, relevante na área de Fisioterapia Respiratória, viável e sem impecilho ético.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar o impacto do uso da VMNI nos desfechos clínicos de pacientes oncológicos clínicos e cirúrgicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As informações no que dizem respeito à elaboração de um perfil destes pacientes que podem ou não se beneficiar desta modalidade de assistência ventilatória podem ser de importância na potencialização dos efeitos positivos, já descritos na literatura. Adicionalmente, uma análise comparativa entre pacientes clínicos e cirúrgicos pode ser útil para esclarecermos fatores que podem ser específicos ou inerentes a cada tipo de paciente dando informações importantes ao meio científico na condução terapêutica desta população. Por fim, acreditamos que um melhor conhecimento do impacto da VMNI nesta população pode contribuir para a melhor utilização desta intervenção neste subgrupo, trazendo benefícios a estes pacientes no entendimento mais aprofundado de seu desdobramento.

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep_fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 1.222.069

Fisioterapeuta desta instituição.

Recomendações:

Aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Carta_UnB.pdf	28/08/2015 08:10:00	Gerson Cipriano Junior	Aceito
Outros	Esclarecimentos_pendencias_CEP.pdf	28/08/2015 08:11:35	Gerson Cipriano Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	28/08/2015 08:02:57	Gerson Cipriano Junior	Aceito
Outros	Cadastro_HC.pdf	28/08/2015 08:04:45	Gerson Cipriano Junior	Aceito
Outros	Carta_permissao.pdf	28/08/2015 08:08:31	Gerson Cipriano Junior	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_FINAL.pdf	28/08/2015 08:14:11	Gerson Cipriano Junior	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO 545997.pdf	28/08/2015 08:14:58		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 10 de Setembro de 2015

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU **CEP:** 01.246-903
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 **E-mail:** cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 1.222.069

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Metodologia pertinente para responder a pergunta levantada na pesquisa. Projeto viável.

Pendências respondidas de forma satisfatória.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todas as pendências foram esclarecidas de forma satisfatória:

1. Documento faltante de Coparticipação da Universidade de Brasília

Resposta: Documento em anexo

2. Pesquisa com finalidade de mestrado – onde? Já que não é citado nenhum departamento da FMUSP ou o local a ser executada.

Resposta: A presente pesquisa a ser realizada no ICESP tem a finalidade de Mestrado que está sendo realizado na Universidade de Brasília, através do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias, no qual o aluno Francisco Valdez Santos de Oliveira Lima está devidamente matriculado, estando o mesmo também vinculado ao ICESP.

3. A Universidade de Brasília é colocada como instituição coparticipante - qual a participação?

Resposta: A Universidade de Brasília participa através do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias, no qual o aluno acima citado encontra-se vinculado, com todo o apoio acadêmico necessário e orientação nas etapas de realização do projeto de pesquisa em questão.

4. Documento do ICESP dando permissão para pesquisa, já que a folha de rosto foi assinada em nome desta instituição.

Resposta: Documento de permissão em anexo

5. Esclarecer a origem do Orientador e a relação deste com o ICESP

Resposta: O referido orientador é Professor do Curso de Fisioterapia da Faculdade de Ceilândia – UnB. É também Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias dessa Universidade e Orientador do aluno e pesquisador citado acima. Desta forma, a relação com o ICESP se dá de forma indireta, a partir do pesquisador Francisco Valdez Santos de Oliveira Lima, que possui vínculo direto com o ICESP, como

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

Anexo 2. Artigo aceito para publicação no periódico *Supportive Care Cancer*.

Supportive Care in Cancer
<https://doi.org/10.1007/s00520-021-06078-z>

ORIGINAL ARTICLE



Failure of Noninvasive Ventilation in Acute Respiratory Failure is Associated with Higher Mortality in Patients with Solid Tumors: A Retrospective Cohort Study

Francisco Valdez Lima^{1,2,3} · Ludhmila Abrahão Hajjar⁴ · Juliano Pinheiro Almeida⁴ · Sergio Ramalho² · Gaspar Rogerio Chiappa⁵ · Graziella Cipriano² · Lawrence Patrick Cahalin⁶ · Celso Ricardo de Carvalho⁷ · Gerson Cipriano Junior²

Received: 18 November 2020 / Accepted: 11 February 2021
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH, DE part of Springer Nature 2021

Abstract

Background Noninvasive Ventilation (NIV) is a well-established treatment for Acute Respiratory Failure (ARF) in hematological cancer. However, the NIV impact on mortality in patients with solid tumors is unclear.

Objective To define the factors associated with NIV failure and mortality and to describe the mortality risk of patients with solid tumors requiring NIV for ARF treatment in the intensive care unit (ICU).

Methods A retrospective cohort study of patients with solid tumors admitted into an ICU between Jan 2016 and Dec 2017, for cancer treatment, with ARF diagnosis that had used the NIV as first-line treatment. Our primary outcome was ICU and in-hospital mortality. The secondary outcome was NIV failure. A Cox proportional hazards regression was used to identify variables associated with mortality and NIV failure. Kaplan-Meier analyses were performed to demonstrate cumulative survival.

Results A total of 226 patients with solid tumors were included. The ICU and hospital mortality rates were 57.5% and 69.5%, respectively. NIV failed in 52.2% of the patients. The use of vasopressors (HR 2.48 [95% CI: 1.43-4.30] $p = 0.001$), baseline lactate (HR 1.20 [95% CI: 1.07-1.35] $p = 0.003$), baseline PaO₂/FiO₂ ratio (HR 1.33 [1.11-1.55] $p = 0.002$), and NIV success (HR 0.17 [95% CI: 0.10-0.27] $p = 0.005$) was independently associated with hospital mortality. The use of vasopressors (HR 2.58 [95% CI: 1.41-4.73] $p = 0.02$), NIV duration (HR 0.93 [95% CI: 0.89-0.97] $p = 0.003$), and baseline lactate (HR 1.13 [95% CI: 1.06-1.20] $p = 0.001$) was associated with NIV failure.

Conclusions NIV failure was independently associated with an increase in both ICU and hospital mortality rates. In patients with NIV therapy indication, the duration of this intervention was associated with NIV failure.

Keywords Noninvasive ventilation · Respiratory failure · Neoplasms · Mortality · Intensive care unit

Introduction

Cancer has been considered the second major cause of mortality, including nearly 18.1 million new cases and 9.5 million deaths worldwide [1]. In Brazil, 600,000 new cases of cancer

were estimated by the end of 2019 [2]. It is responsible for 21% of the 36 million deaths among non-communicable diseases (NCDs), with profound healthcare [3, 4]. Despite current treatments having increased cancer patients' survival, anti-cancer therapy side effects in survivors such as radical

✉ Francisco Valdez Lima
 limasvaldez03@gmail.com

¹ Cancer Institute of São Paulo State, São Paulo, Brazil

² Department of Physical Therapy, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil

³ Sciences and Technologies in Health Program, University of Brasília, AE, QNN 14 - Ceilândia Sul, Brasília, DF 72220-401, Brazil

⁴ Department of Anesthesiology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

⁵ Graduate Program in Human Movement and Rehabilitation of University Center of Anápolis, Anápolis, Goiânia, GO, Brazil

⁶ Department of Physical Therapy, University of Miami, Coral Gables, FL, USA

⁷ Department of Physical Therapy, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

surgical procedures, chemo/radiotherapy, adverse drug reactions, and susceptibility to infections have been responsible for several respiratory disorders [3, 4].

Therefore, both cancer malignancy itself or its treatment can lead to systemic complications that may result in acute respiratory failure (ARF) [5–7], which is a common cause of intensive care unit (ICU) admission, with an overall mortality rate of 50% [3, 4] and that may require the use of noninvasive ventilation (NIV) [3, 5, 8, 9]. In these patients, rapid identification and intervention of ARF are critical to reducing mortality [4].

In both solid tumors and hematological malignancies, mortality may vary according to several characteristics, including the cause of ARF, organ or systems failure, graft-versus-host disease after bone marrow transplantation, or ventilatory support such as invasive mechanical ventilation (IMV) as a first-line treatment or following NIV [10, 11]. The latter has been considered an effective and feasible intervention, capable of reducing the need for IMV and intensive care unit (ICU) admission [12].

NIV has been recommended as first-line therapy for patients with hematological malignancies improving hypoxemia, particularly when applied early during ARF despite non-responders to NIV having higher mortality rates [13–17]. For solid tumors, NIV is also safe and effective [18, 19]; however, the impact on mortality in such patients remains limited. A better understanding of the clinical characteristics responsible for NIV failure and mortality has the capacity to improve outcomes in patients with solid tumors requiring NIV for ARF.

Therefore, our study's purposes were to define the clinical factors associated with NIV failure and mortality and to describe the mortality risk of patients with solid tumors requiring NIV for ARF treatment in the ICU setting. We hypothesized that NIV failure is associated with higher mortality in patients with solid tumors.

Methods

Study Design, Settings, and Patients

We conducted a retrospective study in compliance with the recommendations and criteria described in the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). This retrospective cohort study included electronic medical records analysis of patients with solid tumors admitted to a 70-bed ICU in a reference hospital for cancer treatment (Cancer Institute of São Paulo State) in São Paulo, Brazil, between Jan 1, 2016, and Dec 31, 2017. We included adult (age \geq 18 years) patients with an anatomopathological diagnosis of solid tumors admitted to the ICU, which required initial NIV for ARF treatment. Patients who needed IMV as

first-line therapy were excluded. The ARF syndrome was defined as respiratory system failure due to poor gas exchange, ventilation, or both [20]. The Ethics committee of the medical department approved the study (CAAE: 47167815.4.0000.0065). Informed consent was not necessary since the study was retrospective in nature.

Patient and Hospital Stay Information

The patients who met the inclusion criteria and had complete clinical and laboratory information in the electronic medical records were included in the study. If a patient had more than one ICU admission during the same hospital stay, only the last admission was used. Baseline clinical characteristics and laboratory data included sex, age, solid tumor classification and stages of the disease, reasons for ICU admission, previous comorbidities, chemotherapy, hormone therapy, targeted therapy and thoracic radiotherapy use, previous surgical procedure, presence and site of metastasis, the etiology of ARF, patient status performance (ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] and Karnofsky scales), the severity of illness (SOFA and APACHE II), and Glasgow scores on ICU admission. Laboratory data included arterial and venous blood gases, lactate, C-reactive protein (CRP), blood cell count, and all parameters required to calculate the severity of illness scores. Additionally, we recorded variables during ICU stay such as the following: the need for vasopressor drugs, endotracheal intubation (EI), ICU and in-hospital mortality, and ICU and hospital length of stay.

Noninvasive Ventilation Support Treatment

NIV was applied using a biphasic inspiratory positive airway pressure (BiPAP®) device (Vision, Philips Respironics, Koninklijke, Holland). The adjustment of NIV parameters was in agreement with previous study protocols [21–23]. Briefly, the ventilatory mode used in all patients was Spontaneous Timed (S/T), allowing the patients to trigger to IPAP by making an inspiratory effort while a backup rate was set to ensure that patients still received a minimum number of breaths per minute in case they failed to breathe spontaneously. Inspired positive airway pressure (IPAP) level was set to a lower inspiratory pressure to reduce effort and increase respiratory comfort based on patient report. Expired positive airway pressure (EPAP) level was adjusted to maintain adequate oxygenation ($\text{SatO}_2 > 90\%$), and the inspired fraction of oxygen (FiO_2) was adjusted to maintain adequate oxygenation ($\text{SatO}_2 > 90\%$). Clinical judgments regarding the introduction or abandonment of the NIV treatment were performed continuously by a senior ICU staff member with NIV application experience. NIV success was defined as no need for NIV after 24 hours without NIV treatment. Lastly, the variables related

to NIV included: total time of use (days), frequency of daily use, success or failure of intervention, and failure reasons.

Outcomes

The primary outcomes were overall ICU and hospital mortality, each of which was analyzed separately. The secondary outcome was NIV failure, defined as the need for intubation and IMV or need of sedation for comfort when medical staff, patients, and families agreed that intubation was not to be performed (end-of-life). The decision to proceed to intubation was performed according to published guidelines [24].

Statistical Analysis

In the descriptive analysis, continuous variables were reported as mean \pm standard deviation (SD) or median (25–75th percentile) as appropriate. Nominal variables were described as proportions. A Cox proportional hazards regression model was used to identify variables associated with mortality and NIV failure. Univariate (unadjusted) Cox models included all variables considered clinically relevant based on the literature. A multivariate Cox model (adjusted) was constructed, including variables that reached a level of $p \leq 0.1$ or were clinically related to the outcomes. Hazard Ratio (HR) and 95% confidence interval were used to determine the association between the exposure and the studied outcomes.

The proportional hazards assumption was checked and confirmed through the graphical diagnostics based on the scaled Schoenfeld residuals. Kaplan-Meier analyses were performed to demonstrate the cumulative survival of NIV failure using the log-rank test. Differences between NIV failure and success and between the survivor and non-survivor groups were performed using the Student *t*-test or the Mann-Whitney *U* test for continuous and χ^2 test for categorical variables, as appropriate. All reported *p* values are 2-tailed, and $p < 0.05$ was considered statistically significant. For all statistical analyses, SPSS 15 software (SPSS Inc., Chicago, Ill.) was used. Before starting data analyses, the database was carefully reviewed to identify missing or anomalous values, which, if found, were retrieved from the patient's medical record to ensure that the information was accurate and the database complete.

Results

Clinical and Demographic Characteristics

Two hundred twenty-six patients with solid tumors admitted to the ICU with ARF diagnosis were analyzed (Table 1). The mean age was 61.9 ± 12.5 years, and 118 patients (52%) were male. The most frequent tumor locations were gastrointestinal

Table 1. Demographic characteristics of all patients included in the study

Variables	Values
Total of patients (<i>N</i>)	226
Age, years (mean, SD)	61.9 \pm 12.5
Sex (male/female)	
Male, <i>n</i> (%)	118 (52.2)
Female, <i>n</i> (%)	108 (42.8)
Follow-up time, days (median, 25–75 th)	
ICU	6 (3–10)
Hospital	9 (5–16)
Length of stay, days (mean, SD)	
ICU	7.5 \pm 6.0
Hospital	9.8 \pm 7.2
Admission type, <i>n</i> (%)	
Clinical	210 (9.9)
Surgical	16 (7.1)
Glasgow score admission (mean, SD)	14 \pm 2.6
APACHE II score admission (mean, SD)	15.0 \pm 5.4
SOFA score admission (mean, SD)	7.4 \pm 3.8
Status performance (median, 25–75 th)	
ECOG scale	2 (1–3)
KPS scale	70 (50–80)
PaO ₂ /FiO ₂ ratio (mean, SD)	204.2 \pm 104.7
Hypoxemia level (<i>n</i> , %)	
Mild	94 (41.6%)
Moderate	109 (48.2%)
Severe	23 (10.2%)
Presence of hypercapnia (<i>n</i> , %)	80 (35.4%)
Presence of metastasis, <i>n</i> (%)	115 (50.9%)
Time of use of NIV, days (median, 25–75 th)	3 (1–6)
Vasopressor use, <i>n</i> (%)	156 (69.0)
Chemotherapy use, <i>n</i> (%)	147 (65.0)
Hormone therapy use, <i>n</i> (%)	19 (8.4)
Targeted therapy, <i>n</i> (%)	6 (2.6)
Thoracic radiotherapy use, <i>n</i> (%)	47 (20.8)
Diagnoses on ICU admission, <i>n</i> (%)	
Respiratory failure	106 (46.9)
Sepsis (pulmonary focus)	115 (50.9)
Sepsis (pulmonary metastatic disease)	31 (13.7)
Sepsis (complication of lung cancer)	35 (15.5)
Sepsis (other etiologies)	50 (22.1)
Cardiovascular emergency	24 (14.1)
Kidney disease	46 (20.3)
Neurological diseases	18 (7.8)
Comorbidities, <i>n</i> (%)	
Systemic arterial hypertension	89 (39.4)
Smoking	81 (35.8)
Alcoholism	34 (23.2)
Cardiopathy	28 (12.1)
Neuropathy	6 (3.8)

Table 1. (continued)

Variables	Values
Tumor location, <i>n</i> (%)	
Head and neck	14 (6.2)
Lung	45 (19.9)
Gastrointestinal	83 (36.7)
Breast	29 (12.8)
Gynecologic	14 (6.2)
Genitourinary	22 (9.7)
Bone and soft tissue	10 (4.9)
Central nervous system	02 (0.5)
Melanoma	07 (3.1)
Cancer stages, <i>n</i> (%)	
Stage I	16 (7.0)
Stage II	57 (25.3)
Stage III	78 (34.5)
Stage IV	75 (33.2)
Metastasis sites, <i>n</i> (%)	
Lungs and pleura	54 (23.9)
Liver	42 (18.5)
Bones	35 (15.5)
Lymph nodes	31 (13.8)
Others sites	35 (17.4)
Respiratory failure causes, <i>n</i> (%)	
Pulmonary infection	99 (43.8)
Progression of disease	59 (26.1)
Pulmonary congestion	32 (14.1)
Pleural effusion	29 (12.8)
Lowering of consciousness level	14 (6.2)
Other respiratory causes	43 (19.3)
Hemodynamic instability	5 (2.2)
ICU mortality, <i>n</i> (%)	130 (57.5)
Hospital mortality, <i>n</i> (%)	157 (69.5)

Data in mean \pm standard deviation or median and interquartile range

ICU intensive care unit, APACHE acute physiology and chronic health evaluation, SOFA sequential organ failure assessment, KPS Karnofsky status performance, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, PaO₂ arterial oxygen pressure, FiO₂ oxygen inspired fraction; NIV, noninvasive ventilation

Hypoxemia levels: mild—PaO₂/FiO₂ ratio in 200 to 300, moderate—PaO₂/FiO₂ ratio in 100 to 200, severe—PaO₂/FiO₂ ratio < 100

(83 [36.7%]), lung (45 [19.9]), and breast (29 [12.8%]). More than half (153 [67%]) of the study patients were classified as stage III and IV. Just over half of the patients (115 [51%]) had at least one metastasis diagnosis during the disease progression until ICU admission. The most common metastases were to the lungs and pleura (23%), followed by the liver (18%) and bones (15%).

At ICU admission, the Glasgow score was 14.0 ± 2.6 . The ICU and the hospital's average length of stay were 7.5 ± 6.0 and 9.8 ± 7.2 days. The most common diagnosis on admission to the ICU was sepsis (pulmonary origin) and ARF (115 [51%] and 106 [47%], respectively). Moreover, diagnosis of sepsis occurred in 77% and 57% of patients diagnosed with lung cancer and metastatic pulmonary disease, respectively. The leading causes of ARF were pulmonary infection (99 [44%]) and disease progression (26%). The most common comorbidities were arterial hypertension (89 [39%]), smoking (81 [36%]), and alcoholism (34 [23.2%]). The mean PaO₂/FiO₂ ratio was 204.2 ± 104.7 , of which mild, moderate, and severe hypoxia were observed in 42% (94), 48% (109), and 10.2% (23), respectively. Furthermore, 35% (80) of the patients had hypercapnia. Vasoactive drug (VAD) was required in 69% (156) of the patients. The ICU admission ECOG and KPS scores' median values were 1 (1-3) and 70 (50-80). The overall ICU and hospital mortality rates were 57% (130) and 69% (157) (Table 1).

The median duration of the NIV was 3 (1-6) days, with success in 47% (106) of the patients. Of the patients in whom the NIV failed, 91 [78.1%] proceeded to IMV and 25 [21.9%] to end-of-life palliative care. The primary causes of Orotracheal Intubation (OI) were ARF progression (57%), low levels of consciousness (28%), cardiorespiratory arrest (6%), ARDS (5%), and convulsion (4.2%) (Table 2).

Compared to patients who had success with NIV, patients who failed had a higher blood lactate level (34.8 ± 21.4 vs. 21.0 ± 11.8 mg/dL, $p = 0.001$), lower pH levels (7.20 ± 0.87 vs. 7.36 ± 0.92 , $p = 0.01$), shorter NIV duration (2 [1-5] vs. 3 [2-6] days, $p = 0.02$), and similar ECOG values, although statistically different (2.0 [2.0-3.0] vs. 2.0 [1.0-3.0], $p = 0.004$). Moreover, non-survivors compared to survivors had lower KPS (60 [50-80] vs. 70 [55-80], $p = 0.02$) and higher ECOG values (2.0 [2.0-3.0] vs. 2 [1-2.5], $p = 0.003$) as well as significantly higher C-reactive protein and lactate values

Table 2. Characteristics related to the use of NIV failure

Characteristics	Percentage
NIV failure	52.5%
Palliative care (end-of-life)	21.9%
Orotracheal intubation (OI)	78.1%
Main causes of OI	
ARF progression	57.0%
Progression to ARDS	5.0%
Convulsion	4.2%
Lowering the level of consciousness	28.0%
Cardiorespiratory arrest	5.8%

NIV noninvasive ventilation, ARF acute respiratory failure, ARDS acute respiratory distress syndrome, OI orotracheal

Table 3. The main characteristics of patients included according to NIV outcome and survival

Variables	VNI outcome		p value	Overall survival outcome		p value
	Success	Failure		Survivors	Non-survivors	
Age, years (mean, SD)	61.3 ± 13.0	62.4 ± 11.9	0.49	61.0 ± 14.5	62.3 ± 11.5	0.49
Sex (male/female)						
Male, n (%)	53 (49.5)	65 (54.6)	0.44	36 (52.2)	82 (52.2)	0.99
Female, n (%)	54 (50.5)	54 (45.4)		33 (47.8)	75 (47.8)	
Glasgow score admission (mean, SD)	14.0 ± 2.1	13.4 ± 3.0	0.07	14.1 ± 1.9	13.5 ± 3.0	0.12
Admission type in UCI, n (%)						
Clinical	102 (95.3)	108 (90.8)	0.25	66 (95.7)	144 (91.7)	0.35
Surgical	5 (4.7)	10 (8.4)		3 (4.3)	12 (8.3)	
APACHE II score admission (mean, SD)	14.5 ± 5.1	15.0 ± 5.8	0.48	14.8 ± 4.8	14.8 ± 5.7	0.98
SOFA score admission (mean, SD)	7.4 ± 3.7	7.38 ± 3.8	0.93	7.23 ± 4.0	7.5 ± 3.7	0.63
KPS admission (median, IQR)	70 (50–80)	60 (50–80)	0.04	70 (55–80)	60 (50–80)	0.02
ECOG admission (median, IQR)	2 (1–3)	2 (2–3)	0.004	2 (1–2.5)	2 (2–3)	0.003
Time of NIV, days (median, IQR)	3 (2–6)	2 (1–5)	0.02	3 (2–5)	3 (1–6)	0.82
Laboratory exams before VNI						
pH	7.36 ± 0.92	7.20 ± 0.87	0.01	7.40 ± 0.09	7.33 ± 0.08	0.69
PaO ₂ (mmHg)	99.0 ± 44.4	95.2 ± 34.2	0.48	95.1 ± 45.8	97.8 ± 36.2	0.63
PvO ₂ (mmHg)	51.1 ± 21.8	47.3 ± 12.7	0.31	50.9 ± 18.3	48.4 ± 18.6	0.49
PaCO ₂ (mmHg)	43.37 ± 14.9	45.0 ± 14.1	0.38	44.0 ± 15.1	44.3 ± 14.2	0.87
SaO ₂ (%)	92.9 ± 9.35	94.0 ± 5.15	0.22	93.0 ± 6.6	93.7 ± 7.8	0.42
SvO ₂ (%)	74.2 ± 13.1	70.2 ± 15.1	0.04	72.4 ± 14.4	72.0 ± 14.2	0.85
PaO ₂ /FiO ₂ ratio	206.6 ± 111.3	202.0 ± 98.8	0.74	190.1 ± 104.8	210.3 ± 104.4	0.18
Reactive C protein (mg/dL)	157.8 ± 117.8	180.8 ± 106.7	0.12	145.5 ± 122.0	180.7 ± 106.6	0.03
Arterial lactate (mg/dL)	21.0 ± 11.8	34.8 ± 21.4	0.001	19.6 ± 11.7	32.0 ± 28.3	0.001
Presence of hypercapnia	69 (64.5)	48.0 (40.3)	0.1	24 (34.8)	56 (35.7)	0.89
Presence of metastasis, n (%)	61 (57.0)	54.0 (45.4)	0.08	33 (47.8)	82 (52.2)	0.54
Vasopressor use, n (%)	61 (57.0)	95 (79.8)	0.43	39 (56.5)	117 (74.5)	0.84
Previous chemotherapy use, n (%)	69 (64.5)	78.0 (65.5)	0.86	89 (71.0)	98 (62.4)	0.21
Previous thoracic radiotherapy use, n (%)	17 (15.9)	30.0 (25.2)	0.08	14 (20.3)	33 (21.0)	0.90
ICU mortality, n (%)	21 (19.6)	109 (91.6)	<0.001	NA	NA	NA
Hospital mortality, n (%)	44 (41.1)	113 (95.0%)	<0.001	NA	NA	NA

APACHE acute physiology and chronic health evaluation, SOFA sequential organ failure assessment, KPS Karnofsky status performance, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, NIV noninvasive ventilation, PaO₂ arterial oxygen pressure, PvO₂ venous oxygen pressure, PaCO₂ arterial carbonic pressure, SaO₂ arterial oxygen saturation, SvO₂ venous oxygen saturation

Data in mean ± standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR)

Statistics: Student's *t*-test; Mann-Whitney; Chi-square

Significance level: *p* < 0.05

(180.7 ± 106.6 vs. 145.5 ± 122 mg/dL, *p* = 0.03 and 32.0 ± 28.3 vs. 19.6 ± 11.7 mg/dL, *p* = 0.001, respectively) (Table 3).

The Risk Associated with ICU and Hospital Mortality

The median follow-up time of the patients in the ICU and hospital for analyses were 6 (3–10) and 9 (5–16) days, respectively. In unadjusted Cox regression analyses, both ICU and in-hospital mortality were associated with admission baseline pH (ICU: HR 0.83 [95% CI: 0.00–0.76] *p* = 0.02; hospital:

0.13 [95% CI: 0.21–0.83] *p* = 0.007) and success in NIV (ICU: HR 0.22 [95% CI: 0.13–0.35] *p* < 0.001; hospital: HR 0.19 [95% CI: 0.13–0.28] *p* < 0.001). Additionally, NIV duration was associated with a lower ICU mortality (HR 0.92 [95% CI: 0.89–0.96] *p* < 0.001), whereas ECOG (HR 1.23 [95% CI: 1.06–1.43] *p* = 0.004) and KPS (HR 0.99 [95% CI: 0.98–0.99] *p* = 0.02) were associated with hospital mortality.

In the multivariate model, accounting simultaneously for KPS, ECOG, vasopressor use, NIV duration, baseline pH, PaO₂/FiO₂ ratio, arterial lactate, and NIV success, the

association with ICU mortality persisted with NIV duration (HR 0.95 [95% CI: 0.91–0.98] $p = 0.01$), use of vasopressors (HR 2.43 [95% CI: 1.36–4.35] $p = 0.003$), baseline lactate (HR 1.09 [95% CI: 1.03–1.16] $p = 0.002$), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio (HR 1.28 [95% CI: 1.08–1.52] $p = 0.03$), and NIV success (HR 0.24 [95% CI: 0.13–0.41] $p = 0.001$). In the multivariate model, the association of overall in-hospital mortality persisted with the use of vasopressors (HR 2.22 [95% CI: 1.34–3.67] $p = 0.002$), baseline lactate (HR 1.09 [95% CI: 1.03–1.16] $p = 0.003$), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio (HR 1.33 [95% CI: 1.11–1.55] $p = 0.002$), and NIV success (HR 0.17 [95% CI: 0.10–0.27] $p = 0.0001$) (Table 4).

In Kaplan-Meier analyses, patients with NIV failure had a mean survival time significantly lower than those who had success in both the ICU (9.1 ± 1.0 vs. 20.5 ± 2.2 days, log-rank $p < 0.001$; Fig. 1a), and in-hospital (8.5 ± 0.8 days vs. 5.3 ± 5.2 , log-rank $p < 0.001$; Fig. 1b).

The Risk Associated with Noninvasive Ventilation Failure

During the ICU median follow-up of 6 (3.0–10.0) days, NIV failure was associated with the NIV duration (HR 0.91 [95% CI: 0.88–0.96] $p < 0.001$), baseline pH (HR 0.77: [95% CI: 0.61–0.96] $p = 0.02$), and baseline lactate (HR 1.16 [95% CI: 1.09–1.22] $p < 0.001$) in unadjusted analysis (Table 5).

Accounting simultaneously for KPS, ECOG, vasopressors use, NIV duration, arterial pH, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, arterial lactate, hypercapnia, and thoracic radiotherapy, the association of NIV failure persisted with the use of vasopressors (HR 2.31 [95% CI: 1.30–4.14] $p = 0.005$), NIV duration (HR 0.93 [95% CI: 0.89–0.97] $p = 0.003$), and baseline lactate (HR 1.13 [95% CI: 1.06–1.20] $p = 0.001$) (Table 5). In the Kaplan-Meier

analysis for the NIV outcome, we classified the lactate level at baseline into two categories with a cutoff point of 30 mg/dL (≤ 30 and > 30). This stratification resulted in a probability of successful NIV of 57% and 25% for the categories ≤ 30 mg/dL and > 30 mg/dL, respectively (10th of follow-up day) (Fig. 2).

Discussion

This is the first study to demonstrate that NIV failure was associated with an increase in both ICU and hospital mortality in a population exclusively of cancer patients with solid tumors. Moreover, short-duration NIV and arterial lactate were associated with a higher likelihood of NIV failure. These findings may contribute to a better understanding and use of NIV, adding important clinically relevant information regarding the management of patients with solid tumors. The consequences of NIV failure on prognosis in patients with ARF have been studied in several populations [21, 25, 26]. In cancer patients, NIV failure incidence is described from 20% to 70%, predominantly in patients with hematological malignancies or unselected cancer populations [12, 22, 27, 28]. In our study, NIV failed in 53% of patients and was associated with an increase in both ICU and hospital mortality.

A previous study demonstrated an ICU mortality of 74% in a population of patients with solid tumors and hematologic cancer who failed NIV. Although hematological cancer represented a small proportion of patients, they had more severe disease and accounted for the higher mortality rate [23]. Another previous study with 300 patients with hematologic diseases showed an NIV failure rate of 26.3%, with a mortality rate of 79.7% [29]. Accordingly, Belenguer-Muncharaz et al. describe NIV failure and mortality rates of 40% and 71% for

Table 4. Cox regression analysis demonstrating the clinical characteristics associated with overall mortality

Variables	ICU		Multivariate* analysis		Hospital			
	Unadjusted analysis		Multivariate* analysis		Unadjusted analysis		Multivariate* analysis	
	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>	HR (IC 95%)	<i>p</i>
KPS	0.99 (0.98–1.02)	0.14	0.98 (0.96–1.00)	0.18	0.99 (0.98–0.99)	0.02	0.99 (0.97–1.01)	0.67
ECOG	1.16 (0.98–1.37)	0.07	0.84 (0.59–1.20)	0.34	1.23 (1.06–1.43)	0.004	1.03 (0.76–1.40)	0.83
Vasopressor use	0.65 (0.38–1.12)	0.12	2.43 (1.36–4.35)	0.003	0.65 (0.38–1.12)	0.02	2.22 (1.34–3.67)	0.002
NIV duration (days)	0.92 (0.89–0.96)	<0.001	0.95 (0.91–0.98)	0.01	0.95 (0.91–0.98)	0.12	0.96 (0.92–0.99)	0.02
Arterial blood pH	0.83 (0.00–0.76)	0.02	1.00 (0.97–1.02)	0.93	0.13 (0.21–0.83)	0.007	0.99 (0.97–1.02)	0.66
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio	1.18 (1.02–1.35)	0.19	1.28 (1.08–1.52)	0.03	1.11 (0.97–1.26)	0.10	1.33 (1.11–1.55)	0.001
Arterial lactate	1.15 (1.09–1.22)	<0.001	1.19 (1.06–1.34)	0.003	1.17 (1.11–1.23)	0.001	1.20 (1.07–1.35)	0.003
NIV success	0.22 (0.13–0.35)	<0.001	0.24 (0.13–0.41)	<0.001	0.19 (0.13–0.28)	0.0001	0.17 (0.10–0.27)	<0.001

KPS Karnofsky status performance, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, NIV noninvasive ventilation, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen, HR hazard ratio, CI confidence interval

* Adjusted Cox model including all eight variables

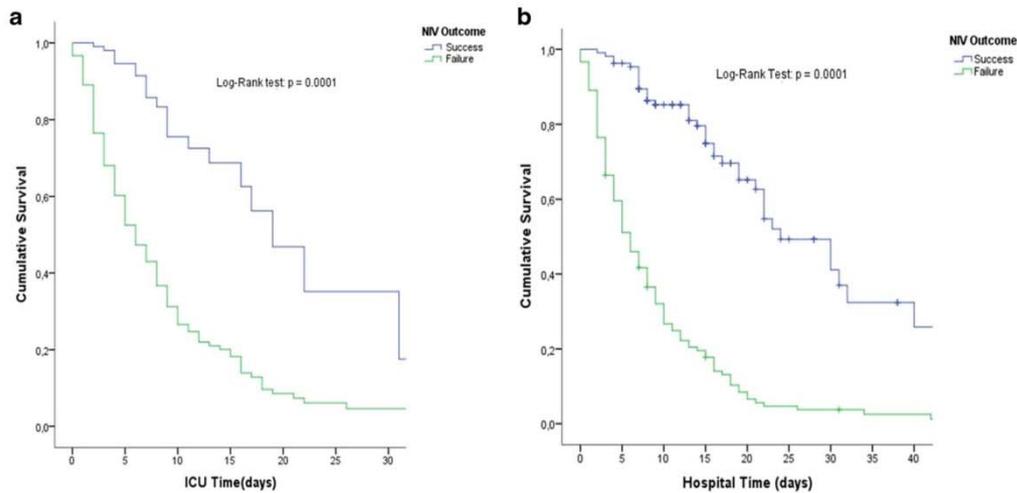


Fig. 1 Kaplan-Meier curves indicating the probability of survival in the hospital (a) and the ICU (b), according to the categories of failure and success of NIV.

hematologic cancer patients [30]. Our study observed high mortality rates in patients with solid tumors in both the ICU and hospital analyses. We are unaware of previous data showing the same results as our study, where patients with solid tumors who fail to NIV had significantly lower mean survival time than those with successful NIV.

We observed that a higher total NIV duration was independently associated with NIV success, estimating a 7% risk reduction of NIV failure per day of observation. However, this finding should be cautiously interpreted since prolonging the NIV time may delay the IMV and thus increase these patients' mortality [23, 28, 31, 32]. In our study, 89.8% of patients had

mild and moderate hypoxemia levels, with a small proportion (10.2%) of severe hypoxemia. Additionally, 64.5% of patients who successfully used NIV had associated hypercapnia compared with 40.3% of those who failed. These two observations result in two critical inferences that support our results. First, NIV was indicated and provided following current guidelines [19, 33–35], since most patients were classified as having mild and moderate ARF, resulting in a higher probability of success. Second, the hypercapnia in more than half of the patients who received NIV may partially explain the longer NIV intervention period. In a previous review, Nava et al. [36] showed that hypercapnic ARF was considered a determining factor in

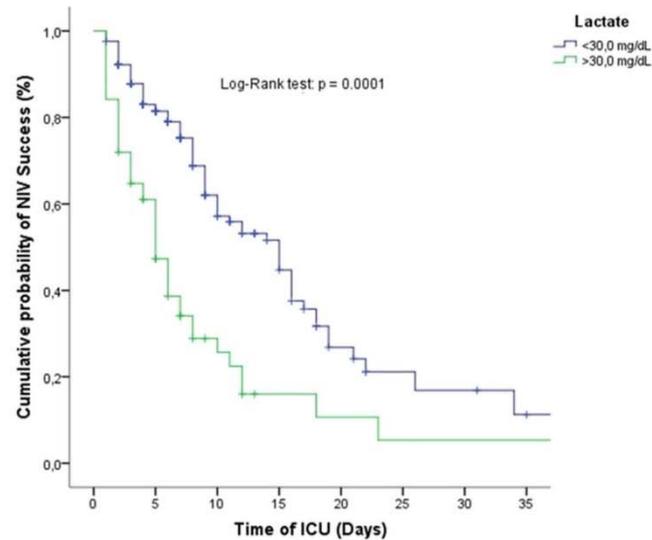
Table 5. Cox regression analysis for predictors of NIV failure outcome

Variables	Unadjusted analysis		Multivariate* analysis	
	HR (CI 95%)	<i>p</i> value	HR (CI 95%)	<i>p</i> value
KPS	0.99 (0.98–1.00)	0.10	0.99 (0.97–1.01)	0.56
ECOG	1.16 (0.98–1.37)	0.07	1.07 (0.77–1.48)	0.65
Vasopressor use	0.61 (0.35–1.05)	0.07	2.31 (1.30–4.14)	0.005
NIV duration (days)	0.91 (0.88–0.96)	<0.001	0.93 (0.89–0.97)	0.003
Arterial blood pH	0.77 (0.61–0.96)	0.02	0.84 (0.63–1.11)	0.12
PaO ₂ /FiO ₂ ratio	1.12 (0.96–1.31)	0.14	1.14 (0.96–1.36)	0.09
Arterial lactate	1.16 (1.09–1.22)	<0.001	1.13 (1.06–1.20)	0.001
Hypercapnia presence	0.74 (0.51–1.07)	0.1	0.80 (0.50–1.30)	0.38
Thoracic radiotherapy use	1.49 (1.00–2.27)	0.05	0.64 (0.41–0.99)	0.05

KPS Karnofsky status performance, ECOG Eastern Cooperative Oncology Group, NIV noninvasive ventilation, PaO₂/FiO₂ arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen, HR hazard ratio, CI confidence interval

* Adjusted for all nine variables

Fig. 2 Kaplan-Meier curves indicating the probability of NIV success according to the lactate categories



prolonging NIV due to the greater complexity and longer time required for ARF reversal. Therefore, the increased NIV duration cannot be interpreted as a delay mechanism of OI and reinforces the longer NIV time spent on patients in our study and its relationship to success. These findings have the potential to improve clinical decision making for NIV treatment in patients with solid tumors, especially in regard to the potential benefit of prolonged use of NIV.

Overall, blood lactate has been associated with poor prognosis in a general population of patients diagnosed with sepsis and septic shock [37–39]. It is important to consider the different pathophysiological mechanisms of increased lactic acid in patients with sepsis and in the tumor environment in this patient population. In the first, situations of tissue hypoperfusion, impairment of lactate clearance, and response to metabolic stress in sepsis are decisive for the increase in lactate [40]. On the other hand, in the tumor microenvironment, the mechanisms for raising lactate levels are governed by the Warburg effect, where there is an increase in aerobic glycolysis by tumor cells with increased production of pyruvate and its conversion into lactic acid. In oncology, this mechanism is responsible for maintaining the tumor's homeostasis, maintaining pH levels around 6.0, and acidemia sufficient to support neoplasia development. Additionally, it is important to mention that the mechanism of lactate increase through the Warburg effect occurs only in the tumor microenvironment. The glucose utilization in cancer patients' skeletal muscle is

reduced since much of it is used to maintain anaerobic tumor metabolism, increasing blood lactate and consequent acidemia [41]. Currently, the association between blood lactate and clinical outcomes in patients with solid tumors undergoing NIV is lacking. A recent study demonstrated an association between high lactate levels ($\geq 18\text{ mg/dL}$) and the need for IMV within the first 72 hours of sepsis in an emergency department of a general patient population, including hematologic diseases [42]. Our study is the first to demonstrate an independent association between increased lactate levels and mortality in patients with solid tumors and ARF receiving NIV. This finding supports the existing data that patients with solid tumors appear to have a lactate response similar to patients with hematologic diseases and has significant prognostic value. Importantly, we also found an independent association between lactate level and NIV failure. Previously, Azevedo et al. found a significant difference in the lactate levels of patients who received IMV compared to those who received NIV (37.8 mg/dL vs. 34.2 mg/dL; $p = 0.045$, respectively), supporting the results of our study [28]. According to our results, a 13% increase in NIV failure risk occurred with the increase of one unit of blood lactate, accounting for all other covariates. Previous studies [39, 43] have found that elevated blood lactate is associated with a poorer clinical prognosis and is independently associated with overall mortality. Thus, lactate levels may represent a baseline severity biomarker, which appears to be important in managing patients with

solid tumors and NIV failure. Despite appropriate indications for NIV initiation, our findings suggest that its use may be questionable in patients with elevated lactate levels.

The need for vasopressors in patients with both hematologic and solid tumors is an established mortality risk marker [3, 15, 44]; however, particularly for solid tumors, less data is available. Interestingly, Azoulay et al. demonstrated that the simultaneous use of vasopressors and IMV progressively increases mortality with each day of use [8]. Conversely, isolated use of vasopressors in patients with hematologic diseases is associated with higher survival [45], regardless of the severity. Moreover, Azoulay et al. showed an association of vasopressor use with higher mortality in patients with solid tumors only in univariate analysis, but not in multivariate analysis [46]. In a retrospective study, including 148 patients with solid tumors, a 25% mortality rate was reported for patients who received vasopressor drugs for more than 24 hours, which was close to the 25.9% attributed to patients who underwent IMV [11]. Mendoza et al. report mortality resulting from the association of the metastatic disease with vasopressors [47].

Similarly, a recent large retrospective multicenter study demonstrated that vasopressor therapy was necessary for 50.2% of patients and was associated with a poorer prognosis than patients who did not require them [48]. Also, Azevedo et al. analyzed data from patients with various cancer diagnoses who underwent IMV or NIV and found that patients receiving IMV required vasopressor drugs more often than patients who received NIV as first-line therapy [28]. Thus, our results are in keeping with much of the previous literature while providing new findings that have the potential to improve the management of patients with solid tumors and the need for ventilatory support.

Study limitations

The main limitation of this study arises from its observational nature, to which potential inherent bias could not be mitigated. Additionally, related to its retrospective design, patient data could be missing from the medical records, but the use of a multidisciplinary team and electronic medical record favored data acquisition from various healthcare professionals. Another limitation could be related to our study sample, but our study appears to be the largest sample of patients diagnosed with cancer and solid tumors found in the literature evaluating this clinically relevant outcome. Additionally, our study was developed in a specialized hospital to treat and manage patients with malignancies and solid tumors. Thus, we believe that our results can be extrapolated to other institutions specially designed to treat this patient population.

Conclusions

We conclude that NIV failure was associated with increased overall mortality in both the ICU and hospital. Also, vasopressor demand and increased lactate levels are factors associated with NIV failure in our study. Importantly, for those remaining with a clinical indication for NIV treatment, a higher NIV duration was associated with a greater intubation avoidance.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06078-z>.

Material Availability All materials support the published claims and comply with field standards.

Author Contributions All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection, and analysis were performed by Francisco Valdez Lima, Gerson Cipriano Junior, Lawrence Patrick Cahalin, Gaspar Rogerio Chiappa, and Sergio Ramalho. The first draft of the manuscript was written by Francisco Valdez Lima, and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Data Availability All data support the published claims and comply with field standards.

Declarations

Funding No funds, grants, or other support was received.

Conflicts of Interest All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Ethical Approval and Consent to Participate This retrospective chart review study involving human participants was in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The Human Ethics Committee of the medicine department of University of São Paulo approved this study. Informed consent was not necessary since the study was retrospective in nature.

References

1. 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 Cancer J Clin* 68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. Estimate 2018: incidence of cancer in Brazil / National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva (2017) Coordination of Prevention and Surveillance - INCA, Rio de Janeiro
3. Aygencel G, Turkoglu M, Turkoz Sucak G, Benekli M (2014) Prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *J Crit Care* 29(4):618–626. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.01.014>

4. Azoulay E, Darmon M (2010) Acute respiratory distress syndrome during neutropenia recovery. *Crit Care* 14(1):114. <https://doi.org/10.1186/cc8198>
5. Depuydt PO, Soares M (2014) Cancer patients with ARDS: survival gains and unanswered questions. *Intensive Care Med* 40(8):1168–1170. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3394-5>
6. Hawari FI, Nazer LH, Addassi A, Rimawi D, Jamal K (2016) Predictors of ICU admission in patients with cancer and the related characteristics and outcomes: a 5-year registry-based study. *Crit Care Med* 44(3):548–553. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001429>
7. Kostakou E, Rovina N, Kyriakopoulou M, Koulouris NG, Koutsoukou A (2014) Critically ill cancer patient in intensive care unit: issues that arise. *J Crit Care* 29(5):817–822. <https://doi.org/10.1016/j.jcrrc.2014.04.007>
8. Azoulay E, Mokart D, Pene F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, Vincent F, Nyunga M, Bruneel F, Laisne LM, Rabbat A, Lebert C, Perez P, Chaize M, Renault A, Meert AP, Benoit D, Hamidfar R, Jourdain M, Darmon M, Schlemmer B, Chevret S, Lemiale V (2013) Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *J Clin Oncol* 31(22):2810–2818. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.2365>
9. Damian D, Esquenazi J, Duvvuri U, Johnson JT, Sakai T (2016) Incidence, outcome, and risk factors for postoperative pulmonary complications in head and neck cancer surgery patients with free flap reconstructions. *J Clin Anesth* 28:12–18. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2015.08.007>
10. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pene F, Kouatchet A, Perez P, Vincent F, Mayaux J, Benoit D, Bruneel F, Meert AP, Nyunga M, Rabbat A, Darmon M (2014) Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med* 40(8):1106–1114. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3354-0>
11. Xia R, Wang D (2016) Intensive care unit prognostic factors in critically ill patients with advanced solid tumors: a 3-year retrospective study. *BMC Cancer* 16:188. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2242-0>
12. Soares M, Depuydt PO, Salluh JJ (2010) Mechanical ventilation in cancer patients: clinical characteristics and outcomes. *Crit Care Clin* 26(1):41–58. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.09.005>
13. Schnell D, Mayaux J, Lambert J, Roux A, Moreau AS, Zafrani L, Canet E, Lemiale V, Darmon M, Azoulay E (2013) Clinical assessment for identifying causes of acute respiratory failure in cancer patients. *Eur Respir J* 42(2):435–443. <https://doi.org/10.1183/09031936.00122512>
14. Depuydt PO (2014) Noninvasive Mechanical Ventilation in Patients with Hematological Diseases. *Noninvasive Ventilation in High-Risk Infections and Mass Casualty Events*, 1st edn. Springer, Spain
15. Cornish M, Butler MB, Green RS (2016) Predictors of Poor Outcomes in Critically Ill Adults with Hematologic Malignancy. *Can Respir J*. <https://doi.org/10.1155/2016/9431385>
16. Squadrone V, Ferreyra G, Ranieri VM (2015) Non-invasive ventilation in patients with hematologic malignancy: a new prospective. *Minerva Anestesiol* 81(10):1118–1126
17. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pene F, Mayaux J, Faucher E, Nyunga M, Girault C, Perez P, Guitton C, Ekpe K, Kouatchet A, Theodose I, Benoit D, Canet E, Barbier F, Rabbat A, Bruneel F, Vincent F, Klouche K, Loay K, Mariotte E, Bouadma L, Moreau AS, Seguin A, Meert AP, Reigner J, Papazian L, Mehzari I, Cohen Y, Schenck M, Hamidfar R, Darmon M, Demoule A, Chevret S, Azoulay E, Groupe de Recherche en Reanimation Respiratoire du patient dO-H (2015) Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 314(16):1711–1719. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12402>
18. Park SY, Lim SY, Um SW, Koh WJ, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Park HK, Kim SJ, Im YH, Ahn MJ, Suh GY (2013) Outcome and predictors of mortality in patients requiring invasive mechanical ventilation due to acute respiratory failure while undergoing ambulatory chemotherapy for solid cancers. *Support Care Cancer* 21(6):1647–1653. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1709-z>
19. Esquinas AM, Benhamou MO, Glossop AJ, Mina B (2017) Noninvasive mechanical ventilation in acute ventilatory failure: rationale and current applications. *Sleep Med Clin* 12(4):597–606. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.07.009>
20. Lamba TS, Sharara RS, Singh AC, Balaan M (2016) Pathophysiology and classification of Respiratory Failure. *Crit Care Nurs Q* 39(2):85–93. <https://doi.org/10.1097/CNQ.000000000000102>
21. Correa TD, Sanches PR, de Moraes LC, Scarin FC, Silva E, Barbas CS (2015) Performance of noninvasive ventilation in acute respiratory failure in critically ill patients: a prospective, observational, cohort study. *BMC Pulm Med* 15:144. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0139-3>
22. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, Ciarlone A, Rogante S, Rossi C, Bertolini G, GiViTi (2011) Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med* 39(10):2232–2239. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182227a27>
23. Ferreira JC, Medeiros P Jr, Rego FM, Caruso P (2015) Risk factors for noninvasive ventilation failure in cancer patients in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *J Crit Care* 30(5):1003–1007. <https://doi.org/10.1016/j.jcrrc.2015.04.121>
24. Quintard H, l'Her E, Pottecher J, Adnet F, Constantin JM, De Jong A, Diemunsch P, Fesseau R, Freynet A, Girault C, Guitton C, Hamonic Y, Maury E, Mekontso-Dessap A, Michel F, Nolent P, Perbet S, Prat G, Roquilly A, Tazarourte K, Terzi N, Thille AW, Alves M, Gayat E, Donetti L (2019) Experts' guidelines of intubation and extubation of the ICU patient of French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR) and French-speaking Intensive Care Society (SRLF): in collaboration with the pediatric Association of French-speaking Anaesthetists and Intensivists (ADARPEF), French-speaking Group of Intensive Care and Paediatric emergencies (GFRUP) and Intensive Care physiotherapy society (SKR). *Ann Intensive Care* 9(1):13. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0483-1>
25. Duan J, Wang S, Liu P, Han X, Tian Y, Gao F, Zhou J, Mou J, Qin Q, Yu J, Bai L, Zhou L, Zhang R (2019) Early prediction of noninvasive ventilation failure in COPD patients: derivation, internal validation, and external validation of a simple risk score. *Ann Intensive Care* 9(1):108. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0585-9>
26. Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, Huang S (2017) Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med* 43(2):192–199. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4601-3>
27. Azoulay E, Thiery G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, Yang K, Meignin V, Ciroidi M, Le Gall JR, Tazi A, Schlemmer B (2004) The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine* 83(6):360–370
28. Azevedo LCP, Caruso P, Silva UVA, Torelly AP, Silva E, Rezende E, Netto JJ, Piras C, Lobo SMA, Knibel MF, Teles JM, Lima RA, Ferreira BS, Friedman G, Rea-Neto A, Dal-Pizzol F, Bozza FA, Salluh JIF, Soares M, Brazilian Research in Intensive Care N (2014) Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter

- study. *Chest* 146(2):257–266. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1870>
29. Molina R, Bernal T, Borges M, Zaragoza R, Bonastre J, Granada RM, Rodriguez-Borregan JC, Nunez K, Seijas I, Ayestaran I, Albaiceta GM, investigators Es (2012) Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure. *Crit Care* 16(4):R133. <https://doi.org/10.1186/cc11438>
 30. Belenguer-Muncharaz A, Albert-Rodrigo L, Ferrandiz-Sellés A, Cebrián-Grauller G (2012) Ten-year evolution of mechanical ventilation in acute respiratory failure in the hematological patient admitted to the intensive care unit. *Med Int* 37(7):8–460. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2012.12.007>
 31. Burghi G, Lemiale V, Seguin A, Lambert J, Lacroix C, Canet E, Moreau AS, Ribaud P, Schnell D, Mariotte E, Schlemmer B, Azoulay E (2011) Outcomes of mechanically ventilated hematology patients with invasive pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med* 37(10):1605–1612. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2344-8>
 32. Price KJ, Cardenas-Turanzas M, Lin H, Roden L, Nigam R, Nates JL (2013) Prognostic indicators of mortality of mechanically ventilated patients with acute leukemia in a comprehensive cancer center. *Minerva Anestesiol* 79(2):147–155
 33. Kelly CR, Higgins AR, Chandra S (2015) Videos in clinical medicine. Noninvasive positive-pressure ventilation. *N Engl J Med* 372(23):e30. <https://doi.org/10.1056/NEJMcml1313336>
 34. Barbas CSVÁ, Farias AMC, Cavalcanti AB, Gama AMC, Duarte AC et al (2014) Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. *Rev Bras Ter Intensiva* 26(2):32–121. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140017>
 35. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi PMOTSC, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M, Guntupalli K, Jaber S, Keenan S, Mancebo J, Mehta S, Raof SMOTTF (2017) Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 50(2):1602426. <https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2016>
 36. Nava S, Navalesi P, Conti G (2006) Time of non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* 32(3):361–370. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-0050-0>
 37. Mikkelsen ME, Miliades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, Bellamy SL, Christie JD (2009) Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 37(5):1670–1677. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819fc6f8>
 38. Walenta S, Schroeder T, Mueller-Klieser W (2004) Lactate in solid malignant tumors: potential basis of a metabolic classification in clinical oncology. *Curr Med Chem* 11(16):2195–2204. <https://doi.org/10.2174/0929867043364711>
 39. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent JL, Osawa EA, Galas FR (2013) High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 146(2):455–460. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.02.003>
 40. Bakker J, Postelnicu R, Mukherjee V (2020) Lactate: where are we now? *Crit Care Clin* 36(1):115–124. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.08.009>
 41. Jiang B (2017) Aerobic glycolysis and high level of lactate in cancer metabolism and microenvironment. *Genes Dis* 4(1):25–27. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.02.003>
 42. Musikatavorn K, Thepnimitra S, Komindr A, Puttaphaisan P, Rojanasartikul D (2015) Venous lactate in predicting the need for intensive care unit and mortality among nonelderly sepsis patients with stable hemodynamic. *Am J Emerg Med* 33(7):925–930. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.04.010>
 43. Soliman HM, Vincent JL (2010) Prognostic value of admission serum lactate concentrations in intensive care unit patients. *Acta Clin Belg* 65(3):176–181. <https://doi.org/10.1179/acb.2010.037>
 44. Zhi DY, Lin J, Zhuang HZ, Dong L, Ji XI, Guo DC, Yang XW, Liu S, Yue Z, Yu SJ, Duan ML (2018) Acute kidney injury in critically ill patients with sepsis: clinical characteristics and outcomes. *J Investig Surg* 1–8. <https://doi.org/10.1080/08941939.2018.1453891>
 45. Geerse DA, Span LF, Pinto-Sietsma SJ, van Mook WN (2011) Prognosis of patients with haematological malignancies admitted to the intensive care unit: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) trend is a powerful predictor of mortality. *Eur J Intern Med* 22(1):57–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.11.003>
 46. Azoulay E, Moreau D, Alberti C, Leleu G, Adrie C, Barboteu M, Cottu P, Levy V, Le Gall JR, Schlemmer B (2000) Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med* 26(12):1817–1823. <https://doi.org/10.1007/s001340051350>
 47. Mendoza V, Lee A, Marik PE (2008) The hospital-survival and prognostic factors of patients with solid tumors admitted to an ICU. *Am J Hosp Palliat Care* 25(3):240–243. <https://doi.org/10.1177/1049909108315523>
 48. Vincent F, Soares M, Mokart D, Lemiale V, Brunel F, Boubaya M, Gonzalez F, Cohen Y, Azoulay E, Darmon M, Grrr OH, Gdrerre O-H (2018) In-hospital and day-120 survival of critically ill solid cancer patients after discharge of the intensive care units: results of a retrospective multicenter study—a Groupe de recherche respiratoire en reanimation en Onco-Hematologie (Grrr-OH) study. *Ann Intensive Care* 8(1):40. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0386-6>

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Anexo 3. Normas de Publicação do periódico *Supportive Care Cancer*.

Instructions for Authors

Scope

Supportive Care in Cancer publishes papers devoted to medical, technical and surgical topics as they relate to supportive therapy and care that supplements or substitutes basic cancer treatment at all stages of the disease. The journal focuses on papers and reviews that report on intervention studies and policy-related issues to manage treatment-related toxicities and other supportive care endpoints. Papers devoted to nursing, rehabilitative, psychosocial and spiritual issues of support are also considered for publication.

The journal's Editorial Board has placed a low priority on pilot research of interventions or instrument development studies. Due to the large, existing base of literature concerning cancer patients' needs for supportive care, papers reporting on these issues will no longer be considered. The journal is dedicated to publishing supportive care intervention studies that address patients' needs. The journal does not publish papers that focus on tumor outcomes.

Ethical Responsibilities of Authors

This journal is committed to upholding the integrity of the scientific record. As a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) the journal will follow the COPE guidelines on how to deal with potential acts of misconduct.

Authors should refrain from misrepresenting research results which could damage the trust in the journal, the professionalism of scientific authorship, and ultimately the entire scientific endeavour. Maintaining integrity of the research and its presentation is helped by following the rules of good scientific practice, which include*:

The manuscript should not be submitted to more than one journal for simultaneous consideration.

The submitted work should be original and should not have been published elsewhere in any form or language (partially or in full), unless the new work concerns an expansion of previous work. (Please provide transparency on the re-use of material to avoid the concerns about text-recycling ('self-plagiarism').

A single study should not be split up into several parts to increase the quantity of submissions and submitted to various journals or to one journal over time (i.e. 'salami-slicing/publishing'). Concurrent or secondary publication is sometimes justifiable, provided certain conditions are met. Examples include: translations or a manuscript that is intended for a different group of readers.

Results should be presented clearly, honestly, and without fabrication, falsification or inappropriate data manipulation (including image based manipulation). Authors should adhere to discipline-specific rules for acquiring, selecting and processing data.

No data, text, or theories by others are presented as if they were the author's own ('plagiarism'). Proper acknowledgements to other works must be given (this includes material that is closely copied (near verbatim), summarized and/or paraphrased), quotation marks (to indicate words taken from another source) are used for verbatim copying of material, and permissions secured for material that is copyrighted.

Important note: the journal may use software to screen for plagiarism.

Authors should make sure they have permissions for the use of software, questionnaires/(web) surveys and scales in their studies (if appropriate).

Research articles and non-research articles (e.g. Opinion, Review, and Commentary articles) must cite appropriate and relevant literature in support of the claims made. Excessive and inappropriate self-citation or coordinated efforts among several authors to collectively self-cite is strongly discouraged.

Authors should avoid untrue statements about an entity (who can be an individual person or a company) or descriptions of their behavior or actions that could potentially be seen as personal attacks or allegations about that person.

Research that may be misapplied to pose a threat to public health or national security should be clearly identified in the manuscript (e.g. dual use of research). Examples include creation of harmful consequences of biological agents or toxins, disruption of immunity of vaccines, unusual hazards in the use of chemicals, weaponization of research/technology (amongst others).

Authors are strongly advised to ensure the author group, the Corresponding Author, and the order of authors are all correct at submission. Adding and/or deleting authors during the revision stages is generally not permitted, but in some cases may be warranted. Reasons for changes in authorship should be explained in detail. Please note that changes to authorship cannot be made after acceptance of a manuscript.

*All of the above are guidelines and authors need to make sure to respect third parties rights such as copyright and/or moral rights.

Upon request authors should be prepared to send relevant documentation or data in order to verify the validity of the results presented. This could be in the form of raw data, samples, records, etc. Sensitive information in the form of confidential or proprietary data is excluded.

If there is suspicion of misbehavior or alleged fraud the Journal and/or Publisher will carry out an investigation following COPE guidelines. If, after investigation, there are valid concerns, the author(s) concerned will be contacted under their given e-mail address and given an opportunity to address the issue. Depending on the situation, this may result in the Journal's and/or Publisher's implementation of the following measures, including, but not limited to:

If the manuscript is still under consideration, it may be rejected and returned to the author.

If the article has already been published online, depending on the nature and severity of the infraction:

- an erratum/correction may be placed with the article
- an expression of concern may be placed with the article
- or in severe cases retraction of the article may occur.

The reason will be given in the published erratum/correction, expression of concern or retraction note. Please note that retraction means that the article is maintained on the platform, watermarked "retracted" and the explanation for the retraction is provided in a note linked to the watermarked article.

The author's institution may be informed

A notice of suspected transgression of ethical standards in the peer review system may be included as part of the author's and article's bibliographic record.

Fundamental errors

Authors have an obligation to correct mistakes once they discover a significant error or inaccuracy in their published article. The author(s) is/are requested to contact the journal and explain in what sense the error is impacting the article. A decision on how to correct the literature will depend on the nature of the error. This may be a correction or retraction. The retraction note should provide transparency which parts of the article are impacted by the error.

Suggesting / excluding reviewers

Authors are welcome to suggest suitable reviewers and/or request the exclusion of certain individuals when they submit their manuscripts. When suggesting reviewers, authors should make sure they are totally independent and not connected to the work in any way. It is strongly recommended to suggest a mix of reviewers from different countries and different institutions. When suggesting reviewers, the Corresponding Author must provide an institutional email address for each suggested reviewer, or, if this is not possible to include other means of verifying the identity such as a link to a personal homepage, a link to the publication record or a researcher or author ID in the submission letter. Please note that the Journal may not use the suggestions, but suggestions are appreciated and may help facilitate the peer review process.

Authorship principles

These guidelines describe authorship principles and good authorship practices to which prospective authors should adhere to.

Authorship clarified

The Journal and Publisher assume all authors agreed with the content and that all gave explicit consent to submit and that they obtained consent from the responsible authorities at the institute/organization where the work has been carried out, before the work is submitted.

The Publisher does not prescribe the kinds of contributions that warrant authorship. It is recommended that authors adhere to the guidelines for authorship that are applicable in their specific research field. In absence of specific guidelines it is recommended to adhere to the following guidelines*:

All authors whose names appear on the submission

- 1) made substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data; or the creation of new software used in the work.
- 2) drafted the work or revised it critically for important intellectual content;
- 3) approved the version to be published; and
- 4) agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

* Based on/adapted from:

ICMJE, Defining the Role of Authors and Contributors,

Transparency in authors' contributions and responsibilities to promote integrity in scientific publication, McNutt et al, PNAS February 27, 2018

Disclosures and declarations

All authors are requested to include information regarding sources of funding, financial or non-financial interests, study-specific approval by the appropriate ethics committee for research involving humans and/or animals, informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals (as appropriate).

The decision whether such information should be included is not only dependent on the scope of the journal, but also the scope of the article. Work submitted for publication may have implications for public health or general welfare and in those cases it is the responsibility of all authors to include the appropriate disclosures and declarations.

Data transparency

All authors are requested to make sure that all data and materials as well as software application or custom code support their published claims and comply with field standards. Please note that journals may have individual policies on (sharing) research data in concordance with disciplinary norms and expectations.

Role of the Corresponding Author

One author is assigned as Corresponding Author and acts on behalf of all co-authors and ensures that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately addressed.

The Corresponding Author is responsible for the following requirements:

ensuring that all listed authors have approved the manuscript before submission, including the names and order of authors;

managing all communication between the Journal and all co-authors, before and after publication;*

providing transparency on re-use of material and mention any unpublished material (for example manuscripts in press) included in the manuscript in a cover letter to the Editor;

making sure disclosures, declarations and transparency on data statements from all authors are included in the manuscript as appropriate (see above).

* The requirement of managing all communication between the journal and all co-authors during submission and proofing may be delegated to a Contact or Submitting Author. In this case please make sure the Corresponding Author is clearly indicated in the manuscript.

Author contributions

In absence of specific instructions and in research fields where it is possible to describe discrete efforts, the Publisher recommends authors to include contribution statements in the work that specifies the contribution of every author in order to promote transparency. These contributions should be listed at the separate title page.

Examples of such statement(s) are shown below:

- Free text:

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by [full name], [full name] and [full name]. The first draft of the manuscript was written by [full name] and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Example: CRediT taxonomy:

- Conceptualization: [full name], ...; Methodology: [full name], ...; Formal analysis and investigation: [full name], ...; Writing - original draft preparation: [full name, ...]; Writing - review and editing: [full name], ...; Funding acquisition: [full name], ...; Resources: [full name], ...; Supervision: [full name],....

For review articles where discrete statements are less applicable a statement should be included who had the idea for the article, who performed the literature search and data analysis, and who drafted and/or critically revised the work.

For articles that are based primarily on the student's dissertation or thesis, it is recommended that the student is usually listed as principal author:

A Graduate Student's Guide to Determining Authorship Credit and Authorship Order, APA Science Student Council 2006

Affiliation

The primary affiliation for each author should be the institution where the majority of their work was done. If an author has subsequently moved, the current address may additionally be stated. Addresses will not be updated or changed after publication of the article.

Changes to authorship

Authors are strongly advised to ensure the correct author group, the Corresponding Author, and the order of authors at submission. Changes of authorship by adding or deleting authors, and/or changes in Corresponding Author, and/or changes in the sequence of authors are not accepted after acceptance of a manuscript.

Please note that author names will be published exactly as they appear on the accepted submission!

Please make sure that the names of all authors are present and correctly spelled, and that addresses and affiliations are current.

Adding and/or deleting authors at revision stage are generally not permitted, but in some cases it may be warranted. Reasons for these changes in authorship should be explained. Approval of the change during revision is at the discretion of the Editor-in-Chief. Please note that journals may have individual policies on adding and/or deleting authors during revision stage.

Author identification

Authors are recommended to use their ORCID ID when submitting an article for consideration or acquire an ORCID ID via the submission process.

Deceased or incapacitated authors

For cases in which a co-author dies or is incapacitated during the writing, submission, or peer-review process, and the co-authors feel it is appropriate to include the author, co-authors should obtain approval from a (legal) representative which could be a direct relative.

Authorship issues or disputes

In the case of an authorship dispute during peer review or after acceptance and publication, the Journal will not be in a position to investigate or adjudicate. Authors will be asked to resolve the dispute themselves. If they are unable the Journal reserves the right to withdraw a manuscript from the editorial process or in case of a published paper raise the issue with the authors' institution(s) and abide by its guidelines.

Confidentiality

Authors should treat all communication with the Journal as confidential which includes correspondence with direct representatives from the Journal such as Editors-in-Chief and/or Handling Editors and reviewers' reports unless explicit consent has been received to share information.

Compliance with Ethical Standards

To ensure objectivity and transparency in research and to ensure that accepted principles of ethical and professional conduct have been followed, authors should include information regarding sources of funding, potential conflicts of interest (financial or non-financial), informed consent if the research involved human participants, and a statement on welfare of animals if the research involved animals.

Authors should include the following statements (if applicable) in a separate section entitled "Compliance with Ethical Standards" when submitting a paper:

Disclosure of potential conflicts of interest

Research involving Human Participants and/or Animals

Informed consent

Please note that standards could vary slightly per journal dependent on their peer review policies (i.e. single or double blind peer review) as well as per journal subject discipline. Before submitting your article check the instructions following this section carefully.

The corresponding author should be prepared to collect documentation of compliance with ethical standards and send if requested during peer review or after publication.

The Editors reserve the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned guidelines. The author will be held responsible for false statements or failure to fulfill the above-mentioned guidelines.

Conflicts of Interest / Competing Interests

Authors are requested to disclose interests that are directly or indirectly related to the work submitted for publication. Interests within the last 3 years of beginning the work (conducting the research and preparing the work for submission) should be reported. Interests outside the year time frame must be disclosed if they could reasonably be perceived as influencing the submitted work. Disclosure of interests provides a complete and transparent process and helps readers form their own judgments of potential bias. This is not meant to imply that a financial relationship with an organization that sponsored the research or compensation received for consultancy work is inappropriate.

Interests that should be considered and disclosed but are not limited to the following:

Funding: Research grants from funding agencies (please give the research funder and the grant number) and/or research support (including salaries, equipment, supplies, reimbursement for attending symposia, and other expenses) by organizations that may gain or lose financially through publication of this manuscript.

Employment: Recent (while engaged in the research project), present or anticipated employment by any organization that may gain or lose financially through publication of this manuscript. This includes multiple affiliations (if applicable).

Financial interests: Stocks or shares in companies (including holdings of spouse and/or children) that may gain or lose financially through publication of this manuscript; consultation fees or other forms of remuneration from organizations that may gain or lose financially; patents or patent applications whose value may be affected by publication of this manuscript.

It is difficult to specify a threshold at which a financial interest becomes significant, any such figure is necessarily arbitrary, so one possible practical guideline is the following: "Any undeclared financial interest that could embarrass the author were it to become publicly known after the work was published."

Non-financial interests: In addition, authors are requested to disclose interests that go beyond financial interests that could impart bias on the work submitted for publication such as professional interests, personal relationships or personal beliefs (amongst others). Examples include, but are not limited to: position on editorial board, advisory board or board of directors or other type of management relationships; writing and/or consulting for educational purposes; expert witness; mentoring relations; and so forth.

Primary research articles require a disclosure statement. Review articles present an expert synthesis of evidence and may be treated as an authoritative work on a subject. Review articles therefore require a disclosure statement. Other article types such as editorials, book reviews, comments (amongst others) may, dependent on their content, require a disclosure statement. If you are unclear whether your article type requires a disclosure statement, please contact the Editor-in-Chief.

Please note that, in addition to the above requirements, funding information (given that funding is a potential conflict of interest (as mentioned above)) needs to be disclosed upon submission of the manuscript in the peer review system. This information will automatically be added to the Record of CrossMark, however it is not added to the manuscript itself. Under ‘summary of requirements’ (see below) funding information should be included in the ‘Declarations’ section.

Summary of requirements

The above should be summarized in a statement and placed in a ‘Declarations’ section before the reference list under a heading of ‘Funding’ and/or ‘Conflicts of interests’/‘Competing interests’. Other declarations include Ethics approval, Consent, Data, Material and/or Code availability and Authors’ contribution statements.

Please see the various examples of wording below and revise/customize the sample statements according to your own needs.

When all authors have the same (or no) conflicts and/or funding it is sufficient to use one blanket statement.

Examples of statements to be used when funding has been received:

Partial financial support was received from [...]

The research leading to these results received funding from [...] under Grant Agreement No[...].

This study was funded by [...]

This work was supported by [...] (Grant numbers [...] and [...])

Examples of statements to be used when there is no funding:

The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

No funding was received to assist with the preparation of this manuscript.

No funding was received for conducting this study.

No funds, grants, or other support was received.

Examples of statements to be used when there are interests to declare:

Financial interests: Author A has received research support from Company A. Author B has received a speaker honorarium from Company Wand owns stock in Company X. Author C is consultant to company Y.

Non-financial interests: Author C is an unpaid member of committee Z.

Financial interests: The authors declare they have no financial interests.

Non-financial interests: Author A is on the board of directors of Y and receives no compensation as member of the board of directors.

Financial interests: Author A received a speaking fee from Y for Z. Author B receives a salary from association X. X where s/he is the Executive Director.

Non-financial interests: none.

Financial interests: Author A and B declare they have no financial interests. Author C has received speaker and consultant honoraria from Company M and Company N. Dr. C has received speaker honorarium and research funding from Company M and Company O. Author D has received travel support from Company O.

Non-financial interests: Author D has served on advisory boards for Company M, Company N and Company O.

Examples of statements to be used when authors have nothing to declare:

The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

The authors have no conflicts of interest to declare that are relevant to the content of this article.

All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

The authors have no financial or proprietary interests in any material discussed in this article.

Authors are responsible for correctness of the statements provided in the manuscript. See also Authorship Principles. The Editor-in-Chief reserves the right to reject submissions that do not meet the guidelines described in this section.

Important remark

All authors must complete a copy of the ICMJE Conflict of Interest form; the forms should be uploaded alongside the manuscript when submitting to the journal. The ICMJE Conflict of Interest form can be downloaded directly from the ICMJE website [here](#).

Research involving human participants, their data or biological material

Ethics approval

When reporting a study that involved human participants, their data or biological material, authors should include a statement that confirms that the study was approved (or granted

exemption) by the appropriate institutional and/or national research ethics committee (including the name of the ethics committee) and certify that the study was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the 1964 Helsinki Declaration or comparable standards, the authors must explain the reasons for their approach, and demonstrate that an independent ethics committee or institutional review board explicitly approved the doubtful aspects of the study. If a study was granted exemption from requiring ethics approval, this should also be detailed in the manuscript (including the reasons for the exemption).

Retrospective ethics approval

If a study has not been granted ethics committee approval prior to commencing, retrospective ethics approval usually cannot be obtained and it may not be possible to consider the manuscript for peer review. The decision on whether to proceed to peer review in such cases is at the Editor's discretion.

Ethics approval for retrospective studies

Although retrospective studies are conducted on already available data or biological material (for which formal consent may not be needed or is difficult to obtain) ethics approval may be required dependent on the law and the national ethical guidelines of a country. Authors should check with their institution to make sure they are complying with the specific requirements of their country.

Ethics approval for case studies

Case reports require ethics approval. Most institutions will have specific policies on this subject. Authors should check with their institution to make sure they are complying with the specific requirements of their institution and seek ethics approval where needed. Authors should be aware to secure informed consent from the individual (or parent or guardian if the participant is a minor or incapable) See also section on Informed Consent.

Cell lines

If human cells are used, authors must declare in the manuscript: what cell lines were used by describing the source of the cell line, including when and from where it was obtained, whether the cell line has recently been authenticated and by what method. If cells were bought from a life science company the following need to be given in the manuscript: name of company (that provided the cells), cell type, number of cell line, and batch of cells.

It is recommended that authors check the NCBI database for misidentification and contamination of human cell lines. This step will alert authors to possible problems with the cell line and may save considerable time and effort.

Further information is available from the International Cell Line Authentication Committee (ICLAC).

Authors should include a statement that confirms that an institutional or independent ethics committee (including the name of the ethics committee) approved the study and that informed consent was obtained from the donor or next of kin.

Research Resource Identifiers (RRID)

Research Resource Identifiers (RRID) are persistent unique identifiers (effectively similar to a DOI) for research resources. This journal encourages authors to adopt RRIDs when reporting key biological resources (antibodies, cell lines, model organisms and tools) in their manuscripts.

Examples:

Organism: Filip1tm1a(KOMP)Wtsi RRID:MMRRC_055641-UCD

Cell Line: RST307 cell line RRID:CVCL_C321

Antibody: Luciferase antibody DSHB Cat# LUC-3, RRID:AB_2722109

Plasmid: mRuby3 plasmid RRID:Addgene_104005

Software: ImageJ Version 1.2.4 RRID:SCR_003070

RRIDs are provided by the Resource Identification Portal. Many commonly used research resources already have designated RRIDs. The portal also provides authors links so that they can quickly register a new resource and obtain an RRID.

Clinical Trial Registration

The World Health Organization (WHO) definition of a clinical trial is "any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes". The WHO defines health interventions as "A health intervention is an act performed for, with or on behalf of a person or population whose purpose is to assess, improve, maintain, promote or modify health, functioning or health conditions" and a health-related outcome is generally defined as a change in the health of a person or population as a result of an intervention.

To ensure the integrity of the reporting of patient-centered trials, authors must register prospective clinical trials (phase II to IV trials) in suitable publicly available repositories. For example www.clinicaltrials.gov or any of the primary registries that participate in the WHO International Clinical Trials Registry Platform.

The trial registration number (TRN) and date of registration should be included as the last line of the manuscript abstract.

For clinical trials that have not been registered prospectively, authors are encouraged to register retrospectively to ensure the complete publication of all results. The trial registration number (TRN), date of registration and the words 'retrospectively registered' should be included as the last line of the manuscript abstract.

Standards of reporting

Springer Nature advocates complete and transparent reporting of biomedical and biological research and research with biological applications. Authors are recommended to adhere to the minimum reporting guidelines hosted by the EQUATOR Network when preparing their manuscript.

Exact requirements may vary depending on the journal; please refer to the journal's Instructions for Authors.

Checklists are available for a number of study designs, including:

Randomised trials (CONSORT) and Study protocols (SPIRIT)

Observational studies (STROBE)

Systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) and protocols (Prisma-P)

Diagnostic/prognostic studies (STARD) and (TRIPOD)

Case reports (CARE)

Clinical practice guidelines (AGREE) and (RIGHT)

Qualitative research (SRQR) and (COREQ)

Animal pre-clinical studies (ARRIVE)

Quality improvement studies (SQUIRE)

Economic evaluations (CHEERS)

Summary of requirements

The above should be summarized in a statement and placed in a 'Declarations' section before the reference list under a heading of 'Ethics approval'.

Examples of statements to be used when ethics approval has been obtained:

- All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was approved by the Bioethics Committee of the Medical University of A (No. ...).
- This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of University B (Date.../No. ...).

- Approval was obtained from the ethics committee of University C. The procedures used in this study adhere to the tenets of the Declaration of Helsinki.
- The questionnaire and methodology for this study was approved by the Human Research Ethics committee of the University of D (Ethics approval number: ...).

Examples of statements to be used for a retrospective study:

- Ethical approval was waived by the local Ethics Committee of University A in view of the retrospective nature of the study and all the procedures being performed were part of the routine care.
- This research study was conducted retrospectively from data obtained for clinical purposes. We consulted extensively with the IRB of XYZ who determined that our study did not need ethical approval. An IRB official waiver of ethical approval was granted from the IRB of XYZ.
- This retrospective chart review study involving human participants was in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The Human Investigation Committee (IRB) of University B approved this study.

Examples of statements to be used when no ethical approval is required/exemption granted:

- This is an observational study. The XYZ Research Ethics Committee has confirmed that no ethical approval is required.
- The data reproduced from Article X utilized human tissue that was procured via our Biobank AB, which provides de-identified samples. This study was reviewed and deemed exempt by our XYZ Institutional Review Board. The BioBank protocols are in accordance with the ethical standards of our institution and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Authors are responsible for correctness of the statements provided in the manuscript. See also Authorship Principles. The Editor-in-Chief reserves the right to reject submissions that do not meet the guidelines described in this section.

Informed consent

All individuals have individual rights that are not to be infringed. Individual participants in studies have, for example, the right to decide what happens to the (identifiable) personal data gathered, to what they have said during a study or an interview, as well as to any photograph that was taken. This is especially true concerning images of vulnerable people (e.g. minors, patients, refugees, etc) or the use of images in sensitive contexts. In many instances authors will need to secure written consent before including images.

Identifying details (names, dates of birth, identity numbers, biometrical characteristics (such as facial features, fingerprint, writing style, voice pattern, DNA or other distinguishing characteristic) and other information) of the participants that were studied should not be published in written descriptions, photographs, and genetic profiles unless the information is essential for scholarly purposes and the participant (or parent/guardian if the participant is a minor or incapable or legal representative) gave written informed consent for publication. Complete anonymity is difficult to achieve in some cases. Detailed descriptions of individual participants, whether of their whole bodies or of body sections, may lead to disclosure of their identity. Under certain circumstances consent is not required as long as information is anonymized and the submission does not include images that may identify the person.

Informed consent for publication should be obtained if there is any doubt. For example, masking the eye region in photographs of participants is inadequate protection of anonymity. If identifying characteristics are altered to protect anonymity, such as in genetic profiles, authors should provide assurance that alterations do not distort meaning.

Exceptions where it is not necessary to obtain consent:

- Images such as x rays, laparoscopic images, ultrasound images, brain scans, pathology slides unless there is a concern about identifying information in which case, authors should ensure that consent is obtained.
- Reuse of images: If images are being reused from prior publications, the Publisher will assume that the prior publication obtained the relevant information regarding consent. Authors should provide the appropriate attribution for republished images.

Consent and already available data and/or biologic material

Regardless of whether material is collected from living or dead patients, they (family or guardian if the deceased has not made a pre-mortem decision) must have given prior written consent. The aspect of confidentiality as well as any wishes from the deceased should be respected.

Data protection, confidentiality and privacy

When biological material is donated for or data is generated as part of a research project authors should ensure, as part of the informed consent procedure, that the participants are made aware what kind of (personal) data will be processed, how it will be used and for what purpose. In case of data acquired via a biobank/biorepository, it is possible they apply a broad consent which allows research participants to consent to a broad range of uses of their data and samples which is regarded by research ethics committees as specific enough to be considered

“informed”. However, authors should always check the specific biobank/biorepository policies or any other type of data provider policies (in case of non-bio research) to be sure that this is the case.

Consent to Participate

For all research involving human subjects, freely-given, informed consent to participate in the study must be obtained from participants (or their parent or legal guardian in the case of children under 16) and a statement to this effect should appear in the manuscript. In the case of articles describing human transplantation studies, authors must include a statement declaring that no organs/tissues were obtained from prisoners and must also name the institution(s)/clinic(s)/department(s) via which organs/tissues were obtained. For manuscripts reporting studies involving vulnerable groups where there is the potential for coercion or where consent may not have been fully informed, extra care will be taken by the editor and may be referred to the Springer Nature Research Integrity Group.

Consent to Publish

Individuals may consent to participate in a study, but object to having their data published in a journal article. Authors should make sure to also seek consent from individuals to publish their data prior to submitting their paper to a journal. This is in particular applicable to case studies. A consent to publish form can be found here. (Download docx, 36 kB)

Summary of requirements

The above should be summarized in a statement and placed in a ‘Declarations’ section before the reference list under a heading of ‘Consent to participate’ and/or ‘Consent to publish’. Other declarations include Funding, Conflicts of interest/competing interests, Ethics approval, Consent, Data and/or Code availability and Authors’ contribution statements.

Please see the various examples of wording below and revise/customize the sample statements according to your own needs.

Sample statements for "Consent to participate":

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Informed consent was obtained from legal guardians.

Written informed consent was obtained from the parents.

Verbal informed consent was obtained prior to the interview.

Sample statements for “Consent to publish”:

The authors affirm that human research participants provided informed consent for publication of the images in Figure(s) 1a, 1b and 1c.

The participant has consented to the submission of the case report to the journal.

Patients signed informed consent regarding publishing their data and photographs.

Sample statements if identifying information about participants is available in the article:

Additional informed consent was obtained from all individual participants for whom identifying information is included in this article.

Authors are responsible for correctness of the statements provided in the manuscript. See also Authorship Principles. The Editor-in-Chief reserves the right to reject submissions that do not meet the guidelines described in this section.

Images will be removed from publication if authors have not obtained informed consent or the paper may be removed and replaced with a notice explaining the reason for removal.

Types of Papers

Original Articles – body text is limited to 3500 words. There may be 45 references and no more than six figures/tables.

Review Articles – generally solicited by the editors but unsolicited proposals containing an abstract and outline can be sent to the editors for consideration. The word limit for Review Articles is up to 4,000 words for body text (excludes figures, charts, references, abstract). There may be up to 65 references. Methodological guidelines include:• CONSORT for randomised clinical trials (e.g. report refusals and drop outs to evaluate bias)• STARD for studies of diagnostic accuracy• PRISMA or MOOSE for systematic reviews and meta-analysis• STROBE for epidemiology• COREQ for qualitative research

Letter to the Editor – SCC occasionally accepts letters to the editor pertaining to articles published in the Journal. These should not exceed 1000 words body text and will be passed to the authors of the article to which the comment applies to solicit a response. There may be up to 10 references.

Commentary – articles should be on innovative areas or opportunities for further research. The body text is limited to 1,000 words. There may be up to 20 references, and one figure or chart.

Back to top

Title page

Title Page

Please make sure your title page contains the following information.

Title

The title should be concise and informative.

Author information

The name(s) of the author(s)

The affiliation(s) of the author(s), i.e. institution, (department), city, (state), country

A clear indication and an active e-mail address of the corresponding author

If available, the 16-digit ORCID of the author(s)

If address information is provided with the affiliation(s) it will also be published.

For authors that are (temporarily) unaffiliated we will only capture their city and country of residence, not their e-mail address unless specifically requested.

Abstract

Please provide an abstract of 150 to 250 words. The abstract should not contain any undefined abbreviations or unspecified references.

For life science journals only (when applicable)

Trial registration number and date of registration

Trial registration number, date of registration followed by “retrospectively registered”

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Declarations

All manuscripts must contain the following sections under the heading 'Declarations'.

If any of the sections are not relevant to your manuscript, please include the heading and write 'Not applicable' for that section.

To be used for all articles, including articles with biological applications

Funding (information that explains whether and by whom the research was supported)

Conflicts of interest/Competing interests (include appropriate disclosures)

Availability of data and material (data transparency)

Code availability (software application or custom code)

Authors' contributions (optional: please review the submission guidelines from the journal whether statements are mandatory)

Additional declarations for articles in life science journals that report the results of studies involving humans and/or animals

Ethics approval (include appropriate approvals or waivers)

Consent to participate (include appropriate statements)

Consent for publication (include appropriate statements)

Please see the relevant sections in the submission guidelines for further information as well as various examples of wording. Please revise/customize the sample statements according to your own needs.

Review procedure

All manuscripts undergo strict peer review. Manuscripts are initially considered by the Editor-in-Chief. Any manuscript that does not meet the general certain criteria of the journal, e.g.

- relevance to the aims of the journal with the topic being of overall general interest
- sufficiently original and contributing to the advancement of the field,
- clearly written with appropriate study methods, well-supported data and conclusions which are supported by the data will be returned to the author without review.

All other submitted manuscripts are assigned to an Associate Editor who will manage the external peer review process and editorial decision. The Journal encourages authors to recommend individuals who could be considered as reviewers, providing the editorial office with full names and contact details. Authors are also given the opportunity to request the exclusion of a specific reviewer. In this case, authors should provide justification for their request.

Each manuscript is reviewed by a minimum of two expert referees who will provide unbiased, critical and independent assessment of the submission. The (corresponding) author is notified by email of the editorial decision, which will include any applicable criticisms and comments from the reviewers and managing editor. The decision to accept with/without revision or otherwise, will be made by the Editor-in-Chief based on the critical assessments of the experts. Manuscripts which are returned to the authors for minor or major modifications should be resubmitted online within four weeks; otherwise, they will be considered withdrawn. Normally, revised manuscripts are reassessed by the same reviewers to determine if the authors have satisfactorily addressed their criticisms and comments. Depending upon this evaluation, the manuscript may be accepted or rejected. Any questions or concerns regarding the editorial decision on a manuscript must be submitted directly to the editorial office within 3 months.

Confidentiality

All manuscripts are treated by the assigned reviewers as privileged and confidential information. Reviewers may request advice from another party, subject to the general principles of confidentiality and permission of the managing editor. Reviewers' comments are not published or made available publicly except with the prior written permission of the reviewer, author and editor. However, reviewers' comments are shared with the other reviewers of the same paper, and reviewers will be notified of the editor's decision. The reviewers' identity

remains anonymous. All reviewers are asked to disclose any potential conflict that could influence their opinions of manuscripts, prior to review of manuscript.

Manuscript preparation

We urge authors to follow the guidelines for authors to speed up the review and publication process.

All manuscripts are subject to copyediting upon acceptance, however, authors are asked to ensure that manuscripts from non-native English language speakers should have the language and grammar checked by a native speaker or a professional agency. Poorly written articles cannot be reviewed and will be returned to the authors.

Authorship Criteria and Contributions

All listed authors should have seen and approved the final version of the manuscript.

All authors of accepted articles must sign an authorship form affirming that they have met all three of the following criteria for authorship, thereby accepting public responsibility for appropriate portions of the content:

1. substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data;
2. drafting the article or revising it critically for important intellectual content;
3. approval of the version to be published and all subsequent versions.

If authorship is attributed to a group (such as for multi-center trials), the group must designate one or more individuals as authors or members of a writing group who meet full authorship criteria and who accepts direct responsibility for the manuscript.

Other group members who are not authors should be listed in the Acknowledgment section of the manuscript as participating investigators.

Individuals who do not meet the criteria for authorship but who have made substantial, direct contributions to the work (e.g., purely technical help, writing assistance, general or financial or material support) should be acknowledged in the

Acknowledgments section of the manuscript, with a brief description of their contributions.

Authors should obtain written permission from anyone they wish to list in the Acknowledgments section.

Redundant, Duplicate or Fraudulent Publication

Authors must not simultaneously submit their manuscripts to another publication if that manuscript is under consideration by Supportive Care in Cancer.

Redundant or duplicate publication is a paper that overlaps substantially with one already published in print or electronic media. At the time of manuscript submission, authors must

inform the editor about all submissions and previous publications that might be regarded as redundant or duplicate publication of the same or very similar work. Any such publication must be referred to and referenced in the new paper.

Copies of such material should be included with the submitted paper as a supplemental file.

Authors must not:

- Willfully and knowingly submit false data
- Submit data from source not the authors' own
- Submit previously published material (with the exception of abstracts) without correct and proper citation
- Omit reference to the works of other investigators which established a priority
- Falsely certify that the submitted work is original
- Use material previously published elsewhere without prior written approval of the copyright holder

Manuscript Submission

Manuscript Submission

Submission of a manuscript implies: that the work described has not been published before; that it is not under consideration for publication anywhere else; that its publication has been approved by all co-authors, if any, as well as by the responsible authorities – tacitly or explicitly – at the institute where the work has been carried out. The publisher will not be held legally responsible should there be any claims for compensation.

Permissions

Authors wishing to include figures, tables, or text passages that have already been published elsewhere are required to obtain permission from the copyright owner(s) for both the print and online format and to include evidence that such permission has been granted when submitting their papers. Any material received without such evidence will be assumed to originate from the authors.

Online Submission

Please follow the hyperlink “Submit manuscript” on the right and upload all of your manuscript files following the instructions given on the screen.

Please ensure you provide all relevant editable source files. Failing to submit these source files might cause unnecessary delays in the review and production process.

Conflict of Interest form

Please find the form as download here. (Download pdf, 1.2 MB)

Title page

Title Page

Please make sure your title page contains the following information.

Title

The title should be concise and informative.

Author information

The name(s) of the author(s)

The affiliation(s) of the author(s), i.e. institution, (department), city, (state), country

A clear indication and an active e-mail address of the corresponding author

If available, the 16-digit ORCID of the author(s)

If address information is provided with the affiliation(s) it will also be published.

For authors that are (temporarily) unaffiliated we will only capture their city and country of residence, not their e-mail address unless specifically requested.

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

Purpose (stating the main purposes and research question)

Methods

Results

Conclusion

For life science journals only (when applicable)

Trial registration number and date of registration

Trial registration number, date of registration followed by “retrospectively registered”

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Declarations

All manuscripts must contain the following sections under the heading 'Declarations'.

If any of the sections are not relevant to your manuscript, please include the heading and write 'Not applicable' for that section.

To be used for all articles, including articles with biological applications

Funding (information that explains whether and by whom the research was supported)

Conflicts of interest/Competing interests (include appropriate disclosures)

Availability of data and material (data transparency)

Code availability (software application or custom code)

Authors' contributions (optional: please review the submission guidelines from the journal whether statements are mandatory)

Additional declarations for articles in life science journals that report the results of studies involving humans and/or animals

Ethics approval (include appropriate approvals or waivers)

Consent to participate (include appropriate statements)

Consent for publication (include appropriate statements)

Please see the relevant sections in the submission guidelines for further information as well as various examples of wording. Please revise/customize the sample statements according to your own needs.

Structured Abstract

Authors are asked to state the relevance of their manuscript to inform research, policies and/or programs.

Text

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.

Use italics for emphasis.

Use the automatic page numbering function to number the pages.

Do not use field functions.

Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.

Use the table function, not spreadsheets, to make tables.

Use the equation editor or MathType for equations.

Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions).

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX.

LaTeX macro package (Download zip, 188 kB)

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation,

and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data).

Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full.

Scientific style

Please always use internationally accepted signs and symbols for units (SI units).

Genus and species names should be in italics.

Generic names of drugs and pesticides are preferred; if trade names are used, the generic name should be given at first mention.

References

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text. Do not use footnotes or endnotes as a substitute for a reference list.

The entries in the list should be numbered consecutively.

If available, please always include DOIs as full DOI links in your reference list (e.g. “<https://doi.org/abc>”).

Journal article

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738. <https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “et al” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L et al (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 965:325–329

Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med*. <https://doi.org/10.1007/s001090000086>

Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

Dissertation

Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure*. Dissertation, University of California

Always use the standard abbreviation of a journal’s name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see ISSN.org LTWA

If you are unsure, please use the full journal title.

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibtex file `spbasic.bst` which is included in Springer’s LaTeX macro package.

Tables

All tables are to be numbered using Arabic numerals.

Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.

Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.

Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body
Back to top
Supplementary Information (SI)

Springer accepts electronic multimedia files (animations, movies, audio, etc.) and other supplementary files to be published online along with an article or a book chapter. This feature

can add dimension to the author's article, as certain information cannot be printed or is more convenient in electronic form.

Before submitting research datasets as Supplementary Information, authors should read the journal's Research data policy. We encourage research data to be archived in data repositories wherever possible.

Submission

Supply all supplementary material in standard file formats.

Please include in each file the following information: article title, journal name, author names; affiliation and e-mail address of the corresponding author.

To accommodate user downloads, please keep in mind that larger-sized files may require very long download times and that some users may experience other problems during downloading.

Audio, Video, and Animations

Aspect ratio: 16:9 or 4:3

Maximum file size: 25 GB

Minimum video duration: 1 sec

Supported file formats: avi, wmv, mp4, mov, m2p, mp2, mpg, mpeg, flv, mxf, mts, m4v, 3gp

Text and Presentations

Submit your material in PDF format; .doc or .ppt files are not suitable for long-term viability.

A collection of figures may also be combined in a PDF file.

Spreadsheets

Spreadsheets should be submitted as .csv or .xlsx files (MS Excel).

Specialized Formats

Specialized format such as .pdb (chemical), .wrl (VRML), .nb (Mathematica notebook), and .tex can also be supplied.

Collecting Multiple Files

It is possible to collect multiple files in a .zip or .gz file.

Numbering

If supplying any supplementary material, the text must make specific mention of the material as a citation, similar to that of figures and tables.

Refer to the supplementary files as "Online Resource", e.g., "... as shown in the animation (Online Resource 3)", "... additional data are given in Online Resource 4".

Name the files consecutively, e.g. "ESM_3.mpg", "ESM_4.pdf".

Captions

For each supplementary material, please supply a concise caption describing the content of the file.

Processing of supplementary files

Supplementary Information (SI) will be published as received from the author without any conversion, editing, or reformatting.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your supplementary files, please make sure that

The manuscript contains a descriptive caption for each supplementary material

Video files do not contain anything that flashes more than three times per second (so that users prone to seizures caused by such effects are not put at risk)

[Back to top](#)

Research Data Policy

The journal encourages authors, where possible and applicable, to deposit data that support the findings of their research in a public repository. Authors and editors who do not have a preferred repository should consult Springer Nature's list of repositories and research data policy.

List of Repositories

Research Data Policy

General repositories - for all types of research data - such as figshare and Dryad may also be used.

Datasets that are assigned digital object identifiers (DOIs) by a data repository may be cited in the reference list. Data citations should include the minimum information recommended by DataCite: authors, title, publisher (repository name), identifier.

DataCite

Authors who need help understanding our data sharing policies, help finding a suitable data repository, or help organising and sharing research data can access our Author Support portal for additional guidance. [Back to top](#)

After acceptance

Upon acceptance, your article will be exported to Production to undergo typesetting. Once typesetting is complete, you will receive a link asking you to confirm your affiliation, choose the publishing model for your article as well as arrange rights and payment of any associated publication cost.

Once you have completed this, your article will be processed and you will receive the proofs.

Offprints

Offprints can be ordered by the corresponding author.

Color illustrations

Publication of color illustrations is free of charge.

Proof reading

The purpose of the proof is to check for typesetting or conversion errors and the completeness and accuracy of the text, tables and figures. Substantial changes in content, e.g., new results, corrected values, title and authorship, are not allowed without the approval of the Editor.

After online publication, further changes can only be made in the form of an Erratum, which will be hyperlinked to the article.

Online First

The article will be published online after receipt of the corrected proofs. This is the official first publication citable with the DOI. After release of the printed version, the paper can also be cited by issue and page numbers.

Back to top

Open Choice

In addition to the normal publication process (whereby an article is submitted to the journal and access to that article is granted to customers who have purchased a subscription), Springer provides an alternative publishing option: Springer Open Choice. A Springer Open Choice article receives all the benefits of a regular subscription-based article, but in addition is made available publicly through Springer's online platform SpringerLink.

Open Choice

Copyright and license term – CC BY-NC

Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, the author(s) agree to publish the article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

Find more about the license agreement

Back to top

Artwork and Illustrations Guidelines

Electronic Figure Submission

Supply all figures electronically.

Indicate what graphics program was used to create the artwork.

For vector graphics, the preferred format is EPS; for halftones, please use TIFF format.

Msoffice files are also acceptable.

Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Name your figure files with "Fig" and the figure number, e.g., Fig1.eps.

Line Art

Definition: Black and white graphic with no shading.

Do not use faint lines and/or lettering and check that all lines and lettering within the figures are legible at final size.

All lines should be at least 0.1 mm (0.3 pt) wide.

Scanned line drawings and line drawings in bitmap format should have a minimum resolution of 1200 dpi.

Vector graphics containing fonts must have the fonts embedded in the files.

Halftone Art

Definition: Photographs, drawings, or paintings with fine shading, etc.

If any magnification is used in the photographs, indicate this by using scale bars within the figures themselves.

Halftones should have a minimum resolution of 300 dpi.

Combination Art

Definition: a combination of halftone and line art, e.g., halftones containing line drawing, extensive lettering, color diagrams, etc.

Combination artwork should have a minimum resolution of 600 dpi.

Color Art

Color illustrations should be submitted as RGB (8 bits per channel).

Figure Lettering

To add lettering, it is best to use Helvetica or Arial (sans serif fonts).

Keep lettering consistently sized throughout your final-sized artwork, usually about 2–3 mm (8–12 pt).

Variance of type size within an illustration should be minimal, e.g., do not use 8-pt type on an axis and 20-pt type for the axis label.

Avoid effects such as shading, outline letters, etc.

Do not include titles or captions within your illustrations.

Figure Numbering

All figures are to be numbered using Arabic numerals.

Figures should always be cited in text in consecutive numerical order.

Figure parts should be denoted by lowercase letters (a, b, c, etc.).

If an appendix appears in your article and it contains one or more figures, continue the consecutive numbering of the main text. Do not number the appendix figures, "A1, A2, A3, etc."

Figures in online appendices [Supplementary Information (SI)] should, however, be numbered separately.

Figure Captions

Each figure should have a concise caption describing accurately what the figure depicts. Include the captions in the text file of the manuscript, not in the figure file.

Figure captions begin with the term **Fig.** in bold type, followed by the figure number, also in bold type.

No punctuation is to be included after the number, nor is any punctuation to be placed at the end of the caption.

Identify all elements found in the figure in the figure caption; and use boxes, circles, etc., as coordinate points in graphs.

Identify previously published material by giving the original source in the form of a reference citation at the end of the figure caption.

Figure Placement and Size

Figures should be submitted separately from the text, if possible.

Permissions

If you include figures that have already been published elsewhere, you must obtain permission from the copyright owner(s). Please be aware that some publishers do not grant electronic rights for free and that Springer will not be able to refund any costs that may have occurred to receive these permissions. In such cases, material from other sources should be used.

Accessibility

In order to give people of all abilities and disabilities access to the content of your figures, please make sure that

All figures have descriptive captions (blind users could then use a text-to-speech software or a text-to-Braille hardware)

Patterns are used instead of or in addition to colors for conveying information (colorblind users would then be able to distinguish the visual elements)

Any figure lettering has a contrast ratio of at least 4.5:1

Copyright transfer

Authors will be asked to transfer copyright of the article to the Publisher (or grant the Publisher exclusive publication and dissemination rights). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

Open Choice articles do not require transfer of copyright as the copyright remains with the author. In opting for open access, the author(s) agree to publish the article under the Creative Commons Attribution Noncommercial License.

English Language Editing

For editors and reviewers to accurately assess the work presented in your manuscript you need to ensure the English language is of sufficient quality to be understood. If you need help with writing in English you should consider:

Asking a colleague who is a native English speaker to review your manuscript for clarity.

Visiting the English language tutorial which covers the common mistakes when writing in English.

Using a professional language editing service where editors will improve the English to ensure that your meaning is clear and identify problems that require your review. Two such services are provided by our affiliates Nature Research Editing Service and American Journal Experts. Springer authors are entitled to a 10% discount on their first submission to either of these services, simply follow the links below.

English language tutorial

Anexo 4. Atividades desenvolvidas durante o período de realização do doutorado

Apresentação de trabalhos em eventos

Lima, Francisco V.; J. P. Almeida ; J. O. Auler ; L. A. Hajjar ; R. Kalil-Filho ; G. Landoni . Neuromuscular blocking agents as adjuvant therapy in patients with severe ARDS: asystematic review and meta-analysis. **In:** 31st Annual Congress ESICM Lives 2018, 2018, Paris. ESICM LIVES 2018. London: Springer open, 2018. v. 6. p. 40-690.

Lima, Francisco; Almeida, Sylvia; Goes, Marlon; Alcalde, Ana L. O uso de simulação realística interfere na taxa de aprovação para certificação de profissionais de saúde em ACLS pela American Heart Association. **QUALIHOSP 2019 - Congresso Internacional de Qualidade em Serviços e Sistemas de Saúde.**

Lima, FVSO.; Hajjar, L.A.; Almeida, J.P.; Almeida, S.; Fantato, R.; Cipriano, G. Noninvasive Ventilation failure was associates with ICU and hospital mortality in patients with solid tumors in acute respiratory failure. **In:** II Oncology Simposium, 2019, São Paulo, SP – Brasil.

Artigos publicados:

LIMA, F.V., HAJJAR, L.A., ALMEIDA, J.P. ET AL. Failure of Noninvasive Ventilation in Acute Respiratory Failure is Associated with Higher Mortality in Patients with Solid Tumors: A Retrospective Cohort Study. **Support Care Cancer (2021).**

CIPRIANO, GRAZIELLA F.B.; CIPRIANO JR., GERSON; SANTOS, FRANCISCO V; GÜNTZEL CHIAPPA, ADRIANA M; PIRES, LUIGI; CAHALIN, LAWRENCE PATRICK; CHIAPPA, GASPAR R. Current insights of inspiratory muscle training on the cardiovascular system: a systematic review with meta-analysis. **Integrated Blood Pressure Control, v. Volume 12, p. 1-11, 2019.**

WOLPAT, ANDIARA; LIMA, FRANCISCO V.; SILVA, FABIOLA M.; TOCHETTO, MICHELI; FREITAS, ANDRESSA; GRANDI, TATIANE; RODRIGUES, LEONARDO; PAIVA, VERÔNICA; CIPRIANO, GERSON; CHIAPPA, ADRIANA M.; ZAGO, JULIO; CHIAPPA, GASPAR R. Association between inspiratory muscle weakness and slowed oxygen uptake kinetics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Applied Physiology Nutrition and Metabolism, v. 42, p. 1239-1246, 2017.**

SANTOS, FRANCISCO V.; CHIAPPA, GASPAR R.; RAMALHO, SERGIO HENRIQUE RODOLPHO; DE LIMA, ALEXANDRA CORREA GERVAZONI BALBUENA; DE SOUZA, FAUSTO STAUFFER JUNQUEIRA; CAHALIN, LAWRENCE P.; DURIGAN, JOÃO LUIZ QUAGLIOTTI; DE CASTRO, ISAC; CIPRIANO, GERSON. Resistance exercise enhances oxygen uptake without worsening cardiac function in patients with systolic heart failure: a systematic review and meta-analysis. **Heart failure reviews**, v. 23, p. 73-89, 2017.

Capítulos de livros publicados

LIMA, F.V.S.O.; UCHOA, C. H. Extrapulmonary Alterations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: **Antonio M. Esquinas. (Org.). Respiratory Ventilatory Strategies in Acute and Chronic Respiratory Failure in Idiopathic Pulmonary Diseases: A Practical Approach.** 1ed. Nova York: Nova Science Publishers, 2020.

LIMA, F.V.S.O.; SOUBANI, A. O.; PRAVINKUMAR, E. NIV in Patients with Solid and Hematological Malignancies. In: **Antonio M. Esquinas; Giuseppe Fiorentino; Giuseppe Insalaco; Bushra Mina; Jun Duan; Cristina Mondardini; Fabio Caramelli. (Org.). Noninvasive Ventilation in Sleep Medicine and Pulmonary Critical Care.** 1st ed. Switzerland AG: Springer International Publishing, 2020, p. 427-432.

Demais atividades realizadas

Auxílio à Professores na confecção dos manuscritos e controle dos eventos anuais