

INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE
FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRINCÍPIOS DA CIRURGIA

PEDRO REGGIANI ANZUATÉGUI

**VALIDAÇÃO EXTERNA DE UM MODELO DE PREDIÇÃO BASEADO EM
FRAGILIDADE: SOBREVIDA E COMPLICAÇÕES EM CIRURGIA DE METÁSTASE
VERTEBRAL**

CURITIBA

2025

PEDRO REGGIANI ANZUATÉGUI

**VALIDAÇÃO EXTERNA DE UM MODELO DE PREDIÇÃO BASEADO EM
FRAGILIDADE: SOBREVIDA E COMPLICAÇÕES EM CIRURGIA DE METÁSTASE
VERTEBRAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica
Mackenzie do Paraná, como requisito parcial para
obtenção do grau acadêmico de Doutor.

Orientadora: Prof. Dra. Carmen Australia Paredes
Marcondes Ribas

CURITIBA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná)

A345 Anzuatégui, Pedro Reggiani.

Validação externa de um modelo de predição baseado em fragilidade :
sobrevida e complicações em cirurgia de metástase vertebral / Pedro Reggiani
Anzuatégui. — Curitiba, 2025.

Orientadora : Profa. Dra. Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas.
Tese (doutorado) – Instituto Presbiteriano Mackenzie, Faculdade
Evangélica Mackenzie do Paraná, Programa de Pós-Graduação em Princípios
da Cirurgia, 2025.

1. Modelos de predição. 2. Metástase neoplásica. 3. Coluna vertebral. 4.
Sobrevida. 5. Mortalidade. 6. Complicações pós-operatórias. 7. Procedimentos
ortopédicos. I. Título.

CDD 616.994

"All inferences from experience, therefore, are effects of custom, not of reasoning."

Tradução livre: "Todas as inferências da experiência, portanto,
são efeitos do costume, não da razão."

David Hume

RESUMO

Introdução: A decisão cirúrgica na metástase vertebral de tumores sólidos apresenta desafios consideráveis. O potencial benefício do procedimento precisa ser cuidadosamente equilibrado com a saúde fragilizada do paciente e sua expectativa de vida frequentemente limitada. Nesse contexto, os modelos de predição (MP) têm se destacado como ferramentas valiosas para otimizar o manejo desses pacientes, auxiliando na tomada de decisões mais precisas e individualizadas. Em 2019, Anzuategui propôs um MP que inclui comorbidades e linfocitopenia entre os preditores, visando avaliar a fragilidade dos pacientes. **Objetivo:** Validar externamente o modelo preditivo de Anzuategui, comparando-o com quatro ferramentas de características semelhantes: Tomita, Bauer, Van der Linden e Sioutos. **Metodologia:** Seguindo a declaração TRIPOD, foi realizado um estudo prospectivo de acurácia com 100 pacientes consecutivos submetidos a cirurgias abertas para metástases vertebrais entre 2018 e 2023. Foi avaliada a sobrevida em 90 dias pós-cirurgia e a incidência de complicações pós-operatórias. O modelo de Anzuategui foi comparado a quatro modelos preditivos amplamente aceitos quanto à capacidade discriminativa, prognóstica e diagnóstica. **Resultados:** Entre os 100 pacientes, 74 atingiram 90 dias de sobrevida e 33 apresentaram complicações. O modelo de Anzuategui apresentou 80% (70-87%) de capacidade discriminativa para sobrevida em 90 dias, classificando pacientes em três categorias de risco: 100% de sobrevida para baixo risco, 86% de sobrevida para risco moderado e 50% de sobrevida para alto risco. Em relação às complicações, o modelo discriminou 68% (58-77%) dos casos. A acurácia na indicação cirúrgica foi de 74% (64-82%), com equilíbrio notável entre sensibilidade (72%) e especificidade (81%). **Conclusão:** O modelo de Anzuategui apresentou desempenho comparável aos modelos de Tomita e Bauer, superando Van der Linden e Sioutos. Destacou-se por equilibrar sensibilidade e especificidade, integrando a avaliação da fragilidade à decisão cirúrgica.

Palavras-chave: Previsões (modelos de predição); Metástase Neoplásica; Coluna Vertebral; Sobrevida; Mortalidade; Complicações Pós-Operatórias; Procedimentos Ortopédicos.

ABSTRACT

Introduction: Surgical decision-making in vertebral metastasis of solid tumors presents considerable challenges. The potential benefit of the procedure must be carefully balanced with the patient's frail health and often limited life expectancy. In this context, predictive models (PMs) have emerged as valuable tools to optimize the management of these patients, aiding in more precise and individualized decision-making. In 2019, Anzuategui proposed a PM that includes comorbidities and lymphocytopenia among its predictors, aiming to assess patient frailty. **Objective:** To externally validate the predictive model by Anzuategui, comparing it with four similar tools: Tomita, Bauer, Van der Linden, and Sioutos. **Methodology:** Following the TRIPOD statement, a prospective accuracy study was conducted with 100 consecutive patients who underwent open surgery for vertebral metastases between 2018 and 2023. Ninety-day postoperative survival and the incidence of postoperative complications were evaluated. Anzuategui's model was compared to four widely accepted predictive models regarding discriminative, prognostic, and diagnostic capabilities. **Results:** Of the 100 patients, 74 achieved 90-day survival and 33 experienced complications. Anzuategui's model demonstrated 80% (70-87%) discriminative ability for 90-day survival, classifying patients into three risk categories: 100% survival for low risk, 86% for moderate risk, and 50% for high risk. Regarding complications, the model discriminated 68% (58-77%) of cases. The accuracy for surgical indication was 74% (64-82%), with a notable balance between sensitivity (72%) and specificity (81%). **Conclusion:** Anzuategui's model showed comparable performance to the Tomita and Bauer models, surpassing the Van der Linden and Sioutos models. It stood out for balancing sensitivity and specificity while integrating frailty assessment into surgical decision-making.

Keywords: Forecasting (Prediction Models); Neoplasm Metastasis; Spine; Survival; Mortality; Postoperative Complications; Orthopedic Procedures.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | | |
|-----------|---|--|
| MP | - | Modelo de Predição |
| TRIPOD | - | <i>Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis</i> |
| ROC | - | <i>Receiver Operating Characteristic</i> |
| AUC | - | <i>Area Under the Curve</i> |
| RNI | - | Razão Normalizada Internacional |
| ASIA | - | <i>American Spinal Injury Association</i> |
| ECOG | - | <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> |
| SIDA | - | <i>Síndrome da Imunodeficiência Adquirida</i> |
| NESMS | - | <i>New England Spinal Metastasis Score</i> |
| MSTFI | - | <i>Metastatic Spinal Tumor Frailty Index</i> |
| SORG | - | <i>Spinal Oncology Research Group</i> |
| LMNOP | - | <i>Location, Mechanical, Neurology, Oncology, Patient fitness</i> |
| MNOP | - | <i>Mechanical, Neurological, Oncological, Preferred treatment</i> |
| NOMS | - | <i>Neurologic, Oncologic, Mechanic, Sistemic</i> |
| IC | - | Intervalo de Confiança |
| IIQ | - | Intervalo Interquartil |
| MLA | - | <i>Machine Learning Algorithm</i> |
| BAUER (M) | - | Modelo de predição de Bauer Modificado |
| Ref. | - | Referência |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 9 |
| 1.1 | OBJETIVOS | 10 |
| 2 | REVISÃO DA LITERATURA | 11 |
| 2.1 | METÁSTASE VERTEBRAL: ATUALIDADES | 11 |
| 2.2 | DECISÃO CLÍNICA ATRAVÉS DE FERRAMENTAS DE MANEJO | 11 |
| 2.3 | CIRURGIA: O MARCO | 14 |
| 2.4 | MODELOS DE PREDIÇÃO | 15 |
| 2.4.1 | Modelo de predição de Tomita | 16 |
| 2.4.2 | Modelo de predição de Bauer Modificado | 17 |
| 2.4.3 | Modelo de predição de Van Der Linden | 19 |
| 2.4.4 | Modelo de predição de Sioutos | 20 |
| 2.4.5 | Modelo de predição de Anzuategui | 21 |
| 2.4.6 | Modelos de predição por aprendizado de máquina | 23 |
| 3 | MATERIAL E MÉTODOS | 25 |
| 3.1 | CARACTERÍSTICAS GERAIS | 25 |
| 3.2 | POPULAÇÃO-ALVO | 25 |
| 3.2.1 | Hospital Erasto Gaertner | 25 |
| 3.2.2 | Composição da amostra | 26 |
| 3.3 | COLETA DOS DADOS | 26 |
| 3.4 | DESFECHOS | 26 |
| 3.5 | O PERIOPERATÓRIO | 27 |
| 3.6 | TÉCNICA OPERATÓRIA | 27 |
| 3.7 | PÓS-OPERATÓRIO | 30 |
| 3.8 | MODELOS DE PREDIÇÃO | 30 |
| 3.9 | VALIDAÇÃO DO MODELO DE ANZUATEGUI | 32 |
| 3.10 | ÁRVORE DE DECISÃO | 32 |
| 3.11 | ANÁLISE ESTATÍSTICA | 32 |
| 3.12 | CIÊNCIA ABERTA | 33 |
| 4 | RESULTADOS | 34 |
| 4.1 | AMOSTRA: COMPOSIÇÃO, DESFECHOS E CARACTERÍSTICAS | 34 |

| | | |
|-----|--|----|
| 4.2 | VALIDAÇÃO DO MODELO DE PREDIÇÃO DE ANZUATEGUI | 37 |
| 4.3 | ÁRVORE DE DECISÃO..... | 41 |
| 4.4 | MODELO PREDITIVO DE ANZUATEGUI | 42 |
| 4.5 | CASO CLÍNICO ILUSTRATIVO..... | 43 |
| 4.6 | DADOS AUSENTES..... | 47 |
| 5 | DISCUSSÃO | 48 |
| 5.1 | PERSPECTIVAS FUTURAS | 52 |
| 6 | CONCLUSÕES | 53 |
| | REFERÊNCIAS..... | 54 |
| | APÊNDICE 1 – DECLARAÇÃO TRIPOD..... | 57 |
| | APÊNDICE 2 - FICHA DE CAMPO | 59 |
| | ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA..... | 62 |
| | ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO | 67 |

1 INTRODUÇÃO

A decisão cirúrgica na metástase vertebral é particularmente desafiadora. O potencial benefício do procedimento frequentemente se confronta com a saúde fragilizada do paciente e sua sobrevida limitada¹. Surge, então, a pergunta crucial: quais pacientes devem ser submetidos à cirurgia?

Diversos modelos de predição multivariável foram desenvolvidos com o intuito de prever desfechos na cirurgia de metástase vertebral e auxiliar no processo de tomada de decisão². Esses modelos têm demonstrado utilidade ao oferecerem uma classificação prognóstica multiclasse, que categoriza os pacientes em níveis de risco, como baixo, moderado e alto risco. Outros fornecem uma classificação diagnóstica binária, que indica decisões dicotômicas, como operar ou não operar. Além disso, existem modelos avançados que produzem predições probabilísticas, oferecendo uma probabilidade numérica de 0 a 100% de um evento ocorrer³.

Um desfecho particularmente útil dessa cirurgia é a sobrevida de 90 dias, pois esse período frequentemente serve como um divisor de águas na decisão por operar⁴. Quanto maior a acurácia do modelo em prever esse limiar sensível, mais pacientes poderão se beneficiar da cirurgia.

Modelos de predição simples, amplamente conhecidos, como os de Tomita e Bauer Modificado, utilizam até três preditores e apresentam uma capacidade discriminativa satisfatória em torno de 60-70%⁵. Eles são rápidos de memorizar, o que facilita sua adoção no cotidiano do cirurgião.

A busca incessante por maior precisão resultou no desenvolvimento de algoritmos de machine learning que incorporam quase 20 preditores, incluindo exames de imagem avançados, exames laboratoriais não usuais e diversas características clínicas². Embora essa abordagem tenha aumentado a performance discriminativa para cerca de 75-85%, ela introduziu uma complexidade indesejada, que pode se tornar uma barreira prática para sua adoção clínica.

Na era da inteligência artificial e aprendizado de máquina, a viabilidade dos modelos de predição simples para decisões cirúrgicas em metástase vertebral é incerta⁶. Esta pesquisa objetiva validar externamente um modelo de predição simples baseado em fragilidade, proposto por Anzuategui⁷ em 2019, comparando-o com ferramentas similares pré-existentes. Adicionalmente, se essas ferramentas se

mostrarem úteis, nosso objetivo secundário é contextualizar o uso clínico de modelos de predição simples em uma árvore de decisão para cirurgia na metástase vertebral.

A relevância deste estudo reside na potencial simplificação e aprimoramento da tomada de decisão cirúrgica, proporcionando uma ferramenta prática e eficaz para o manejo de pacientes com metástase vertebral.

Nos capítulos seguintes, será revisada a literatura médica, será apresentada a metodologia utilizada e os resultados obtidos, serão discutidos esses resultados à luz da literatura existente e, por fim, serão abordadas as conclusões e implicações clínicas deste trabalho.

1.1 OBJETIVOS

Este trabalho tem os objetivos de:

1. Validar externamente o modelo preditivo de Anzuategui ao compará-lo com quatro ferramentas simples de características semelhantes, consideradas *gold standard*;
2. Avaliar a aplicação atual dos modelos preditivos simples na tomada de decisão cirúrgica, considerando fatores clínicos e resultados pós-operatórios.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 METÁSTASE VERTEBRAL: ATUALIDADES

As metástases espinais têm aumentado com o crescimento da incidência de câncer, impactando significativamente a qualidade de vida dos pacientes devido à dor intensa e paralisia resultante dos eventos esqueléticos relacionados. Manter as atividades diárias dos pacientes é crucial, pois a diminuição dessas atividades pode limitar o uso de determinados tratamentos anticâncer e reduzir a expectativa de vida, ressaltando o papel vital dos cirurgiões de coluna⁸.

Uma abordagem multidisciplinar é enfatizada como essencial no tratamento das metástases espinais, envolvendo oncologistas, cirurgiões, radiologistas, especialistas em reabilitação e outros profissionais para melhorar os resultados terapêuticos. Além disso, inovações em tratamentos minimamente invasivos expandiram as opções terapêuticas e melhoraram os desfechos, marcando uma nova era no manejo dessas condições⁸.

Complementarmente, Sciubba et al.⁹ destacam a importância de ferramentas de decisão clínica e escores prognósticos, que melhoram a previsão de desfechos clínicos e guiam o manejo dos pacientes. A radiocirurgia estereotática é ressaltada como uma modalidade eficaz para o controle local duradouro e seguro, minimizando a toxicidade da radiação e o risco de recorrência. Além disso, as tecnologias de fixação, como parafusos fenestrados e sistemas de fixação em fibra de carbono, oferecem benefícios biomecânicos e de visualização em imagens radiográficas, contribuindo para um manejo mais preciso e eficaz das metástases espinais⁹.

2.2 DECISÃO CLÍNICA ATRAVÉS DE FERRAMENTAS DE MANEJO

O sistema LMNOP (Figura 1), desenvolvido por Paton et al.¹⁰, é um arcabouço abrangente para o manejo de metástases espinais, abordando fatores cruciais que influenciam o plano de tratamento. O LMNOP avalia a localização e o número de níveis espinais afetados (L), a estabilidade mecânica (M), a situação neurológica (N), a natureza oncológica do tumor (O), a condição física do paciente, o prognóstico e a resposta a terapias anteriores (P). Este sistema foi criado para superar as limitações de outros arcabouços, incorporando considerações adicionais cruciais para o manejo

clínico, como a resposta prévia à terapia e a localização exata da doença. O LMNOP facilita a formulação de um plano de tratamento individualizado, integrando as mais recentes tecnologias, como radiocirurgia e vertebroplastia percutânea, oferecendo uma abordagem mais adaptada e detalhada às necessidades específicas dos pacientes com metástases espinais.

FIGURA 1 – FERRAMENTA DE MANEJO LMNOP

Table 2: Key determinants of the LMNOP system for spinal metastasis

| | | |
|-------------------------------------|----------------------|---|
| L | Location | Extent of disease at symptomatic level(s): involvement of anterior and/or posterior columns |
| | Levels | Solitary or multilevel |
| M | Mechanical stability | Stable (SINS = 0-6) |
| | | Potentially unstable (SINS = 7-12) |
| | | Unstable (SINS = 13-18) |
| N | Neurology | Symptomatic epidural cord compression |
| O | Oncology | Highly radiosensitive |
| | | Radiosensitive |
| | | Radioresistant |
| P | Patient fitness | Medical fitness for surgery |
| | Prognosis | Mostly dependant on tumor type (O) |
| | Prior therapy | Previous radiation therapy at symptomatic levels |
| Failed multiple systemic treatments | | |

*SINS = Spine Instability Neoplastic Score (see text)

Fonte: Paton (2011)¹⁰

A ferramenta de decisão clínica NOMS (Neurológico, Oncológico, Mecânico e Sistêmico, Figura 2), desenvolvido por Laufer et al.¹¹, é uma abordagem estruturada para o tratamento de tumores metastáticos na coluna vertebral, proporcionando um método integrado para avaliar e tratar essas condições complexas. O componente neurológico (N) utiliza a escala de compressão epidural da medula espinhal para avaliar a gravidade da compressão medular e determinar a necessidade de descompressão cirúrgica ou radioterapia. O componente oncológico (O) considera a histologia do tumor e sua sensibilidade à radiação, permitindo a seleção de terapias adequadas, como a radiocirurgia estereotática para tumores radioresistentes. A estabilidade mecânica da coluna é avaliada pelo componente mecânico (M) através

do *Spinal Instability Neoplastic Score*, que identifica a necessidade de estabilização cirúrgica. Por fim, o componente sistêmico (S) considera o estado geral de saúde do paciente, a carga de doença metastática e a resposta ao tratamento sistêmico, orientando a escolha entre intervenções paliativas e curativas.

FIGURA 2 – FERRAMENTA DE MANEJO NOMS

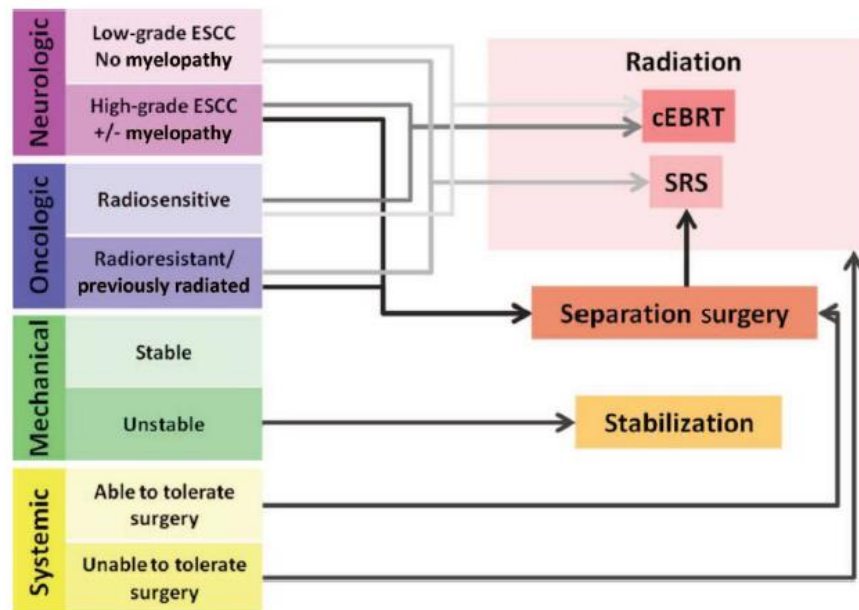


Figure 6. Schematic depiction of the neurologic, oncologic, mechanical, and systemic (NOMS) decision framework. Abbreviations: cEBRT, conventional external beam radiation; SRS, stereotactic radiosurgery.

Fonte: Laufer, 2013¹¹

Complementando o arcabouço NOMS, o algoritmo MNOP (*Mechanical, Neurological, Oncological, Preferred treatment*, Figura 3), apresentado por Spratt et al.¹², oferece outra abordagem integrada para o manejo das metástases espinais, focando em variáveis-chave para guiar o tratamento. O componente mecânico (M) do MNOP avalia a estabilidade estrutural da coluna, identificando situações que exigem intervenções para prevenir colapsos vertebrais. O componente neurológico (N) foca na presença e severidade de déficits neurológicos, orientando a necessidade de descompressão cirúrgica ou outras intervenções para aliviar a compressão medular. O componente oncológico (O) considera a natureza do tumor primário, sua resposta à radioterapia e outras terapias sistêmicas, enquanto o tratamento preferido (P) é selecionado com base nas opções terapêuticas mais adequadas, levando em consideração as preferências e o estado geral do paciente.

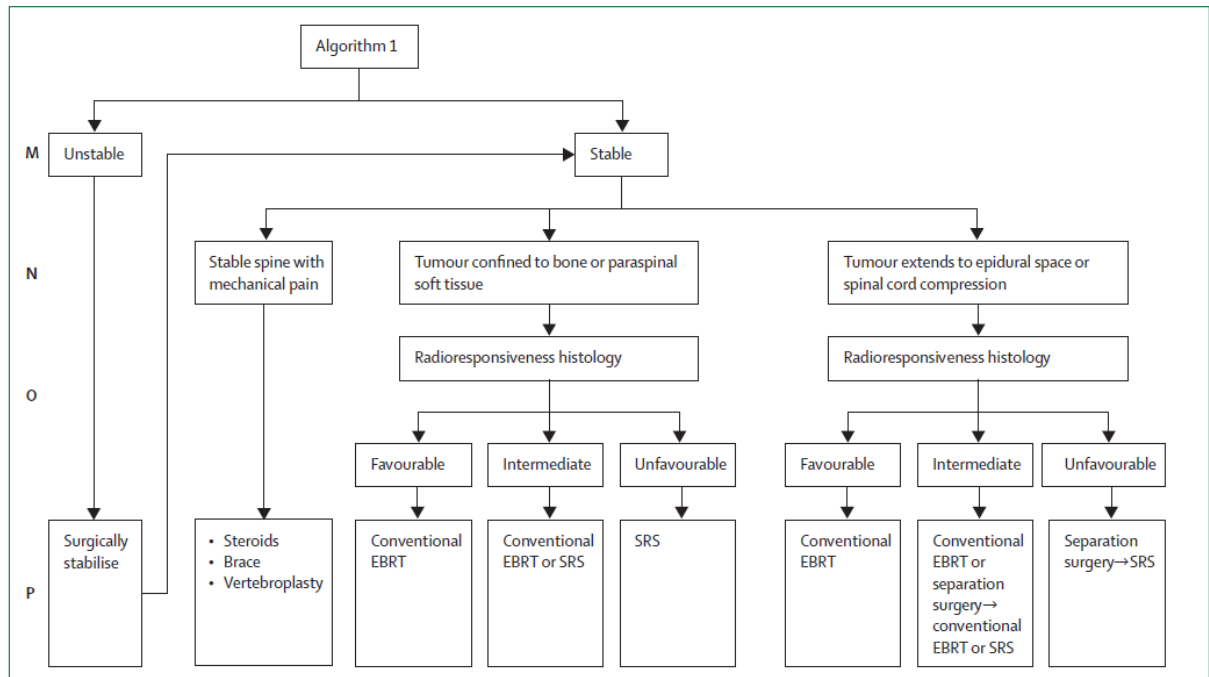
FIGURA 3 – FERRAMENTA DE MANEJO MNOP

Figure 3: MNOP algorithm for spinal metastasis management

MNOP=mechanical, neurological, oncological, preferred treatment. EBRT=external-beam radiotherapy. SRS=stereotactic radiosurgery.

Fonte: Spratt, 2017¹²

2.3 CIRURGIA: O MARCO.

O ensaio clínico randomizado de Patchell et al.¹³, publicado no periódico Lancet, estabeleceu novos parâmetros no tratamento da compressão medular espinhal causada por metástases cancerígenas, evidenciando a superioridade da descompressão cirúrgica direta seguida de radioterapia em comparação com a radioterapia isolada. A pesquisa demonstrou que pacientes submetidos à cirurgia mantiveram ou recuperaram a capacidade de andar em uma taxa significativamente maior (84% no grupo cirúrgico versus 57% no grupo de radioterapia) e por um período mais prolongado (mediana de 122 dias versus 13 dias). Além disso, a cirurgia foi associada a uma maior manutenção da continência urinária, melhoras na força muscular e nas funções motoras, e uma redução substancial no uso de corticosteroides e analgésicos opióides. O grupo cirúrgico também apresentou um tempo de sobrevivência significativamente maior. Esses achados estabelecem a cirurgia como uma intervenção inicial crucial para pacientes com compressão medular espinhal por metástase, destacando sua importância para a melhoria da qualidade de vida e dos resultados clínicos desses pacientes.

2.4 MODELOS DE PREDIÇÃO

Os modelos de predição prognóstica são ferramentas decisórias críticas que ajudam os cirurgiões a selecionar adequadamente os pacientes para cirurgia em metástases espinhais, estimando de forma mais precisa a expectativa de vida baseada em características clínicas e laboratoriais. Esses modelos são amplamente utilizados para prever a sobrevivência a curto e longo prazo de pacientes, auxiliando na decisão sobre a viabilidade da cirurgia para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com metástases espinhais. A utilização desses modelos pode orientar a seleção de pacientes que mais se beneficiariam da intervenção cirúrgica, considerando o impacto da cirurgia na sobrevida e na qualidade de vida¹⁴.

Diversos modelos de predição foram desenvolvidos ao longo dos anos, cada um com seus métodos e abordagens específicas. Entre os mais conhecidos estão os modelos de Sioutos et al.¹⁵, Tomita et al.¹⁶, Van der Linden et al.¹⁷, Tokuhashi et al.¹⁸ na sua versão revisada, Bauer modificado por Leithner et al.¹⁹, Katagiri et al.²⁰, Pereira et al.²¹ e mais recentemente, os algoritmos de aprendizado de máquina. Esses modelos variam em complexidade e nos preditores considerados, desde características clínicas e estado funcional até dados laboratoriais e genéticos²².

Apesar do avanço desses modelos, a precisão das predições ainda é uma questão em aberto. Um estudo recente de Tabourel et al.⁶ questiona a validade dos modelos tradicionais, sugerindo que muitos deles subestimam a expectativa de vida dos pacientes devido a avanços nos tratamentos de câncer que não foram considerados nos modelos mais antigos. Os sistemas de pontuação prognóstica atualmente usados na prática clínica para pacientes com metástases espinhais estão desatualizados. Eles foram desenvolvidos há várias décadas, e o avanço nos tratamentos médicos e técnicas cirúrgicas levou a uma melhoria na previsão de sobrevivência desses pacientes, resultando em uma perda progressiva na precisão desses escores.

Além dos modelos tradicionais, os algoritmos de aprendizado de máquina têm demonstrado avanços significativos na previsão de mortalidade em doenças metastáticas espinhais. Shah et al.² destacam que esses algoritmos são capazes de prever a mortalidade em 30 dias, 6 semanas, 90 dias e 1 ano com excelente discriminação e calibração. Os modelos de aprendizado de máquina, como os desenvolvidos pelo grupo SORG (Spine Oncology Research Group), foram validados

externamente em coortes independentes domésticas e internacionais, mostrando desempenho superior em comparação com modelos baseados em regressão tradicionais. Esses algoritmos oferecem uma avaliação granular do risco, facilitando discussões mais detalhadas sobre os riscos e benefícios com os pacientes, e melhorando o aconselhamento pré-operatório².

2.4.1 Modelo de predição de Tomita

O modelo de predição proposto por Tomita é um sistema desenvolvido para guiar a estratégia cirúrgica em pacientes com metástases espinhais, baseado em um escore prognóstico que leva em consideração três fatores principais (Figura 4): grau de malignidade do tumor primário, presença de metástases viscerais e extensão das metástases ósseas. Segundo Tomita et al.¹⁶, esses três fatores são fundamentais para prever a sobrevida dos pacientes e decidir o tipo de intervenção cirúrgica mais adequada. A estratégia cirúrgica para metástases espinhais deve incluir desde a excisão ampla ou marginal até o tratamento paliativo com cuidados de suporte.

FIGURA 4 – MODELO DE PREDIÇÃO DE TOMITA

| Scoring system | | | | Prognostic score | Treatment goal | Surgical strategy |
|----------------|---|------------------------------|--------------------------|------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Point | Prognostic factors | | | | | |
| | Primary tumor | Visceral mets. ^{a)} | Bone mets. ^{b)} | | | |
| 1 | Slow growth (breast, thyroid, etc.) | / | Solitary or isolated | 2 | Long-term local control | Wide or marginal excision |
| | | | | 3 | | |
| 2 | Moderate growth (kidney, uterus, etc.) | Treatable | Multiple | 4 | Middle-term local control | Marginal or intralesional excision |
| | | | | 5 | | |
| 4 | Rapid growth (lung, stomach, etc.) | Un-treatable | / | 6 | Short-term local control | Palliative surgery |
| | | | | 7 | | |
| | | | | 8 | Terminal care | Supportive care |
| | | | | 9 | | |
| | | | | 10 | | |

Fonte: Tomita, 2001¹⁶

As características preditivas do modelo de Tomita incluem a avaliação do grau de malignidade, que é dividido em crescimento lento, moderado e rápido; a presença de metástases viscerais, classificadas como ausentes, tratáveis ou intratáveis; e as metástases ósseas, que podem ser solitárias ou múltiplas. O escore total varia de 2 a 10 pontos, com diferentes recomendações de tratamento para cada faixa de pontuação. Pacientes com escores de 2-3 pontos são indicados para excisão ampla

ou marginal visando controle local a longo prazo; escores de 4-5 pontos sugerem excisão marginal ou intralesional para controle local a médio prazo; escores de 6-7 pontos indicam cirurgia paliativa para alívio a curto prazo; e escores de 8-10 pontos recomendam cuidados de suporte não operatórios¹⁶.


O sistema decisório proposto por Tomita baseia-se diretamente no escore prognóstico, permitindo uma abordagem personalizada e adaptada à condição de cada paciente. Pacientes com escores mais baixos (2-3 pontos) são candidatos a procedimentos mais agressivos, como a espondilectomia total em bloco, para maximizar o controle local e prolongar a sobrevivência. Para aqueles com escores intermediários (4-5 pontos), a estratégia envolve excisões marginais ou intralesionais, enquanto os pacientes com escores mais altos (6-7 pontos) recebem tratamentos paliativos focados no alívio dos sintomas e estabilização da coluna. Para os casos mais graves (8-10 pontos), o tratamento é centrado em cuidados de suporte, priorizando a qualidade de vida no final do estágio da doença¹⁶.

2.4.2 Modelo de predição de Bauer Modificado

O modelo de predição modificado de Bauer é um sistema originalmente desenvolvido para avaliar o prognóstico de pacientes com metástases ósseas de extremidades e guiar a escolha da estratégia cirúrgica mais adequada. O modelo original foi proposto por Bauer et al.²³ e modificado posteriormente para excluir a fratura patológica como um fator prognóstico, baseado na observação de que a fratura patológica não impacta a sobrevida em pacientes com metástases espinhais da mesma forma que em metástases de extremidades¹⁹. Este modelo considera quatro fatores prognósticos (Figura 5): ausência de metástases viscerais, metástase óssea solitária, ausência de câncer de pulmão primário e tipo de tumor primário (mama, rim, linfoma ou mieloma).

FIGURA 5 – MODELO DE PREDIÇÃO DE BAUER (M)

| Modified Bauer Scoring System | |
|-------------------------------|---|
| Points | Positive prognostic factors |
| 1 | no visceral metastases |
| 1 | no lung cancer |
| 1 | primary tumour = breast, kidney, lymphoma, multiple myeloma |
| 1 | one solitary skeletal metastasis |



| Prognostic Score | Treatment Goal | Surgical Strategy |
|------------------|---------------------------|-------------------|
| 0-1 | Supportive care | no surgery |
| 2 | short term palliation | dorsal |
| 3-4 | middle term local control | ventral-dorsal |

Fonte: Leithner (2008)¹⁹

As características preditivas do modelo de Bauer Modificado incluem a avaliação desses quatro fatores, cada um contribuindo com um ponto para o escore total. A ausência de metástases viscerais é um fator positivo, assim como a presença de uma única metástase óssea. A ausência de câncer de pulmão primário também é considerada um fator prognóstico favorável, uma vez que os pacientes com câncer de pulmão geralmente apresentam uma sobrevida mais curta. Finalmente, certos tipos de tumores primários, como mama, rim, linfoma ou mieloma, estão associados a uma melhor sobrevida em comparação com outros tipos de câncer¹⁹. Os pacientes são classificados em três grupos de risco: baixo (0-1 pontos), intermediário (2 pontos) e alto (3-4 pontos).

O sistema decisório proposto pelo modelo de Bauer e modificado por Leithner recomenda diferentes abordagens cirúrgicas com base na pontuação prognóstica. Pacientes com pontuação de 0-1 pontos são geralmente considerados inadequados para cirurgia, e a abordagem sugerida é de cuidados de suporte não operatórios. Para pacientes com 2 pontos, é recomendada a cirurgia dorsal para estabilização e alívio de sintomas. Pacientes com pontuação de 3-4 pontos são candidatos à cirurgia ventral-dorsal, que pode incluir procedimentos como excisão extensa ou ressecção en bloc do corpo vertebral, visando o controle local da doença e melhoria da qualidade de vida¹⁹.

2.4.3 Modelo de predição de Van Der Linden

O modelo de predição de Van der Linden foi desenvolvido para prever a sobrevida de pacientes com metástases espinhais e auxiliar na escolha do tratamento adequado. O estudo de Van der Linden et al.¹⁷ avaliou 342 pacientes com metástases espinhais dolorosas, sem comprometimento neurológico, tratados conservadoramente em um grande ensaio prospectivo randomizado de radioterapia. Este modelo de predição baseia-se em três fatores prognósticos principais (Figura 6): o escore de desempenho de Karnofsky, o tipo de tumor primário e a presença de metástases viscerais.

FIGURA 6 – MODELO DE PREDIÇÃO DE VAN DER LINDEN

TABLE 3
Design of a New Scoring System for Predicting Survival in 342 P with Spinal Metastases Treated on the Dutch Bone Metastasis Study

| | Prognostic factors | Points |
|--------------|---------------------|--------|
| | KPS ^a | |
| | 80–100 | 2 |
| | 50–70 | 1 |
| | 20–40 | 0 |
| | Primary tumor | |
| | Breast | 3 |
| | Prostate | 2 |
| | Lung | 1 |
| | Other | 0 |
| | Visceral metastases | |
| | No | 1 |
| | Yes | 0 |
| Total points | Group A | 0–3 |
| | Group B | 4–5 |
| | Group C | 6 |

KPS: Karnofsky performance score.

^a The KPS is a conditional score ranging from 0% (= death) to 100% (normal situation, no complaints).

Fonte: Linden (2005)¹⁷

As características preditivas do modelo incluem a alocação de pontos para cada um dos fatores prognósticos. Para o escore de desempenho de Karnofsky, são atribuídos 2 pontos para escores entre 80-100, 1 ponto para escores entre 50-70, e 0 pontos para escores entre 10-40. O tipo de tumor primário também é considerado, com 3 pontos para câncer de mama, 2 pontos para câncer de próstata, 1 ponto para câncer de pulmão e 0 pontos para outros tipos de câncer. A ausência de metástases

viscerais acrescenta 1 ponto, enquanto a presença de metástases viscerais não adiciona pontos. O escore total pode variar de 0 a 6 pontos, resultando na classificação dos pacientes em três grupos prognósticos: Grupo A (0-3 pontos), Grupo B (4-5 pontos) e Grupo C (6 pontos).

Embora o modelo de Van der Linden forneça uma classificação prognóstica clara, ele não especifica um sistema decisório específico para intervenções cirúrgicas. No entanto, o estudo sugere que a radioterapia é o tratamento primário de escolha para todos os pacientes com lesões de Classe I-II de Harrington. A cirurgia deve ser considerada apenas quando a dor persiste apesar da radioterapia ou quando a tolerância da medula espinhal à radiação foi atingida. Para pacientes no Grupo C, com melhor prognóstico (câncer de mama primário, bom desempenho e ausência de metástases viscerais), uma cirurgia mais extensa pode ser justificada. Este modelo destaca a importância da predição precisa da sobrevida para otimizar as decisões de tratamento e minimizar a morbidade associada a intervenções desnecessárias¹⁷.

2.4.4 Modelo de predição de Sioutos

O modelo de predição de Sioutos, desenvolvido em 1995, é um dos mais antigos no campo da avaliação prognóstica de pacientes com metástases espinhais. Este modelo foi projetado para identificar fatores que afetam a sobrevida de pacientes com metástases na coluna torácica e compressão medular, com o objetivo de orientar as decisões de tratamento. Segundo Sioutos et al.¹⁵, os fatores encontrados que afetam a sobrevida incluem o estado neurológico pré-operatório, o local anatômico do carcinoma primário e o número de corpos vertebrais envolvidos.

As características preditivas do modelo de Sioutos incluem o estado neurológico pré-operatório, a localização anatômica do tumor primário e o número de corpos vertebrais afetados (Figura 7). Pacientes que estavam ambulatoriais antes da cirurgia apresentavam uma sobrevida significativamente maior em comparação com aqueles que não podiam andar ou tinham incontinência esfinteriana. O estudo revelou que pacientes com carcinoma de células renais tiveram a maior sobrevida, seguidos por aqueles com câncer de mama, próstata, pulmão e cólon. Além disso, pacientes com envolvimento de apenas um corpo vertebral tiveram uma sobrevida significativamente maior do que aqueles com envolvimento de múltiplos níveis vertebrais¹⁵.

FIGURA 7 – MODELO DE PREDIÇÃO DE SIOUTOS

| No. of neg PF | Survival (mos) | | No. of patients |
|---------------|----------------|--------|-----------------|
| | Mean | Median | |
| 0 | 18.0 | 16.0 | 14 |
| 1 | 11.2 | 6.5 | 18 |
| 2 | 6.0 | 4.5 | 36 |
| 3 | 1.5 | 2.0 | 8 |

neg: negative; PF: prognostic factors.

(1) preoperative leg strength 0/5–3/5, (2) lung or colon cancer, and (3) multiple vertebral bodies disease.

Fonte: Sioutos, 1995¹⁵

Embora o modelo de Sioutos forneça uma estrutura clara para prever a sobrevida, ele não especifica um sistema decisório detalhado para intervenções cirúrgicas. No entanto, o estudo sugere que pacientes com dois ou mais indicadores prognósticos negativos (força nas pernas de 0/5 a 3/5, câncer de pulmão ou cólon, e doença em múltiplos corpos vertebrais) têm uma expectativa de vida curta e, portanto, não são recomendados para cirurgias radicais, pois os benefícios podem não ser substanciais. Estes pacientes geralmente são tratados com esteróides e radioterapia para aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida¹⁵.

2.4.5 Modelo de predição de Anzuategui

O modelo de predição de Anzuategui (Figura 8) foi desenvolvido com o objetivo de prever a morbidade e mortalidade pós-operatória precoce em pacientes submetidos à cirurgia para metástases espinhais. Este modelo considera características clínicas e laboratoriais pré-operatórias para estimar os riscos associados ao procedimento cirúrgico. Segundo Anzuategui et al.⁷, o estudo retrospectivo analisou 205 pacientes operados entre 2002 e 2015, identificando fatores de risco independentes que foram então utilizados para criar um modelo preditivo. Os fatores independentemente associados a esses três desfechos, e que constituíram o modelo preditivo, foram: presença de comorbidades, tumor primário de progressão não lenta, e linfócitos abaixo de 1.000 células/ μ L.

FIGURA 8 – MODELO DE PREDIÇÃO DE ANZUATEGUI

| Fatores de risco | Fatores presentes | Categoria de risco |
|---|-------------------|--------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Presença de pelo menos uma comorbidade • Tumor primário de progressão não lenta • Contagem total de linfócitos no sangue periférico abaixo de 1.000 células/μL | 0 | Baixo |
| | 1 | Moderado |
| | 2 | Alto |
| | 3 | Extremo |

Fonte: Anzuategui, 2019⁷

As características preditivas do modelo de Anzuategui incluem a presença de comorbidades, a velocidade de progressão do tumor primário, e a contagem de linfócitos no sangue periférico. Pacientes com pelo menos uma comorbidade, tumores de progressão rápida e contagem de linfócitos abaixo de 1.000 células/ μ L foram considerados de maior risco para complicações pós-operatórias e mortalidade. Com base na exposição a nenhum, um, dois ou três desses fatores de risco, os pacientes foram classificados em categorias de risco: baixo, moderado, alto e extremo. A capacidade discriminatória do modelo foi de 72% para mortalidade em 30 dias, 73% para mortalidade em 90 dias, e 70% para incidência de complicações⁷.

Embora o modelo de Anzuategui apresente uma estrutura clara para prever os desfechos adversos, é importante notar que o desenvolvimento do modelo foi apresentado em 2019, sem validação, o que está sendo feito na pesquisa atual. O sistema decisório específico proposto pelo modelo será detalhado na seção oportuna desta tese, juntamente com a árvore de decisão, nos resultados. Esta abordagem permitirá uma compreensão mais completa de como o modelo pode ser aplicado na prática clínica e sua eficácia na seleção de candidatos para a cirurgia de metástases espinhais.

Em um estudo comparativo²⁴, o modelo de Anzuategui foi utilizado para estimar complicações pós-operatórias em um grupo de 105 pacientes que passaram por cirurgia de metástase espinhal entre 2013 e 2019. O estudo também comparou o modelo de Anzuategui com o New England Spinal Metastasis Score e o Metastatic Spinal Tumor Frailty Index. A análise mostrou que o modelo de Anzuategui teve uma AUC de 0.57 para todas as complicações e 0.56 para complicações maiores, indicando uma precisão baixa. O estudo revelou que 36.2% dos pacientes tiveram complicações nos primeiros 30 dias após a cirurgia, com complicações maiores ocorrendo em 21.9% dos casos.

O artigo sobre o desenvolvimento do modelo de predição de Anzuategui foi citado 11 vezes até o presente momento em pesquisas que exploram a previsão de complicações e mortalidade em cirurgias de metástase espinhal. As citações ao artigo indicam seu impacto significativo na área, destacando a importância de modelos preditivos robustos para melhorar a tomada de decisões clínicas em cirurgias complexas de metástase espinhal.

2.4.6 Modelos de predição por aprendizado de máquina

Os modelos de predição por aprendizado de máquina têm demonstrado um grande potencial na avaliação de pacientes com metástases vertebrais, oferecendo estimativas de sobrevida mais precisas que podem auxiliar na tomada de decisões clínicas. O modelo mais relevante na área é o SORG, que utiliza algoritmos de aprendizado de máquina para prever a sobrevivência de 90 dias e 1 ano em pacientes com doença metastática espinhal. No estudo de Karhade et al.²⁵, os algoritmos SORG foram validados externamente em uma coorte independente de 176 pacientes, mostrando uma capacidade discriminatória robusta, com AUC variando de 0.75 a 0.81 para a mortalidade de 90 dias e de 0.77 a 0.78 para a mortalidade de 1 ano. Os algoritmos de aprendizado de máquina SORG foram desenvolvidos para prever a sobrevivência pré-operatória em pacientes com tumores metastáticos na coluna vertebral, e sua validação externa mostrou resultados promissores para a aplicação clínica.

A principal vantagem dos modelos de aprendizado de máquina, como os algoritmos SORG, em relação aos sistemas tradicionais de pontuação é sua flexibilidade e capacidade de atualização contínua. Enquanto modelos tradicionais, como os escores de Tokuhashi e Tomita, podem se tornar obsoletos devido a mudanças nos tratamentos oncológicos e nas características dos pacientes, os modelos de aprendizado de máquina podem ser ajustados para refletir novos dados e avanços médicos. Karhade et al.²⁵ afirmam que os resultados iniciais da validação externa dos algoritmos SORG sugerem sua potencial utilidade como ferramentas digitais de decisão na prática clínica.

Outro exemplo é o PathFx 3.0, um modelo baseado em redes Bayesianas, validado para prever a sobrevivência de pacientes com doença metastática espinhal. Segundo Carrwik et al.²⁶, PathFx 3.0 é uma ferramenta razoavelmente confiável para

prever a sobrevivência em pacientes com doença metastática espinhal, especialmente em previsões de 12 meses ou mais.

Os modelos baseados em aprendizado de máquina, como o PathFx 3.0, utilizam grandes volumes de dados clínicos para gerar previsões personalizadas. No estudo de validação realizado na Suécia²⁶, envolvendo 668 pacientes, as previsões de PathFx para sobrevivência em 1, 3, 6, 12, 18 e 24 meses foram comparadas com dados reais de sobrevivência, e a precisão foi avaliada usando a análise de curva ROC e a pontuação de Brier. Os resultados mostraram que a área sob a curva (AUC) variou de 0.64 para a sobrevivência de 1 mês até 0.76 para a sobrevivência de 24 meses, indicando uma precisão aceitável para previsões de longo prazo.

Mais um exemplo é o estudo de Santipas et al.²⁷, que desenvolveu e validou internamente algoritmos de aprendizado de máquina para prever a sobrevivência de pacientes submetidos à cirurgia para metástases espinhais. Este estudo destacou o uso dos algoritmos XGBoost e CatBoost, que mostraram bom desempenho nas previsões de 90, 180 e 365 dias de sobrevivência, com a albumina sérica pré-operatória sendo identificada como um dos principais preditores. Esses modelos oferecem uma abordagem promissora para melhorar a tomada de decisões clínicas e o cuidado personalizado do paciente.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Este é um estudo de validação externa temporal do modelo de predição multivariável de Anzuategui et al., que seguiu as orientações metodológicas da declaração TRIPOD (*Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis*), segundo Collins et al.³. O cumprimento dos requisitos TRIPOD foi apresentado no Apêndice 1.

Esta pesquisa foi realizada através do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, na área de concentração em Pesquisa Translacional em Cirurgia.

Foram respeitadas as normas e princípios que regem pesquisas em seres humanos, conforme autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner (Anexo 1), sob número CAAE 99340118.9.0000.0098. O termo de consentimento livre e esclarecido está no Anexo 2.

A forma de apresentação segue as orientações do Manual Prático de Normalização para Trabalhos Acadêmicos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, de acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT)²⁸.

3.2 POPULAÇÃO-ALVO

A população-alvo da presente pesquisa de validação externa consistiu em uma coorte prospectiva de pacientes consecutivos atendidos no Hospital Erasto Gaertner que foram submetidos à cirurgia para tratamento de metástase vertebral entre 2018 e 2023.

3.2.1 Hospital Erasto Gaertner

O Hospital Erasto Gaertner é uma instituição filantrópica de referência na área de oncologia no Brasil. Fundado em 1950, o hospital se destaca pelo atendimento especializado e integral aos pacientes com câncer, oferecendo desde o diagnóstico até o tratamento e reabilitação.

3.2.2 Composição da amostra

Com o objetivo de homogeneizar as características dos sujeitos da amostra, assim como do tratamento realizado, foram adotados os seguintes critérios de inclusão e exclusão. Vale mencionar que, de forma intencional, a população da coorte sob validação diferiu da coorte de desenvolvimento do modelo de predição de Anzuategui et al.⁷, sobretudo pela não inclusão intencional de neoplasias hematológicas. Uma discussão pertinente sobre este aspecto metodológico encontra-se na seção apropriada desta tese.

O critério de inclusão foi:

1. Cirurgia aberta para tratamento de metástase vertebral oriunda de câncer sólido.

Os critérios de exclusão foram:

1. Ausência de dados clínicos necessários para compor os modelos de predição sob comparação;
2. Cirurgia sem associar instrumentação (uso de implantes), por via anterior ou do sistema de saúde privado;
3. Seguimento pós-operatório menor de 90 dias.

3.3 COLETA DOS DADOS

A coleta dos dados ocorreu prospectivamente através do preenchimento das fichas de campo (Apêndice 2), conforme os eventos clínicos ocorreram, tais como a cirurgia em si e o perioperatório, assim como o seguimento ambulatorial pós-operatório ou novas internações ocorridas durante o seguimento. Ao final da pesquisa, o pesquisador principal revisou as informações coletadas com o intuito de assegurar a correção dos dados.

3.4 DESFECHOS

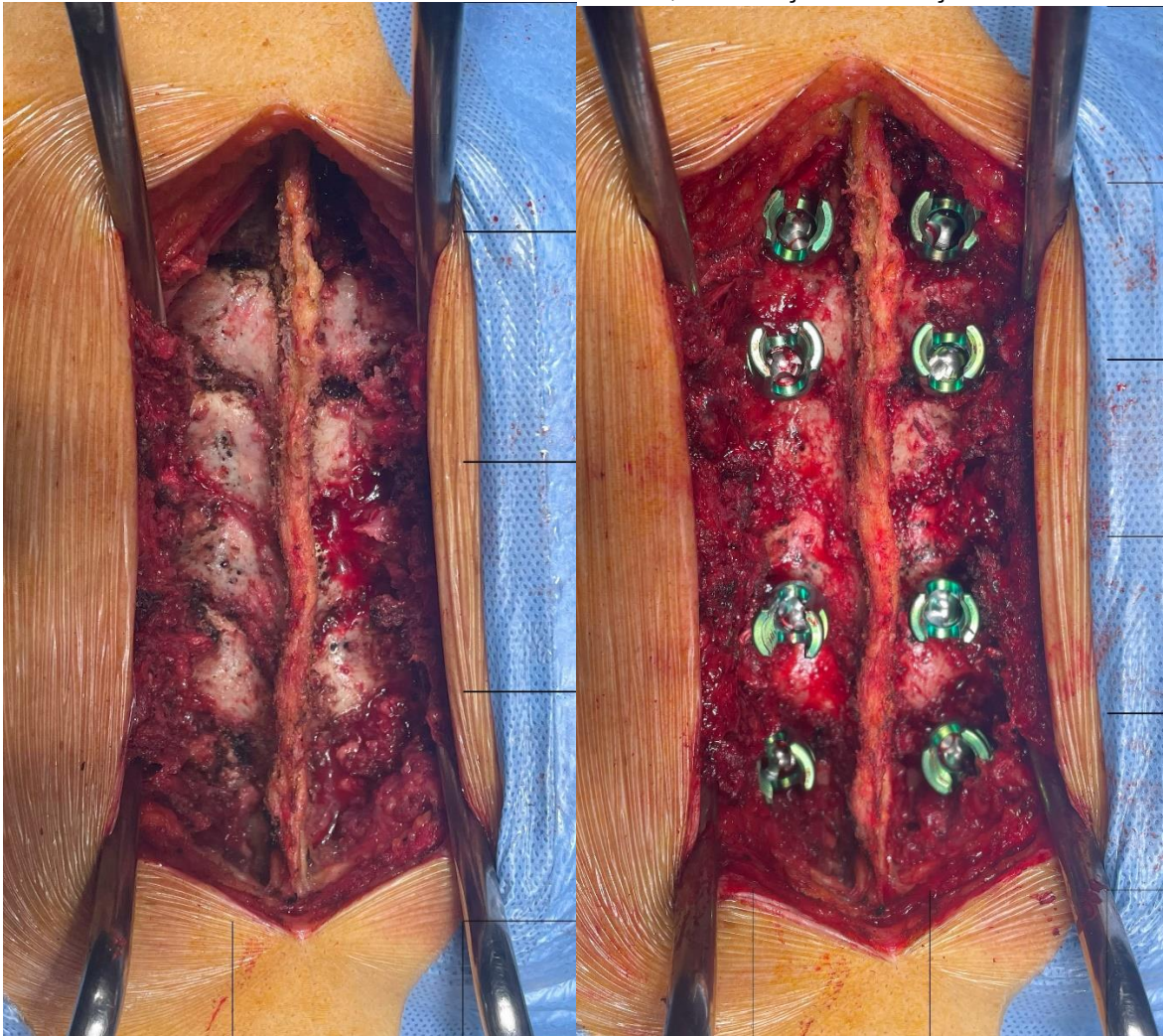
Os desfechos cirúrgicos sob análise foram a sobrevida (ou mortalidade) em 90 dias e incidência de complicações, em consonância com os desfechos avaliados no estudo de desenvolvimento do modelo de predição de Anzuategui et al.⁷.

3.5 O PERIOPERATÓRIO

No pré-operatório (dias ou semanas antes do procedimento), foi realizado re-estadiamento oncológico através de novas tomografias de crânio, tórax, abdômen e pelve. Os exames laboratoriais de provas inflamatórias foram coletados em até três dias da cirurgia. A avaliação de risco cirúrgico foi realizada conforme o protocolo hospitalar e do Serviço de Oncologia Ortopédica através de consulta cardiológica e anestésica. Em casos clinicamente complexos, o Serviço de Medicina Hospitalar atuou em conjunto com o intuito de otimizar as condições clínicas, com especial atenção às comorbidades associadas. As comorbidades foram classificadas segundo a lista de Anzuategui et al.⁷. A equipe multidisciplinar atuou rotineiramente através de suporte nutricional, fisioterápico e de enfermagem. Seletivamente, profissionais da psicologia e assistência social também atuaram, caso a caso. Os modelos de predição foram aplicados antes da cirurgia, de forma a cegar a avaliação preditiva. Tais modelos não foram norteadores isolados de decisão cirúrgica. O pós-operatório imediato comumente envolveu cuidados intensivos, de ferida operatória e fisioterápicos. As complicações ocorridas em até 30 dias do procedimento foram categorizadas como sistêmicas/locais, infecciosas/não-infecciosas, respiratórias ou não, e quanto ao grau²⁹.

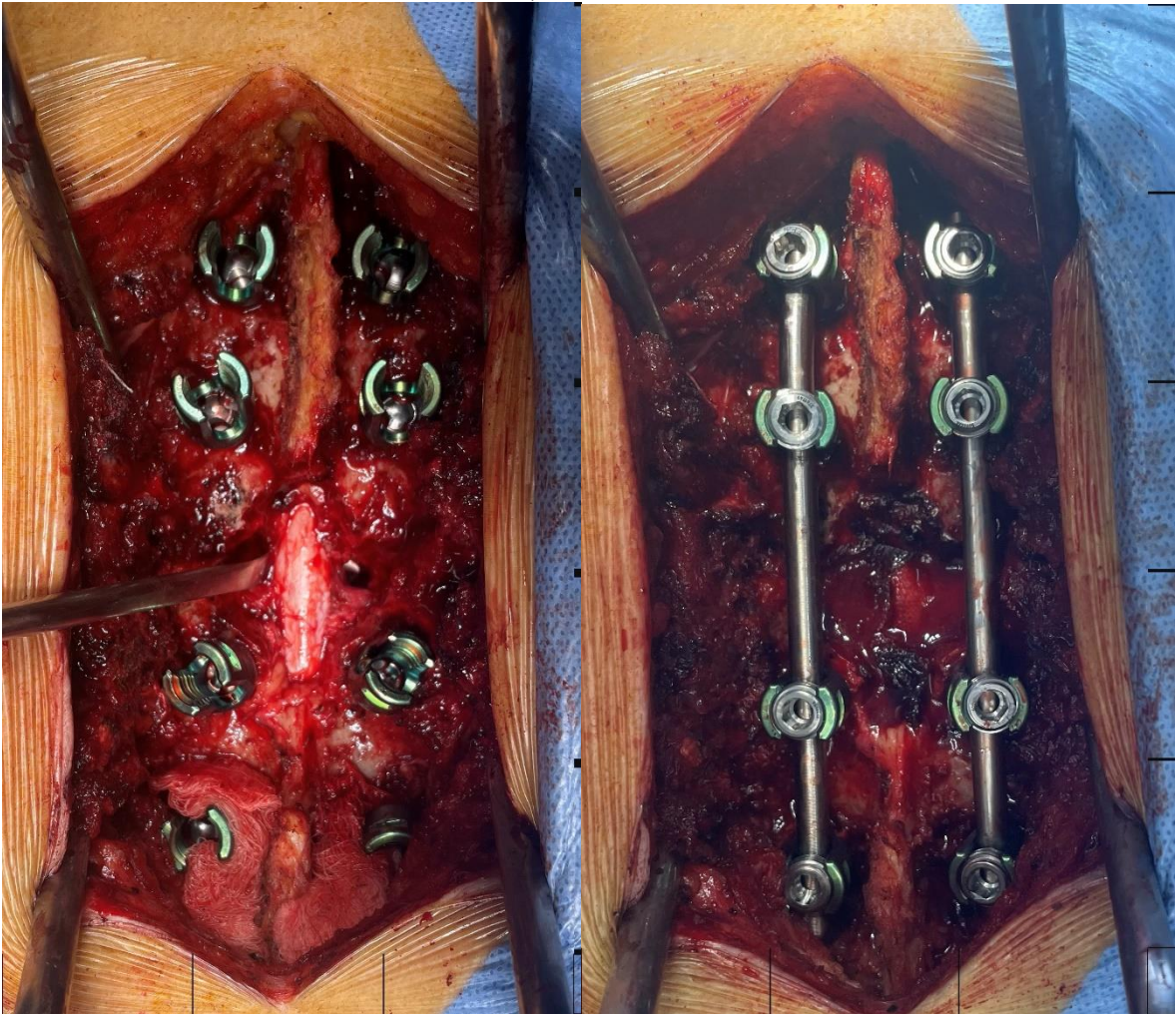
3.6 TÉCNICA OPERATÓRIA

O procedimento padrão envolve a descompressão medular/neural direta, combinada com fixação pedicular, com o intuito de estabilizar a coluna. A cirurgia tem duração média de 150 minutos, enquanto o sangramento intraoperatório médio é de 400 ml. O paciente é posicionado em decúbito ventral para uma abordagem exclusivamente posterior. Uma incisão mediana é feita, centrada na vértebra que será descomprimida. Os elementos vertebrais posteriores são expostos. Nas lesões torácicas, a fixação de duas vértebras proximais e duas distais é a opção rotineira. Na região de transição toracolombar ou cervicotorácica, foi acrescentada uma vértebra proximal e outra distal. A grande maioria das descompressões é realizada através de corpectomia parcial transpedicular associada à laminectomia ampla (dois ou três níveis). As Figuras 9, 10 e 11 ilustram a técnica operatória empregada nesta tese.

FIGURA 9 – TÉCNICA OPERATÓRIA, EXPOSIÇÃO E FIXAÇÃO

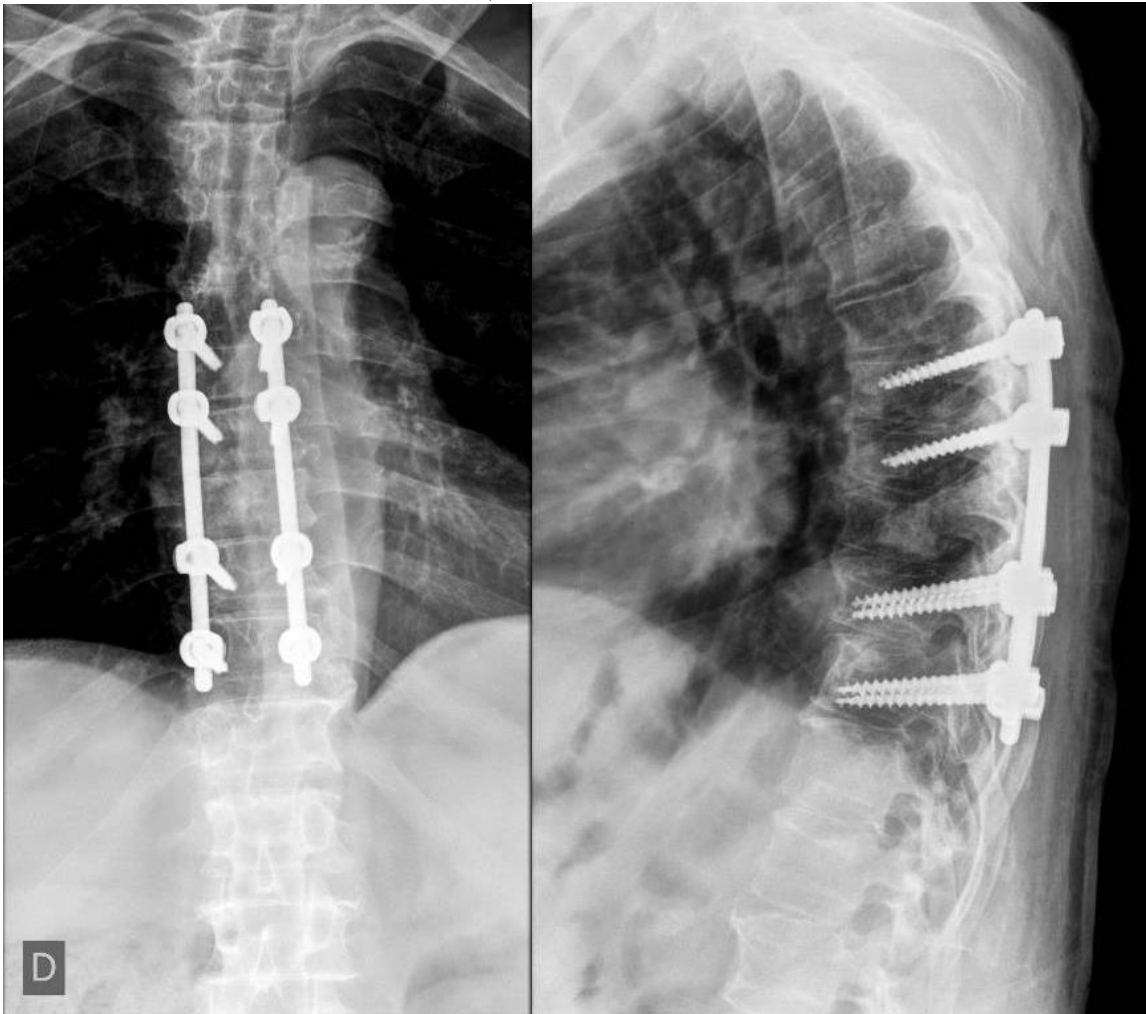
FONTE: O autor, 2024

NOTA: À esquerda, exposição dos elementos vertebrais posteriores da coluna torácica. À direita, a fixação pedicular, duas vértebras acima, e duas abaixo do ponto de compressão medular (T9).

FIGURA 10 – TÉCNICA OPERATÓRIA, DESCOMPRESSÃO E MONTAGEM DO SISTEMA

FONTE: O autor, 2024

NOTA: À esquerda, notar descompressão circunferencial, através de laminectomia ampla e corpectomia através dos pedículos vertebrais. O instrumento metálico curvo evidencia a corpectomia ao emergir do lado contralateral, anterior ao saco dural. À direita, notar a montagem do sistema de fixação, no qual as hastas encontram-se bloqueadas nas cabeças do parafusos pediculares.

FIGURA 11 – TÉCNICA OPERATÓRIA, RADIOGRAFIA PÓS-OPERATÓRIA

FONTE: O autor (2024)

NOTA: Notar a fixação pedicular desde T7 até T11 sem envolver T9, ponto de compressão medular.

3.7 PÓS-OPERATÓRIO

Os pontos cirúrgicos foram retirados com três semanas e radioterapia adjuvante foi indicada para todos os casos. Os sujeitos foram acompanhados até a última avaliação clínica no momento do fechamento da amostra ou o óbito/perda de seguimento.

3.8 MODELOS DE PREDIÇÃO

Com intuito de validar externamente o modelo de predição de Anzuategui et al.⁷, foram escolhidas ferramentas clínicas para comparação, com características semelhantes, contendo até 3 preditores, o que permite rápida memorização e

aplicação clínica rotineira. Os modelos serviram para categorizar risco cirúrgico, assim como critério de indicação de cirurgia, conforme se observa na Tabela 1.

TABELA 1 – MODELOS DE PREDIÇÃO

| MODELO | PREDITORES | SISTEMA DE PONTUAÇÃO | CLASSES DE RISCO | INDICAÇÃO DE CIRURGIA |
|---------------|--|--|--|------------------------------|
| Anzuategui | Velocidade de progressão tumoral Comorbidade Contagem de linfócitos no sangue periférico | 1 ponto se progressão não-lenta, comorbidades significativas presentes e contagem de linfócitos <1 (x10 ³ / µL) | Baixo: 0 ponto Moderado: 1 ponto Alto: 2-3 pontos | 0 ou 1 ponto |
| Tomita | Velocidade de progressão tumoral Metástase visceral Metástase óssea | 4 pontos se progressão rápida 2 se moderada e 1 se lenta 4 pontos para metástase visceral intratável e 2 para tratável 2 pontos para metástases ósseas múltiplas e 1 ponto para isolada | Baixo: 2-3 pontos Moderado: 4-7 pontos Alto: 8-10 pontos | 2 a 7 pontos |
| Bauer (m) | Tipo histológico Metástase visceral Metástase óssea | 1 ponto para tumor “não pulmão” E tumor oriundo de mama, rim, linfoma, mieloma múltiplo 1 ponto se metástase visceral ausente 1 ponto se metástase óssea solitária | Baixo: 3-4 pontos Moderado: 2 pontos Alto: 0-1 ponto | 2 a 4 pontos |
| Linden | Tipo histológico Metástase visceral <i>Status</i> de Performance de Karnofsky | 3 pontos para tumor oriundo de mama, 2 para próstata, 1 para pulmão e 0 para demais. 1 ponto se metástase visceral presente 2 pontos se performance 80-100, 1 se 50-70 e 0 se 20-40 | Baixo: 6 pontos Moderado: 4-5 pontos Alto: 0-3 pontos | 4 a 6 pontos |
| Sioutos | Tipo histológico Metástase vertebral Força muscular pré-operatória | 1 ponto se tumor oriundo de pulmão ou cólon, múltiplas metástases vertebrais e força muscular graus 0 a 3 | Baixo: 0 ponto Moderado: 1 ponto Alto: 2-3 pontos | 0 ou 1 pontos |

FONTE: O autor (2024)

NOTA: Se necessário, as classes de risco foram adaptadas para apenas três categorias, com objetivo de homogeneização.

3.9 VALIDAÇÃO DO MODELO DE ANZUATEGUI

A validação do modelo e Anzuategui et al.⁷ foi realizada através da comparação de sua performance preditiva com os demais modelos, considerados *gold standard*. Os indicadores de performance foram:

1. Capacidade discriminativa: Avaliada através da plotagem da curva ROC e do valor da AUC;
2. Categorização de risco (predição prognóstica): Realizada através da formação de subgrupos (baixo, moderado e alto risco) e da plotagem de curvas de sobrevida, além da observação da incidência de complicações por subgrupo;
3. Acurácia de indicação de cirurgia (predição diagnóstica): A indicação de cirurgia adequada (“verdade”) foi considerada aquela com sobrevida real observada acima de 90 dias, de forma a construir a matriz de confusão, conforme o Quadro 1.

QUADRO 1 – MATRIZ DE CONFUSÃO PARA ANÁLISE DE ACURÁCIA DE INDICAÇÃO DE CIRURGIA

| | Sobrevida real acima de 90 dias | Sobrevida real abaixo de 90 dias |
|---|--|---|
| Modelo de predição indica cirurgia | Verdadeiro positivo | Falso positivo |
| Modelo de predição não indica cirurgia | Falso negativo | Verdadeiro negativo |

FONTE: O AUTOR (2024)

NOTA: A acurácia é obtida pela somatória das previsões verdadeiras, dividido pelo número de pacientes. A sensibilidade é a proporção de verdadeiros positivos entre os pacientes que sobreviveram acima de 90 dias. A especificidade é a proporção de verdadeiros negativos entre os pacientes que sobreviveram menos de 90 dias.

3.10 ÁRVORE DE DECISÃO

Para elaboração da árvore de decisão, que subsidiou o objetivo secundário deste estudo, foram utilizados retângulos para os nós de decisão, ovais para os nós de escolha e triângulos para os nós terminais.

3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os testes de Fisher, t de Student, McNemar, qui-quadrado e Mann-Whitney foram aplicados conforme a necessidade. Quando oportuno, as variáveis contínuas foram dicotomizadas e tratadas como variáveis categóricas. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar o tempo médio de sobrevida e plotagem das curvas de sobrevida. O intervalo de confiança foi de 95% para todas as análises. Os programas

computadorizados R, versão 3.3.1 e MedCalc Statistical, versão 17.6, foram utilizados para realização dos testes estatísticos e geração de imagens.

3.12 CIÊNCIA ABERTA

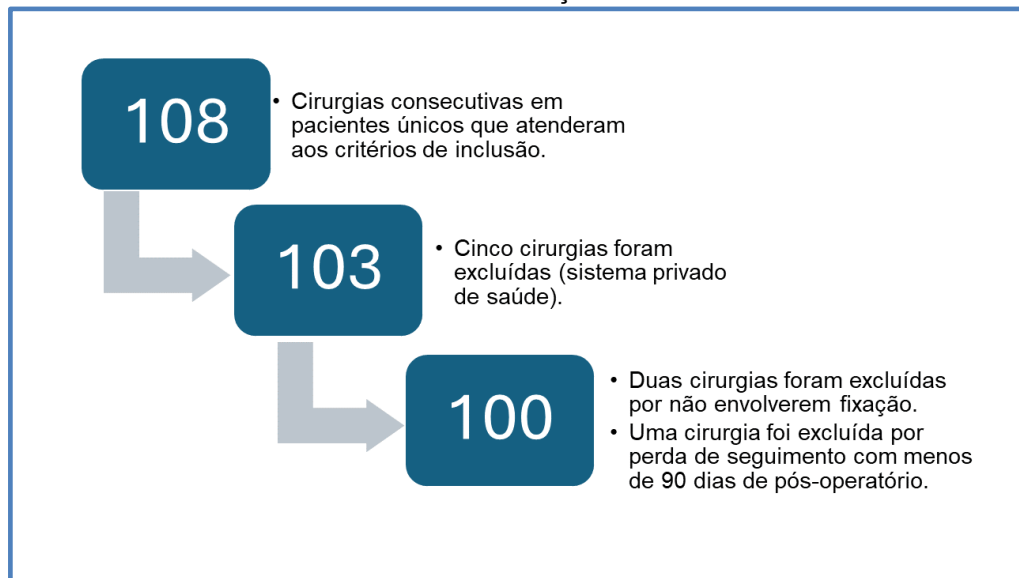
Os pesquisadores financiaram esta pesquisa com recursos próprios. Não há conflitos de interesse ou divulgações financeiras relevantes a declarar. O projeto de pesquisa foi devidamente registrado na Plataforma Brasil, conforme exige a legislação brasileira. Embora não tenha sido elaborado um protocolo específico para a condução deste estudo, os dados brutos e as análises estatísticas estão disponíveis mediante solicitação ao pesquisador responsável, por meio do e-mail pedroanzuategui@hotmail.com. Vale destacar que nenhum paciente esteve diretamente envolvido no desenho, condução, relato, interpretação ou disseminação desta pesquisa.

4 RESULTADOS

4.1 AMOSTRA: COMPOSIÇÃO, DESFECHOS E CARACTERÍSTICAS

A amostra inicial consistiu de 108 pacientes consecutivos que atenderam aos critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de exclusão, 100 pacientes permaneceram para a análise final (Figura 1).

FIGURA 12 - COMPOSIÇÃO AMOSTRAL



FONTE: O autor (2024)

A Tabela 2 apresenta a comparação entre as coortes de desenvolvimento do modelo de Anzuategui et al.⁷, referente ao período de 2002 a 2015 e a atual coorte de validação externa temporal (2018 a 2023).

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS, PREDITORES E DESFECHOS DA COORTE DE DESENVOLVIMENTO (ANÁLISE RETROSPECTIVA, N=205) E DA COORTE DE VALIDAÇÃO EXTERNA TEMPORAL (ANÁLISE PROSPECTIVA, N=100) DO MODELO DE PREDIÇÃO DE ANZUATEGUI

| VARIÁVEL | N (%) / MEDIANA (IIQ) | | p ¹ |
|---------------------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------|
| | COORTE DE DESENVOLVIMENTO | COORTE DE VALIDAÇÃO EXTERNA | |
| Características Clínicas | | | |
| Idade | 59 (51-69) | 57 (47-67) | 0,19 |
| Sexo masculino | 114 (55%) | 43 (43%) | 0,05 |
| Abordagem cirúrgica | | | |
| Cervical ou Cervicotorácica | 11 (5%) | 5 (5%) | 1,0 |
| Torácica | 70 (34%) | 37 (37%) | 0,78 |
| Toracolombar | 71 (35%) | 42 (42%) | 0,23 |
| Lombar ou Lombossacra | 49 (24%) | 16 (16%) | 0,15 |

| | | | |
|---|-----------|----------|-------------------|
| Múltipla | 4 (2%) | 0 (0%) | 0,27 |
| Via anterior | 4 (2%) | 0 (0%) | 0,27 |
| Histologia do tumor primário ² | | | |
| Progressão lenta | 124 (60%) | 44 (44%) | 0,001 |
| Intermediária | 49 (24%) | 19 (19%) | 0,41 |
| Rápida | 32 (16%) | 37 (37%) | <0,0001 |
| Preditores | | | |
| Comorbidades (uma ou mais) | 65 (32%) | 33 (33%) | 0,92 |
| Tumor de progressão não lenta | 81 (40%) | 56 (56%) | 0,01 |
| Linfócitos <1 (x10 ³ / µL) | 51 (25%) | 47 (47%) | 0,0002 |
| Desfechos | | | |
| Sobrevida > 90 dias | 117 (57%) | 74 (74%) | 0,006 |
| Complicação (uma ou mais) ³ | 64 (31%) | 33 (33%) | 0,85 |

FONTE: O AUTOR (2024)

LEGENDA: IIQ indica intervalo interquartil.

NOTA: (1) O valor de p em negrito indica que a diferença é estatisticamente significativa. (2) Na coorte de desenvolvimento foram incluídos pacientes portadores de neoplasias hematológicas, o que explica a maior proporção de tumores de progressão lenta. (3) Na coorte de desenvolvimento foram incluídas complicações graus III-IV de Rampersaud et al.; na coorte de validação externa, graus II-IV.

A Tabela 3 complementa as características, preditores e desfechos da coorte sob validação desta tese.

TABELA 3 – DEMAIS CARACTERÍSTICAS, PREDITORES E DESFECHOS DA COORTE DE VALIDAÇÃO EXTERNA TEMPORAL, N=100

| VARIÁVEL | n / Mediana (IIQ) |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Idade ≥ 70 anos | 18 |
| Idade ≥ 65 anos | 34 |
| Comorbidade | |
| Diabetes | 16 |
| Doença pulmonar crônica | 10 |
| SIDA | 3 |
| Paralisia prévia | 3 |
| Insuficiência renal | 2 |
| ASIA comprometido (A a D) | 57 |
| ECOG | |
| 0-2 | 75 |
| 3-4 | 25 |
| Metástases viscerais conhecidas | |
| Qualquer localização | 56 |
| Pulmão | 48 |
| Fígado | 26 |
| Cérebro | 10 |
| Metástases linfonodais conhecidas | 61 |
| Metástases vertebrais conhecidas | |
| Única ou isolada | 16 |
| Três ou mais | 76 |
| Tratamento sistêmico prévio | 68 |
| Hemoglobina (g/dL) | 11,9 (11-13) |
| Plaquetas (x10 ³ / µL) | 270 (211-338) |
| Leucócitos (x10 ³ / µL) | 10,5 (7,1-13,4) |
| Linfócitos (x10 ³ / µL) | 1,10 (0,70-1,82) |
| Neutrófilos (x10 ³ / µL) | 8,40 (5,20-11,80) |
| Razão neutrófilo-linfócito | 8,27 (3,40-14,91) |
| Razão plaqueta-linfócito | 282 (152-393) |
| Albumina (g/dL) | 3,5 (3,1-3,9) |
| Creatinina (mg/dL) | 0,7 (0,5-0,8) |

| | |
|--------------------|------------------|
| RNI | 1,01 (1,00-1,10) |
| Proteína C reativa | 2,60 (1,50-5,30) |
| Sobrevida | |
| 30 dias | 91 |
| 90 dias | 74 |
| 180 dias | 56 |

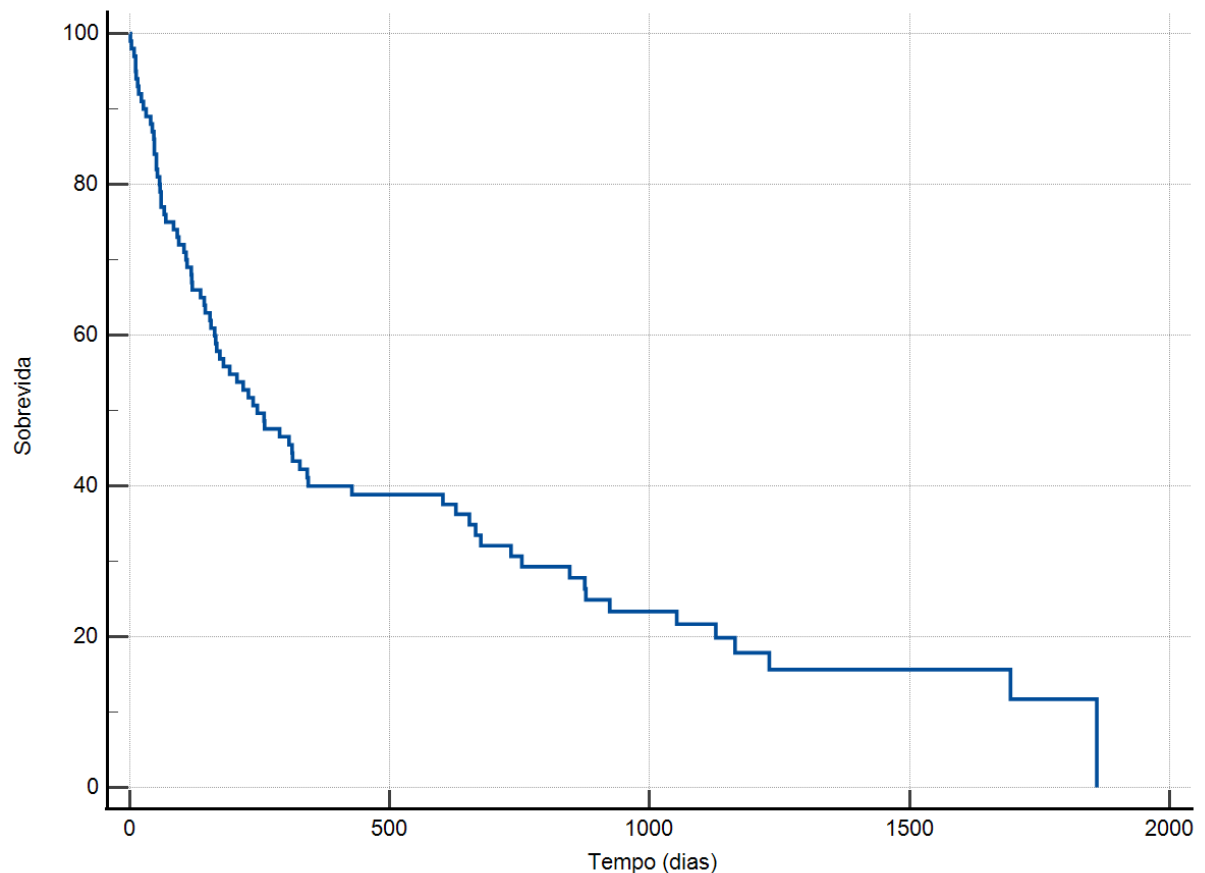
FONTE: O autor (2024)

LEGENDA: IIQ indica intervalo interquartil. SIDA indica síndrome da imunodeficiência adquirida. ASIA indica escala da *American Spinal Injury Association*. ECOG indica status de performance da *Eastern Cooperative Oncology Group*. RNI indica Razão Normalizada Internacional.

Câncer de mama foi o tipo histológico mais comum (n=31), seguido por próstata (n=15), intestino (n=9), outros (n=9), útero (n=8), pulmão (n=7), rim (n=7), faringe/laringe (n=5), melanoma (n=3), desconhecido (n=3), esôfago (n=2) e tireóide (n=1).

A sobrevida média foi estimada em 572 dias (IC de 438-706). A sobrevida mediana foi estimada em 245 dias (IC de 163 a 343) e a sobrevida global estimada está demonstrada na curva de Kaplan-Meier no Gráfico 1.

GRÁFICO 1 – SOBREVIDA GLOBAL ESTIMADA



FONTE: O autor (2024)

Trinta e três pacientes apresentaram ao menos uma complicação pós-operatória. Sete pacientes sofreram, adicionalmente, uma segunda complicação (todas sistêmicas), logo, ocorreram 40 complicações no total. A Tabela 4 lista e categoriza estes eventos adversos ocorridos.

TABELA 4 - COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

| | n |
|---|-----------|
| Sistêmicas | |
| Pneumonia | 7 |
| Convulsão | 3 |
| Insuficiência respiratória não infecciosa | 3 |
| Abdômen agudo | 2 |
| Insuficiência renal | 2 |
| Trombose venosa | 2 |
| Escara infectada | 2 |
| Infecção urinária | 2 |
| Sepse de origem desconhecida | 2 |
| Óbito de causa desconhecida | 2 |
| Outras | 6 |
| Subtotal | 33 |
| Locais | |
| Infecção de ferida | 3 |
| Soltura de parafuso | 1 |
| Progressão de doença e paralisia | 1 |
| Deiscência de ferida | 1 |
| Sangramento excessivo | 1 |
| Subtotal | 7 |
| Infeciosas | 16 |
| Não infecciosas | 24 |
| Respiratórias | 10 |
| Não respiratórias | 30 |
| Grau | |
| II | 7 |
| III | 17 |
| IV | 16 |
| Total | 40 |

FONTE: O autor (2024)

4.2 VALIDAÇÃO DO MODELO DE PREDIÇÃO DE ANZUATEGUI

A performance preditiva comparativa dos desfechos analisados neste estudo entre os modelos de Anzuategui et al.⁷, Tomita et al.¹⁶, Bauer (m) et al.¹⁹, Linden et al.¹⁷ e Sioutos et al.¹⁵ está demonstrada nos Gráficos 2 a 6 e Tabelas 5 a 6.

GRÁFICO 2 – CAPACIDADE PARA DISCRIMINAR SOBREVIDA EM 90 DIAS, DE ACORDO COM A CURVA ROC DOS MODELOS PREDITIVOS

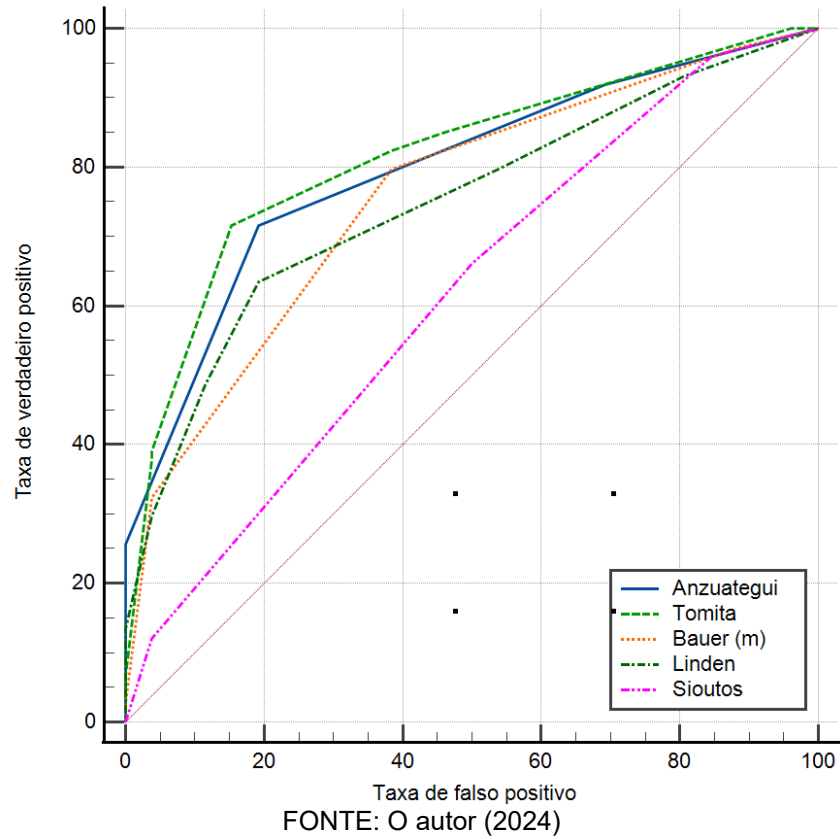


GRÁFICO 3 – CAPACIDADE PARA DISCRIMINAR COMPLICAÇÕES, DE ACORDO COM A CURVA ROC DOS MODELOS PREDITIVOS

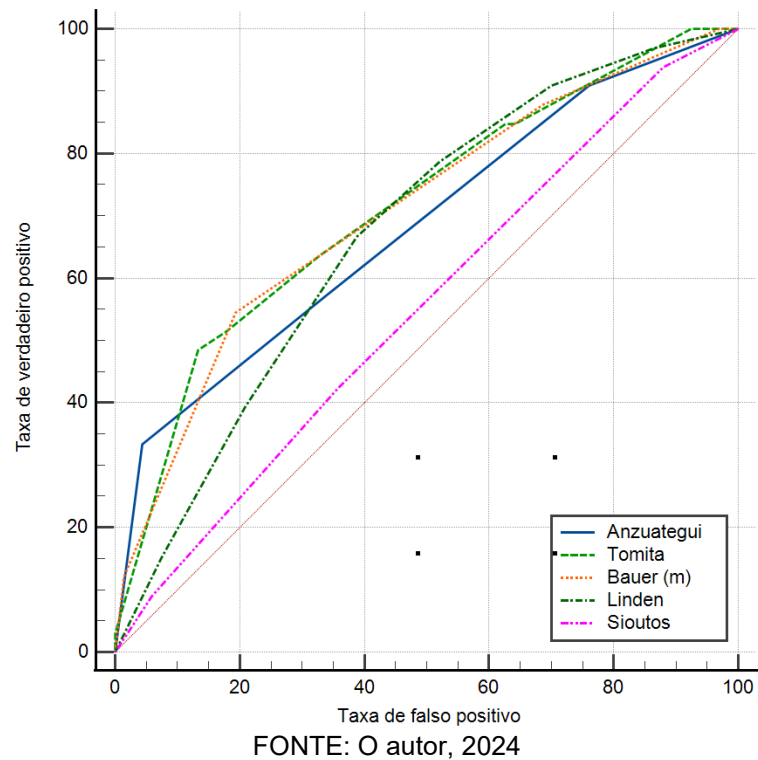


TABELA 5 – CAPACIDADE DISCRIMINATIVA SEGUNDO A ÁREA SOB A CURVA

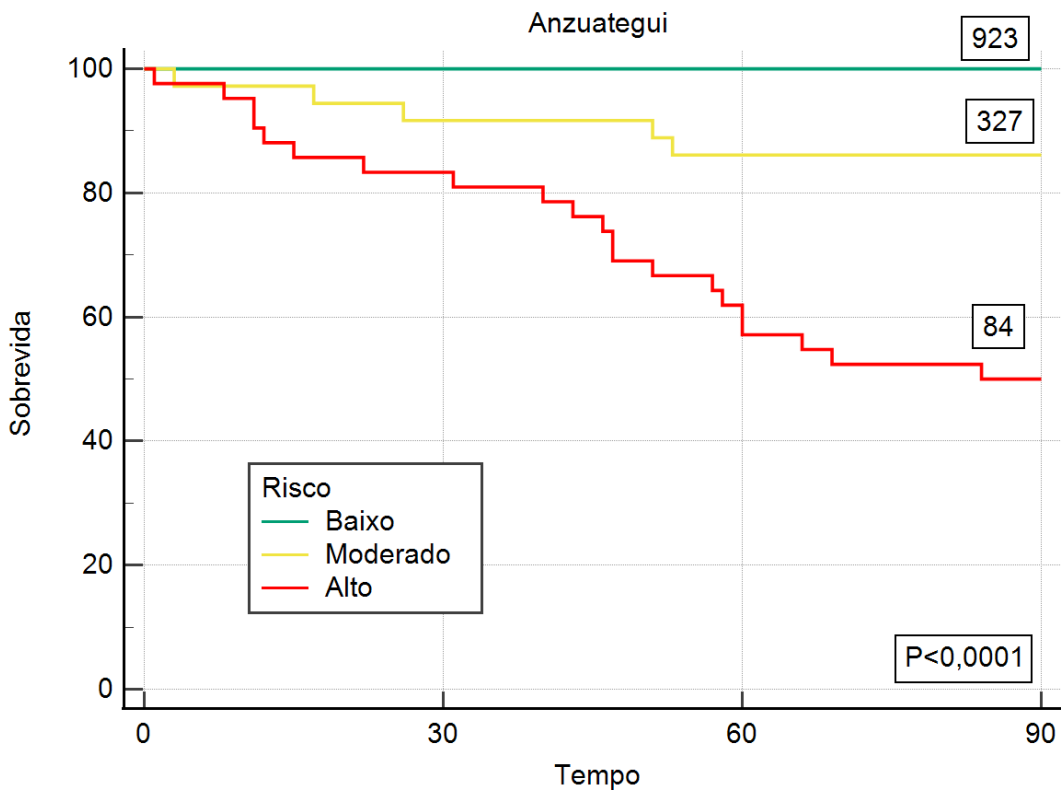
| Modelo Preditivo | AUC para sobrevida em 90 dias (IC) | p | AUC para complicações (IC) | p |
|------------------|------------------------------------|--------------|----------------------------|------|
| Anzuategui | 0,80 (0,70-0,87) | Ref. | 0,68 (0,58-0,77) | Ref. |
| Tomita | 0,82 (0,73-0,89) | 0,70 | 0,71 (0,61-0,80) | 0,52 |
| Bauer (m) | 0,76 (0,66-0,84) | 0,44 | 0,71 (0,61-0,79) | 0,66 |
| Linden | 0,75 (0,65-0,83) | 0,31 | 0,67 (0,57-0,76) | 0,88 |
| Sioutos | 0,61 (0,51-0,71) | 0,005 | 0,55 (0,45-0,65) | 0,06 |

FONTE: O autor (2024)

LEGENDA: AUC indica *area under the curve*. ROC indica *receiver operating characteristics*. Ref. é abreviação de referência, para cálculo de p.

NOTA: Os valores da AUC representam a probabilidade de o modelo classificar corretamente os pacientes. Valor de 0,50 indica nenhum poder preditivo e o valor 1 indica máximo poder preditivo.

GRÁFICO 4 – CURVA DE SOBREVIDA ATÉ 90 DIAS, SEGUNDO CATEGORIAS DE RISCO DO MODELO DE ANZUATEGUI

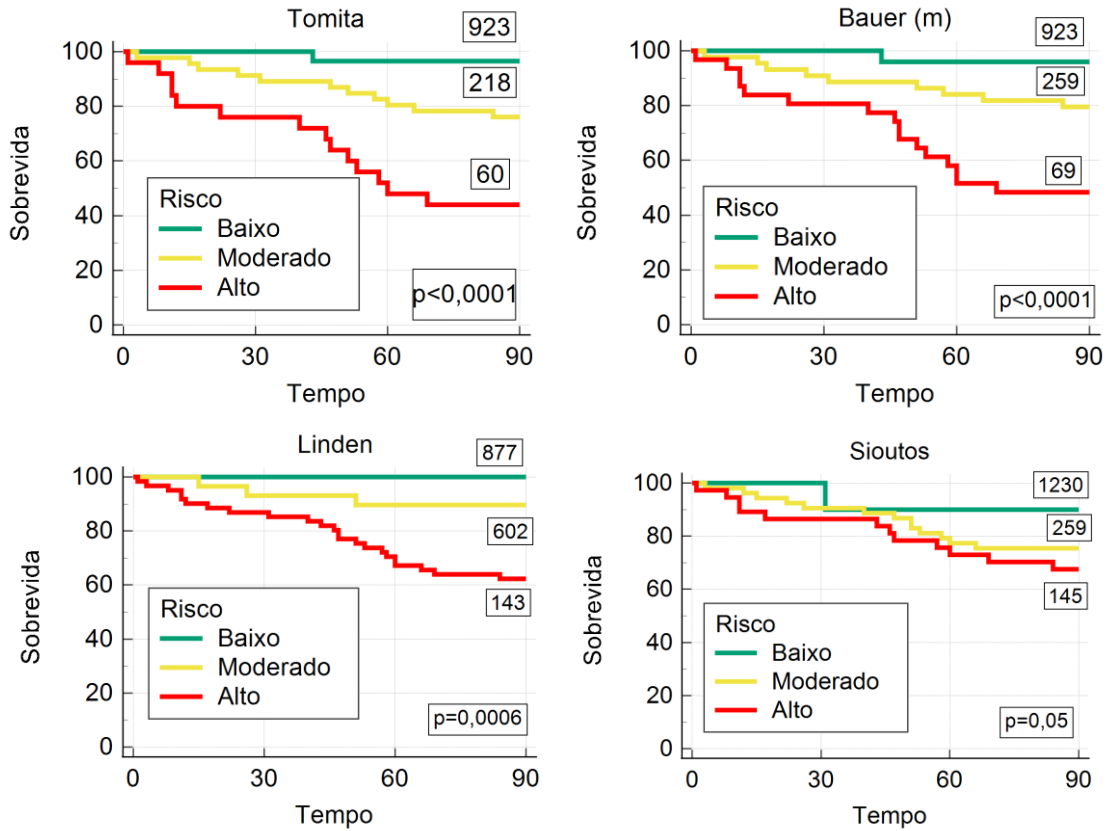


FONTE: O autor, 2024

NOTA: OS NÚMERO PRÓXIMOS DAS LINHAS INDICAM A SOBREVIDA MEDIANA, EM DIAS, PARA CADA CATEGORIA DE RISCO.

OBSERVAÇÃO: O LIMIAIR DE 90 DIAS DE SOBREVIDA É COMUMENTE CONSIDERADO DIVISOR DE ÁGUAS NA INDICAÇÃO DE CIRURGIA.

GRÁFICO 5 – CURVAS DE SOBREVIDA ATÉ 90 DIAS, SEGUNDO CATEGORIAS DE RISCO DOS MODELOS DE TOMITA, BAUER (M), LINDEN E SIOUTOS

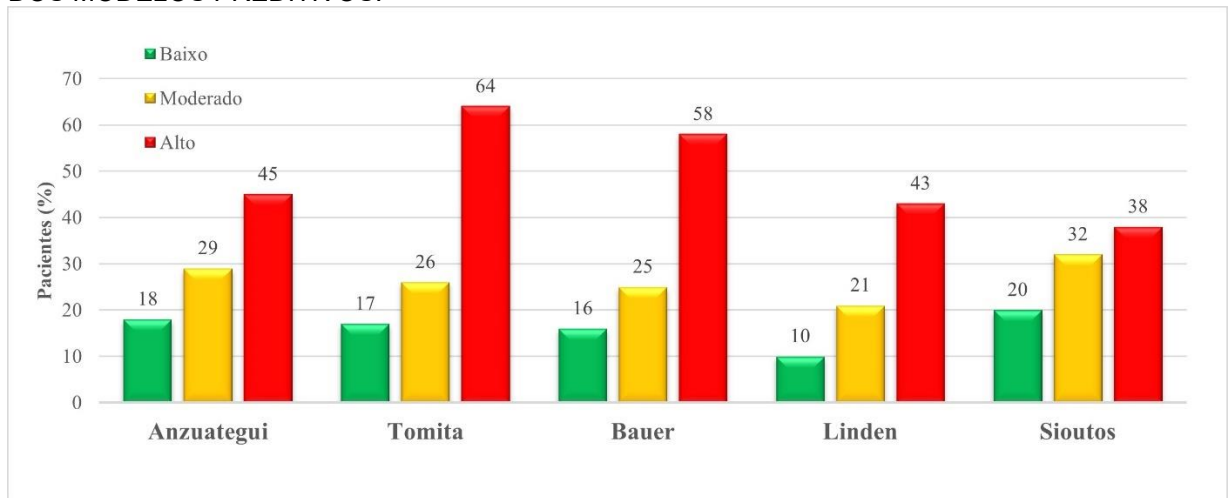


FONTE: O autor, 2024

NOTA: OS NÚMEROS PRÓXIMOS DAS LINHAS INDICAM A SOBREVIDA MEDIANA, EM DIAS, PARA CADA CATEGORIA DE RISCO.

OBSERVAÇÃO: O LIMIAZ DE 90 DIAS DE SOBREVIDA É COMUMENTE CONSIDERADO DIVISOR DE ÁGUAS NA INDICAÇÃO DE CIRURGIA.

GRÁFICO 6 – INCIDÊNCIA DE COMPLICAÇÕES DE ACORDO COM A CATEGORIA DE RISCO DOS MODELOS PREDITIVOS.



FONTE: O autor (2024)

TABELA 6 – ACURÁCIA NA INDICAÇÃO DE CIRURGIA, SEGUNDO MODELOS PREDITIVOS.

| Modelo Preditivo | Acurácia (IC) / p | | Sensibilidade (IC) / p | | Especificidade (IC) / p | |
|------------------|-------------------|--------------|------------------------|---------|-------------------------|---------|
| | | | | | | |
| Anzuategui | 74% (64-82) | Ref. | 72% (60-81) | Ref. | 81% (61-93) | Ref. |
| Tomita | 77% (67-85) | 0,55 | 85% (75-92) | <0,0001 | 54% (33-73) | <0,0001 |
| Bauer (m) | 75% (65-83) | 0,85 | 80% (69-88) | <0,0001 | 62% (41-80) | <0,0001 |
| Linden | 59% (49-69) | 0,003 | 49% (37-61) | <0,0001 | 88% (70-98) | <0,0001 |
| Sioutos | 62% (52-71) | 0,04 | 66% (55-76) | <0,0001 | 50% (32-68) | <0,0001 |

FONTE: O autor, 2024

LEGENDA: IC indica intervalo de confiança. Ref. é abreviação de Referência, para cálculo de p.

4.3 ÁRVORE DE DECISÃO

A performance preditiva observada nos modelos de Anzuategui et al.⁷, Tomita et al.¹⁶ e Bauer (m) et al.¹⁹, com especial atenção à predição prognóstica de risco (Gráficos 5 e 6), situando os pacientes de alto risco com uma sobrevida mediana abaixo do limiar de 90 dias, suporta o uso dessas ferramentas na tomada de decisão. Dessa forma, foi elaborada a árvore de decisão, que pode ser observada na Figura 13.

FIGURA 13 – ÁRVORE DE DECISÃO CIRÚRGICA EM METÁSTASE VERTEBRAL.



FONTE: O autor (2024)

LEGENDA: NOMS indica o algoritmo de Laufer da tomada de decisão de metástase vertebral, que considera condições neurológicas (n), oncológicas (o), mecânicas (m) e sistêmicas (s).

NOTA: A forma retangular indica nó de decisão, as formas ovais indicam nó de chance e as formas triangulares indicam os nós terminais.

4.4 MODELO PREDITIVO DE ANZUATEGUI

Os principais resultados do modelo de predição de Anzuategui et al.⁷ estão agora apresentados. Em relação à sobrevida em 90 dias após a cirurgia, o modelo demonstrou uma capacidade discriminativa de 80% ao classificar os pacientes (Gráfico 2 e Tabela 5) e mostrou adequada performance prognóstica ao agrupar os pacientes em três classes de risco (Gráfico 4). Vale ressaltar que as classes de risco baixo, moderado e alto de Anzuategui apresentaram sobrevidas de 100%, 86% e 50%, respectivamente, nos primeiros 90 dias, o que apoia a indicação de cirurgia para as duas primeiras classes. Em relação às complicações, o modelo de Anzuategui conseguiu discriminá-las em 68% dos casos (Gráfico 3 e Tabela 5). Ao analisar os grupos de risco, observou-se um aumento progressivo na incidência de complicações, com taxas de 18%, 29% e 45% nos grupos de risco baixo, moderado e alto, respectivamente (Gráfico 6). A acurácia do modelo ao indicar cirurgia nos grupos de risco baixo e moderado foi de 74% (Tabela 6), com um equilíbrio entre sensibilidade (72%) e especificidade (81%). No Quadro 2, está apresentada a versão validada e definitiva do modelo de predição de Anzuategui, associado a sistema de decisão cirúrgica em metástase vertebral.

QUADRO 2 – MODELO DE PREDIÇÃO DE ANZUATEGUI PARA AUXÍLIO NA TOMADA DE DECISÃO FRENTE À METÁSTASES VERTEBRAIS DE TUMORES SÓLIDOS

| PREDITORES | PREDITORES PRESENTES | CATEGORIA DE RISCO | ESTRATÉGIA CIRÚRGICA |
|--|----------------------|--------------------|--|
| • Comorbidades ¹ | 0 | Baixo | Cirurgia |
| • Tumor de progressão não-lenta ² | 1 | Moderado | Cirurgia <i>upfront</i> se urgência, ou aprofundar análise de risco. |
| • Linfócitos < 1.000 µL ³ | 2 ou 3 | Alto | Tratamento conservador |
| <p>(1) Presença de ao menos uma comorbidade entre: diabetes, doença pulmonar crônica, infarto do miocárdio prévio, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, doença da circulação pulmonar, doença vascular periférica, doença vascular cerebral, demência, insuficiência renal, insuficiência hepática, doença do tecido conjuntivo, coagulopatia, paralisia prévia, úlcera péptica, síndrome da imunodeficiência adquirida.</p> <p>(2) Tumores sólidos de progressão lenta: mama hormônio-dependente, próstata, tireóide e outros tipos histológicos raros com progressão lenta.</p> <p>(3) Contagem total de linfócitos no sangue periférico no pré-operatório.</p> | | | |

FONTE: O autor, 2024

4.5 CASO CLÍNICO ILUSTRATIVO

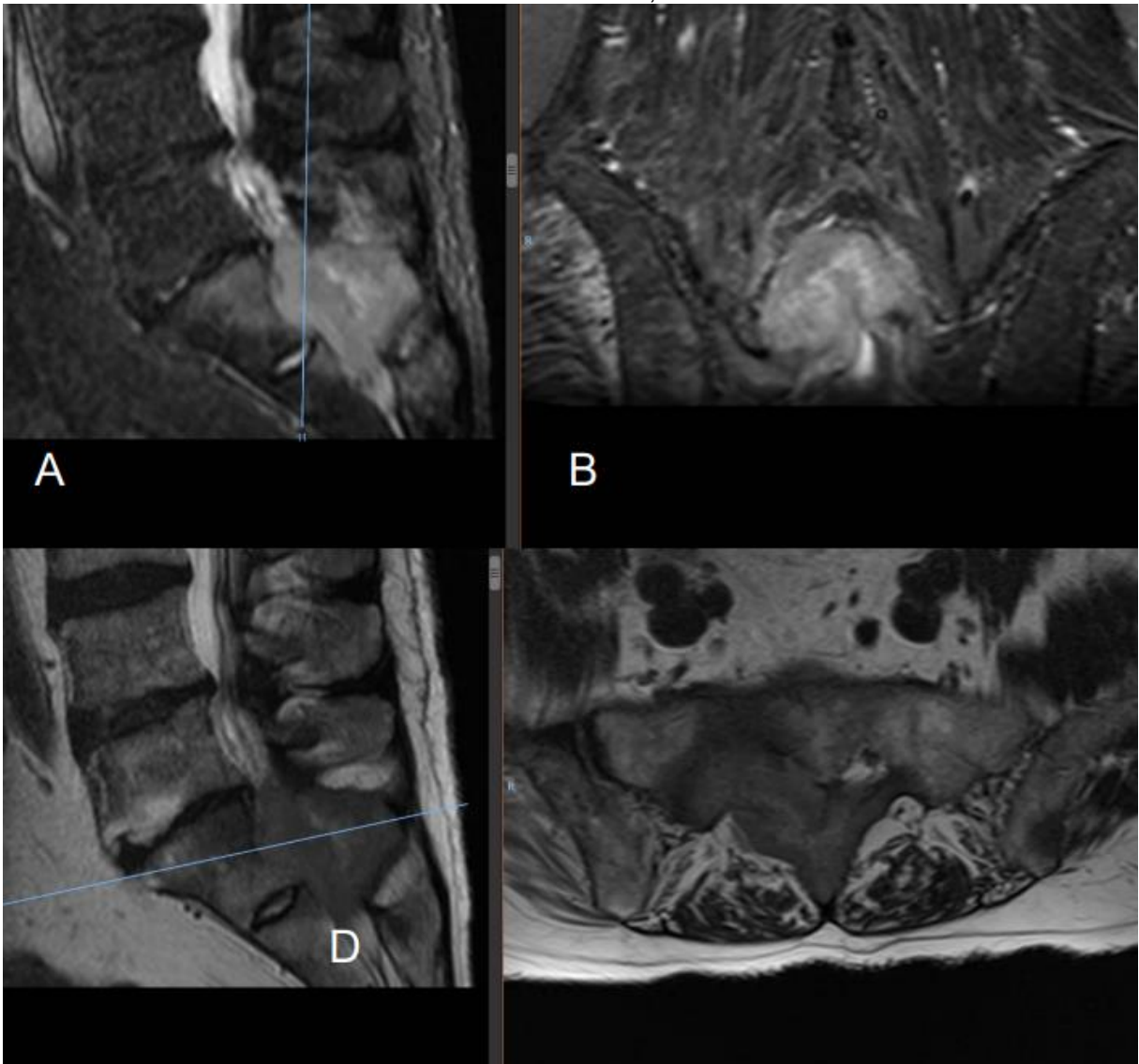
Este caso clínico ilustra a aplicação prática de modelos de predição simples na tomada de decisão cirúrgica para metástase vertebral. Trata-se de um paciente masculino, 64 anos, em tratamento para câncer de próstata, encaminhado ao Serviço de Ortopedia do Hospital Erasto Gaertner devido à perda progressiva de força motora no membro inferior direito, associada a intensa dor lombar. O paciente possui histórico de doença pulmonar crônica secundária a tabagismo, com uma carga tabágica de 50 anos-maço.

O estadiamento local revela uma lesão neoplásica expansiva localizada no canal vertebral em S1 e S2 (Figura 14). O estadiamento à distância indica progressão metastática em linfonodos pélvicos e em estruturas ósseas (bacia, coluna torácica, coluna lombar e costelas), conforme observado nas Figuras 15 e 16. O risco cirúrgico cardíaco foi classificado como baixo, de acordo com o escore de Lee, e o risco anestésico foi determinado como Grau 2, segundo classificação ASA.

O paciente foi avaliado utilizando os modelos de predição simples discutidos nesta tese, com os seguintes resultados: Anzuategui (risco moderado, 1 ponto), Tomita (risco baixo, 3 pontos), Bauer Modificado (risco moderado, 2 pontos), Van der Linden (risco moderado, 4 pontos) e Sioutos (risco moderado, 1 ponto).

Diante do quadro iminente de síndrome da cauda equina e do risco cirúrgico aceitável, foi proposta uma cirurgia descompressiva associada à fixação espino-pélvica, conforme ilustrado na Figura 17.

Quanto ao pós-operatório, houve sangramento intraoperatório excessivo e necessidade de maior permanência em UTI, considerada complicação grau 2. A síndrome de cauda equina foi evitada. Observou-se significativa redução da dor neuropática e a força motora foi mantida em níveis funcionais até a última avaliação do paciente vivo, com sobrevida pós-operatória de 652 dias.

FIGURA 14 – CASO CLÍNICO ILUSTRATIVO, RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

FONTE: O autor, 2024

LEGENDA: Imagens de ressonância magnética do pré-operatório. A – Plano de corte sagital, sequência STIR, notar lesão expansiva no interior do canal vertebral na topografia de S1 e S2. B – Plano de corte coronal, sequência STIR. C – Plano de corte sagital, sequência T2. D – Plano de corte axial, sequência T2

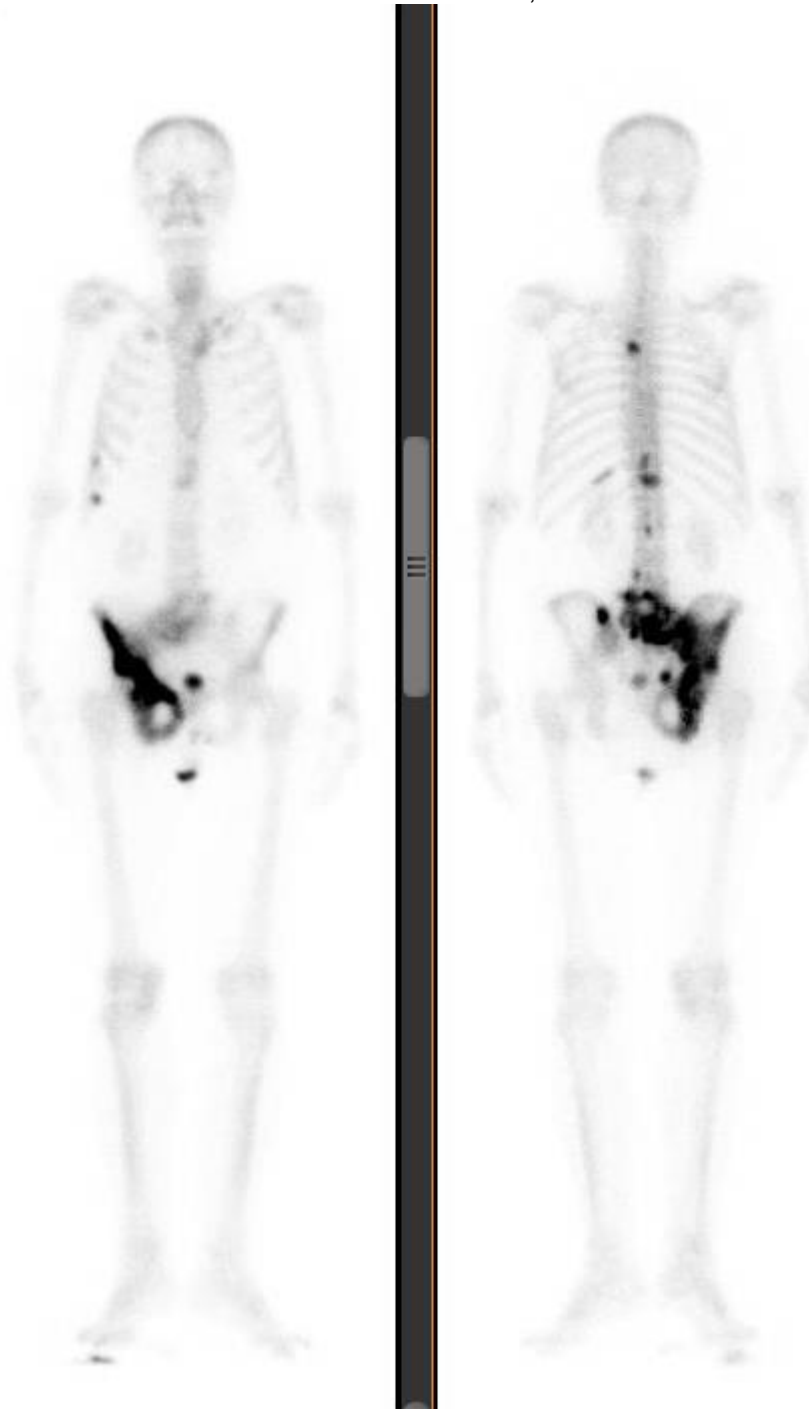
FIGURA 15 – CASO CLÍNICO ILUSTRATIVO, RADIOGRAFIA PRÉ-OPERATÓRIA



FONTE: O autor, 2024

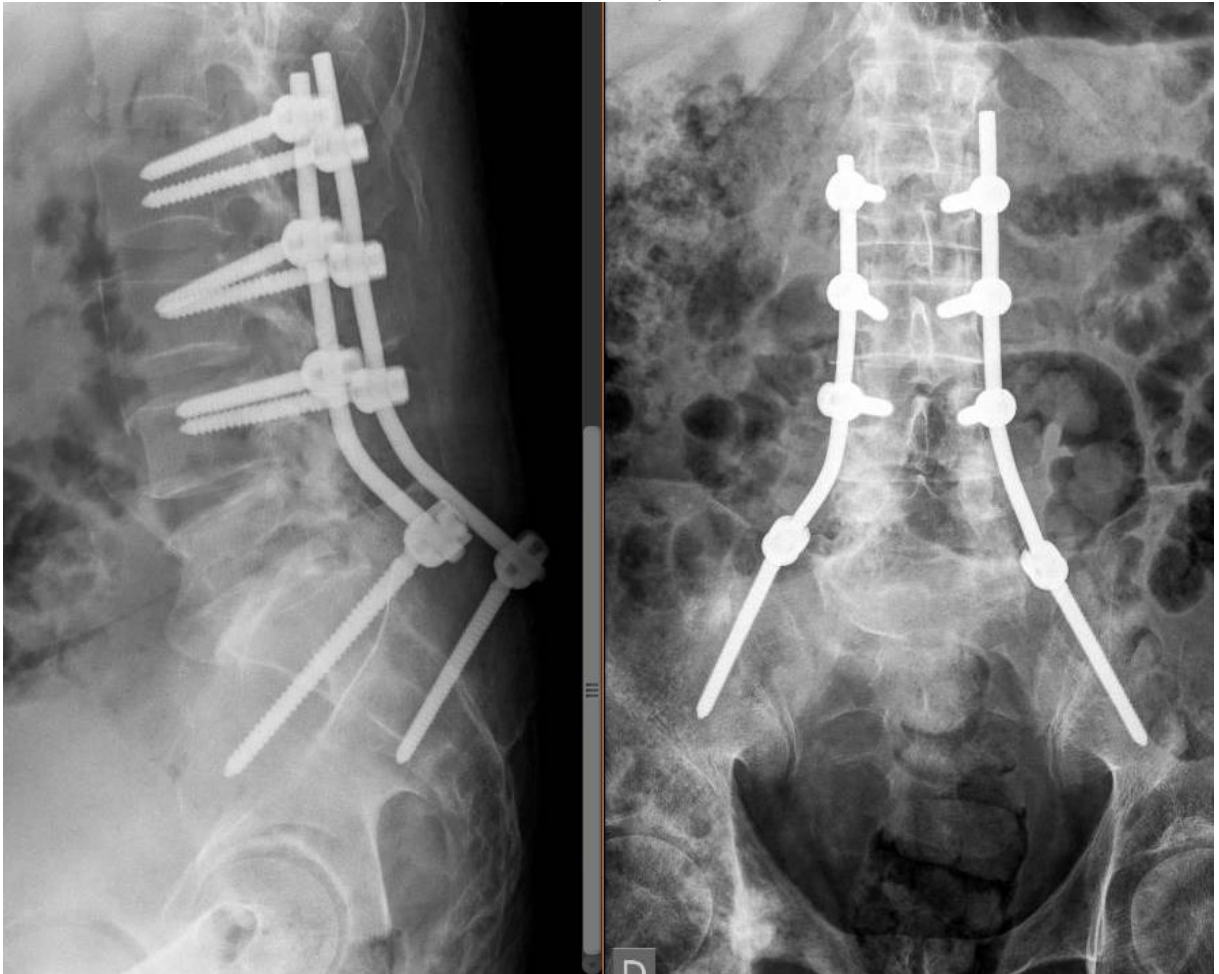
NOTA: Radiografia de bacia do pré-operatório. Lesões osteoblásticas são evidenciadas no acetábulo direito e ramos da hemipelve direita.

FIGURA 16 – CASO CLÍNICO ILUSTRATIVO, CINTILOGRAFIA ÓSSEA



FONTE: O autor (2024)

NOTA: Cintilografia óssea, à esquerda, visão anterior; à direita, visão posterior. Lesões osteoblásticas são evidenciadas na hemipelve direita, costelas, sacro, coluna torácica e lombar.

FIGURA 17 – CASO CLÍNICO ILUSTRATIVO, RADIOGRAFIA PÓS-OPERATÓRIA

FONTE: O autor (2024)

NOTA: Radiografia da coluna lombossacra de pós-operatório de tratamento de metástase vertebral. À esquerda, incidência em perfil; à direita, incidência em antero-posterior. Notar a fixação espino-pélvica.

4.6 DADOS AUSENTES

Os seguintes dados foram identificados como ausentes no conjunto de dados analisado: PCR (6%), RNI (6%) e albumina sérica (8%). A ausência desses dados foi considerada na análise subsequente para assegurar a integridade e a validade dos resultados.

5 DISCUSSÃO

Os resultados desta pesquisa validam de forma convincente o modelo de Anzuategui, destacando-se por sua performance preditiva comparável a outras ferramentas consagradas na literatura médica. O modelo de Anzuategui demonstrou uma capacidade de discriminação da sobrevida em 90 dias de 80%. Em comparação, os demais modelos pesquisados, como Tomita, Bauer Modificado, Van der Linden e Sioutos, apresentaram os seguintes valores: 82%, 76%, 75% e 61%, respectivamente ($p < 0,05$ apenas para Sioutos). Valores semelhantes foram descritos em estudos prévios⁵. Vale ressaltar que uma faixa de AUC entre 70% e 80% é classificada como boa³⁰.

No que diz respeito às complicações e às predições dos modelos em estudo, observamos que os cinco modelos apresentaram performance classificada como ruim a suficiente, com AUC variando entre 50% e 70%. O modelo de Anzuategui discriminou corretamente 68% dos pacientes que apresentaram ao menos uma complicação, enquanto os modelos de Tomita, Bauer (modificado), Van der Linden e Sioutos atingiram valores de 71%, 71%, 67% e 55%, respectivamente ($p > 0,05$ para todos). A literatura suporta esses achados, indicando que mesmo as ferramentas preditivas desenvolvidas especificamente para prever fragilidades e complicações apresentam performance aquém do ideal. Isso foi demonstrado por Ramos et al.²⁴, que compararam os instrumentos NESMS, MSTFI e Anzuategui.

Um achado interessante desta pesquisa é a talvez inédita mensuração da acurácia na indicação de cirurgia, conforme a metodologia ilustrada no Quadro 1. Considerando a sobrevida real pós-operatória de 90 dias como o limiar definidor de uma boa indicação cirúrgica, o modelo de Anzuategui alcançou uma acurácia de 74%. Os modelos de Tomita, Bauer (modificado), Van der Linden e Sioutos apresentaram os seguintes valores: 77%, 75%, 59% e 62%, respectivamente ($p < 0,05$ para Van der Linden e Sioutos). Não foram encontrados resultados comparativos na literatura médica.

Qualitativamente, ao considerar apenas os três modelos que apresentaram boa acurácia na indicação de cirurgia (AUC > 70%), os modelos de Tomita e Bauer Modificado mostraram-se mais adequados para identificar pacientes cirúrgicos devido à sua alta sensibilidade. Por outro lado, o modelo de Anzuategui, que se propõe a identificar fragilidade, foi superior aos outros dois em identificar pacientes não-

cirúrgicos, devido à sua alta especificidade (Tabela 6). Com base nessa informação, um serviço hospitalar poderia adotar um ou outro modelo dependendo das características qualitativas do sistema decisório que cada ferramenta oferece, seja mais conservador ou mais agressivo, do ponto de vista da indicação de cirurgia.

Os modelos de Van der Linden e Sioutos não se mostraram adequados para indicar cirurgia (AUC < 70%), segundo os critérios metodológicos adotados nesta pesquisa. Isso é parcialmente explicado ao analisar a sobrevida mediana nas categorias de alto risco (portanto, não cirúrgicos) dos respectivos modelos: 146 e 145 dias (Gráfico 5). Ao adotar 90 dias de sobrevida como limiar entre pacientes cirúrgicos e não cirúrgicos, um bom teste deveria classificar pacientes de alto risco como aqueles que não atingem esse ponto de corte de sobrevida. Os modelos de Anzuategui, Tomita e Bauer Modificado mostraram-se melhores nesse aspecto, já que a sobrevida mediana observada nos pacientes de alto risco foi de 84, 60 e 69 dias, respectivamente.

O objetivo secundário desta pesquisa foi avaliar a aplicação atual dos modelos de predição simples para metástases vertebrais. Considerando que existam pelo menos 17 modelos¹⁴, surgem as seguintes dúvidas metodológicas³¹: qual destes o cirurgião deve escolher? Os modelos tradicionais ainda têm utilidade? E os modelos simples, com até três preditores, ainda ajudam na tomada de decisão, frente à era dos algoritmos de aprendizado de máquina?

Vale ressaltar que a decisão final, por operar ou não, é do paciente. Diversos aspectos subjetivos e éticos também pesam nesta difícil escolha. Nesse sentido, as mais acuradas probabilidades de sobrevivência dos modelos de predição por aprendizado de máquina podem esbarrar nas escolhas subjetivas dos indivíduos, que têm autonomia neste julgamento crítico entre risco e benefício de uma doença que, muitas vezes, facilita a finitude da vida. Por mais contraditório que possa parecer, talvez os modelos de predição simples, que classificam o risco em três níveis (baixo, moderado e alto), possam ajudar mais o paciente na tomada de decisão frente a uma metástase vertebral potencialmente ameaçadora da performance funcional.

Para tentar encontrar o melhor modelo, devemos sim, nos atentar à potência preditiva. É intuitivo e suportado pela literatura médica que o melhor modelo seria aquele mais acurado, ou seja, que previsse de forma mais correta os desfechos cirúrgicos futuros neste grupo específico de pacientes²⁷. Nossa opinião é que o

modelo deve, sim, ser maximamente acurado. No entanto, entendemos que grande atenção também deve ser dada aos preditores presentes no modelo escolhido.

Somos críticos quanto aos preditores associados à performance funcional, como as escalas de performance oncológica de ECOG e Karnofsky, ou as escalas de força muscular, como Frankel e ASIA, presentes nos modelos tradicionais de Tokuhashi, Sioutos, Van der Linden, Katagiri, no nomograma de SORG, e nos modelos de aprendizado de máquina Path 3.0 e SORG MLA. A crítica não diz respeito à conhecida capacidade preditiva dessas características, mas sim ao antagonismo óbvio com o objetivo principal da maioria destes procedimentos, que é a recuperação ou manutenção da capacidade funcional. É uma grande contradição que o modelo deixe de sugerir cirurgia justamente para os pacientes que mais se beneficiariam dela.

Até o presente momento, cerca de 20 preditores foram utilizados com o objetivo de formar um sistema de previsão de desfechos na metástase espinhal. Os modelos tradicionais englobam uma média de cinco características preditivas, enquanto os baseados em aprendizado de máquina podem incluir quase todos os 20 preditores, dependendo do desfecho a ser antecipado²⁷. Parece-nos mais adequado dar ênfase a duas categorias distintas de fatores preditivos em metástase vertebral: a potencial progressão oncológica e a não-tão-óbvia fragilidade subjacente do paciente¹.

Os modelos tradicionais de Tomita e Bauer Modificado são exemplos de ferramentas que deram total ênfase à progressão da doença neoplásica, englobando aspectos histológicos, metástases viscerais e ósseas. Os resultados apresentados nesta tese corroboram essa análise ao apontar a similaridade preditiva desses modelos, que incluem preditores unicamente relacionados à questão tumoral.

É fundamental refletir sobre os tipos histológicos que causam metástases vertebrais e sua aplicação em modelos de predição. A compreensão da velocidade de progressão tumoral exige um profundo conhecimento do comportamento biológico do tumor, que pode variar à medida que as pesquisas avançam, especialmente no campo dos biomarcadores genômicos, moleculares e hormonais³². Por exemplo, em 2001, Tomita et al.¹⁶ não dispunham do conhecimento e dos recursos atualmente disponíveis para classificar adequadamente o câncer de mama. Por outro lado, Katagiri et al.²⁰, em 2014, incluíram marcadores moleculares do câncer de pulmão, assim como resposta a terapias hormonais do câncer de mama e próstata ao diferenciar tipos histológicos.

Em vez de adotar listas rígidas de neoplasias na formulação de modelos preditivos, acreditamos ser melhor avaliar a doença com base em sua velocidade estimada de progressão, conforme o arsenal diagnóstico disponível, seja ele histopatológico, molecular, genético, hormonal ou de outra natureza.

O modelo de predição simples⁷, proposto por nossa equipe em 2019, objetivou mesclar uma característica relacionada à progressão tumoral (tumor de progressão não lenta) com duas características associadas à fragilidade (presença de comorbidades e baixa contagem de linfócitos), perfazendo um escore de fácil memorização que varia de 0 a 3 pontos (um ponto para cada preditor negativo presente). Aqui apresentamos a validação externa temporal do modelo, através de uma coorte prospectiva, onde as variáveis preditivas puderam ser sistematicamente avaliadas e homogeneizadas, potencialmente reduzindo diversos tipos de vieses³¹.

Vale ressaltar que a contagem total de linfócitos no sangue periférico, um preditor presente em nosso modelo e indicador de fragilidades como desnutrição, imunodepressão e inflamação, foi demonstrada por nossa equipe como um forte preditor isolado³³. Este preditor também é adotado nos modelos mais recentes de aprendizado de máquina, como o SORG MLA e o Pathfx 3.0.

Uma força notável do modelo de Anzuategui é sua aplicação simples, que dispensa exames de imagem avançados e reestadiamento oncológico. Por isso, entendemos que seu uso adequado seria como triagem à beira do leito, conforme proposto na Árvore de Decisão em cirurgia de metástase vertebral (Figura 13).

Uma fraqueza evidente do modelo de predição de Anzuategui diz respeito à mensuração heterogênea e até mesmo subjetiva das comorbidades potencialmente fragilizadoras. Por exemplo, qual o espectro do diabetes mellitus deve ser adotado como causador de fragilidade? E quanto à doença pulmonar crônica frequentemente subdiagnosticada? As doenças cardíacas são comumente bem classificadas quanto ao risco cirúrgico e os hospitais oncológicos estão preparados para este tipo de análise. Não podemos dizer o mesmo a respeito de doenças pulmonares, endócrinas, renais, nutricionais e de outra natureza.

Assim como Tomita, Linden e Sioutos fizeram, nós excluímos desta coorte de validação as neoplasias hematológicas, como mieloma múltiplo e linfoma. Tais tumores apresentam comportamento biológico e prognóstico muito distintos dos tumores sólidos. Dessa forma, os preditores de desfechos diferem significativamente³⁴. Incluí-los acrescentaria vieses de confusão diversos à análise.

Outra característica que suporta a exclusão deste grupo de doenças da análise conjunta é a altíssima resposta à irradiação, o que faz a cirurgia perder espaço no tratamento do câncer vertebral oriundo de células hematológicas³⁵. Entendemos que, sobretudo, o mieloma múltiplo deva ser analisado por modelos de predição próprios, como aquele de Maura et al.³⁶ do *Lee Moffitt Cancer Center*, que inclui preditores moleculares e laboratoriais específicos.

Esta pesquisa possui diversas limitações. Devido ao desenho não cegado, podem ter ocorrido vieses de seleção, desempenho, aferição e confirmação. Além disso, os resultados podem não ser generalizáveis, uma vez que o estudo foi realizado em uma única instituição e com uma amostra tipicamente heterogênea³¹.

5.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

As perspectivas para futuras pesquisas e desenvolvimento, incluem a validação do modelo de Anzuategui em outras populações, como pacientes não cirúrgicos ou populações não brasileiras, para testar sua aplicabilidade em diferentes contextos clínicos e epidemiológicos. Além disso, a atualização do modelo com base em novas evidências poderá melhorar sua performance e aplicação, potencializando seu valor como ferramenta de apoio à decisão.

Outro aspecto promissor é o aprofundamento na utilidade clínica da Árvore de Decisão (Figura 13), visando seu aprimoramento e detalhamento, incluindo a possibilidade de incorporação de conceitos de inteligência artificial e aprendizado de máquina para enriquecer os *outputs* do modelo de Anzuategui, como a predição individualizada de risco e desfechos.

Adicionalmente, a criação de um aplicativo para smartphones que reúna múltiplos modelos preditivos e ferramentas de decisão, incluindo o modelo de Anzuategui e a árvore de decisão, poderá facilitar o uso prático à beira-leito e promover a disseminação de conhecimento entre profissionais de saúde. Outras possibilidades incluem o desenvolvimento de interfaces amigáveis, integração com prontuários eletrônicos e alertas automatizados para estratificação de risco e priorização de pacientes. Esses avanços poderão tornar o modelo ainda mais útil e aplicável na prática clínica, oferecendo suporte à tomada de decisão de forma ágil e eficiente.

6 CONCLUSÕES

1. A validação externa demonstrou que o modelo de Anzuategui tem desempenho semelhante aos modelos de Tomita e Bauer Modificado, e supera os de Linden e Sioutos em alguns aspectos. Destacou-se por equilibrar sensibilidade e especificidade, integrando a avaliação da fragilidade à decisão cirúrgica.
2. Modelos preditivos simples como os de Anzuategui, Tomita e Bauer Modificado demonstraram-se úteis no manejo da metástase vertebral, especialmente por sua capacidade de categorizar de forma adequada pacientes de alto risco no limiar crítico de 90 dias de sobrevida pós-operatória.

REFERÊNCIAS

1. Ramos GR, Goodwin CR, Jain A, et al. Development of a Metastatic Spinal Tumor Frailty Index (MSTFI) Using a Nationwide Database and Its Association with Inpatient Morbidity, Mortality, and Length of Stay After Spine Surgery. *World Neurosurg.* 2016. doi: 10.1016/j.wneu.2016.08.029.
2. Shah AA, Schwab JH. Predictive Modeling for Spinal Metastatic Disease. *Diagnostics.* 2024;14:962. doi: 10.3390/diagnostics14090962.
3. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. *Circulation.* 2015;131(2):211-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014508.
4. Park SJ, Ma CH, Lee CS, Jeon CY, Shin TS, Park JS. Survival and Functional Outcomes after Surgical Treatment for Spinal Metastasis in Patients with a Short Life Expectancy. *J Clin Med.* 2023;12(46):1-12. doi: 10.3390/jcm12010046.
5. Ahmed AK, Goodwin CR, Heravi A, et al. Predicting survival for metastatic spine disease: a comparison of nine scoring systems. *Spine J.* 2018. doi:10.1016/j.spinee.2018.03.011.
6. Tabourel G, Terrier LM, Dubory A, et al. Are spine metastasis survival scoring systems outdated and do they underestimate life expectancy? Caution in surgical recommendation guidance. *J Neurosurg Spine.* 2021;35:527-534. doi: 10.3171/2020.12.SPINE201741.
7. Anzuategui PR, Cunha LAM, Mello GJP, Filho ES, Graells XS. Spinal metastasis surgery: A proposal for a predictive model of morbidity and mortality. *Rev Bras Ortop.* 2019;54(6):665-72. doi:10.1055/s-0039-1697018.
8. Morimoto T, Toda Y, Hakozaki M, et al. A new era in the management of spinal metastasis. *Front Oncol.* 2024;14:1374915. doi:10.3389/fonc.2024.1374915.
9. Sciubba DM, Pennington Z, Colman MW, et al. Spinal metastases 2021: a review of the current state of the art and future directions. *Spine J.* 2021;21(8):1414-1429. doi: 10.1016/j.spinee.2021.04.012.
10. Paton GR, Frangou E, Fourney DR. Contemporary treatment strategy for spinal metastasis: the "LMNOP" system. *Can J Neurol Sci.* 2011;38(3):396-403. doi: 10.1017/S031716710001177X.
11. Laufer I, Bilsky MH, Bock HC, et al. The NOMS framework: Approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncology.* 2013;27(8):744-51.
12. Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY, et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):e720-e730. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30612-5.
13. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9486):643-648. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66954-1.
14. Smeijers S, Depreitere B. Prognostic scores for survival as decisional support for surgery in spinal metastases: A performance assessment systematic review. *Eur Spine J.* 2021;30:2800-2824.
15. Sioutos PJ, Arbit E, Meshulam CF, Galicich JH. Spinal metastases from solid tumors: Analysis of factors affecting survival. *Cancer.* 1995;76(8):1453-1459.
16. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine.* 2001;26(3):298-306. doi:10.1097/00007632-200102010-00019.

17. Van der Linden YM, Dijkstra SPD, Vonk EJA, Marijnen CAM, Leer JWH. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer*. 2005;103(2):320-328.
18. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*. 2005;30(19):2186-2191.
19. Leithner A, Radl R, Gruber G, et al. Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. *Eur Spine J*. 2008;17(11):1488-95. doi:10.1007/s00586-008-0763-1.
20. Katagiri H, Okada R, Takagi T, et al. New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *Cancer Med*. 2014;3(5):1359-67. doi:10.1002/cam4.292.
21. Pereira NR, Janssen SJ, Van Dijk E, et al. Development of a prognostic survival algorithm for patients with metastatic spine disease. *J Bone Joint Surg*. 2016;98(21):1767-1776. doi: 10.2106/JBJS.15.00975.
22. Karhade AV, Shin JH, Schwab JH. Prognostic models for spinal metastatic disease: Evolution of methodologies, limitations, and future opportunities. *Ann Transl Med*. 2019;7:219.
23. Bauer HCF, Wedin R. Survival after surgery for spinal and extremity metastases: prognostication in 241 patients. *Acta Orthop Scand*. 1995;66(2):143-146.
24. Ramos GR, Naidu I, Choi JH, et al. Comparison of three predictive scoring systems for morbidity in oncological spine surgery. *J Clin Neurosci*. 2021;94:13-17.
25. Karhade AV, Ahmed AK, Pennington Z, et al. External validation of the SORG 90-day and 1-year machine learning algorithms for survival in spinal metastatic disease. *Spine J*. 2019;19(11):1770-7. doi:10.1016/j.spinee.2019.09.003.
26. Carrwik C, Tsagkozis P, Wedin R, Robinson Y. Predicting survival of patients with spinal metastatic disease using PathFx 3.0 – A validation study of 668 patients in Sweden. *Brain Spine*. 2022;2:101669.
27. Santipas B, Veerakanjana K, Ittichaiwong P, Chavalparit P, Wilatratsami S, Luksanaprukha P. Development and internal validation of machine-learning models for predicting survival in patients who underwent surgery for spinal metastases. *Asian Spine J*. 2023.
28. Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná. Manual prático de normalização para trabalhos acadêmicos. Curitiba: FEMPAR; 2019.
29. Rampersaud YR, et al. Intraoperative adverse events and related postoperative complications in spine surgery: implications for enhancing patient safety founded on evidence-based protocols. *Spine*. 2006;31(13):1503-10.
30. Borges LSR. Medidas de acurácia diagnóstica na pesquisa cardiovascular. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(3):218-22. doi:10.5935/2359-4802.20160030.
31. Kiani AK, Naureen Z, Pheby D, et al. Methodology for clinical research. *J Prev Med Hyg*. 2022;63(Suppl 3):E267-78. doi:10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2769.
32. Das S, Dey MK, Devireddy R, Gartia MR. Biomarkers in cancer detection, diagnosis, and prognosis. *Sensors (Basel)*. 2023;24(37):1-55. doi:10.3390/s24010037.
33. Anzuategui PR, Mello GJP, Rigolino AVB. Lymphopenia predicts 30-day morbidity and mortality following spinal metastasis surgery. *North Am Spine Soc J*. 2021;6:100062. doi:10.1016/j.xnsj.2021.100062.
34. Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Am J Hematol*. 2020;95(5):548-67. doi: 10.1002/ajh.25791.

35. Zarghooni K, Hopf S, Eysel P. Management ossärer Komplikationen des Multiplen Myeloms. *Internist*. 2018;59(8):967-77. doi: 10.1007/s00108-018-0530-2.
36. Maura F, Rajanna AR, Ziccheddu B, et al. Genomic classification and individualized prognosis in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2024;42(11):1229-40. doi:10.1200/JCO.23.01277.

APÊNDICE 1 – DECLARAÇÃO TRIPOD



Version: 11-January-2024

| Section/Topic | Item | Development / evaluation ¹ | Checklist item | Reported on page |
|---------------------------|------|---------------------------------------|--|------------------|
| TITLE | | | | |
| <i>Title</i> | 1 | D;E | Identify the study as developing or evaluating the performance of a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted | 1 |
| ABSTRACT | | | | |
| <i>Abstract</i> | 2 | D;E | See TRIPOD+AI for Abstracts checklist | 4 |
| INTRODUCTION | | | | |
| <i>Background</i> | 3a | D;E | Explain the healthcare context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or evaluating the prediction model, including references to existing models | 13 |
| | 3b | D;E | Describe the target population and the intended purpose of the prediction model in the context of the care pathway, including its intended users (e.g., healthcare professionals, patients, public) | 13 |
| | 3c | D;E | Describe any known health inequalities between sociodemographic groups | 13 |
| <i>Objectives</i> | 4 | D;E | Specify the study objectives, including whether the study describes the development or validation of a prediction model (or both) | 14 |
| METHODS | | | | |
| <i>Data</i> | 5a | D;E | Describe the sources of data separately for the development and evaluation datasets (e.g., randomised trial, cohort, routine care or registry data), the rationale for using these data, and representativeness of the data | 30 |
| | 5b | D;E | Specify the dates of the collected participant data, including start and end of participant accrual; and, if applicable, end of follow-up | 30,31 |
| <i>Participants</i> | 6a | D;E | Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including the number and location of centres | 30,31 |
| | 6b | D;E | Describe the eligibility criteria for study participants | 30,31 |
| | 6c | D;E | Give details of any treatments received, and how they were handled during model development or evaluation, if relevant | 32-35 |
| <i>Data preparation</i> | 7 | D;E | Describe any data pre-processing and quality checking, including whether this was similar across relevant sociodemographic groups | 31 |
| <i>Outcome</i> | 8a | D;E | Clearly define the outcome that is being predicted and the time horizon, including how and when assessed, the rationale for choosing this outcome, and whether the method of outcome assessment is consistent across sociodemographic groups | 31 |
| | 8b | D;E | If outcome assessment requires subjective interpretation, describe the qualifications and demographic characteristics of the outcome assessors | 31-32 |
| | 8c | D;E | Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted | 32 |
| <i>Predictors</i> | 9a | D | Describe the choice of initial predictors (e.g., literature, previous models, all available predictors) and any pre-selection of predictors before model building | 37 |
| | 9b | D;E | Clearly define all predictors, including how and when they were measured (and any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors) | 37 |
| | 9c | D;E | If predictor measurement requires subjective interpretation, describe the qualifications and demographic characteristics of the predictor assessors | 32 |
| <i>Sample size</i> | 10 | D;E | Explain how the study size was arrived at (separately for development and evaluation), and justify that the study size was sufficient to answer the research question. Include details of any sample size calculation | — |
| <i>Missing data</i> | 11 | D;E | Describe how missing data were handled. Provide reasons for omitting any data | 55 |
| <i>Analytical methods</i> | 12a | D | Describe how the data were used (e.g., for development and evaluation of model performance) in the analysis, including whether the data were partitioned, considering any sample size requirements | N.A |
| | 12b | D | Depending on the type of model, describe how predictors were handled in the analyses (functional form, rescaling, transformation, or any standardisation). | N.A |
| | 12c | D | Specify the type of model, rationale ² , all model-building steps, including any hyperparameter tuning, and method for internal validation | N.A |
| | 12d | D;E | Describe if and how any heterogeneity in estimates of model parameter values and model performance was handled and quantified across clusters (e.g., hospitals, countries). See TRIPOD-Cluster for additional considerations ³ | — |
| | 12e | D;E | Specify all measures and plots used (and their rationale) to evaluate model performance (e.g., discrimination, calibration, clinical utility) and, if relevant, to compare multiple models | 38 |
| | 12f | E | Describe any model updating (e.g., recalibration) arising from the model evaluation, either overall or for particular sociodemographic groups or settings | 37 |
| | 12g | E | For model evaluation, describe how the model predictions were calculated (e.g., formula, code, object, application programming interface) | 37 |
| <i>Class imbalance</i> | 13 | D;E | If class imbalance methods were used, state why and how this was done, and any subsequent methods to recalibrate the model or the model predictions | — |
| <i>Fairness</i> | 14 | D;E | Describe any approaches that were used to address model fairness and their rationale | 37 |
| <i>Model output</i> | 15 | D | Specify the output of the prediction model (e.g., probabilities, classification). Provide details and rationale for any classification and how the thresholds were identified | N.A |

¹ D=items relevant only to the development of a prediction model; E=items relating solely to the evaluation of a prediction model; D;E=items applicable to both the development and evaluation of a prediction model

² Separately for all model building approaches.

³ TRIPOD-Cluster is a checklist of reporting recommendations for studies developing or validating models that explicitly account for clustering or explore heterogeneity in model performance (eg, at different hospitals or centres). Debray et al, BMJ 2023; 380: e071018 [DOI: 10.1136/bmj-2022-071018]

TRIPOD+AI

Version: 11-January-2024

| | | | | |
|--|-----|-----|--|--------|
| <i>Training versus evaluation</i> | 16 | D;E | Identify any differences between the development and evaluation data in healthcare setting, eligibility criteria, outcome, and predictors | 47 |
| <i>Ethical approval</i> | 17 | D;E | Name the institutional research board or ethics committee that approved the study and describe the participant-informed consent or the ethics committee waiver of informed consent | 30 |
| OPEN SCIENCE | | | | |
| <i>Funding</i> | 18a | D;E | Give the source of funding and the role of the funders for the present study | 62 |
| <i>Conflicts of interest</i> | 18b | D;E | Declare any conflicts of interest and financial disclosures for all authors | 62 |
| <i>Protocol</i> | 18c | D;E | Indicate where the study protocol can be accessed or state that a protocol was not prepared | 62 |
| <i>Registration</i> | 18d | D;E | Provide registration information for the study, including register name and registration number, or state that the study was not registered | 62 |
| <i>Data sharing</i> | 18e | D;E | Provide details of the availability of the study data | 62 |
| <i>Code sharing</i> | 18f | D;E | Provide details of the availability of the analytical code ⁴ | 62 |
| PATIENT & PUBLIC INVOLVEMENT | | | | |
| <i>Patient & Public Involvement</i> | 19 | D;E | Provide details of any patient and public involvement during the design, conduct, reporting, interpretation, or dissemination of the study or state no involvement. | 62 |
| RESULTS | | | | |
| <i>Participants</i> | 20a | D;E | Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful. | 40 |
| | 20b | D;E | Report the characteristics overall and, where applicable, for each data source or setting, including the key dates, key predictors (including demographics), treatments received, sample size, number of outcome events, follow-up time, and amount of missing data. A table may be helpful. Report any differences across key demographic groups. | 41-44 |
| | 20c | E | For model evaluation, show a comparison with the development data of the distribution of important predictors (demographics, predictors, and outcome). | 47 |
| <i>Model development</i> | 21 | D;E | Specify the number of participants and outcome events in each analysis (e.g., for model development, hyperparameter tuning, model evaluation) | 44-49 |
| <i>Model specification</i> | 22 | D | Provide details of the full prediction model (e.g., formula, code, object, application programming interface) to allow predictions in new individuals and to enable third-party evaluation and implementation, including any restrictions to access or re-use (e.g., freely available, proprietary) ⁵ | N.A |
| <i>Model performance</i> | 23a | D;E | Report model performance estimates with confidence intervals, including for any key subgroups (e.g., sociodemographic). Consider plots to aid presentation. | 44-49 |
| | 23b | D;E | If examined, report results of any heterogeneity in model performance across clusters. See TRIPOD Cluster for additional details ⁵ . | — |
| <i>Model updating</i> | 24 | E | Report the results from any model updating, including the updated model and subsequent performance | 57 |
| DISCUSSION | | | | |
| <i>Interpretation</i> | 25 | D;E | Give an overall interpretation of the main results, including issues of fairness in the context of the objectives and previous studies | 56 |
| <i>Limitations</i> | 26 | D;E | Discuss any limitations of the study (such as a non-representative sample, sample size, overfitting, missing data) and their effects on any biases, statistical uncertainty, and generalizability | 59 |
| <i>Usability of the model in the context of current care</i> | 27a | D | Describe how poor quality or unavailable input data (e.g., predictor values) should be assessed and handled when implementing the prediction model | 58, 59 |
| | 27b | D | Specify whether users will be required to interact in the handling of the input data or use of the model, and what level of expertise is required of users | 58, 59 |
| | 27c | D;E | Discuss any next steps for future research, with a specific view to applicability and generalizability of the model | 60 |

From: Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, et al. *BMJ* 2024;385:e078378. doi:10.1136/bmj-2023-078378

⁴ This relates to the analysis code, for example, any data cleaning, feature engineering, model building, evaluation.

⁵ This relates to the code to implement the model to get estimates of risk for a new individual.

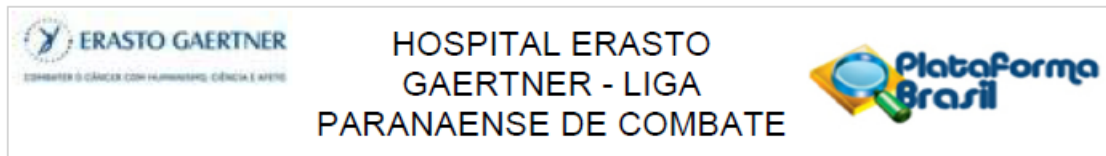
APÊNDICE 2 - FICHA DE CAMPO

| FICHA DE CAMPO – PERIOPERATÓRIO | | | | | |
|---|--|--|--|--|------------------------------|
| SEÇÃO I – DADOS GERAIS | | | | | |
| Nome: _____ | | | | Telefones: 1 - _____ 2 - _____ | |
| Nº Prontuário: | Sexo : 1- Masc 2- Fem | <input type="checkbox"/> | Nascimento: ___/___/___ | Idade: <input style="width: 50px;" type="text"/> | |
| SEÇÃO II – DADOS CLÍNICOS | | | | | |
| Comorbidades (listar aqui e assinalar nos índices): _____ _____ _____ | | | Metástases Viscerais: 1) ausentes, 2) cérebro, 3) tórax, 4) fígado, 5) outra: _____ | | |
| Sítio Primário: 1) próstata, 2) mama, 3) mieloma, 4) pulmão 5) Outro: _____ | | <input style="width: 50px;" type="checkbox"/> | Nível compressão: _____ Nu de vértebras acometidas: <input style="width: 50px;" type="text"/> | | |
| Hemoglobina: <input style="width: 50px;" type="text"/> | Leucócitos: <input style="width: 50px;" type="text"/> | Linfócitos: <input style="width: 50px;" type="text"/> | Neutrófilos: <input style="width: 50px;" type="text"/> | | |
| Plaquetas: <input style="width: 50px;" type="text"/> | Albumina: <input style="width: 50px;" type="text"/> | PCR: <input style="width: 50px;" type="text"/> | Mono | Creat | RNI |
| SEÇÃO III – DADOS CIRÚRGICOS | | | | | |
| Abordagem: 1-cervical, 2-cervico-torácica, 3-torácica 4-toraco-lombar, 5-lombar, 6-lombo-sacra e lombo-iliaca 7-múltipla | Acesso: 1 - Ant 2 - Post | <input style="width: 50px;" type="checkbox"/> | Descompressão: 0- Não 1- Sim Nível(s): _____ | | Fixação: 0- Não 1- Sim |
| Data CIRURGIA: ___/___/___ | Navegação: 0- Não 1- Sim | <input style="width: 50px;" type="checkbox"/> | Vancomicina: 0- Não 1- Sim | <input style="width: 50px;" type="checkbox"/> | |

| SEÇÃO IV – FERRAMENTAS PREDITIVAS | |
|--|---|
| Modelo de Anzuategui et al. | |
| Número de Fatores de Risco: <input type="text"/> | Sugere: 1) cirurgia (0/1) <input type="text"/> 2) tratamento conservador (2/3) <input type="text"/> |
| Modelo de Tomita et al. | |
| Escore <input type="text"/> | Sugere: 1) cirurgia (2-7) <input type="text"/> 2) tratamento conservador (8-10) <input type="text"/> |
| Modelo de Bauer et al. | |
| Escore <input type="text"/> | Sugere: 1) cirurgia (2-4) <input type="text"/> 2) tratamento conservador (0-1) <input type="text"/> |
| Modelo de Van der Linden et al. | |
| Escore <input type="text"/> | Sugere: 1) cirurgia (4-6) <input type="text"/> 2) tratamento conservador (0-3) <input type="text"/> |
| Modelo de Sioutos et al. | |
| Escore <input type="text"/> | Sugere: 1) cirurgia (0/1) <input type="text"/> 2) tratamento conservador (2/3-) <input type="text"/> |
| SEÇÃO IV – OBSERVAÇÕES | |
| <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> | |

| FICHA DE CAMPO – PÓS-OPERATÓRIO | | | |
|---|---|---|--|
| SEÇÃO I – DADOS GERAIS | | | |
| Nome: _____ | | Nº Prontuário: _____ | |
| Data de hoje: _____ | | | |
| SEÇÃO II – COMPLICAÇÕES (ATÉ 30 DIAS) | | | |
| COMPLICAÇÕES 0 - NAO 1 - SIM <input type="checkbox"/> | Legenda: Locais: 1-Infecção superf, 2-infec profunda, 3-deiscência, 4-piora neuro 5-outra Sistêmicas: 6-cardiovasc, 7-pulmonar, 8-renal, 9-gastrointest, 10-outra. | | |
| | Complicação 1 (usar legenda) <input type="checkbox"/> | Subtipo: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Infecçiosa 1-Local 2-Não infecciosa 2-Sistêmica | Grau: Rampersaud (1 a 4) <input type="checkbox"/> |
| | Data __ / __ / __ | Descrição / Observação: _____ _____ | |
| | Complicação 2 (usar legenda) <input type="checkbox"/> | Subtipo: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 1-Infecçiosa 1-Local 2-Não infecciosa 2-Sistêmica | Grau: Rampersaud (1 a 4) <input type="checkbox"/> |
| | Data __ / __ / __ | Descrição / Observação: _____ _____ | |
| | SEÇÃO III – SOBREVIDA | | |
| Óbito (0/1) <input type="checkbox"/> __ / __ / __ | Causa: _____ _____ _____ | Sobrevida (dias): <input type="checkbox"/> | |
| SEÇÃO IV – OBSERVAÇÕES | | | |
| _____ _____ _____ _____ | | | |

ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Validação do Modelo Preditivo de Morbimortalidade em Cirurgia para Metástase Vertebral

Pesquisador: Pedro Reggiani Anzuatégui

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 99340118.9.0000.0098

Instituição Proponente: Hospital Erasto Gaertner

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

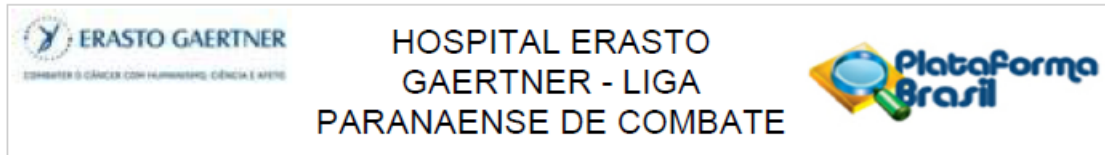
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.953.806

Apresentação do Projeto:

Introdução:

O papel da cirurgia na doença metastática vertebral (DMV) é bastante debatido na comunidade científica. Há evidências da superioridade desta técnica, quando comparada à radioterapia isolada, no que diz respeito à redução da dor, recuperação do déficit neurológico e da estabilidade vertebral. No entanto, recomenda-se que o paciente candidato à cirurgia apresente sobrevida estimada de ao menos 90 dias e condições clínicas suficientes para suportar um procedimento cirúrgico de grande porte. (PATCHELL et al., 2005; IBRAHIM et al., 2008; CHOI et al., 2016). Algoritmos de conduta determinam parâmetros que influenciam da decisão terapêutica em DMV, a saber: a severidade do déficit neurológico, características oncológicas, mecânicas e sistêmicas (LAUFER et al., 2013; SPRATT et al., 2017). Diversas ferramentas clínicas podem ser aplicadas para melhor análise destes parâmetros. Algumas destas ferramentas são de aplicação geral, como as avaliações de risco anestésico e cardíaco. Outras são de uso específico em DMV, como a classificação de estenose vertebral neoplásica, o escore de instabilidade vertebral e os estimadores de sobrevida (BILSKY et al., 2010; TOKUHASHI et al., 2014). No entanto, nenhuma destas ferramentas, sozinha, é capaz de definir se a terapia mais adequada seria cirúrgica ou conservadora. Um exemplo disto são as limitações apresentadas pelos escores gold-standard preditivos de sobrevida - Tomita et al. (2001), Bauer et al. (2008) e Paulino Pereira et al. (2016) - que apresentam acurácia de 59%, 59% e 77% para predizer sobrevida em 30 dias, respectivamente,



Continuação do Parecer: 2.953.806

e de 60%, 62% e 67% para prever sobrevida em 90 dias, respectivamente (AHMED et al., 2018). Embora existam numerosos estudos sobre o tema, a dificuldade em escolher adequadamente os pacientes cirúrgicos em DMV se mantém. Desta forma, com o intuito de ajudar nesta tarefa, propusemos recentemente um Modelo Preditivo de Morbi-mortalidade (MPM) (ANZUATEGUI, 2017). Este modelo hierarquiza o risco cirúrgico em baixo, moderado, alto ou extremo, com base na agressividade tumoral, na presença de comorbidades associadas e no estado nutricional e imunológico do paciente. O objetivo da atual pesquisa é validar o MPM, comparando a sua acurácia diagnóstica em prever sobrevida pós-operatória de 90 dias, com três ferramentas existentes, consideradas gold-standard.

Hipótese:

O MPM tem acurácia diagnóstica semelhante às ferramentas gold-standard, ao prever sobrevida de 90 dias em pacientes submetidos à cirurgia em DMV.

Metodologia:

POPULAÇÃO E AMOSTRA

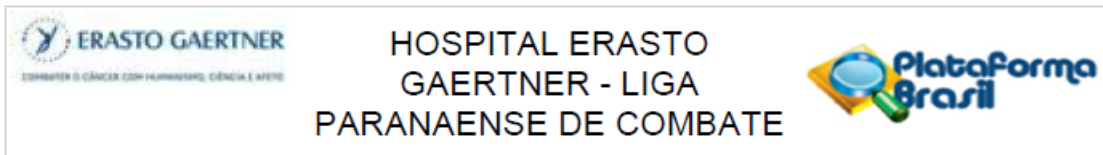
A população consistirá em pacientes consecutivos submetidos à cirurgia para DMV pelo Serviço de Ortopedia Oncológica do Hospital Erasto Gaertner. A decisão terapêutica, quanto à indicação de cirurgia, seguirá a rotina já existente no Serviço, corroborando o fato do estudo ser observacional.

RELEVÂNCIA ESTATÍSTICA

Foi realizado cálculo do tamanho necessário da amostra para obtenção de relevância estatística, segundo fórmula do Quadro 1. Estimou-se n de 60 casos, com intervalo de confiança de 95% e semi-amplitude do intervalo de confiança de 10%. Este cálculo foi realizado com base nos dados do estudo retrospectivo que deu origem ao MPM (ANZUATEGUI, 2017). Para uma amostra de 60 pacientes, estima-se que a conclusão da coleta dos dados ocorrerá em 24 meses, a partir do início da pesquisa, se considerarmos que o Serviço realiza cerca de 40 cirurgias deste tipo por ano, com aproveitamento estimado de 75% dos casos.

DADOS SOB ESTUDO

A coleta dos dados será realizada através do preenchimento das fichas de campo em quatro momentos distintos: 1) no pré-operatório, 2) no pós-operatório imediato, 3) no pós-operatório de 30 dias e 4) no pós-operatório de 90 dias. Os dados ordinais obtidos no pré-operatório, através da aplicação das quatro ferramentas preditivas, serão dicotomizados pelo ponto de corte conforme a sugestão de tratamento de cada uma das ferramentas. A sugestão de cirurgia indicará sobrevida



Continuação do Parecer: 2.953.806

estimada pós-operatória igual ou superior a 90 dias, enquanto que a sugestão de tratamento não-cirúrgico indicará sobrevida abaixo de 90 dias, conforme Tabela 1. O desfecho clínico será a sobrevida real pós-operatória, segundo a seguinte dicotomização: a) igual ou superior a 90 dias e b) abaixo de 90 dias. Os dados preditivos obtidos no pré-operatório serão confrontados com o desfecho clínico de tal forma que será elaborada uma tabela 2x2 para cada ferramenta preditiva, para determinação dos testes diagnósticos, conforme se observa na Tabela 2. Devido ao fato da amostra consistir apenas de pacientes que serão operados, presume-se que a maioria dos pacientes terão sugestão de cirurgia, segundo cada uma das ferramentas preditivas, e, conseqüentemente, terão sobrevida real pós-operatória igual ou superior a 90 dias (resultado verdadeiro-positivo). No entanto, não é raro que pacientes com sugestão de tratamento não-cirúrgico, segundo as ferramentas preditivas, optem pela cirurgia. Isto ocorre devido ao fato das ferramentas preditivas apresentarem sensibilidade e especificidade muito aquém da perfeição. Numerosos critérios são utilizados no momento da decisão terapêutica. As ferramentas preditivas auxiliam, mas não são determinantes no tocante à escolha da modalidade de tratamento.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Realizar a validação do MPM como ferramenta preditiva em cirurgia para metástase vertebral.

Objetivo Secundário:

1. Aplicar, a pacientes em pré-operatório de cirurgia para DMV, quatro ferramentas preditivas de eventos pós-operatórios: a) MPM, b) Bauer et al., c) Tomita et al. e c) Paulino Pereira et al.
2. Identificar a sobrevida real pós-operatória de 90 dias.
3. Realizar testes diagnósticos com intuito de comparar os resultados do MPM com as demais ferramentas, quanto à capacidade em prever sobrevida em 90 dias de pós-operatório.

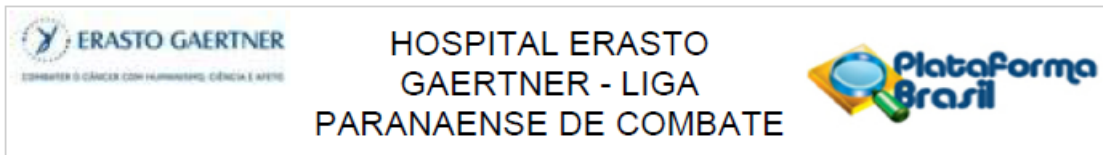
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O paciente disporá de 5 a 15 minutos para responder aos questionários em quatro momentos distintos durante o seu tratamento.

Benefícios:

O paciente terá acompanhamento, em até 90 dias da cirurgia, com maior padronização e supervisão, para que os formulários sejam rotineiramente preenchidos.



Continuação do Parecer: 2.953.806

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Para este projeto nada consta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos e considerações apresentados satisfatoriamente.

Recomendações:

Sem recomendações, projeto aprovado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

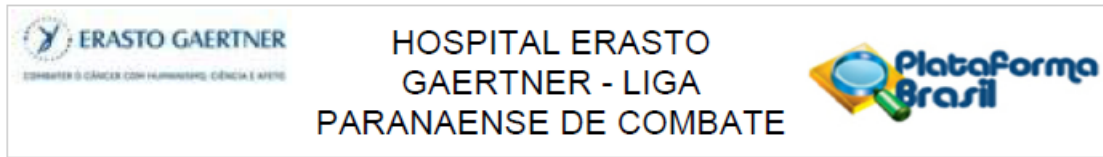
O projeto está de acordo conforme itens acima analisados, sem lista de inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Gostaríamos de informar que o projeto de pesquisa intitulado como: "Validação do Modelo Preditivo de Morbimortalidade em Cirurgia para Metástase Vertebral", cujo número de protocolo é P.P. nº 2753 e tem como pesquisador responsável V. Sa. Foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e foi Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|---------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1217106.pdf | 22/09/2018 10:08:40 | | Aceito |
| Outros | parecer_CEPEP.pdf | 22/09/2018 10:08:05 | Pedro Reggiani Anzuatêgui | Aceito |
| Outros | ficha_de_campo_PO_90D.pdf | 22/09/2018 10:01:39 | Pedro Reggiani Anzuatêgui | Aceito |
| Outros | ficha_de_campo_PO_30D.pdf | 22/09/2018 10:01:26 | Pedro Reggiani Anzuatêgui | Aceito |
| Outros | ficha_de_campo_POI.pdf | 22/09/2018 10:01:10 | Pedro Reggiani Anzuatêgui | Aceito |
| Outros | ficha_de_campo_PRE_03.pdf | 22/09/2018 10:00:49 | Pedro Reggiani Anzuatêgui | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.pdf | 22/09/2018 09:59:32 | Pedro Reggiani Anzuatêgui | Aceito |
| Outros | qualificacao_ASSINADO.pdf | 22/09/2018 09:59:20 | Pedro Reggiani Anzuatêgui | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | responsabilidade_ASSINADO.pdf | 22/09/2018 09:58:52 | Pedro Reggiani Anzuatêgui | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | uso_especifico_ASSINADO.pdf | 22/09/2018 09:58:32 | Pedro Reggiani Anzuatêgui | Aceito |



Continuação do Parecer: 2.953.806

| | | | | |
|--|--|------------------------|------------------------------|--------|
| Declaração de Pesquisadores | confidencialidade_ASSINADO.pdf | 22/09/2018 09:35:16 | Pedro Reggiani Anzuatégui | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | pre_projeto_07.pdf | 22/09/2018 09:35:00 | Pedro Reggiani Anzuatégui | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | concordancia_servico_ASSINADO.pdf | 22/09/2018 09:34:33 | Pedro Reggiani Anzuatégui | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | resumo.pdf | 22/09/2018 09:33:31 | Pedro Reggiani Anzuatégui | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | declaracao_466_orientador_ASSINADO.pdf | 22/09/2018 09:28:10 | Pedro Reggiani Anzuatégui | Aceito |
| Outros | carta_de_encaminhamento_ASSINADO.pdf | 22/09/2018 09:27:33 | Pedro Reggiani Anzuatégui | Aceito |
| Folha de Rosto | folha_de_rosto_ASSINADO.pdf | 22/09/2018 09:24:29 | Pedro Reggiani Anzuatégui | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 10 de Outubro de 2018

Assinado por:
Jordan Zanetti Silva
 (Coordenador(a))

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Título da pesquisa: "Validação do Modelo Preditivo de Morbimortalidade em Cirurgia para Metástase Vertebral"
2. Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem o objetivo de validar um teste que antecipa resultados clínicos da cirurgia que está sendo proposta para você.
3. A sua participação consiste em disponibilizar alguns minutos para responder a questionários. O primeiro questionário é respondido antes da cirurgia e dura cerca de 15 minutos. O segundo questionário não exige sua participação direta, pois os dados serão coletados do prontuário. O terceiro questionário é respondido após 30 dias da cirurgia e dura cerca de 10 minutos. O quarto questionário é respondido após 90 dias da cirurgia e dura cerca de 5 minutos.
4. Não há risco direto ao participar desta pesquisa.
5. Nada será modificado no seu tratamento ao participar do estudo.
6. Ao participar, você se beneficiará devido à maior padronização e supervisão do atendimento durante os 90 dias seguidos à cirurgia.
7. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Pedro Reggiani Anzuatégui, que pode ser encontrado no endereço: Rua Dr. Ovande do Amaral, 201. Telefone (41) 3361-5000. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), no Hospital Erasto Gaertner, R. Dr. Ovande do Amaral, 201. Bairro Jardim das Américas. Fone: (41) 3361-5271.
8. Você pode retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
9. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;
10. Você tem o direito de ser atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa.
11. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
12. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pela participação no estudo (preenchimento de formulários), você tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
13. O pesquisador se compromete em utilizar os dados somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Validação do Modelo Preditivo de Morbimortalidade em Cirurgia para Metástase Vertebral". Eu discuti com o Sr. Pedro Reggiani Anzuatégui sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, a minha participação, seus desconfortos, seus riscos, a garantia de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____ Data ____/____/____
Assinatura do paciente/representante

_____ Data ____/____/____
Assinatura da testemunha

_____ Data ____/____/____
Assinatura do Pesquisador