

Fernanda Chohfi Atallah¹ , Pedro Caruso² , Antonio Paulo Nassar Junior² , Andre Peretti Torelly³ , Cristina Prata Amendola⁴ , Jorge Ibrain Figueira Salluh⁵ , Thiago Gomes Romano⁶ 

1. Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

2. AC Camargo Cancer Center - São Paulo (SP), Brasil.

3. Hospital Santa Rita - Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

4. Hospital de Câncer de Barretos - Barretos (SP), Brasil.

5. Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

6. Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino - São Paulo (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 9 de dezembro de 2022

Aceito em 26 de fevereiro de 2023

Autor correspondente:

Fernanda Chohfi Atallah
Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva
Escola Paulista de Medicina
Universidade Federal de São Paulo
Rua Napoleão de Barros, 715, 6º Andar
CEP: 04024-002 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: fernandachohffi@gmail.com

Editor responsável: Felipe Dal-Pizzol

DOI: 10.5935/2965-2774.20230405-pt

Cuidados de alto valor para pacientes onco-hematológicos graves: o que sabemos até agora?

RESUMO

O número de pacientes oncológicos com necessidade de internação em unidades de terapia intensiva está aumentando em todo o mundo. A maior compreensão fisiopatológica desse grupo de pacientes, bem como opções de tratamento cada vez melhores e mais direcionadas à doença subjacente, tem levado a um aumento significativo da sobrevida nas últimas três décadas. Dentro dos conceitos organizacionais é necessário saber o que agrega valor ao cuidado de pacientes onco-hematológicos graves. As práticas terapêuticas não benéficas aos pacientes e possivelmente causadoras de danos são chamadas práticas de baixo valor, enquanto as práticas de alto valor são definidas como cuidados de alta qualidade a um custo relativamente baixo. Neste artigo discutimos dez domínios com evidências de alto valor no cuidado de pacientes com câncer: (1) políticas de internação na unidade

de terapia intensiva; (2) organização da unidade de terapia intensiva; (3) investigação etiológica da hipoxemia; (4) manejo da insuficiência respiratória aguda; (5) manejo da neutropenia febril; (6) tratamento quimioterápico de urgência em pacientes graves; (7) experiência do paciente e da família; (8) cuidados paliativos; (9) cuidados com a equipe da unidade de terapia intensiva; e (10) impacto a longo prazo da doença grave na população oncológica. Espera-se que a divulgação dessas políticas traga mudanças aos padrões atuais do cuidado em saúde. Entendemos que é um processo longo, e iniciativas como o presente artigo são um dos primeiros passos para aumentar a conscientização e possibilitar discussão sobre cuidados de alto valor em vários cenários de saúde.

Descritores: Neoplasias; Cuidados de baixo valor; Custo da doença; Custos hospitalares; Estado terminal; Administração dos cuidados do paciente; Unidades de terapia intensiva

INTRODUÇÃO

A mortalidade por câncer diminuiu nas últimas três décadas.⁽¹⁾ Em paralelo, houve um aumento do número de pacientes oncológicos que necessitam de internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Os dados sugerem que 25% a 30% dos leitos de UTI são ocupados por pacientes com câncer, e as características da doença não estão associadas a desfechos desfavoráveis a curto prazo.⁽²⁾

A evolução do conhecimento de pacientes graves com câncer criou novos conceitos no manejo e nas políticas de internação em UTI.^(3,4) Dentro dos conceitos organizacionais, é necessário o conhecimento do que agrega valor no cuidado de pacientes onco-hematológicos graves; assim surgiu o termo “cuidados de alto valor”.

Práticas de cuidados de alto valor são definidas como cuidados de alta qualidade a custos relativamente baixos.⁽⁵⁾ Para identificar quais são essas práticas, os pesquisadores examinam “desvios positivos” (práticas com bons resultados associados a desfechos de melhor qualidade;⁽⁶⁾ práticas já existentes; e práticas que os prestadores de assistência médica com experiência podem generalizar).^(7,8) Essas práticas já foram aplicadas com sucesso na nutrição infantil e nos cuidados obstétricos.^(9,10)

Sabe-se, porém, que a simples publicação de medidas com evidência científica de redução de cuidados de baixo valor por si só não é efetiva. A mudança virá de uma discussão mais ampla sobre cultura, do benefício da economia no corte de cuidados de baixo valor e do envolvimento de setores da sociedade, não limitando o conhecimento destes tópicos à comunidade médica.⁽¹¹⁾ Cliff et al. demonstraram que a divulgação de tais itens tem o potencial de mudar padrões do cuidado em saúde.⁽¹²⁾

A redução dos cuidados de baixo valor pode diminuir custos. Assim, é de suma importância o debate sobre os melhores modelos de pagamento. É lógico pensar que os modelos de pagamento por serviço prestado, em que a remuneração depende do procedimento executado, estimulam práticas de cuidados de baixo valor quando comparados a outros modelos, como o de pagamento por desempenho.^(13,14) A declaração acima segue um racional, embora um estudo transversal realizado por Park et al. tenha constatado que 13 serviços de baixo valor estavam presentes de forma semelhante em dois modelos diferentes de pagamento (modelo de pagamento por serviço e modelo de pagamento por desempenho). Por exemplo, práticas de baixo valor como a triagem oncológica desnecessária e antibióticos para infecção respiratória superior eram presentes em ambos os modelos.⁽¹³⁾ O modelo de pagamento é um dos temas que deve ser abordado para redução dos custos de cuidados de baixo valor, assim como discussão sobre custos dos serviços de saúde, educação, desenvolvimento de protocolos e melhores planos de carreira para trabalhadores da área de saúde.⁽¹⁴⁾

Sabemos que é um processo longo e, neste artigo, por meio da colaboração de sete especialistas em cuidados oncológicos intensivos, listamos dez domínios com evidência de alto valor no cuidado de pacientes com câncer (Figura 1).

1. Políticas de internação na unidade de terapia intensiva

A admissão de pacientes com câncer em UTI é normalmente tardia,^(15,16) apesar de estar bem estabelecido que a admissão tardia e o uso de oxigenoterapia estão associados à maior mortalidade,⁽¹⁷⁾ enquanto a rápida transferência para a UTI está associada a desfechos mais favoráveis.⁽¹⁸⁾ Desse modo, a admissão precoce à UTI é uma medida de cuidado de alto valor. Lengliné et al. demonstraram que a admissão direta à UTI de pacientes com leucemia mieloide aguda e alto risco de lise tumoral, mesmo na ausência de disfunção orgânica, está associada a desfechos mais favoráveis.⁽¹⁹⁾ A aplicação de critérios objetivos, como o *modified early warning score* (MEWS),

pode ser uma estratégia para adequar a internação na UTI ao momento certo.⁽²⁰⁾

É de suma importância compreender que as características relacionadas ao câncer não predizem resultados a curto prazo. Na verdade, a gravidade da disfunção orgânica na admissão à UTI e o estado de *performance* são variáveis prognósticas mais sensíveis.^(15,21,22)

Em casos de incertezas relacionadas ao benefício do “plano terapêutico completo” na UTI, um ensaio por tempo limitado (TLT - *time-limited trial*) é uma prática de tratamento de alto valor.^(23,24) Lecuyer et al., em um estudo pioneiro sobre TLT, demonstraram que o comportamento da disfunção orgânica até o quinto dia de internação na UTI previu com precisão a mortalidade na unidade em pacientes com câncer não acamados. Em pacientes que necessitaram de ventilação mecânica, vasopressores ou terapia de reposição renal, 3 dias de tratamento foram suficientes para prever a mortalidade na UTI.⁽²⁵⁾

A questão da duração do TLT pode apresentar certas peculiaridades. Shrimel et al. mostraram que um TLT de até 4 dias para pacientes com tumores sólidos e disfunções orgânicas mais graves poderia discriminar a sobrevida em 30 dias. Entretanto, Shrimel et al. concluíram que para pacientes com tumores malignos hematológicos ou com menor número de disfunções orgânicas, recomenda-se um TLT mais longo, de até 2 semanas.⁽²⁶⁾

Independentemente das nuances da evolução de cada paciente, é importante que tenhamos um objetivo claro para admitir pacientes com câncer na UTI. Sabemos que algumas condições, como manejo de sintomas, exigem recursos que a enfermaria, muitas vezes, não pode proporcionar; desse modo, alguns pacientes podem ser admitidos para o controle de sintomas.⁽²⁷⁾

Em conclusão, a internação na UTI de alto valor inclui os seguintes pontos: admissão assim que se identifica a disfunção orgânica; quebra do paradigma de que apenas as características do câncer são fatores prognósticos; e uso de TLT em casos de incerteza sobre a evolução a curto prazo.

2. Organização da unidade de terapia intensiva

As práticas da unidade de terapia intensiva e a organização da equipe afetam o resultado dos pacientes com câncer. Hawari et al. demonstraram que a implementação de um modelo de equipe de UTI de alto desempenho estava associada à redução da mortalidade de 15% a 60% em pacientes graves com câncer.⁽²⁸⁾ Além disso, Soares et al. demonstraram que a presença de farmacêuticos clínicos em UTI estava associada ao aumento da chance de sobrevida em pacientes com câncer em estado grave.⁽²⁹⁾

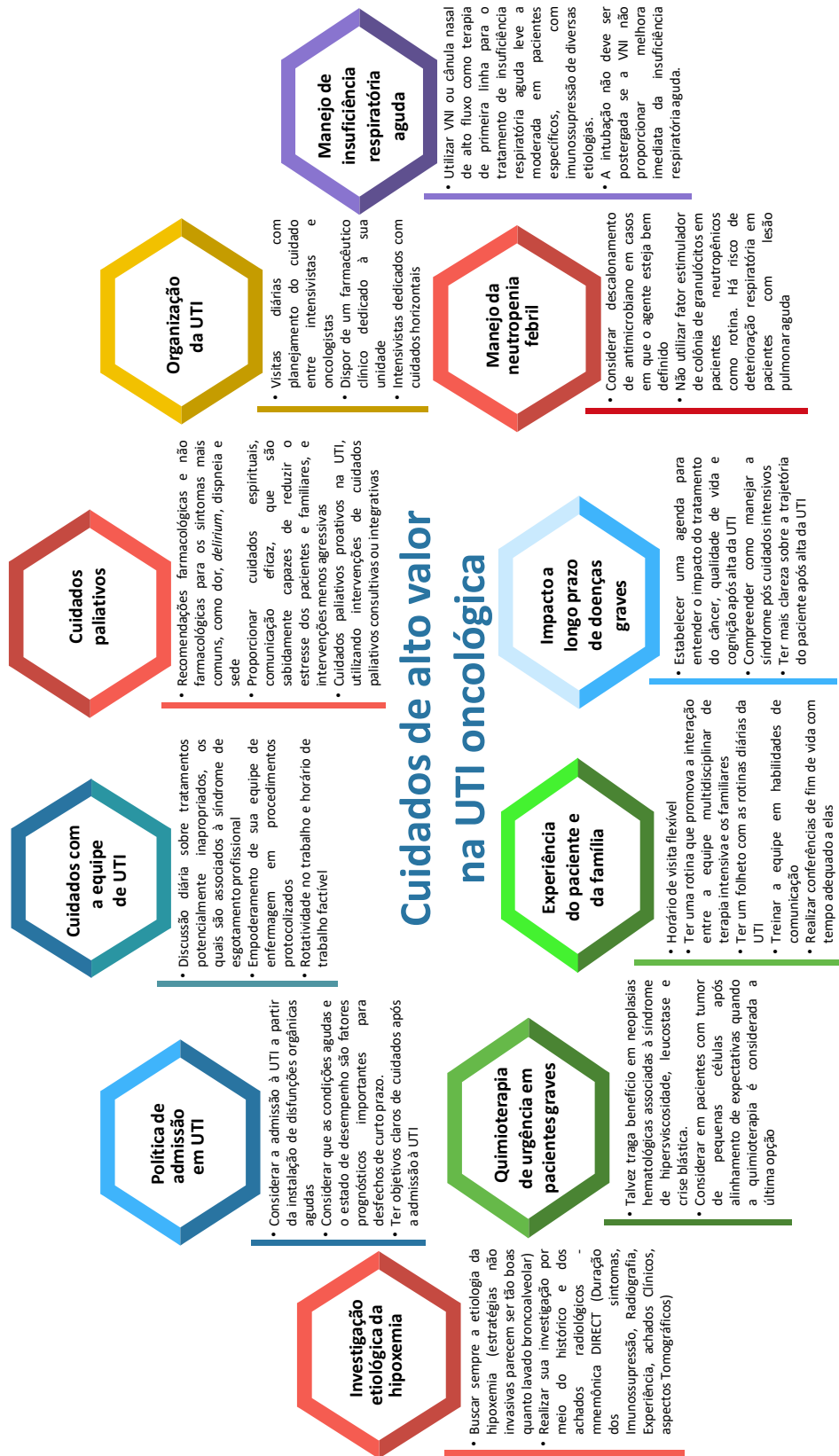


Figura 1 - Cuidados de alto valor na unidade de terapia intensiva oncológica.
 UTI - unidade de terapia intensiva; VNI - ventilação não invasiva.

A comunicação eficaz e o planejamento terapêutico são essenciais em uma UTI oncológica, porque podem existir pontos de cuidados que são desconhecidos pela equipe da UTI, como suporte de quimioterapia, particularidades do tratamento oncológico e alinhamento das expectativas do paciente e da família. Não obstante, oncologistas e intensivistas têm formações diferentes, o que pode gerar conflitos sobre o manejo adequado desses pacientes. Foi realizado um inquérito no Brasil entre oncologistas e intensivistas de dois centros oncológicos acadêmicos sobre o manejo de pacientes hipotéticos com 2 diferentes tipos de câncer (câncer pancreático metastático e câncer de mama metastático) que evoluíam para choque séptico e falência de múltiplos órgãos.⁽³⁰⁾ Os resultados mostraram que, embora a maioria dos oncologistas e intensivistas estivessem de acordo sobre os objetivos do tratamento, havia diferenças significativas na forma como eles abordaram o manejo desses dois casos. Os intensivistas eram mais favoráveis à retirada das medidas de suporte de vida para pacientes com câncer de mama do que os oncologistas (54% *versus* 21%; $p < 0,001$). Os resultados desse estudo sugeriram que os oncologistas tendem a se concentrar nas características do câncer, enquanto os intensivistas se concentram na falência de múltiplos órgãos. Reuniões regulares entre oncologistas e intensivistas podem reduzir possíveis conflitos em relação ao tratamento intensivo de pacientes oncológicos.⁽³⁰⁾ Portanto, essa integração é muito importante e é a razão pela qual as rondas diárias estão associadas à redução da mortalidade hospitalar e ao uso mais eficiente de recursos em pacientes com câncer em estado grave.⁽³¹⁾

Em uma análise retrospectiva com 129.680 internações em 93 UTIs, Zampieri et al. caracterizaram as UTIs em três “fenótipos”, de acordo com três características organizacionais: grau de autonomia da enfermagem (mensurado por grau de autonomia em domínios como titulação de medicamentos, sedação e nutrição, mobilização ativa, desmame da ventilação mecânica e medicação para controle de sintomas), presença de um farmacêutico clínico dedicado e presença constante de intensivistas qualificados.⁽³²⁾ O estudo apontou que pacientes tratados em UTIs combinando presença de intensivistas especializados, um farmacêutico dedicado e enfermeiros com maior autonomia tiveram os desfechos mais positivos.⁽³²⁾

Notadamente, o número de protocolos disponíveis para a prevenção de infecções relacionadas a cuidados também foi significativamente diferente nas UTIs com melhor desempenho, com média mais alta nessas UTIs.⁽³²⁾

Em conclusão, modelos de equipe de UTI de alto desempenho, com a presença permanente de intensivistas qualificados, farmacêutico clínico dedicado, rondas diárias na UTI com a presença de um oncologista e mais

autonomia de enfermagem em domínios predeterminados por protocolos, integram o que atualmente interpretamos como desvios positivos de cuidados de alto valor.

3. Investigação etiológica da hipoxemia

A principal causa de admissão de pacientes com câncer à UTI é a insuficiência respiratória hipoxêmica.⁽³³⁾ Os pacientes com câncer com insuficiência respiratória hipoxêmica requerem tratamento empírico imediato, mas é de suma importância também definir a causa da insuficiência respiratória, já que os pacientes sem diagnóstico etiológico apresentam mortalidade mais alta.⁽³⁴⁾

A investigação etiológica da insuficiência respiratória hipoxêmica depende do arsenal de testes complementares disponíveis e da experiência da equipe de atendimento. A mudança mais marcante na investigação foi a introdução de técnicas de biologia molecular e biomarcadores que permitem o diagnóstico etiológico em aproximadamente 80% dos pacientes com ou sem câncer.^(4,35) Estudos com uma abordagem sistemática e um arsenal diagnóstico robusto têm demonstrado que aproximadamente dois terços das causas de hipoxemia são infecciosas, enquanto o outro terço está dividido entre causas não infecciosas ou indeterminadas (Tabela 1).⁽³⁶⁾

A abordagem sistemática começa com a investigação clínica e o mnemônico DIRECT descrito no estudo de Schnell et al.⁽³⁷⁾ Testes de imagem são imprescindíveis, por limitarem as hipóteses diagnósticas, mas também insuficientes, porque geralmente não definem o diagnóstico etiológico. Para coletar amostras de secreções das vias aéreas inferiores, pode-se utilizar uma abordagem invasiva, via broncoscopia, ou uma abordagem não invasiva. Embora a abordagem invasiva pareça mais produtiva, há pelo menos um estudo randomizado mostrando que a estratégia não invasiva é igualmente eficaz quando comparada ao uso da broncoscopia com o lavado broncoalveolar.⁽⁴⁾

Finalmente, quando o tratamento empírico não propicia um resultado positivo, e uma abordagem não invasiva ou minimamente invasiva não permite o diagnóstico etiológico, deve-se considerar uma abordagem invasiva, que consiste em biópsia transbrônquica ou pulmonar aberta. Devido ao alto risco de pneumotórax ou sangramento, a biópsia transbrônquica é geralmente contraindicada em pacientes com trombocitopenia ou em ventilação por pressão positiva.^(38,39) Em pacientes sem trombocitopenia e ventilação por pressão positiva, a segurança da biópsia transbrônquica é maior e a acurácia diagnóstica é alta para doenças com envolvimento peribrônquico. Como o ganho diagnóstico para doenças infecciosas é maior para o lavado broncoalveolar do que para a biópsia pulmonar, não

Tabela 1 - Diagnósticos etiológicos mais relatados em estudos de pacientes com câncer e com insuficiência respiratória hipoxêmica

Estudo	Diagnóstico infeccioso	Diagnóstico não infeccioso	Sem diagnóstico
Azoulay et al. ⁽⁴⁾ *	Total 69,1%	Total 15,9%*	20,3%
	Bactérias 41,6%	Infiltração tumoral 8,8%	
	Vírus 6,2%	Edema cardiogênico 6,2%	
	Levedura 12,4%	Pneumonia em organização 0,9%	
	Pneumocistose 8,0%		
	Toxoplasmose 0,9%		
Wohlfarth et al. ⁽³⁵⁾	Total 71%		29%
	Bactérias 11,5%		
	Vírus 16,7%		
	Levedura 17,9%		
	Polimicrobiana 12,8%		
	Outros 12,1 %		
Yoo et al. ⁽³⁶⁾	Total 64%	Total 23%	13%
	Bactérias 29%	Infiltração tumoral 6%	
	Vírus 18%	Pneumonite relacionada a drogas 6%	
	Levedura 9%	Edema cardiogênico 5%	
	Pneumocistose 7%	Hemorragia alveolar 4%	
	Tuberculose 1%	Outros 2%	

* Segundo o estudo de Azoulay et al.⁽⁴⁾, 8% dos pacientes tiveram mais de dois diagnósticos; † o estudo de Wohlfarth et al.⁽³⁵⁾ avaliou exclusivamente pacientes após o transplante alogênico de medula óssea. O repertório de testes inclui apenas testes microbiológicos.

parece fazer sentido substituir o lavado broncoalveolar pela biópsia transbrônquica, embora possam ser considerados complementares.⁽³⁹⁾ Em um estudo com pacientes imunocomprometidos não HIV, o ganho diagnóstico combinado do lavado broncoalveolar com a biópsia transbrônquica foi maior do que o do lavado broncoalveolar sozinho.⁽⁴⁰⁾

A biópsia pulmonar aberta é exceção para o diagnóstico etiológico. O tempo ideal para indicar uma biópsia aberta é incerto, mas as biópsias realizadas imediatamente após o início da hipoxemia não são superiores aos métodos não invasivos ou minimamente invasivos, enquanto as biópsias realizadas após 10 dias do reconhecimento do infiltrado pulmonar não diminuem a mortalidade hospitalar.⁽⁴¹⁾ A mortalidade relacionada à biópsia pulmonar aberta não é superior a da maioria das cirurgias eletivas, correspondendo a aproximadamente 2% dos casos e quase exclusivamente decorrente de sangramento e hemotórax. A incidência e a ocorrência de sangramento grave estão associadas a distúrbios de coagulação, especialmente trombocitopenia.⁽⁴²⁾ Comparada ao lavado broncoalveolar, a biópsia pulmonar aberta tem um ganho maior em diagnósticos não infecciosos, mas um ganho menor em diagnósticos infecciosos, com maior probabilidade de complicações.⁽⁴⁰⁾

4. Manejo da insuficiência respiratória aguda

A insuficiência respiratória aguda (IRA) é a principal causa de admissão não planejada à UTI entre pacientes com câncer.^(43,44) A etiologia mais comum da IRA nesses pacientes é a infecção pulmonar, que representa aproximadamente 65% dos pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).⁽⁴⁵⁾ O risco de IRA é maior em pacientes com neoplasias hematológicas malignas do que em portadores de tumores sólidos, especialmente em pacientes com neutropenia e naqueles submetidos a transplante de medula óssea.^(46,47) Pacientes com câncer e com neutropenia febril podem desenvolver uma forma distinta de SDRA que ocorre durante a fase de recuperação dos neutrófilos, associada à administração de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF).^(48,49) O câncer de pulmão é o tumor mais comumente associado a complicações respiratórias entre pacientes com tumores sólidos.⁽⁵⁰⁾ Outras causas frequentes de IRA são toxicidade pulmonar relacionada a drogas, radiação e situações clínicas geralmente apresentadas em pacientes com câncer, como doença pulmonar obstrutiva crônica, edema pulmonar cardiogênico, hemorragia alveolar difusa e lesão pulmonar aguda associada à transfusão (TRALI). Em pacientes acometidos por leucemia aguda, a

IRA pode ser causada por infiltração pulmonar leucêmica, leucostase e pneumopatia secundária à lise tumoral.⁽⁵¹⁾

A mortalidade hospitalar de pacientes oncológicos com IRA é de aproximadamente 50%, dependendo da etiologia, da gravidade, da necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) e de disfunções orgânicas associadas.⁽⁵²⁾ Um estudo multicêntrico, prospectivo e observacional avaliou 1.611 pacientes imunossuprimidos (52% onco-hematológicos e 35% com tumores sólidos) com IRA internados em 68 UTIs entre 2015 e 2016. Dos 1.611 pacientes analisados, 596 pacientes (37%) foram intubados na admissão à UTI ou no setor de emergência, e destes 52% evoluíram a óbito. Novecentos e quinze (56,8%) pacientes receberam inicialmente suporte não invasivo, como terapia de oxigênio padrão, cateter nasal de alto fluxo (CNAF), ventilação não invasiva (VNI) ou combinação CNAF mais VNI. Aproximadamente 40% desses pacientes necessitaram de intubação traqueal durante a hospitalização. Aproximadamente 85% dos pacientes com falha nas estratégias não invasivas e que necessitaram de VMI evoluíram a óbito.⁽⁵²⁾

A melhor estratégia inicial para o manejo ventilatório de pacientes oncológicos com IRA ainda gera dúvidas e incertezas. Estudos anteriores sugeriram que a VNI precoce poderia melhorar a sobrevivência e reduzir a incidência de intubação e VMI.⁽⁵³⁻⁵⁶⁾ Em 2001, Hilbert et al. compararam o uso de VNI com oxigenoterapia padrão em um ensaio controlado randomizado que incluiu 54 pacientes imunossuprimidos (58% onco-hematológicos) com febre, infiltrado pulmonar e IRA hipoxêmica. Os pacientes do grupo VNI apresentaram menor taxa de intubação (46% *versus* 77%) e mortalidade hospitalar comparativamente ao grupo com oxigenoterapia padrão (50% *versus* 81%).⁽⁵⁴⁾ Estudos recentes não confirmaram relatos anteriores de benefícios iniciais da VNI em comparação à oxigenoterapia.^(57,58) Um estudo multicêntrico, randomizado e prospectivo realizado em 28 hospitais da França e Bélgica avaliou a melhor estratégia ventilatória (VNI *versus* máscara de oxigênio) em 374 pacientes imunossuprimidos com IRA hipoxêmica. Nem a mortalidade aos 28 dias nem a taxa de intubação diferiram entre os grupos.⁽⁵⁸⁾

A falha da VNI é mais comum em pacientes com câncer do que na população em geral e está associada a mais complicações relacionadas à intubação e a desfechos menos favoráveis.⁽⁵⁹⁻⁶⁴⁾ Alguns fatores identificados associados à falha da VNI em estudos anteriores são alta frequência respiratória, intervalo de tempo entre a admissão à UTI e o início da VNI, necessidade de vasopressor ou de terapia renal substitutiva e relação entre pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 200.^(59,62,65) Embora não existam dados específicos disponíveis sobre pacientes

com câncer, a VNI pode ser considerada em pacientes com edema pulmonar cardiogênico ou exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica com acidose respiratória.⁽⁶⁶⁾ Entretanto, a intubação não deve ser postergada caso a VNI não proporcione melhora imediata da IRA.⁽⁶⁶⁾

O CNAF parece ser uma terapia promissora em pacientes com câncer. Em uma coorte retrospectiva de 178 pacientes com IRA, 76 (43%) receberam VNI e CNAF, 74 (42%) VNI e oxigenoterapia padrão, 20 (11%) apenas CNAF e 8 (4%) apenas oxigenoterapia padrão. A combinação de VNI e CNAF foi associada a menores taxas de mortalidade (37% *versus* 52%; $p = 0,04$) e maior sobrevivência em 28 dias.⁽⁶⁷⁾ Recentemente, foram publicados dois estudos randomizados que avaliaram o CNAF em pacientes imunossuprimidos.^(68,69) O HIGH foi um estudo multicêntrico prospectivo que randomizou 778 pacientes imunossuprimidos em dois grupos: CNAF e oxigenoterapia. O desfecho primário foi mortalidade aos 28 dias. A mortalidade entre os grupos foi semelhante (35,6% *versus* 36,1%), assim como a porcentagem de pacientes que necessitaram de VMI (38,1% *versus* 43,8%).⁽⁶⁸⁾ O estudo FLORALI-IM, publicado em 2022, avaliou o uso de CNAF *versus* VNI intercalada com CNAF em 299 pacientes imunossuprimidos com IRA. Não houve diferença na mortalidade em 28 dias, nas taxas de intubação e necessidade de VMI.⁽⁶⁹⁾

Não há estudos que demonstrem a superioridade terapêutica do CNAF em relação à VNI ou à oxigenoterapia padrão em pacientes oncológicos com IRA. Contudo, a mortalidade hospitalar de pacientes com câncer vem diminuindo ao longo dos anos, provavelmente devido a melhores estratégias de tratamento da IRA, incluindo investigação etiológica, admissão precoce à UTI e ventilação protetora.

5. Manejo da neutropenia febril

Em pacientes com neutropenia febril, a primeira dose de antibiótico deve ser administrada na primeira hora após a coleta de hemoculturas.⁽⁷⁰⁾ Febre em pacientes com neutropenia sempre deve ser considerada emergência médica.

A terapia antimicrobiana empírica deve contemplar amplamente os patógenos mais prováveis, sendo orientada pela infecção suspeita ou pelas características epidemiológicas. As bactérias *Gram*-negativas são a principal causa de infecções em sítios diferentes da corrente sanguínea; portanto, os patógenos *Gram*-negativos são o primeiro alvo da cobertura antimicrobiana.⁽⁷¹⁾

O tratamento de bactérias *Gram*-positivas, que são os patógenos mais comumente identificados em pacientes neutropênicos febris, pode ser realizado com vancomicina (ou teicoplanina), em casos de suspeita de infecção de cateter

intravascular, hemocultura com bactérias *Gram*-positivas em identificação, instabilidade hemodinâmica, infecções de partes moles ou de pele, ou grau de mucosite > 1.⁽⁷²⁾

Em pacientes sem confirmação da presença de bactérias *Gram*-positivas, a antibioticoterapia empírica deve ser descontinuada entre 48 e 72 horas. Em pacientes colonizados ou suspeitos de infecção com enterococo resistente à vancomicina, o tratamento empírico deve ser orientado pelos seguintes critérios: tumores hematológicos ou sólidos colonizados por enterococo resistente à vancomicina associados à estabilidade clínica; persistência de febre e neutropenia com o uso de carbapenêmicos e vancomicina por mais de 72 horas; ou instabilidade clínica.^(73,74)

Normalmente fungos não são a causa inicial de febre em pacientes com neutropenia e a cobertura empírica inicial é indicada apenas nos seguintes casos: pacientes com doença fúngica invasiva (achados histológicos ou microbiológicos); a partir do 4º dia de febre persistente, se o padrão radiológico for compatível com a doença fúngica; ou se a neutropenia febril persistir por mais de 7 dias.⁽⁷³⁾ As recomendações das diretrizes da *International Disease Society of America* (IDSA) sugerem o uso de caspofungina (70mg no primeiro dia seguido de 50mg ao dia nos demais) e anfotericina B lipossomal como segunda opção (3 a 5mg/kg/dia). A terceira opção em pacientes estáveis sem uso prévio de imidazólicos é fluconazol (800mg de ataque, seguido de 400mg ao dia).⁽⁷⁵⁾ Se a aspergilose for uma hipótese clínica forte ou se o paciente estiver usando equinocandinas para profilaxia, a anfotericina B lipossomal deve ser a primeira opção.⁽⁷⁵⁾ A micafungina e a anidulafungina não foram adequadamente testadas em pacientes com neutropenia febril; entretanto, elas podem ser usadas como alternativa na ausência de caspofungina, já que o espectro e a atividade antifúngica dos dois agentes são semelhantes.⁽⁷⁶⁾

A decisão sobre a manutenção antimicrobiana deve ser revista dentro de 72 a 96 horas (Tabela 2).

O fator estimulador de colônias de granulócitos pode ser usado em pacientes sem resposta ao tratamento antimicrobiano na presença de sepse ou choque séptico. Em situação diversa, o uso deve ser individualizado.⁽⁷⁷⁾

Quanto à prevenção, a medida mais eficaz é a higiene das mãos, especialmente durante o manejo de pacientes com neutropenia.⁽⁷⁸⁾ Não há benefício de medidas de proteção específicas para pacientes com neutropenia, como máscaras, luvas ou aventais, mas todos os pacientes devem ser submetidos às precauções padrão, como higiene das mãos (lavar as mãos com água e sabão por 2 minutos); uso apropriado de Equipamento de Proteção Individual; higiene respiratória; manejo cuidadoso de materiais, equipamentos, roupas e utensílios alimentícios; higiene ambiental; prevenção de acidentes com material cortante e biológico; prática segura na preparação e administração de medicamentos; ausência de plantas e flores em salas ou unidades de pacientes com neutropenia; e contra-indicação de manipulação retal em pacientes com neutropenia (esfregaço anal, termômetros, enemas etc.).⁽⁷⁹⁾ O uso de dietas específicas para pacientes com neutropenia não foi recomendado por três metanálises como medida preventiva de infecções; entretanto, foi sugerida dieta bem cozida, sem alimentos crus, para todos os pacientes com neutropenia.⁽⁸⁰⁾

6. Tratamento quimioterápico de urgência em pacientes graves

Em pacientes internados na UTI, o uso da quimioterapia é uma exceção. Poucos tumores respondem rapidamente à quimioterapia a ponto de reverter as disfunções orgânicas causadas pelo próprio câncer. Os estudos que avaliaram o uso de quimioterapia na UTI foram pequenos, observacionais,

Tabela 2 - Duração do tratamento com antibióticos

Situação	Duração do tratamento
Afebril, sem foco definido, com resposta ao esquema antimicrobiano inicial	48 horas afebril se neutrófilos acima de 500 células/mm ³
Afebril, sem um foco definido, com resposta a tratamento modificado	7 dias afebril se neutrófilos inferior a 500 células/mm ³
Afebril e com um foco definido	Tempo sugerido para o local em questão
Infecção de pele e tecidos moles	Duração do tratamento: 7 - 14 dias
Infecção da corrente sanguínea	<i>Gram</i> -negativo: 10 - 14 dias <i>Staphylococcus</i> coagulase negativa: 7 dias <i>Staphylococcus aureus</i> : 14 dias + ecocardiografia transesofágica <i>Candida</i> sp 14 dias após cultura de sangue negativa + ecocardiografia transesofágica
Infecção relacionada ao cateter	Remover o cateter se a infecção for por <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida</i> Sp ou infecção de túnel
Pneumonia bacteriana	Duração do tratamento: 7 dias
Diarreia causada por <i>Clostridioides difficile</i>	Duração do tratamento: 10 - 14 dias

retrospectivos e unicêntricos. Em geral, a quimioterapia na UTI é aceitável em pacientes com neoplasias hematológicas malignas com complicações que levam a disfunções orgânicas, como síndrome de hiperviscosidade, leucostase e crise blástica.⁽⁸¹⁾ Em pacientes com tumores sólidos, a quimioterapia na UTI é normalmente indicada em complicações, como insuficiência hepática aguda secundária a metástases hepáticas, obstruções tumorais malignas causadas por tumores do trato gastrointestinal e insuficiência respiratória aguda secundária à obstrução brônquica em tumores pulmonares. No entanto, com exceção de pacientes com carcinomas pulmonares de pequenas células e alguns tumores de células germinativas associados a complicações, o uso de quimioterapia de emergência na UTI para tumores sólidos está associado a maior mortalidade.⁽⁸²⁻⁸⁵⁾

7. Experiência do paciente e da família

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera que a experiência do paciente envolve as perspectivas dos próprios pacientes, dos familiares e da comunidade, considerando-os como participantes e beneficiários.

Familiares de pacientes que vivenciam uma doença grave têm mais sintomas associados à ansiedade, à depressão e ao estresse pós-traumático do que os próprios pacientes,⁽⁸⁶⁾ e medidas simples, como o tempo dedicado à comunicação, com conferências proativas de fim de vida e uma versão impressa das diretrizes da unidade, podem ajudar a reduzir os sintomas.⁽⁸⁷⁾ As reuniões entre intensivistas, médicos assistentes e familiares são outra forma de cuidar desses sintomas, com custos mínimos, mas impacto significativo. As reuniões familiares são fundamentais para facilitar a comunicação aberta, a adesão ao plano assistencial e a minimização da angústia entre os familiares e os profissionais da saúde.^(88,89)

Embora o tempo de interação seja fator importante, a participação no processo de decisão clínica, a interação com a equipe da UTI e a ampliação do horário de visita permanecem controversos na literatura. Os investigadores do grupo *The ICU visits randomized clinical trial* mostraram que uma política de horário de visitas ampliado em comparação a um horário mais restrito (4,8 horas *versus* 1,4 horas) não reduziu *delirium*; entretanto, houve redução da ansiedade e depressão entre os familiares.⁽⁹⁰⁾ Independentemente do resultado, é necessário o treinamento da equipe multidisciplinar para cuidar dessas famílias.

8. Cuidados paliativos

Segundo a OMS, em conceito definido em 1990 e atualizado em 2002, “os cuidados paliativos consistem em assistência prestada por equipe multidisciplinar, com objetivo de melhorar a qualidade de vida de pacientes e seus

familiares, diante de uma doença que ameaça a vida, mediante a prevenção e alívio do sofrimento, através da identificação precoce, avaliação impecável e tratamento da dor e outros sintomas físicos, sociais, psicológicos e espirituais”.

O papel dos cuidados paliativos em pacientes com câncer na UTI é extremamente importante. Esses pacientes costumam apresentar sofrimento físico, psicossocial e espiritual. Assim, a integração dos cuidados paliativos nesse cenário está associada a melhor qualidade de vida para pacientes e familiares, a maior ocorrência de diretivas antecipadas e a menor necessidade de intervenções não benéficas ao prolongamento da vida.

Os sintomas mais comumente apresentados por pacientes com câncer são dor, *delirium*, dispneia e sede, e o suporte de cuidados paliativos, particularmente no manejo da dor, provou ter efeito positivo.^(91,92) Um estudo retrospectivo analisou 1.383 internações em uma UTI oncológica, em que 88 pacientes foram avaliados pela equipe de cuidados paliativos, e foram identificadas várias oportunidades de melhoria dos cuidados. Além disso, a equipe de cuidados paliativos fez várias recomendações farmacológicas e não farmacológicas para minimizar sintomas e aumentar as diretivas de não ressuscitação e retirada de VMI e ventilação mecânica não invasiva.⁽⁹²⁾ A concessão de assistência espiritual e a comunicação eficaz também contribuem para reduzir o estresse de pacientes e familiares, levando a intervenções menos exaustivas e a indicações mais apropriadas de cuidados paliativos. Finalmente, as evidências sugerem que cuidados paliativos proativos na UTI, utilizando intervenções de cuidados paliativos consultivos ou integrativos, abreviam o tempo de internação hospitalar e na UTI.⁽⁹³⁾

Em conclusão, não há dúvida de que os cuidados paliativos na UTI têm inúmeros benefícios para pacientes com câncer; no entanto, ainda há desafios em termos de maior integração, treinamento de intensivistas quanto a competências como comunicação e controle de sintomas em pacientes em cuidados fim de vida, e abordagem precoce dos cuidados paliativos na UTI.

9. Cuidados com a equipe da unidade de terapia intensiva

Um ponto crucial na avaliação da experiência da equipe de UTI é o desenvolvimento da síndrome do esgotamento profissional. Fumis et al. demonstraram que a obstinação terapêutica e a futilidade terapêutica são os principais fatores de risco relacionados ao distresse moral.⁽⁹⁴⁾

A prioridade dos gestores deve ser a eficiência da UTI para atingir seus objetivos clínicos, mantendo um ambiente humanizado. Apesar da ênfase excessiva nos aspectos tecnológicos da terapia intensiva, é o “fator humano” que media os resultados de uma UTI.⁽⁹⁵⁾ Além disso, aspectos

organizacionais, como nível de tensão na UTI, padrões abaixo do ideal em termos de profissionais e falta de recursos, têm um peso significativo sobre a equipe.⁽⁹⁶⁾ Neste sentido, a pandemia da doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) levou a um cenário em que todos os fatores mencionados estiveram presentes simultaneamente por um longo período de tempo, e estudos demonstraram que esses fatores afetaram negativamente o bem-estar dos profissionais de saúde.⁽⁹⁷⁾

A carga e o tempo de duração do trabalho, particularmente o número de noites e dias de trabalho consecutivos, parecem ser fatores significativos que aumentam o risco da síndrome de esgotamento entre os intensivistas e estão associados ao desejo de deixar seus empregos.⁽⁹⁸⁾ É necessário adotar estratégias que reduzam a carga de trabalho na UTI e a taxa de esgotamento das equipes multidisciplinares. A redução da carga de trabalho, evitando turnos superiores a 12 horas e restringindo o número máximo de dias de trabalho consecutivos, além do pagamento de férias, apoio psicológico e salários adequados, são abordagens viáveis para evitar o esgotamento dos profissionais.⁽⁹⁹⁾

Os cuidados críticos oncológicos são um cenário altamente complexo, onde se combinam discussões constantes acerca dos cuidados de fim da vida, sobrecarga de trabalho e comunicação inadequada (e também conflitos internos e entre equipes) gerando estresse e esgotamento em até metade dos profissionais.⁽¹⁰⁰⁾ Portanto, propomos trazer como meta para a melhoria da qualidade o conhecimento dos fatores de risco para o distresse moral e a síndrome do esgotamento, a fim de reduzir sua prevalência.

Do ponto de vista organizacional, é imprescindível garantir que uma UTI seja dotada adequadamente de profissionais e recursos, mas também que seja uma UTI resiliente e, portanto, capaz de responder adequadamente aos desafios diários, bem como a situações inesperadas (como catástrofes, pandemias).⁽¹⁰¹⁾

10. Impacto a longo prazo da doença grave na população oncológica

A síndrome pós-cuidados intensivos, assim como outras condições debilitantes duradouras, são geralmente descritas em pacientes sobreviventes a doenças graves e prolongadas.^(102,103) Embora a mortalidade a curto prazo de pacientes com câncer em UTI tenha melhorado substancialmente nas últimas décadas,^(104,105) os desfechos centrados no paciente e a sobrevida duradoura mantêm-se abaixo do ideal.⁽¹⁰⁶⁾ Pacientes com leucemia que necessitam de internação em UTI, doença recidivante ou refratária, leucemia secundária ou falência de múltiplos órgãos foram independentemente associados à mortalidade em 1 ano.⁽¹⁰⁷⁾ Esses fatores associados a desfechos adversos de longo prazo são semelhantes aos observados em pacientes com tumores sólidos.

Em relação à qualidade de vida dos sobreviventes, um estudo demonstrou que entre os fatores de risco associados a baixa qualidade de vida, a qualidade de vida prévia e o *status* físico funcional estavam associados a desfechos mais favoráveis no seguimento de 18 meses.⁽¹⁰⁶⁾ Em pacientes com neoplasias hematológicas malignas, a baixa qualidade de vida associada a problemas de saúde física e mental foi observada no seguimento de 3 e 12 meses.⁽¹⁰⁸⁾ Além disso, os desafios dos sobreviventes de UTI não se restringem à sua qualidade de vida, mas também ao impacto sobre a possível continuidade do tratamento oncológico. A perda da capacidade funcional é geralmente relatada em sobreviventes de UTI, especialmente naqueles que permanecem internados na UTI por longo período e com ventilação mecânica. O fato de que até 80% dos pacientes com alta da UTI podem não receber o tratamento quimioterápico ideal deve alertar os médicos assistentes e oncologistas a se envolverem precocemente na discussão dos objetivos do tratamento, considerando que a alta da UTI não garantirá a sobrevida ao câncer.⁽¹⁵⁾ Em um estudo de pacientes com câncer de pulmão tratados na UTI, 38% dos sobreviventes mudaram seu esquema de tratamento planejado inicialmente.⁽¹⁰⁹⁾

Entre as prioridades para garantir cuidados de alto valor em pacientes com câncer na UTI, os intensivistas e oncologistas devem considerar a qualidade de vida dos sobreviventes, bem como sua capacidade de permanecerem em condições ideais para terapias oncológicas altamente eficazes. Além disso, os pacientes com câncer devem ser encaminhados para reabilitação após uma doença grave. Embora falem evidências específicas relacionadas a pacientes com câncer, a reabilitação física e nutricional tem sido testada com sucesso em sobreviventes de UTI em geral.⁽¹¹⁰⁾

Atualmente propõe-se um conjunto de estratégias com o objetivo de melhorar a força muscular e a resistência, a função respiratória, a nutrição e o estado cognitivo, a fim de minimizar os efeitos da síndrome pós-cuidados intensivos.⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾ Isto é de suma importância para os sobreviventes de UTI e pode ser ainda mais relevante para pacientes com câncer, pois a perda da capacidade funcional após a admissão à UTI pode ser um fator decisivo na seleção para tratamento oncológico.

CONCLUSÃO

Há “desvios positivos” na assistência a doentes críticos com câncer que têm potencial de proporcionar cuidados de alto valor desde a admissão do paciente até os cuidados de fim de vida, considerando a experiência do paciente e da família.

A implementação dessas políticas é factível para a maioria dos centros que cuidam desta população. Inclusive em cenários de escassez de recursos, é imperativo aplicar práticas que realmente agreguem valor.

Iniciativas como deste *paper* são um dos primeiros passos na conscientização e início de uma discussão sobre cuidados de alto valor em diversos cenários em saúde.

REFERÊNCIAS

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271-89.
2. Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M, Laczika K, Locker GJ, Bojic A, et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience. *Haematologica*. 2011;96(2):231-7.
3. Azoulay E, Pène F, Darmon M, Lengliné E, Benoit D, Soares M, Vincent F, Bruneel F, Perez P, Lemiale V, Mokart D; Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique (Grrr-OH). Managing critically ill hematology patients: time to think differently. *Blood Rev*. 2015;29(6):359-67.
4. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, Lemiale V, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(8):1038-46.
5. Blayney DW, Simon MK, Podtshaske B, Ramsey S, Shyu M, Lindquist C, et al. Critical lessons from high-value oncology practices. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):164-71.
6. Bradley EH, Curry LA, Ramanadhan S, Rowe L, Nembhard IM, Krumholz HM. Research in action: using positive deviance to improve quality of health care. *Implement Sci*. 2009;4:25.
7. Marsh DR, Schroeder DG, Dearden KA, Sternin J, Sternin M. The power of positive deviance. *BMJ*. 2004;329(7475):1177-9.
8. Walker LO, Sterling BS, Hoke MM, Dearden KA. Applying the concept of positive deviance to public health data: a tool for reducing health disparities. *Public Health Nurs*. 2007;24(6):571-6.
9. Marsh DR, Pachón H, Schroeder DG, Ha TT, Dearden K, Lang TT, et al. Design of a prospective, randomized evaluation of an integrated nutrition program in rural Viet Nam. *Food Nutr Bull*. 2002;23(4 Suppl):36-47.
10. Ahrari M, Kuttub A, Khamis S, Farahat AA, Darmstadt GL, Marsh DR, et al. Factors associated with successful pregnancy outcomes in upper Egypt: a positive deviance inquiry. *Food Nutr Bull*. 2002;23(1):83-8.
11. Rourke EJ. Ten years of choosing wisely to reduce low-value care. *N Engl J Med*. 2022;386(14):1293-5.
12. Cliff BQ, Avancena AL, Hirth RA, Lee SD. The impact of choosing wisely interventions on low-value medical services: a systematic review. *Milbank Q*. 2021;99(4):1024-58.
13. Park S, Jung J, Burke RE, Larson EB. Trends in use of low-value care in traditional fee-for-service medicare and medicare advantage. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e211762.
14. Mafi JN, Reid RO, Baseman LH, Hickey S, Totten M, Agniel D, et al. Trends in Low-Value Health Service Use and Spending in the US Medicare Fee-for-Service Program, 2014-2018. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e2037328.
15. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium—a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2810-8.
16. Escher M, Perneger TV, Chevret JC. National questionnaire survey on what influences doctors' decisions about admission to intensive care. *BMJ*. 2004;329(7463):425.
17. Mokart D, Lambert J, Schnell D, Fouché 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. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(8):1724-9.
18. Song JU, Suh GY, Park HY, Lim SY, Han SG, Kang YR, et al. Early intervention on the outcomes in critically ill cancer patients admitted to intensive care units. *Intensive Care Med*. 2012;38(9):1505-13.
19. Lengliné E, Raffoux E, Lemiale V, Darmon M, Canet E, Boissel N, et al. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(7):1352-9.
20. Young RS, Gobel BH, Schumacher M, Lee J, Weaver C, Weitzman S. Use of the modified early warning score and serum lactate to prevent cardiopulmonary arrest in hematology-oncology patients: a quality improvement study. *Am J Med Qual*. 2014;29(6):530-7.
21. Soares M, Lobo SM, Torelly AP, Mello PV, Silva U, Teles JM, Silva E, Caruso P, Friedman G, Souza PC, Réa-Neto A, Vianna AO, Azevedo JR, Vale E, Rezegue L, Godoy M, Maia MO, Salluh JI; Rede Brasileira de Pesquisa em Terapia Intensiva. Outcomes of cancer patients admitted to Brazilian intensive care units with severe acute kidney injury. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(3):236-44.
22. Zampieri FG, Bozza FA, Moralez GM, Mazza DD, Scotti AV, Santino MS, et al. The effects of performance status one week before hospital admission on the outcomes of critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2017;43(1):39-47.
23. Azoulay E, Pochard F, Garrouste-Orgeas M, Moreau D, Montesino L, Adrie C, de Lassence A, Cohen Y, Timsit JF; Outcomerea Study Group. Decisions to forgo life-sustaining therapy in ICU patients independently predict hospital death. *Intensive Care Med*. 2003;29(11):1895-901.
24. Rocker G, Cook D, Sjøkvist P, Weaver B, Finfer S, McDonald E, Marshall J, Kirby A, Levy M, Dodek P, Heyland D, Guyatt G; Level of Care Study Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Clinician predictions of intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2004;32(5):1149-54.
25. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E. The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2007;35(3):808-14.
26. Shrimme MG, Ferket BS, Scott DJ, Lee J, Barragan-Bradford D, Pollard T, et al. Time-limited trials of intensive care for critically ill patients with cancer: how long is long enough? *JAMA Oncol*. 2016;2(1):76-83.
27. Merceron S, Canet E, Lemiale V, Azoulay E. Palliative vasoactive therapy in patients with septic shock. *Chest*. 2014;146(3):e107-8.
28. Hawari FI, Al Najjar TI, Zaru L, Al Fayoume W, Salah SH, Mukhaimar MZ. The effect of implementing high-intensity intensive care unit staffing model on outcome of critically ill oncology patients. *Crit Care Med*. 2009;37(6):1967-71.
29. Soares M, Bozza FA, Azevedo LC, Silva UV, Corrêa TD, Colombari F, et al. Effects of organizational characteristics on outcomes and resource use in patients with cancer admitted to intensive care units. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3315-24.
30. Nassar AP Jr, Dettino AL, Amendola CP, Santos RA, Forte DN, Caruso P. Oncologists' and intensivists' attitudes toward the care of critically ill patients with cancer. *J Intensive Care Med*. 2019;34(10):811-17.
31. Soares M, Bozza FA, Angus DC, Japiassú AM, Viana WN, Costa R, et al. Organizational characteristics, outcomes, and resource use in 78 Brazilian intensive care units: the ORCHESTRA study. *Intensive Care Med*. 2015;41(12):2149-60.
32. Zampieri FG, Salluh JI, Azevedo LC, Kahn JM, Damiani LP, Borges LP, Viana WN, Costa R, Corrêa TD, Araya DES, Maia MO, Ferez MA, Carvalho AGR, Knibel MF, Melo UO, Santino MS, Lisboa T, Caser EB, Besen BAMP, Bozza FA, Angus DC, Soares M; ORCHESTRA Study Investigators. ICU staffing feature phenotypes and their relationship with patients' outcomes: an unsupervised machine learning analysis. *Intensive Care Med*. 2019;45(11):1599-607.
33. Azoulay E, Thiéry G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(6):360-70.
34. Contejean A, Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, et al. Increased mortality in hematological malignancy patients with acute respiratory failure from undetermined etiology: a Groupe de Recherche en

- Reanimation Respiratoire en Onco-Hématologique (Grrr-OH) study. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):102.
35. Wohlfarth P, Turki AT, Steinmann J, Fiedler M, Steckel NK, Beelen DW, et al. Microbiologic Diagnostic Workup of Acute Respiratory Failure with Pulmonary Infiltrates after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Findings in the Era of Molecular- and Biomarker-Based Assays. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(8):1707-14.
 36. 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. *Crit Care*. 2013;17(4):R150.
 37. 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. *Eur Respir J*. 2013;42(2):435-43.
 38. Pincus PS, Kallenbach JM, Hurwitz MD, Clinton C, Feldman C, Abramowitz JA, et al. Transbronchial biopsy during mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 1987;15(12):1136-9.
 39. O'Brien JD, Ettinger NA, Shevlin D, Kollef MH. Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 1997;25(3):440-6.
 40. Chellapandian D, Lehrnbecher T, Phillips B, Fisher BT, Zaoutis TE, Steinbach WJ, et al. Bronchoalveolar lavage and lung biopsy in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2015;33(5):501-9.
 41. Flabouris A, Myburgh J. The utility of open lung biopsy in patients requiring mechanical ventilation. *Chest*. 1999;115(3):811-7.
 42. White DA, Wong PW, Downey R. The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3 Pt 1):723-9.
 43. Pastores SM, Voigt LP. Acute respiratory failure in the patient with cancer: diagnostic and management strategies. *Crit Care Clin*. 2010;26(1):21-40.
 44. Soares M, Depuydt PO, Salluh JI. Mechanical ventilation in cancer patients: clinical characteristics and outcomes. *Crit Care Clin*. 2010;26(1):41-58.
 45. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med*. 2014;40(8):1106-14.
 46. Benz R, Schanz U, Maggiorini M, Seebach JD, Stussi G. Risk factors for ICU admission and ICU survival after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(1):62-5.
 47. Chi AK, Soubani AO, White AC, Miller KB. An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Chest*. 2013;144(6):1913-22.
 48. Todeschini G, Murari C, Bonesi R, Pizzolo G, Verlato G, Tecchio C, et al. Invasive aspergillosis in neutropenic patients: rapid neutrophil recovery is a risk factor for severe pulmonary complications. *Eur J Clin Invest*. 1999;29(5):453-7.
 49. Balsat M, Xhaard A, Lengline E, Tavernier E, Cornillon J, Guyotat D, et al. Worsening of respiratory status during neutropenia recovery in noncritically ill hematological patients: results of a prospective multicenter study. *Respiration*. 2015;90(3):229-34.
 50. Cupp J, Culakova E, Poniewierski MS, Dale DC, Lyman GH, Crawford J. Analysis of factors associated with in-hospital mortality in lung cancer chemotherapy patients with neutropenia. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(2):e163-9.
 51. Moreau AS, Lengline E, Seguin A, Lemiale V, Canet E, Raffoux E, et al. Respiratory events at the earliest phase of acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(11):2556-63.
 52. Azoulay E, Pickkers P, Soares M, Perner A, Rello J, Bauer PR, van de Louw A, Hemelaer P, Lemiale V, Taccone FS, Martin Loeches I, Meyhoff TS, Salluh J, Schellongowski P, Rusinova K, Terzi N, Mehta S, Antonelli M, Kouatchet A, Barratt-Due A, Valkonen M, Landburg PP, Bruneel F, Bukan RB, Pène F, Metaxa V, Moreau AS, Souppart V, Burghi G, Girault C, Silva UVA, Montini L, Barbier F, Nielsen LB, Gaborit B, Mokart D, Chevret S; Efraim investigators and the Nine-I study group. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efraim multinational prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2017;43(12):1808-19.
 53. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, Leleu G, Moreau D, Recher C, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med*. 2001;29(3):519-25.
 54. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001;344(7):481-7.
 55. Meert AP, Close L, Hardy M, Berghmans T, Markiewicz E, Sculier JP. Noninvasive ventilation: application to the cancer patient admitted in the intensive care unit. *Support Care Cancer*. 2003;11(1):56-9.
 56. Squadrone V, Massaia M, Bruno B, Marmont F, Falda M, Bagna C, et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy. *Intensive Care Med*. 2010;36(10):1666-74.
 57. Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pène F, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Acute respiratory failure in patients with hematological malignancies: outcomes according to initial ventilation strategy. A groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique (Grrr-OH) study. *Ann Intensive Care*. 2015;5(1):28.
 58. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pène F, Mayaux J, Faucher E, Nyunga M, Girault C, Perez P, Guittou C, Ekpe K, Kouatchet A, Théodose 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, Reignier J, Papazian L, Mehziari I, Cohen Y, Schenck M, Hamidfar R, Darmon M, Demoule A, Chevret S, Azoulay E; Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH). 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.
 59. 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. *J Crit Care*. 2015;30(5):1003-7.
 60. Meert AP, Berghmans T, Markiewicz E, Hardy M, Nayer N, Paesmans M, et al. Invasive mechanical ventilation in cancer patients. Prior non invasive ventilation is a poor prognostic factor. *J BUON*. 2011;16(1):160-5.
 61. Molina R, Bernal T, Borges M, Zaragoza R, Bonastre J, Granada RM, Rodríguez-Borregán JC, Núñez K, Seijas I, Ayestaran I, Albaiceta GM; EMEHU study investigators. Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure. *Crit Care*. 2012;16(4):R133.
 62. Mosier JM, Sakles JC, Whitmore SP, Hypes CD, Hallett DK, Hawbaker KE, et al. Failed noninvasive positive-pressure ventilation is associated with an increased risk of intubation-related complications. *Ann Intensive Care*. 2015;5:4.
 63. 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 Anesthesiol*. 2013;79(2):147-55.
 64. Schnell D, Lemiale V, Azoulay E. Non-invasive mechanical ventilation in hematology patients: let's agree on several things first. *Crit Care*. 2012;16(6):175.
 65. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thierry G, Schlemmer B, Azoulay E. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008;36(10):2766-72.
 66. Meert AP, Wittnebel S, Holbrechts S, Toffart AC, Lafitte JJ, Piagnerelli M, Lemaître F, Peyron O, Calvel L, Lemaître J, Canet E, Demoule A, Darmon M, Sculier JP, Voigt L, Lemiale V, Pène F, Schnell D, Lengline E, Berghmans T, Fiévet L, Jungels C, Wang X, Bold I, Pistone A, Salaroli A, Grigoriu B, Benoit D; Critically ill cancer patients consensus conference group. Critically ill cancer patient's resuscitation: a Belgian/French societies' consensus conference. *Intensive Care Med*. 2021;47(10):1063-77.
 67. Harada K, Kurosawa S, Hino Y, Yamamoto K, Sakaguchi M, Ikegawa S, et al. Clinical utility of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure in patients with hematological disease. *Springerplus*. 2016;5:512.
 68. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Nseir S, Argaud L, Pène F, et al. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in

- immunocompromised patients with acute respiratory failure: the HIGH randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;320(20):2099-107.
69. Coudroy R, Frat JP, Ehrmann S, Pène F, Decavèle M, Terzi N, Prat G, Garret C, Contou D, Gacouin A, Bourenne J, Girault C, Vinsonneau C, Dellamonica J, Labro G, Jochmans S, Herbland A, Quenot JP, Devaquet J, Benzekri D, Vivier E, Nseir S, Colin G, Thevenin D, Grasselli G, Bougon D, Assefi M, Guérin C, Lherm T, Kouatchet A, Ragot S, Thille AW; FLORALI-IM study group and the REVA Research Network. High-flow nasal oxygen alone or alternating with non-invasive ventilation in critically ill immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):641-9.
 70. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31(6):794-810.
 71. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis*. 2005;40 Suppl 4:S240-5.
 72. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by Gram-positive and Gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2005;40 Suppl 4:S246-52.
 73. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M; ECL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826-35.
 74. Paul M, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics targeting Gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(1):CD003914.
 75. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50.
 76. Walsh TJ, Gamaletsou MN. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:423-7.
 77. Smith TJ, Bohlke K, Armitage JO. Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Oncol Pract*. 2015;11(6):511-3.
 78. Boyce JM, Pittet D; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Society for Healthcare Epidemiology of America. Association for Professionals in Infection Control. Infectious Diseases Society of America. Hand Hygiene Task Force. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(12 Suppl):S3-40.
 79. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93.
 80. van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, Mulder RL, Davies M, Kersten MJ, et al. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD006247.
 81. Benoit DD, Depuydt PO, Vandewoude KH, Offner FC, Boterberg T, De Cock CA, et al. Outcome in severely ill patients with hematological malignancies who received intravenous chemotherapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2006;32(1):93-9.
 82. Zerbib Y, Rabbat A, Fartoukh M, Bigé N, Andréjak C, Mayaux J, De Prost N, Misset B, Lemiale V, Bruneel F, Maizel J, Ricome S, Jacobs F, Bornstain C, Dupont H, Baudin F, Azoulay E, Pène F; Groupe de Recherche sur la Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie (GRRR-OH). Urgent Chemotherapy for life-threatening complications related to solid neoplasms. *Crit Care Med*. 2017;45(7):e640-8.
 83. Chan Wah Hak C, Coyle C, Kocache A, Short D, Sarwar N, Seckl MJ, et al. Emergency Etoposide-Cisplatin (Em-EP) for patients with germ cell tumours (GCT) and trophoblastic neoplasia (TN). *BMC Cancer*. 2019;19(1):770.
 84. Moran-Ribon A, Droz JP, Kattan J, Leclercq B, Ghosn M, Couanet D, et al. Super-high-risk germ-cell tumors: a clinical entity. Report of eleven cases. *Support Care Cancer*. 1994;2(4):253-8.
 85. de Oliveira MC, Ferreira JC, Nassar Junior AP, Dettino AL, Caruso P. Impact of urgent chemotherapy in critically ill patients. *J Intensive Care Med*. 2020;35(4):347-53.
 86. Fumis RR, Ranzani OT, Martins PS, Schettino G. Emotional disorders in pairs of patients and their family members during and after ICU stay. *PLoS One*. 2015;10(1):e0115332.
 87. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, Joly LM, Chevret S, Adrie C, et al. A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med*. 2007;356(5):469-78.
 88. Fumis RR, Nishimoto IN, Deheinzeln D. Families' interactions with physicians in the intensive care unit: the impact on family's satisfaction. *J Crit Care*. 2008;23(3):281-6.
 89. Ekberg S, Parry R, Land V, Ekberg K, Pino M, Antaki C, et al. Communicating with patients and families about illness progression and end of life: a review of studies using direct observation of clinical practice. *BMC Palliat Care*. 2021;20(1):186.
 90. Rosa RG, Falavigna M, da Silva DB, Sganzerla D, Santos MM, Kochhann R, de Moura RM, Eugênio CS, Haack TD, Barbosa MG, Robinson CC, Schneider D, de Oliveira DM, Jeffman RW, Cavalcanti AB, Machado FR, Azevedo LC, Salluh JF, Pellegrini JAS, Moraes RB, Foernges RB, Torelly AP, Ayres LO, Duarte PA, Lovato WJ, Sampaio PH, de Oliveira Júnior LC, Paranhos JL, Dantas AD, de Brito PI, Paulo EAP, Gallindo MAC, Pilau J, Valentim HM, Meira Teles JM, Nobre V, Birriel DC, Corrêa E Castro L, Specht AM, Medeiros GS, Tonietto TF, Mesquita EC, da Silva NB, Korte JE, Hammes LS, Giannini A, Bozza FA, Teixeira C; ICU Visits Study Group Investigators and the Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet). Effect of flexible family visitation on delirium among patients in the intensive care unit: the ICU visits randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(3):216-28.
 91. Nelson JE, Meier DE, Oei EJ, Nierman DM, Senzel RS, Manfredi PL, et al. Self-reported symptom experience of critically ill cancer patients receiving intensive care. *Crit Care Med*. 2001;29(2):277-82.
 92. Delgado-Guay MO, Parsons HA, Li Z, Palmer LJ, Bruera E. Symptom distress, interventions, and outcomes of intensive care unit cancer patients referred to a palliative care consult team. *Cancer*. 2009;115(2):437-45.
 93. Aslakson R, Cheng J, Vollenweider D, Galuska D, Smith TJ, Pronovost PJ. Evidence-based palliative care in the intensive care unit: a systematic review of interventions. *J Palliat Med*. 2014;17(2):219-35.
 94. Fumis RR, Junqueira Amarante GA, de Fatima Nascimento A, Vieira Junior JM. Moral distress and its contribution to the development of burnout syndrome among critical care providers. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):71.
 95. Pattison N, Drone J, Gruber P. Burnout: caring for critically ill and end-of-life patients with cancer. *Nurs Crit Care*. 2020;25(2):93-101.
 96. Duggal A, Mathews KS. Impact of ICU strain on outcomes. *Curr Opin Crit Care*. 2022;28(6):667-73.
 97. Lobo SM, Creutzfeldt CJ, Maia IS, Town JA, Amorim E, Kross EK, et al. Perceptions of critical care shortages, resource use, and provider well-being during the COVID-19 pandemic: a survey of 1,985 health care providers in Brazil. *Chest*. 2022;161(6):1526-42.
 98. Pastores SM, Kvetan V, Coopersmith CM, Farmer JC, Sessler C, Christman JW, D'Agostino R, Diaz-Gomez J, Gregg SR, Khan RA, Kapu AN, Masur H, Mehta G, Moore J, Oropello JM, Price K; Academic Leaders in Critical Care Medicine (ALCCM) Task Force of the Society of the Critical Care Medicine. Workforce, workload, and burnout among intensivists and advanced practice providers: a narrative review. *Crit Care Med*. 2019;47(4):550-7.
 99. Moss M, Good VS, Gozal D, Kleinpell R, Sessler CN. An Official Critical Care Societies Collaborative Statement: Burnout Syndrome in Critical Care Healthcare Professionals: A Call for Action. *Crit Care Med*. 2016;44(7):1414-21.
 100. Azoulay E, Timsit JF, Sprung CL, Soares M, Rusinová K, Lafabrie A, Abizanda R, Svantesson M, Rubulotta F, Ricou B, Benoit D, Heyland D,

- Joynt G, Français A, Azevedo-Maia P, Owczuk R, Benbenishty J, de Vita M, Valentin A, Ksomas A, Cohen S, Kompan L, Ho K, Abroug F, Kaarola A, Gerlach H, Kyprianou T, Michalsen A, Chevret S, Schlemmer B; Conflicus Study Investigators and for the Ethics Section of the European Society of Intensive Care Medicine. Prevalence and factors of intensive care unit conflicts: the conflicus study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):853-60.
101. Salluh JI, Kurtz P, Bastos LS, Quinteiros A, Zampieri FG, Bozza FA. The resilient intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):37.
 102. Voiriot G, Oualha M, Pierre A, Salmon-Gandonnière C, Gaudet A, Jouan Y, Kallel H, Radermacher P, Vodovar D, Sarton B, Stiel L, Bréchet N, Préau S, Joffre J; la CRT de la SRLF. Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):58.
 103. Rousseau AF, Prescott HC, Brett SJ, Weiss B, Azoulay E, Creteur J, et al. Long-term outcomes after critical illness: recent insights. *Crit Care*. 2021;25(1):108.
 104. Azoulay E, Schellongowski P, Darmon M, Bauer PR, Benoit D, Depuydt P, et al. The Intensive Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients. *Intensive Care Med*. 2017;43(9):1366-82.
 105. Zampieri FG, Romano TG, Salluh JI, Taniguchi LU, Mendes PV, Nassar AP Jr, et al. Trends in clinical profiles, organ support use and outcomes of patients with cancer requiring unplanned ICU admission: a multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47(2):170-9.
 106. Normilio-Silva K, de Figueiredo AC, Pedroso-de-Lima AC, Tunes-da-Silva G, Nunes da Silva A, Delgado Dias Levites A, et al. Long-term survival, quality of life, and quality-adjusted survival in critically ill patients with cancer. *Crit Care Med*. 2016;44(7):1327-37.
 107. Tavares M, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Lengliné E, Kouatchet A, et al. Determinants of 1-year survival in critically ill acute leukemia patients: a GRRR-OH study. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(6):1323-31.
 108. Ehooman F, Biard L, Lemiale V, Contou D, de Prost N, Mokart D, et al. Long-term health-related quality of life of critically ill patients with haematological malignancies: a prospective observational multicenter study. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):2.
 109. Azevedo LC, Caruso P, Silva UV, Torelly AP, Silva E, Rezende E, Netto JJ, Piras C, Lobo SM, Knibel MF, Teles JM, Lima RA, Ferreira BS, Friedman G, Rea-Neto A, Dal-Pizzol F, Bozza FA, Salluh JI, Soares M; Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet). Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter study. *Chest*. 2014;146(2):257-66.
 110. Moisey LL, Merriweather JL, Drover JW. The role of nutrition rehabilitation in the recovery of survivors of critical illness: underrecognized and underappreciated. *Crit Care*. 2022;26(1):270.
 111. Mikkelsen ME, Still M, Anderson BJ, Bienvenu OJ, Brodsky MB, Brummel N, et al. Society of Critical Care Medicine's International Consensus Conference on Prediction and Identification of Long-Term Impairments After Critical Illness. *Crit Care Med*. 2020;48(11):1670-9.
 112. Azoulay E, Vincent JL, Angus DC, Arabi YM, Brochard L, Brett SJ, et al. Recovery after critical illness: putting the puzzle together-a consensus of 29. *Crit Care*. 2017;21(1):296.
 113. Cagino LM, Seagly KS, McSparron JI. Survivorship after critical illness and post-intensive care syndrome. *Clin Chest Med*. 2022;43(3):551-61.