

**Nickolas Stabellini**

**ANÁLISE DE DIFERENÇAS ENTRE SEXOS NOS FENÓTIPOS E  
PROGNÓSTICOS DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de  
Ciências da Saúde Albert Einstein para  
obtenção do título de Doutor em Ciências da  
Saúde.

São Paulo

2024

**Nickolas Stabellini**

**ANÁLISE DE DIFERENÇAS ENTRE SEXOS NOS FENÓTIPOS E  
PROGNÓSTICOS DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

Tese apresentada à Faculdade Israelita de  
Ciências da Saúde Albert Einstein para  
obtenção do título de Doutor em Ciências da  
Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Hamerschlak  
Coorientadora: Dra. Jill Suzanne Barnholtz-  
Sloan

São Paulo

2024

Stabellini, Nickolas

**Análise de diferenças entre sexos nos fenótipos e prognósticos da leucemia mieloide aguda** / Nickolas Stabellini. -- São Paulo, 2024.  
xiii, 74 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Sex differences in adults with acute myeloid leukemia and the impact of sex on overall survival.*

1. Leucemia mieloide aguda. 2. Fenótipo. 3. Sexo. 4. Sobrevida. 5. Prognóstico.

# **FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN**

Coordenador do curso de pós-graduação: Prof. Dr. Luciano Cesar Pontes de Azevedo

**Nickolas Stabellini**

**ANÁLISE DE DIFERENÇAS ENTRE SEXOS NOS FENÓTIPOS E  
PROGNÓSTICOS DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA**

Presidente da banca: Prof. Dr. Nelson Hamerschlak

**BANCA EXAMINADORA**

Membros titulares:

Dr. Leonardo Javier Arcuri

Dra. Andreza Alice Feitosa Ribeiro

Prof. Dr. Edson Amaro Junior

Membros suplentes:

Dr. Fabio Pires de Souza Santos

Prof. Dr. Carmino Antonio de Souza

Aprovada em: 28/11/2024.

## **Agradecimentos**

Agradeço à Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein pelo apoio institucional na condução do projeto e em todo o processo do programa MD/PhD, que me permitiu, além de uma vivência única em pesquisa, uma experiência multicultural e de vida indescritível.

Agradeço ao Dr. Claudio Lottenberg e ao Dr. Nelson Wolosker pela idealização e suporte financeiro ao programa MD/PhD via bolsa “*Marcos Lottenberg & Marcus Wolosker International Fellowship for Physicians Scientist - Case Western*”.

Agradeço ao Dr. Nelson Hamerschlag, à Dra. Jill S. Barnholtz-Sloan, ao Dr. Alberto J. Montero, a John Shanahan e ao Dr. Avirup Guha por toda a orientação durante a condução deste projeto e por todas as oportunidades, apoio e mentoria durante o período de MD/PhD.

Agradeço aos meus pais, José Carlos e Silvana, por todo o apoio e pelo ambiente familiar favorável, que foram condições essenciais para possibilitar e potencializar o meu crescimento e desenvolvimento, permitindo que eu alcançasse grandes conquistas. Todas as minhas realizações e conquistas também pertencem a vocês.

Agradeço à Julie pelo apoio incondicional e pela motivação, não apenas neste projeto, mas em todos os aspectos da vida, sendo também um fator essencial e catalisador do meu desenvolvimento e de muitas das minhas conquistas.

## Sumário

|                                                                                                            |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Agradecimentos .....                                                                                       | v    |
| Lista de figuras .....                                                                                     | viii |
| Lista de tabelas .....                                                                                     | x    |
| Lista de abreviaturas .....                                                                                | xi   |
| Resumo .....                                                                                               | xii  |
| 1 INTRODUÇÃO .....                                                                                         | 1    |
| 1.1 Objetivos .....                                                                                        | 4    |
| 2 MÉTODOS .....                                                                                            | 6    |
| 2.1 Fonte de dados .....                                                                                   | 6    |
| 2.2 Desenho do estudo e coorte .....                                                                       | 8    |
| 2.3 Desfechos .....                                                                                        | 8    |
| 2.4 Covariáveis.....                                                                                       | 9    |
| 2.5 Análise estatística .....                                                                              | 11   |
| 2.6 Análise de subgrupos.....                                                                              | 12   |
| 2.7 Checagem de consistência dos resultados .....                                                          | 13   |
| 2.8 Aspectos éticos .....                                                                                  | 15   |
| 3 RESULTADOS .....                                                                                         | 17   |
| 3.1 Diferenças entre sexos em fatores demográficos e mutações genéticas.....                               | 20   |
| 3.2 Diferenças entre os sexos em tratamento.....                                                           | 22   |
| 3.3 Diferenças entre sexos em eventos adversos ao tratamento.....                                          | 27   |
| 3.4 Diferenças entre sexos em remissão completa.....                                                       | 32   |
| 3.5 Diferenças entre sexos em sobrevida .....                                                              | 33   |
| 3.6 Preditores de sobrevida na população geral e de acordo com sexo .....                                  | 35   |
| 3.7 Preditores de sobrevida em pacientes com histórico de internações.....                                 | 38   |
| 3.8 Checagem dos resultados com método alternativo de seleção de variáveis para modelos multivariados..... | 39   |
| 3.9 Comparação com a população geral dos EUA.....                                                          | 40   |
| 4 DISCUSSÃO .....                                                                                          | 42   |
| 5 CONCLUSÕES .....                                                                                         | 51   |
| 6 APRESENTAÇÃO DO ARTIGO .....                                                                             | 52   |
| 7 MÉTRICAS.....                                                                                            | 53   |

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| 7.1 Métricas do periódico .....                                   | 53 |
| 7.1.1 Fator de impacto .....                                      | 53 |
| 7.2 Métricas do artigo.....                                       | 54 |
| 7.2.1 Citações .....                                              | 54 |
| 7.2.2 Altimetria .....                                            | 56 |
| 7.3 Métricas do autor.....                                        | 56 |
| 7.3.1 Redes científicas .....                                     | 56 |
| 7.3.2 Trabalhos publicados .....                                  | 57 |
| 7.3.2.1 Mediana do fator de impacto dos trabalhos publicados..... | 62 |
| 7.3.2.2 Citações recebidas .....                                  | 63 |
| 7.3.2.3 <i>H-index</i> e m-quociente .....                        | 63 |
| 8 REFERÊNCIAS.....                                                | 69 |
| Abstract                                                          |    |
| Apêndices                                                         |    |

## Lista de figuras

|                                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Consenso Internacional de Neoplasias Mieloides e Leucemias Agudas: classificação das LMAs integrando dados morfológicos, clínicos e genômicos .....                            | 2  |
| <b>Figura 2.</b> Estrutura de dados da plataforma CAISIS, demonstrando a integração de fontes díspares de dados .....                                                                           | 7  |
| <b>Figura 3.</b> Representação das categorias de variáveis e desfechos incluídas no estudo e suas relações entre si e com o tópico central.....                                                 | 9  |
| <b>Figura 4.</b> Resumo das etapas metodológicas do estudo .....                                                                                                                                | 16 |
| <b>Figura 5.</b> CONSORT detalhando os critérios de inclusão e exclusão da base de dados analisada no estudo .....                                                                              | 17 |
| <b>Figura 6.</b> Distribuição de casos de leucemia mieloide aguda no <i>University Hospitals</i> por ano .....                                                                                  | 18 |
| <b>Figura 7.</b> Casos de leucemia mieloide aguda no <i>University Hospitals</i> por ano de acordo com o sexo .....                                                                             | 20 |
| <b>Figura 8.</b> Casos de leucemia mieloide aguda no <i>University Hospitals</i> por grupo de idade de acordo com o sexo .....                                                                  | 21 |
| <b>Figura 9.</b> <i>Hazard ratios</i> (para regressão de Cox) e <i>odds ratio</i> (para regressão logística) ajustados em relação à recepção de tratamento e eventos adversos ao tratamento.... | 26 |
| <b>Figura 10.</b> Sobrevida de acordo com o sexo .....                                                                                                                                          | 33 |
| <b>Figura 11.</b> <i>Hazard ratios</i> ajustados em relação à sobrevida, incluindo subgrupos e checagem de resultados .....                                                                     | 34 |
| <b>Figura 12.</b> Sobrevida de acordo com o sexo em pacientes com histórico de internações .....                                                                                                | 35 |
| <b>Figura 13.</b> <i>Hazard ratios</i> ajustados em relação à sobrevida para cada um dos preditores incluídos na análise multivariada na população geral .....                                  | 36 |
| <b>Figura 14.</b> <i>Hazard ratios</i> ajustados em relação à sobrevida para cada um dos preditores incluídos na análise multivariada em indivíduos do sexo masculino .....                     | 37 |
| <b>Figura 15.</b> <i>Hazard ratios</i> ajustados em relação à sobrevida para cada um dos preditores incluídos na análise multivariada em indivíduos do sexo feminino.....                       | 37 |
| <b>Figura 16.</b> <i>Hazard ratios</i> ajustados em relação à sobrevida para cada um dos preditores incluídos na análise multivariada em pacientes com histórico de internações .....           | 38 |

|                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 17.</b> <i>Hazard ratios</i> (para regressão de Cox) e <i>odds ratio</i> (para regressão logística) ajustados em relação à recepção de tratamento e eventos adversos ao tratamento utilizando <i>stepwise</i> ..... | 40 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## Lista de tabelas

|                                                                                                                                                                                                   |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b> Aspectos demográficos e mutações genéticas da população analisada no estudo.....                                                                                                 | 19 |
| <b>Tabela 2.</b> Comparação estatística de acordo com o sexo em aspectos demográficos e mutações genéticas .....                                                                                  | 21 |
| <b>Tabela 3.</b> Padrões de tratamento e hospitalizações por sexo.....                                                                                                                            | 23 |
| <b>Tabela 4.</b> Padrões de tratamento e hospitalizações por sexo de acordo com grupo de idade .....                                                                                              | 25 |
| <b>Tabela 5.</b> Eventos adversos a qualquer tratamento (afecções psicológicas e declínio cognitivo/demência) à quimioterapia, à imunoterapia e relacionados ao transplante de medula óssea ..... | 27 |
| <b>Tabela 6.</b> Eventos adversos ao tratamento de acordo com grupo de idade .....                                                                                                                | 30 |
| <b>Tabela 7.</b> Ocorrência de remissão completa de acordo com o sexo para a população analisada, bem como para as etapas de análise de subgrupo e checagem dos resultados .....                  | 32 |
| <b>Tabela 8.</b> Modelos de regressão univariados e multivariados para remissão completa, utilizando o sexo masculino como referência.....                                                        | 33 |
| <b>Tabela 9.</b> Dados demográficos de acordo com o sexo da população do Serviço de Vigilância, Epidemiologia e Resultados do <i>National Cancer Institute</i> .....                              | 41 |

## Lista de abreviaturas

|        |                                                                                                                                              |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AIC    | Critério de Informação de Akaike                                                                                                             |
| aHR    | <i>Hazard ratio</i> ajustado ( <i>Adjusted hazard ratio</i> )                                                                                |
| aOR    | <i>Odds ratio</i> ajustado ( <i>Adjusted odds ratio</i> )                                                                                    |
| CID    | Classificação Internacional de Doenças                                                                                                       |
| EMERSE | <i>Electronic Medical Record Search Engine</i>                                                                                               |
| EUA    | Estados Unidos da América                                                                                                                    |
| FDA    | <i>Food and Drug Administration</i>                                                                                                          |
| HR     | <i>Hazard ratio</i>                                                                                                                          |
| IC     | Intervalo de confiança                                                                                                                       |
| IIQ    | Intervalo interquartil                                                                                                                       |
| LMA    | Leucemia mieloide aguda                                                                                                                      |
| OMS    | Organização Mundial da Saúde                                                                                                                 |
| OR     | <i>Odds ratio</i>                                                                                                                            |
| SEER   | Serviço de Vigilância, Epidemiologia e Resultados do <i>National Cancer Institute</i> ( <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> ) |
| SGPP   | Sistema Gerenciador de Projetos de Pesquisa                                                                                                  |
| TCLE   | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido                                                                                                   |
| TMO    | Transplante de medula óssea                                                                                                                  |
| UH     | <i>University Hospitals</i>                                                                                                                  |

## Resumo

**Introdução:** Os tumores hematológicos constituem cerca de 6,5% dos casos de câncer mundialmente. Entre esses, as leucemias figuram entre os dez tipos de câncer mais incidentes e que apresentam maior índice de mortalidade. A leucemia mieloide aguda é um dos principais subtipos de leucemia. Existem diferenças entre os sexos para o câncer, com uma maior incidência e mortalidade observada no sexo masculino de forma geral. No caso da leucemia mieloide aguda, os dados sobre as diferenças entre os sexos publicados são contraditórios. **Objetivos:** Relatar as diferenças entre os sexos na leucemia mieloide aguda em adultos, relacionadas a aspectos demográficos e socioeconômicos, prognósticos, tratamento, efeitos adversos do tratamento, remissão completa e sobrevida. Criar uma metodologia de análise que possa ser aplicada a outros tumores hematológicos. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo utilizando dados de uma rede terciária do Nordeste de Ohio (Estados Unidos). Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais diagnosticados com leucemia mieloide aguda entre 2010 e 2021. Pacientes diagnosticados com leucemia promielocítica aguda foram excluídos da análise. Os desfechos analisados foram: recebimento de tratamento e tempo até o tratamento após o diagnóstico de leucemia mieloide aguda, ocorrência do diagnóstico e tempo até a ocorrência de um evento adverso ao tratamento, necessidade de internação e tempo até a internação após o diagnóstico de leucemia mieloide aguda, remissão completa e tempo até primeira remissão completa, sobrevida global e tempo de sobrevida após o diagnóstico de leucemia mieloide aguda. As variáveis incluíram dados demográficos, padrão de tratamento, eventos adversos ao tratamento e sobrevida. Foram utilizadas regressões de Cox e regressões logísticas univariadas e multivariadas para mensurar os riscos relacionados aos desfechos. Análise de subgrupo foi realizada de acordo com idade e prognóstico. Checagem de resultados foi realizada em pacientes diagnosticados após 2015, em pacientes com histórico de internações, testando-se interação de ano de diagnóstico nos modelos de regressão, aplicando-se método alternativo de seleção de variáveis para as análises multivariadas e comparando os dados demográficos aos de uma base de dados de representatividade nacional. **Resultados:** Um total de 1.020 pacientes foram analisados, com uma razão masculino: feminino de 1,34. No subgrupo de pacientes com histórico de hospitalizações (n=125), os indivíduos do sexo feminino apresentaram menores chances de receber quimioterapia

(aHR=0,61, IC 0,40-0,93), um risco associado maior de um evento adverso relacionado à quimioterapia (aHR=2,60, IC 1,10-5,77) e um risco associado de morte 59% menor (aHR=0,41, IC 0,26-0,66). No sexo feminino, transplante de medula óssea (aHR=0,51, IC 0,27-0,97), histórico de hospitalização (aHR=0,65, IC 0,45-0,93) e maiores taxas de comparecimento em consultas (aHR=0,98, IC 0,98-0,98) foram associados a melhor sobrevida. Na população geral e de forma semelhante no sexo masculino, maior idade ao diagnóstico (aHR=1,03, IC 1,02-1,04) e mutação TP53 (aHR=2,24, IC 1,69-2,97) foram associadas a uma pior sobrevida. **Conclusões:** Diferenças entre os sexos existem tanto na incidência quanto em fatores de tratamento, como na sobrevida da leucemia mieloide aguda, e podem variar de acordo com a idade. É crucial que os profissionais de saúde abordem o tratamento e os cuidados de forma personalizada e individualizada, e que políticas públicas sejam desenvolvidas visando reduzir as taxas de mortalidade e mitigar as diferenças observadas.

**Descritores:** Leucemia mieloide aguda; Fenótipo; Sexo; Sobrevida; Prognóstico

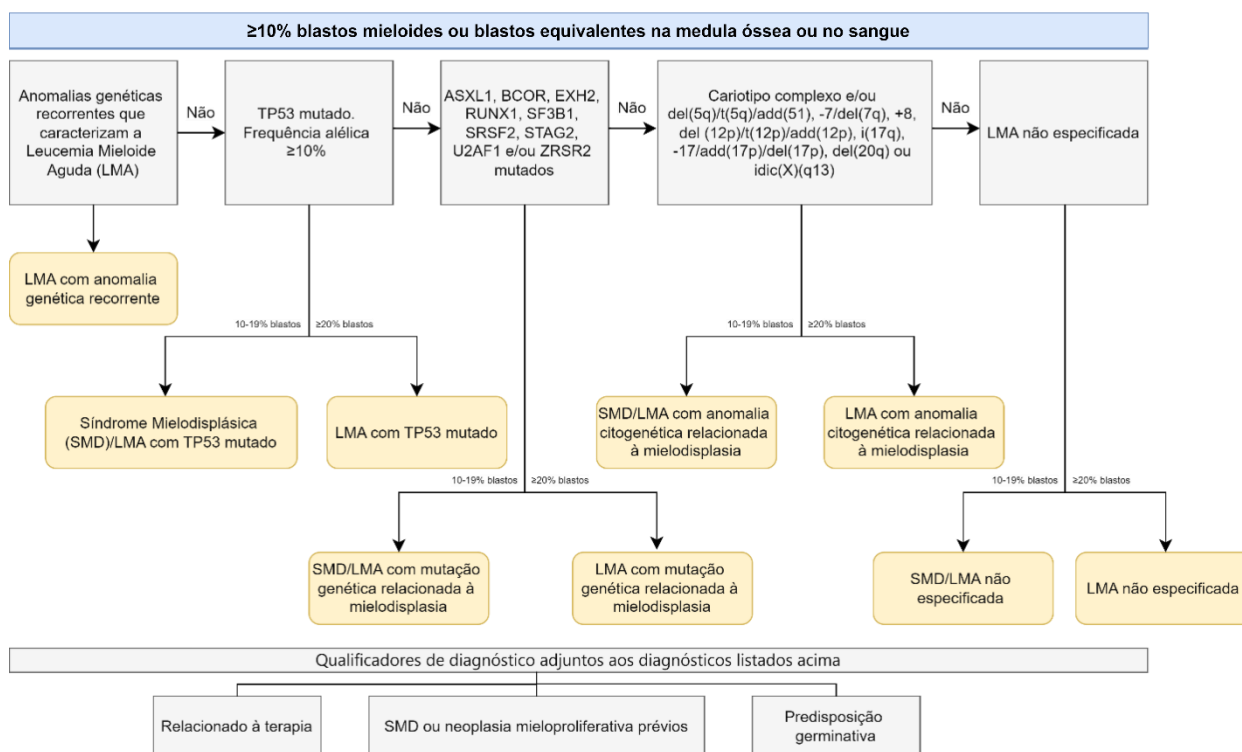
## 1 INTRODUÇÃO

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que o câncer é atualmente a segunda causa de morte no mundo, atrás apenas das doenças cardiovasculares, sendo que em alguns países, principalmente nos desenvolvidos, já atingiu a primeira posição.<sup>(1–3)</sup> Segundo dados do *Global Cancer Observatory*, em 2022, essa doença foi responsável por cerca de 20 milhões de casos e 10 milhões de mortes no mundo, enquanto nos Estados Unidos da América (EUA), em 2024, estima-se que será responsável por 2.001.140 casos e 611.720 mortes.<sup>(3,4)</sup>

Os tumores hematológicos constituem cerca de 6,5% dos números mundiais e 9% dos norte-americanos. Destes, destacam-se as leucemias, que estão no *top-10* de incidência e mortalidade por câncer, tendo sido responsáveis, nos EUA, por 3,1% dos novos casos e 3,9% das mortes em 2024.<sup>(5–7)</sup>

A leucemia mieloide aguda (LMA) é um dos principais subtipos de leucemia, tendo sido, em 2017, o subtipo de leucemia mais comumente diagnosticado nos EUA, sendo responsável, segundo dados do Serviço de Vigilância, Epidemiologia e Resultados do *National Cancer Institute* (SEER – *Surveillance, Epidemiology, and End Results*), órgão responsável pelo câncer do *National Institute of Health*, órgão de saúde dos Estados Unidos), por 1,0% do total de casos e 1,8% do total de mortes por câncer no país, com estimativas de causar, em 2024, 20.800 novos casos e 11.600 mortes.<sup>(4,6,8)</sup> A média de idade ao diagnóstico da LMA é de 69 anos, enquanto a sobrevida em 5 anos é de 31,9%, sendo variável de acordo com a idade, chegando a 50% em pacientes mais jovens e a 10% em pacientes acima de 60 anos.<sup>(6,9)</sup> A LMA é originária da proliferação descontrolada de células hematopoéticas clonais (no caso da LMA, células progenitoras da linhagem mieloide, os mieloblastos) e era classicamente definida, segundo a OMS, como a presença de ao menos 20% de blastos na medula óssea ou sangue periférico, evidência de mieloblastos extramedulares ou presença de anormalidades genéticas como PML::RARA (responsável por cerca de 5 a 10% dos diagnósticos de LMA), RUNX1::RUNX1T1 e CBFB::MYH11.<sup>(10–12)</sup> A classificação atual de Consenso Internacional (Figura 1) atualizou a quarta edição revisada da classificação de LMA da OMS e introduziu mudanças nos limiares de blastos e novas entidades genéticas para definir LMA, expandindo ainda mais o espectro de classificação identificado por perfis citogenéticos e mutacionais.<sup>(13,14)</sup> Após o diagnóstico, os pacientes são classificados em

grupos de risco de acordo com seu prognóstico (favorável, intermediário e adverso) seguindo critérios citogenéticos e moleculares da *European LeukemiaNet* de 2017.<sup>(15)</sup>



LMA: leucemia mieloide aguda; SMD: síndrome mielodisplásica.

Fonte: Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98(3):502–26.<sup>(13)</sup>

**Figura 1.** Consenso Internacional de Neoplasias Mieloides e Leucemias Agudas: classificação das LMAs integrando dados morfológicos, clínicos e genômicos

O tratamento tem como principal objetivo atingir a remissão completa, definida como <5% de blastos na medula óssea e ausência de blastos na circulação sanguínea, e geralmente se inicia com uma quimioterapia intensa de remissão, podendo ou não ser associada à imunoterapia.<sup>(13,16)</sup> Caso não se atinja a remissão completa após o primeiro ciclo de remissão, um segundo ciclo, mais curto, é administrado.<sup>(13,16)</sup> Posteriormente, terapia pós-remissão, com o intuito de eliminar doença residual ou mensurável, é administrada e consiste em 2 fases: consolidação e manutenção.<sup>(13)</sup> A fase de consolidação se dá logo após a remissão completa e consiste de um ou mais ciclos de quimioterapia e/ou transplante de medula óssea (TMO).<sup>(13)</sup> A fase de manutenção consiste em tratamento não mielossupressivo com quimioterapia e/ou agente específico e pode durar meses a anos.<sup>(13)</sup>

Observando a epidemiologia dos cânceres como um todo, dados apontam maiores taxas de incidência (superiores a 20%) e de mortalidade (superiores a

40%) em indivíduos do sexo masculino, enquanto o sexo feminino pode até mesmo ser considerado um fator de bom prognóstico em alguns subtipos.<sup>(4,8,17)</sup> Tais diferenças também existem em tumores hematológicos.<sup>(7)</sup> As leucemias demonstram taxas de incidência de 17,6 e 10,9 por 100.000 pessoas em homens e mulheres, respectivamente, enquanto possuem taxa de mortalidade 5% maior nos indivíduos do sexo masculino durante os 5 primeiros anos após o diagnóstico.<sup>(7)</sup> Nos EUA, em 2024, estima-se que as leucemias serão responsáveis por 36.450 casos em indivíduos do sexo masculino (4% do total) e 26.320 casos em indivíduos do sexo feminino (3% do total), além de 13.640 mortes (4% do total) em indivíduos do sexo masculino e 10.030 mortes (3% do total) em indivíduos do sexo feminino.<sup>(4)</sup> Para LMA, os dados publicados são contraditórios dependendo da idade e da coorte analisada, alguns resultados demonstraram maior incidência e mortalidade nos indivíduos do sexo masculino, enquanto outros não demonstraram diferenças entre os sexos.<sup>(7,18–20)</sup>

As razões para as diferenças entre sexos relatadas na literatura, tanto para os tumores sólidos quanto para os tumores hematológicos, ainda não são completamente conhecidas. Uma das hipóteses aponta para o papel hormonal, visto que estrógeno, progesterona e testosterona já se demonstraram como fatores que contribuem ou protegem com a gênese e progressão de diferentes tipos de câncer e estão presentes em diferentes quantidades, principalmente dependendo da fase da vida, em cada sexo.<sup>(21)</sup> Outras hipóteses biológicas consideradas envolvem epigenética (diferentes taxas de metilação de diferentes genes entre os sexos), metabolismo, ativação do gene p53, senescência celular, imunidade e angiogênese.<sup>(21)</sup> Há de se considerar também os papéis ambientais e sociodemográficos, que influenciam em estilo de vida e acesso à saúde.<sup>(22)</sup>

Recentemente, a literatura tem se expandido na busca de demonstrar e entender de maneira mais ampla as diferenças entre os sexos em pacientes com câncer e seus impactos.<sup>(23–26)</sup> Nesse sentido, diversos trabalhos demonstram um ponto em comum: as disparidades vão além de incidência e mortalidade e também residem em fatores como acesso e recepção de tratamento e eventos adversos relacionados ao tratamento, que podem afetar a sobrevida desses pacientes.<sup>(23–26)</sup> No câncer de pulmão, por exemplo, que é a principal causa de morte relacionada ao câncer no mundo, mulheres têm maiores chances de receber tratamento cirúrgico, além de possuírem um risco 158% maior de eventos psicológicos adversos em decorrência do tratamento quando comparadas a indivíduos do sexo masculino.<sup>(24)</sup> Por outro lado, homens

possuem maiores taxas de eventos cardiovasculares relacionados à imunoterapia quando comparados a mulheres com câncer de pulmão.<sup>(24)</sup> Em tumores hematológicos, dados demonstram que entre crianças tratadas para leucemia linfoblástica aguda, o sexo feminino é relacionado com maior tempo de internação, maior tempo para recepção de tratamento, maior toxicidade relacionada ao tratamento e maior número de intervenções (por exemplo, transfusões e prescrição de antibióticos).<sup>(27)</sup>

Assim como as respostas e explicações ainda são escassas para as diferenças entre sexos em tumores sólidos, o mesmo ocorre nos tumores hematológicos e na LMA. Até pouco tempo, atribuíam-se a maior taxa de incidência de leucemias em indivíduos do sexo masculino a fatores ocupacionais, devido à exposição a solventes orgânicos.<sup>(18)</sup> No entanto, nenhuma documentação sólida conseguiu comprovar esse como um fator principal para essas diferenças, e acredita-se que mecanismos multifatoriais similares aos descritos para os tumores sólidos contribuem para as diferenças entre sexos em tumores hematológicos.<sup>(7,18)</sup> Já com relação aos fatores relacionados ao tratamento, tanto em taxas de recepção quanto a eventos adversos, a literatura é escassa para adultos com LMA.

Dada a importância clínica das diferenças entre sexos no manejo e em aspectos de rastreio da LMA e, dada a baixa disponibilidade de dados na literatura com relação a esse assunto, um estudo amplo, focando em múltiplas dimensões das diferenças entre sexos na LMA, é extremamente necessário, com vista a fornecer dados epidemiológicos confiáveis que permeiem ações de saúde pública e auxiliem na prática clínica. Nossa hipótese é que, além de diferenças em incidência, podem existir diferenças em aspectos demográficos, fatores citogenéticos e moleculares, características de tratamento, efeitos adversos ao tratamento e hospitalizações, que podem ser fatores influenciadores das diferenças em sobrevida já relatadas na literatura.

## **1.1 Objetivos**

1. Analisar e descrever diferenças entre sexos na leucemia mieloide aguda em adultos em critérios demográficos, hospitalizações, prognósticos, tratamento, remissão completa e sobrevida;

2. Calcular perfis de risco específicos de cada sexo em diversos desfechos (recebimento de tratamento, tempo até o tratamento, hospitalizações, complicações de tratamento, remissão completa e sobrevida);

3. Identificar preditores associados à sobrevida na população geral e de acordo com o sexo;

4. Criar uma metodologia para ser aplicada em outros tumores hematológicos da mesma fonte de dados, gerando celeridade ao processo científico para investigação de diferenças entre sexos nesse tipo de neoplasia.

## 2 MÉTODOS

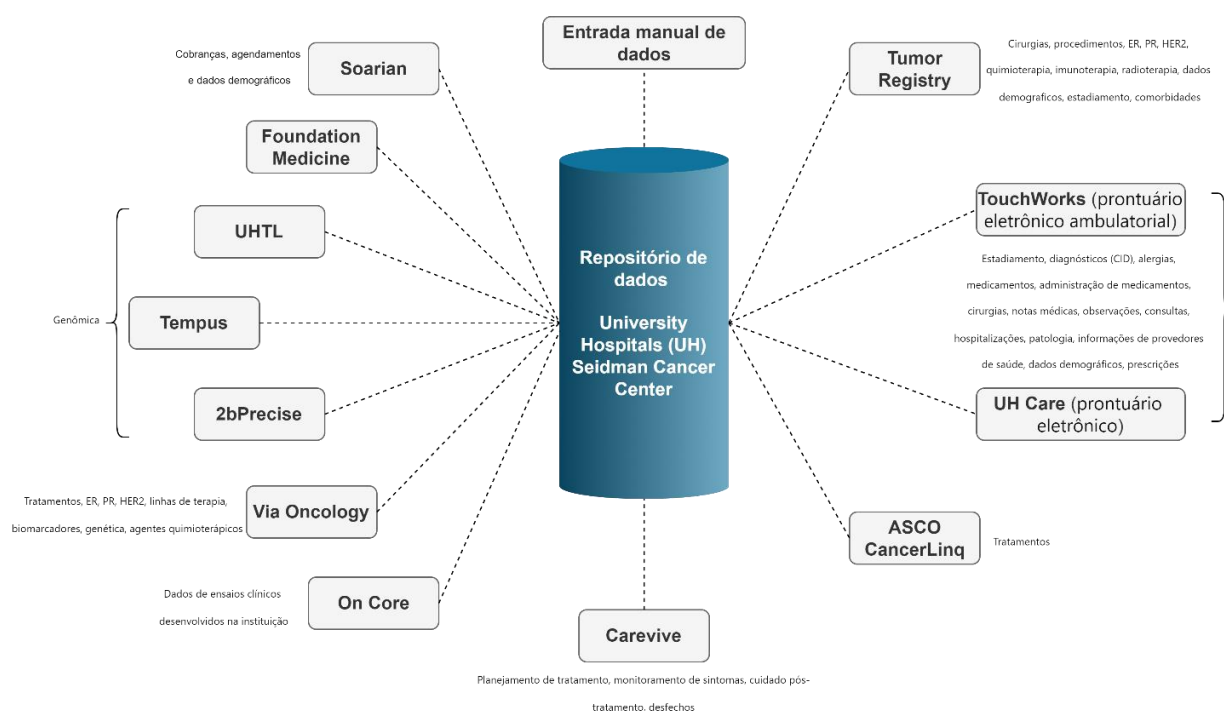
O presente projeto foi desenvolvido por meio do Programa MD/PhD, da Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, estabelecendo uma parceria entre o Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo, SP, Brasil), a *Case Western Reserve University* (Cleveland, Ohio, EUA) e o *University Hospitals Cleveland Medical Center* (Cleveland, Ohio, EUA).

### 2.1 Fonte de dados

Os dados nos quais o estudo se baseia são originários do *University Hospitals (UH) Seidman Cancer Center*, hospital oncológico do *UH Cleveland Medical Center*, que é, por sua vez, um dos hospitais associados à *Case Western Reserve University*. O UH é um centro de saúde terciário que atende populações de áreas urbanas, subúrbios e áreas rurais. Sua rede integrada é composta por 23 hospitais, mais de 50 centros de saúde e ambulatoriais e mais de 200 consultórios médicos distribuídos por 16 condados da região Nordeste de Ohio.<sup>(28)</sup> Devido às características da localização do serviço, o UH atende uma porcentagem elevada de indivíduos negros e uma porcentagem mais baixa de indivíduos hispânicos e asiáticos do que a população geral do país.<sup>(28)</sup>

As informações foram obtidas do repositório de dados do UH (Figura 2), que se construiu baseado na plataforma CAISIS.<sup>(29-31)</sup> A plataforma CAISIS foi criada com o intuito de otimizar a maneira em que dados oncológicos são manejados e utilizados por instituições.<sup>(29-31)</sup> Sua origem contou com o apoio do *National Cancer Institute* (NCI) e se deu por meio de uma colaboração com o Memorial Sloan-Kettering, além de contribuições de diversos centros oncológicos renomados mundialmente.<sup>(30,31)</sup> Com uma trajetória iniciada em 2003, sua presença hoje abrange mais de 50 centros de câncer ao redor do mundo, tendo sido implementada no UH em 2006. Trata-se de um sistema de gerenciamento de dados oncológicos de código aberto, baseado na *web*, que integra fontes díspares de dados de pacientes (por exemplo, Soarian, laboratórios de sequenciamento de última geração, *Sunrise Clinical Manager*, *Tumor Registry*, via *Oncology*, OnCore, MOSAIQ e outros). O método de integração de dados fornece um banco único, com riqueza de detalhes e informações longitudinais de cada paciente

atendido na instituição, diferenciando-o de qualquer banco de dados público existente, tornando-o uma excelente fonte para pesquisa e gestão.<sup>(30,31)</sup> Embora originalmente projetado com foco em gestão, o banco de dados passou por um processo contínuo de aprimoramento para suportar também as necessidades da pesquisa científica, iniciada com seus dados a partir de 2020. Os dados consolidados são regularmente validados e apresentam níveis baixos de ausência de informações.<sup>(30,31)</sup> Além disso, auditorias regulares são realizadas para garantir a confiabilidade e a integridade dos dados armazenados na plataforma. Essas auditorias abrangem a precisão dos dados, a robustez da segurança e outros aspectos essenciais, reforçando a credibilidade da plataforma como um todo. A robustez do repositório de dados do UH se traduziu em diversas publicações científicas na área de saúde populacional em oncologia.<sup>(24,25,28,32–36)</sup>



Fonte: Caisis. New York: BioDigital; ©2013 [cited 2024 May 8]. Available from: <http://www.caisis.org/index.html><sup>(29)</sup>

**Figura 2.** Estrutura de dados da plataforma CAISIS, demonstrando a integração de fontes díspares de dados

Visando aumentar a qualidade, quantidade e confiabilidade dos dados obtidos, informações remanescentes foram preenchidas com auxílio do *Electronic Medical Record Search Engine* (EMERSE), ferramenta ligada ao sistema de prontuário eletrônico que permite a obtenção de informações contidas em notas médicas escritas

em texto livre.<sup>(37,38)</sup> Dessa forma, informações que normalmente são inseridas no prontuário pelos profissionais de saúde apenas em forma de texto livre e não em um campo estruturado, como por exemplo o prognóstico da LMA, foram possíveis de serem captadas e analisadas. Além disso, dados com alto índice de *missing* no *dataset* original foram possíveis de serem obtidos parcial ou totalmente.

## 2.2 Desenho do estudo e coorte

Neste estudo de coorte retrospectivo, foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais diagnosticados com LMA (identificados de acordo com os códigos da Classificação Internacional de Doenças [CID], capítulos 9 e 10: C92.XX e 205.XX, onde X refere-se a qualquer número inteiro) entre janeiro de 2010 e janeiro de 2021. Por se tratar de uma seleção retrospectiva de diagnósticos por CID por um longo período, o critério utilizado para o diagnóstico de LMA variou conforme o ano de diagnóstico dos pacientes, não tratando-se de um critério único ao longo de todo o estudo.

Foram excluídos da análise pacientes diagnosticados com leucemia promielocítica aguda (CIDs C92.40, C92.41 e C92.42), com data de diagnóstico desconhecida e com sexo não registrado no prontuário eletrônico. A exclusão de pacientes com leucemia promielocítica aguda ocorreu devido ao perfil clínico e de tratamento distinto em relação à LMA, apesar de ser caracterizada como um subtipo de LMA.<sup>(39)</sup>

## 2.3 Desfechos

Os desfechos analisados neste estudo foram:

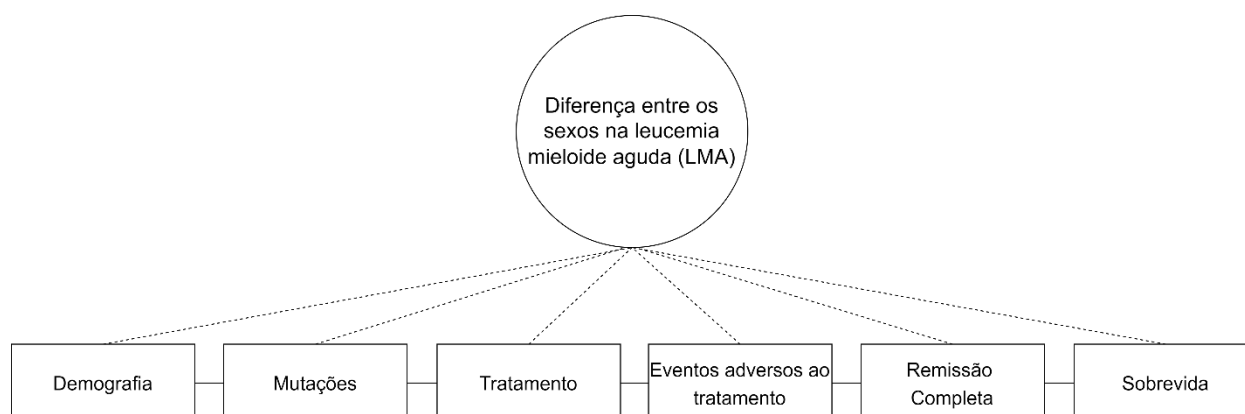
1. Recebimento de tratamento e tempo até o tratamento após o diagnóstico de LMA;
2. Ocorrência do diagnóstico e tempo até a ocorrência de um evento adverso ao tratamento;
3. Necessidade de internação após o diagnóstico de LMA;
4. Remissão completa após o tratamento de LMA (caracterizada por  $\leq 5\%$  de blastos na medula óssea);<sup>(13,16)</sup>

## 5. Sobrevida global e tempo de sobrevida após o diagnóstico de LMA.

### 2.4 Covariáveis

As covariáveis, analisadas em nível individual, se dividiram nos seguintes campos: dados demográficos, tratamento, eventos adversos ao tratamento e sobrevida (Figura 3). É importante destacar que, conforme o desfecho analisado, algumas das variáveis disponíveis ora se comportaram como covariáveis, ora como desfecho.

Os dados demográficos incluíram: idade no diagnóstico de LMA, raça autorreportada (branca, negra, outra), etnia autorreportada (hispânico, não hispânico), tabagismo autorreportado (tabagista atual, ex-tabagista, nunca fumou, desconhecido), escore de comorbidades de Charlson, ano de diagnóstico, prognóstico (favorável *versus* outro [definido de acordo com características moleculares e citogenéticas]) e mutações genômicas (NPM1, FLT3, MLL, IDH, RUNX1, GATA2, BCR-ABL1, ASXL1 e TP53). Como o prognóstico não é capturado de forma estruturada no prontuário eletrônico institucional, essa informação foi obtida diretamente das anotações em texto livre do prontuário via EMERSE (por meio da busca pelo termo "prognóstico") e baseou-se nos critérios vigentes à época, de acordo com o ano de diagnóstico do paciente.



**Figura 3.** Representação das categorias de variáveis e desfechos incluídas no estudo e suas relações entre si e com o tópico central

O tratamento incluiu a porcentagem de comparecimento em atendimentos agendados, hospitalizações não relacionadas ao tratamento específico da LMA (total de admissões, número de admissões eletivas, número de admissões não

eletivas e tempo de permanência) e o uso de um ou da combinação dos seguintes tratamentos: quimioterapia, imunoterapia e/ou TMO. As informações relacionadas à quimioterapia e imunoterapia já são fornecidas de maneira estruturada na base de dados, provenientes do agrupamento de dados institucionais e do cruzamento com fontes nacionais de acompanhamento e tratamento oncológico. Esses dados nacionais devem ser preenchidos corretamente pelos hospitais participantes para garantir o correto reembolso e são constantemente auditados. Contudo, nos campos específicos e estruturados, não é possível identificar quais drogas estão incluídas; por exemplo, em imunoterapia, presume-se que se trate de gemtuzumabe-ozogamicina. Para complementar as informações dos dados estruturados e aumentar a granularidade dos resultados apresentados, foram analisadas individualmente as prescrições (dentro da instituição) das seguintes medicações separadamente: citarabina, daunorubicina, idarubicina, midostaurina, sorafenibe, gemtuzumabe-ozogamicina, etoposídeo, fludarabina, clofarabina, mitoxantrona, venetoclax, azacitidina, decitabina, ivosidenibe e enasidenibe. O tempo até a recepção de tratamento foi calculado subtraindo a primeira data de terapia da data de diagnóstico da LMA.

Os eventos adversos ao tratamento foram obtidos baseando-se em códigos CID, considerando os capítulos nove e dez, detalhados no apêndice 1.<sup>(24)</sup> Haja vista a seleção por CID, os eventos adversos foram capturados independentemente do grau. Apenas eventos ocorridos após a data de diagnóstico da LMA e data inicial do tratamento foram considerados. Os eventos foram divididos nas seguintes classes: complicações relacionadas a qualquer tratamento, complicações relacionadas à imunoterapia ou outras drogas, complicações relacionadas à quimioterapia e complicações relacionadas ao TMO. As complicações relacionadas a qualquer tratamento incluíram declínio cognitivo ou demência (sim *versus* não), afecções psicológicas (sim *versus* não) e subtipos de afecções psicológicas (depressão, ansiedade e transtorno bipolar). As complicações relacionadas ao tratamento e TMO foram classificadas em covariáveis binárias (sim *versus* não), e seus subtipos estão demonstrados no apêndice 1.

Dados de sobrevida (considerando morte por qualquer causa) incluíram a data do último acompanhamento, data de morte e *status* de vida atual (vivo ou morto).

Todas as covariáveis analisadas, suas naturezas e categorias, da forma que foram utilizadas no estudo, estão descritas no apêndice 2.

## 2.5 Análise estatística

A análise estatística do estudo iniciou-se com análise descritiva, na qual a população foi descrita de maneira geral e de acordo com o sexo (masculino *versus* feminino), via números absolutos e porcentagens para variáveis categóricas, mediana e intervalo interquartil (IIQ) para variáveis contínuas com distribuição não normal, e média e desvio padrão para variáveis contínuas com distribuição normal. A distribuição das variáveis numéricas foi checada via histogramas e teste Kolmogorov-Smirnov. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste qui-quadrado de Pearson. As variáveis numéricas foram comparadas via teste *t* de Student para variáveis com distribuição normal ou via teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para variáveis com distribuição não normal. Ainda na análise descritiva, foi gerado um gráfico de barras e um gráfico de linhas para representar os diagnósticos por ano, com o objetivo de dimensionar momentos epidemiológicos distintos. Além disso, foi gerado gráfico de barras para demonstrar os diagnósticos por idade.

A influência do sexo no tipo de tratamento recebido e na ocorrência de eventos adversos ao tratamento foi medida via *hazard ratio* (HR) ou *hazard ratio* ajustado (aHR – *adjusted hazard ratio*), conjuntamente com o intervalo de confiança de 95% (IC), obtidos por meio de modelos de regressão de Cox univariados e multivariados. Os modelos de regressão de Cox foram realizados após confirmação das suposições deste modelo. Já a influência do sexo nas hospitalizações foi medida por regressão logística, com resultados apresentados em *odds ratio* (OR) ou *odds ratio* ajustados (aOR – *adjusted odds ratio*) e IC. A sobrevida global por sexo foi mensurada primeiramente por meio da análise de Kaplan-Meier, conjuntamente com sobrevida média, IC e teste de *log-rank*. Posteriormente, modelos de Cox univariados e multivariados foram utilizados para analisar a sobrevida por sexo. A análise de sobrevida também foi realizada em subgrupos de acordo com cada sexo. As variáveis que influenciaram na sobrevida foram obtidas dos resultados dos modelos multivariados e representadas em *forest plots*.

A seleção de covariáveis para os modelos multivariados seguiu a metodologia de seleção via análise univariada. Nesta metodologia, variáveis com  $p < 0,10$  na análise univariada foram inseridas nos modelos multivariados. Esse valor-p, superior à significância de  $< 0,05$  comumente utilizada, visa aplicar uma seleção mais

conservadora, com o intuito de não privar variáveis importantes do modelo. Correlações foram checadas via *plots* de correlação e variáveis correlacionadas não foram incluídas simultaneamente nos modelos multivariados. O nível de significância para este estudo foi de 5%. Valores com *missing* não foram incluídos nas análises de regressão. O sexo masculino foi utilizado como referência nos modelos. Todas as análises foram realizadas no visualizador Rstudio do Software R (versão 4.2.2).<sup>(40)</sup>

## 2.6 Análise de subgrupos

A primeira análise de subgrupo foi realizada de acordo com a idade, nos seguintes grupos: idade menor ou igual a 65 anos; idade maior ou igual a 65 anos; e idade maior ou igual a 70 anos. Embora a idade não seja a única medida para definir a capacidade ou *performance* de um paciente para receber tratamento (e, conseqüentemente, desenvolver eventos adversos), ela foi utilizada como uma forma de dimensionar a *performance* e mitigar seu impacto nos resultados deste estudo.<sup>(41)</sup> Os cortes de 65 e 70 anos de idade foram definidos com base em dois pontos comumente utilizados na literatura, nos quais geralmente há uma queda na *performance* e piores resultados de sobrevida e resposta ao tratamento.<sup>(42)</sup> Para cada um dos subgrupos de idade, foram repetidas e reportadas as análises descritivas relacionadas ao tratamento e aos eventos adversos, além das regressões previamente descritas na seção anterior.

Uma segunda análise de subgrupo foi realizada de acordo com o prognóstico, considerando o subgrupo de pacientes com prognóstico favorável. O prognóstico está relacionado com as taxas de remissão completa, sobrevida livre de doença e sobrevida geral.<sup>(43)</sup> A escolha de realizar esta etapa apenas em pacientes com prognóstico favorável foi determinada pela qualidade dos dados disponíveis, que permitiu caracterizar os pacientes apenas como tendo prognóstico favorável ou não. Para este subgrupo, foram repetidas e reportadas as regressões previamente listadas na seção anterior.

## 2.7 Checagem de consistência dos resultados

A checagem de consistência dos resultados foi uma etapa adicional com o objetivo de verificar se os resultados eram consistentes em porções da população com características que poderiam influenciar os resultados. Esta etapa foi realizada de acordo com o ano de diagnóstico, histórico de hospitalizações e com modelo alternativo de seleção de variáveis para as regressões multivariadas, além da comparação com uma base de dados nacionalmente representativa. Nas análises de acordo com o ano de diagnóstico e o histórico de hospitalizações, foram repetidas as regressões detalhadas na seção 2.5. Já na análise com a base de dados nacionalmente representativa, foram obtidos dados demográficos para validar sua similaridade e concordância com os dados demográficos da população analisada.

A checagem de consistência de resultados de acordo com o ano de diagnóstico foi realizada em pacientes diagnosticados após 2015, visando mitigar possíveis mudanças geracionais no tratamento e práticas clínicas. O ano de 2015 foi escolhido como ponto de corte por representar o centro do intervalo entre 2010 e 2020, que são o ano de início e o ano final (com dados completos de janeiro a fevereiro) dos diagnósticos de LMA incluídos no estudo. Além disso, foi testada a interação com o ano de diagnóstico (2010 a 2020) em todos os modelos de regressão para recepção de tratamento e para eventos adversos ao tratamento.

A análise de acordo com o histórico de hospitalizações foi realizada em pacientes com esse histórico presente (ou seja, com pelo menos uma internação durante o período de acompanhamento). A escolha do histórico de hospitalizações baseou-se na hipótese de que esse grupo de pacientes pode apresentar um perfil diferente da população geral, podendo representar, em alguns casos, um maior risco e, em outros, um melhor acompanhamento médico.

O modelo alternativo de seleção de variáveis para os modelos multivariados foi o *Stepwise*, utilizando os métodos de eliminação *backward* e seleção para frente, empregando a função *step()* do pacote *stats* (versão 3.6.2) do *software R*.<sup>(44)</sup> A função *step()* utiliza o Critério de Informação de Akaike (AIC) como critério de seleção de modelos.<sup>(44)</sup> O AIC estima o erro de previsão esperado de um modelo estatístico, proporcionando uma medida de sua qualidade relativa para um determinado conjunto de dados, sendo o melhor modelo aquele com o menor AIC.<sup>(44)</sup> A escolha por essa

abordagem se deu devido a ressalvas mencionadas na literatura em relação ao modelo de seleção bivariada (seleção de variáveis baseada nos resultados dos modelos univariados).<sup>(45-47)</sup>

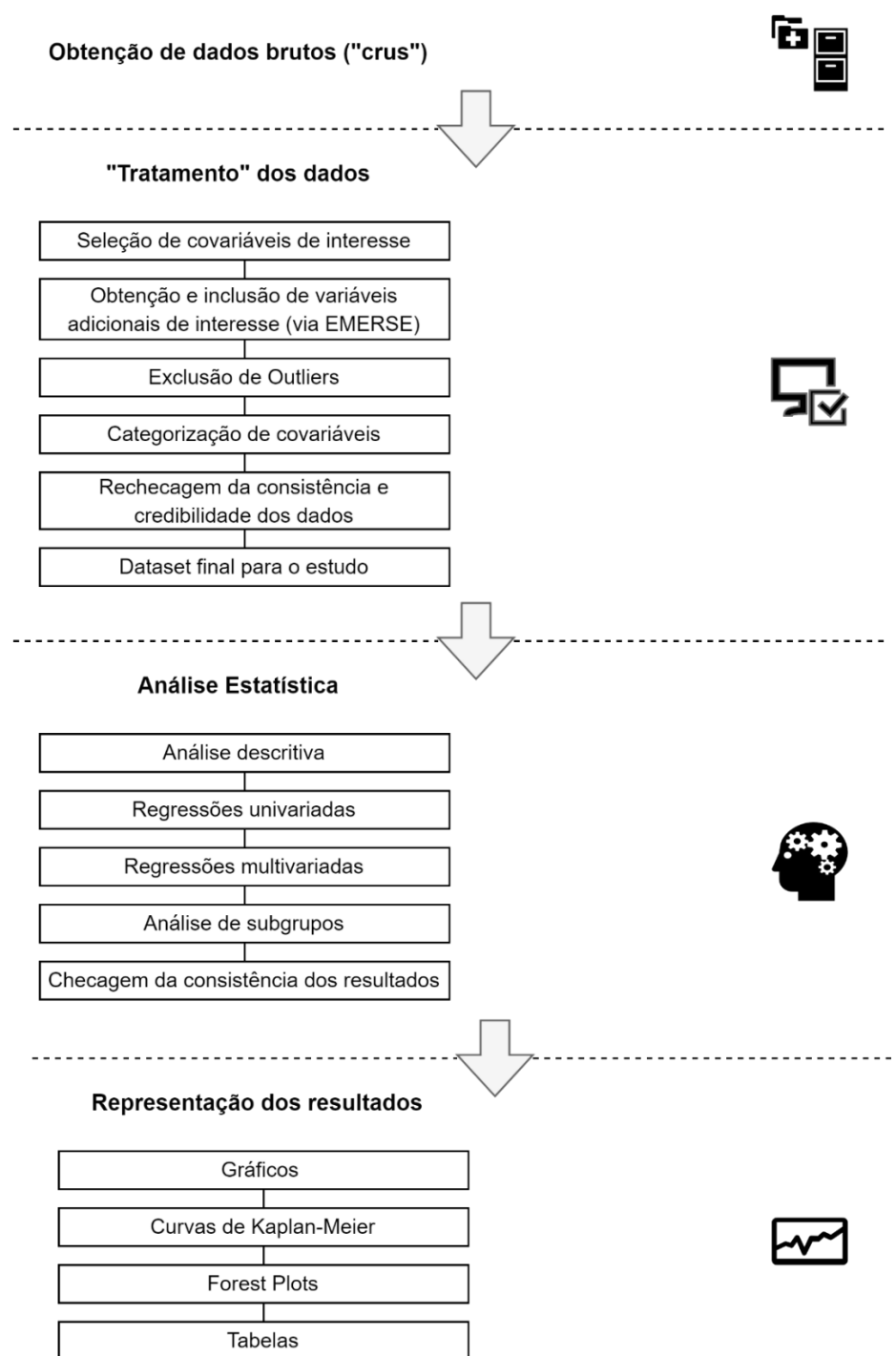
A checagem comparando os dados demográficos com uma base de dados nacional dos EUA, teve como objetivo mitigar possíveis vieses relacionados ao uso de dados unicêntricos. A base de dados nacional utilizada foi o SEER. O SEER foi iniciado nos EUA em 1973 como um programa para reportar estatísticas relacionadas ao câncer no país e coleta dados demográficos, clínicos e de desfechos de todos os tipos de câncer diagnosticados em regiões representativas do país.<sup>(48)</sup> Hoje em dia, 22 áreas geográficas participam do SEER, representando cerca de 48% da população diagnosticada com câncer no país.<sup>(49)</sup> Essas áreas foram escolhidas pela capacidade de seus registros de operar e manter um sistema de relatórios oncológicos de alta qualidade e da presença de subgrupos populacionais racial e etnicamente significativos do ponto de vista epidemiológico.<sup>(48)</sup> Os dados do SEER têm sido utilizados para responder a questões epidemiológicas importantes, como prevalência e incidência, prevenção e rastreamento do câncer, disparidades na saúde, eficácia das intervenções de saúde pública e implementação de políticas de saúde.<sup>(49)</sup> Desde seu início (1973) até 2020, mais de 17.000 artigos foram publicados utilizando o SEER como sua principal fonte de dados, enquanto mais de 86.000 artigos utilizaram o SEER como referência.<sup>(49)</sup>

Os dados para essa segunda análise foram obtidos por meio do *software* oficial do SEER, o SEER\*stat, com a obtenção de licença para uso da base SEER *Research Plus*. A seleção considerou pacientes com mais de 18 anos de idade, diagnosticados com LMA entre 2010 e 2019, excluindo aqueles com diagnóstico de leucemia promielocítica. A categorização de variáveis seguiu a mesma metodologia aplicada na população geral do estudo. As variáveis analisadas incluíram idade ao diagnóstico, sexo, raça, etnia, recebimento de quimioterapia, *status* de vida atual e sobrevida média.

As etapas metodológicas do estudo, desde a obtenção de dados até a representação final dos resultados, estão resumidas na figura 4.

## **2.8 Aspectos éticos**

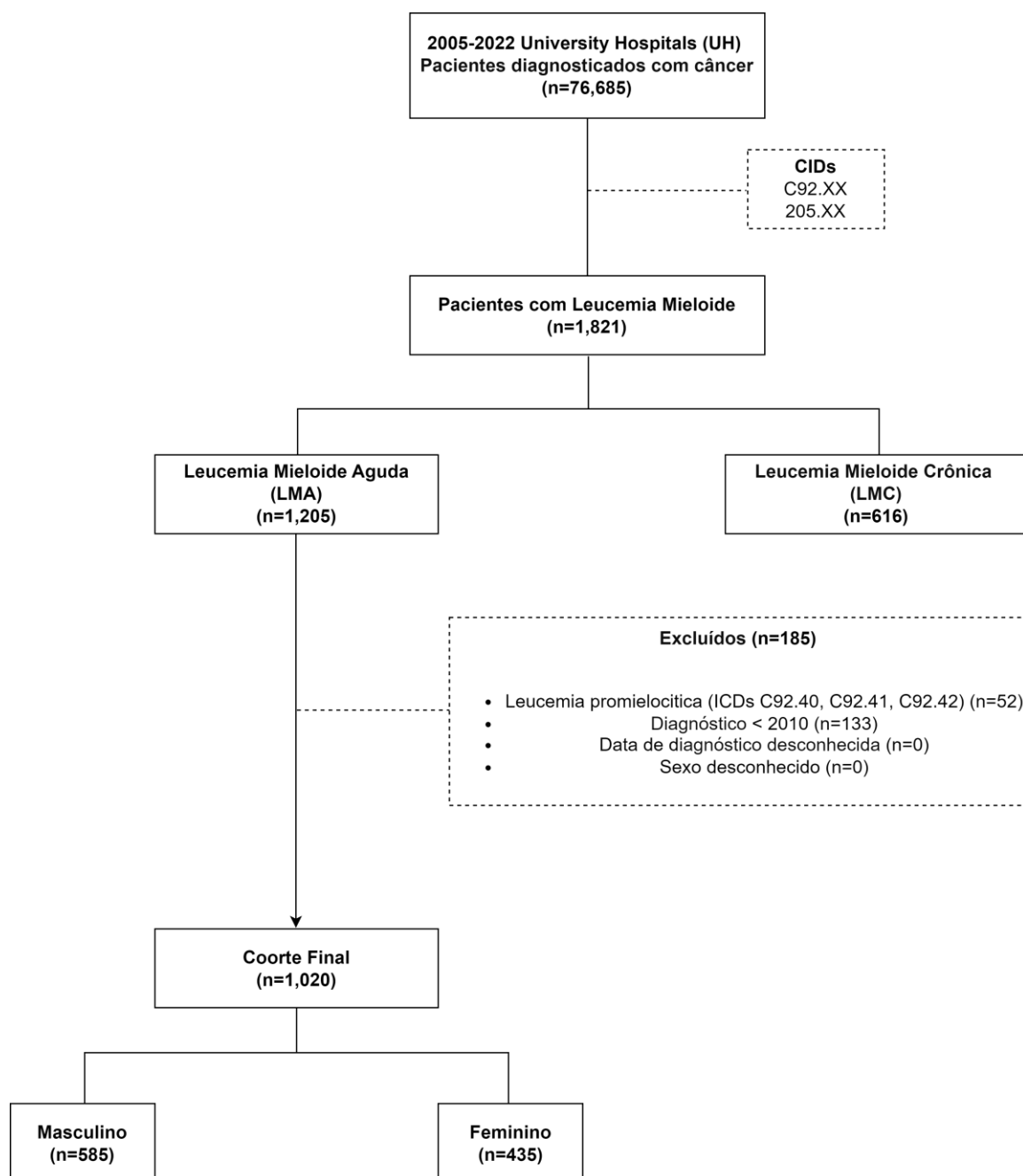
O projeto foi aprovado pelo Sistema Gerenciador de Projetos de Pesquisa (SGPP) da instituição sob o número 5075-22. Dada a natureza retrospectiva com dados anonimizados, foi concedida dispensa de análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa e não houve necessidade de aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O documento oficial de dispensa de análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa está incluído no apêndice 3.



**Figura 4.** Resumo das etapas metodológicas do estudo

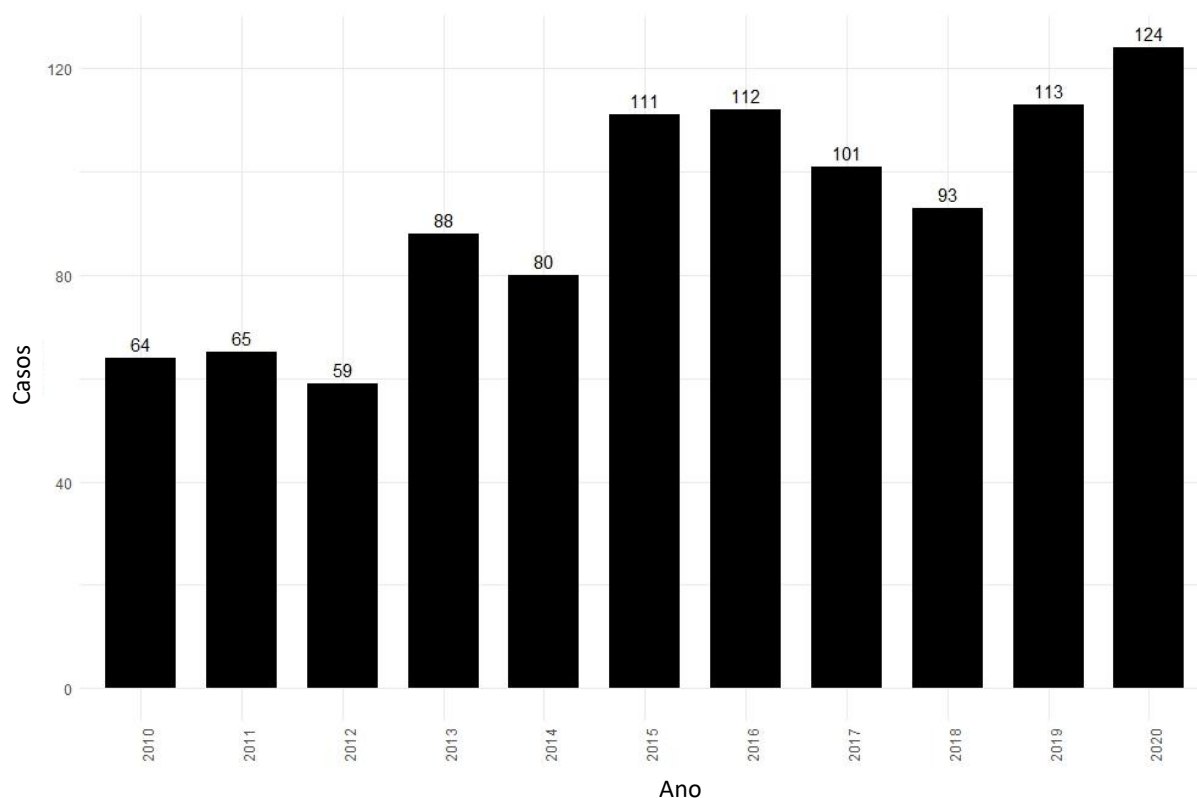
### 3 RESULTADOS

Um total de 1.020 pacientes diagnosticados com LMA foram analisados (Figura 5), com uma mediana de 290 dias de seguimento (IIQ 67-952), totalizando 661.820 pessoas-dias.



**Figura 5.** CONSORT detalhando os critérios de inclusão e exclusão da base de dados analisada no estudo

A distribuição de diagnósticos por ano (2010 a 2020), representada no gráfico de barras da figura 6, mostra uma tendência crescente, com um pico em 2020, quando foram registrados 124 novos diagnósticos de LMA no centro do estudo.



**Figura 6.** Distribuição de casos de leucemia mieloide aguda no *University Hospitals* por ano

A mediana de idade da coorte foi de 65 anos (IIQ 53-74), predominando-se pacientes de raça branca (74,8%) e etnia não hispânica (98,4%). Um escore de comorbidades de Charlson  $\geq 5$  foi reportado em 44,3% dos pacientes, enquanto 9,9% possuíam um prognóstico favorável, 39,8% haviam recebido quimioterapia, 2,5% haviam recebido imunoterapia, 11,4% haviam passado por um TMO e 20,8% apresentaram ao menos uma hospitalização durante o período de acompanhamento. Dentre os pacientes que receberam algum tipo de tratamento, 33,1% apresentaram uma afecção psicológica e 11,6% tiveram um diagnóstico de declínio cognitivo/demência. Dentre aqueles que receberam quimioterapia, 57,2% tiveram algum tipo de evento adverso, enquanto entre os receptores de imunoterapia, eventos adversos relacionados a este tratamento foram registrados em 5,3%. Além disso, entre os pacientes que passaram pelo TMO, 74,1% apresentaram algum tipo de evento adverso

relacionado ao tratamento. A covariável com o maior percentual de dados faltantes (*missing*) foi o tabagismo (22,5%), seguida pela etnia (5,78%). Os dados demográficos da população estão resumidos na tabela 1.

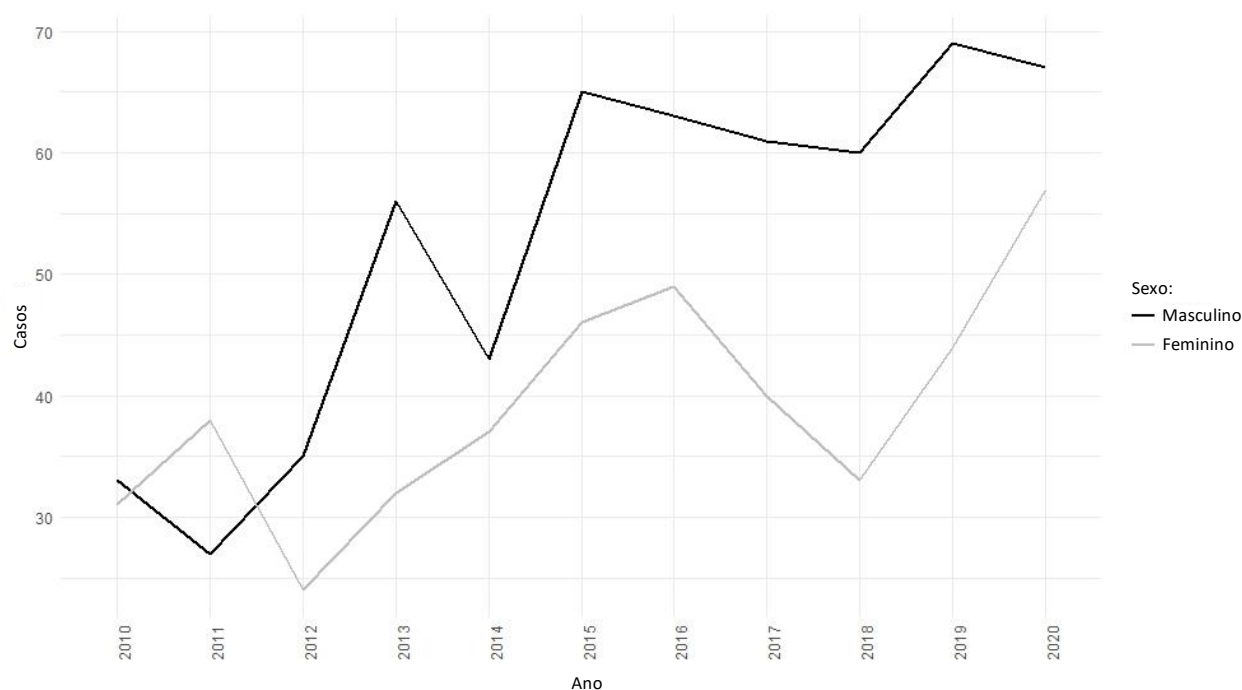
**Tabela 1.** Aspectos demográficos e mutações genéticas da população analisada no estudo

| <b>Dados demográficos</b>         |              |
|-----------------------------------|--------------|
| Dias de seguimento, mediana       | 290 (67-952) |
| Idade ao diagnóstico, mediana     | 65 (53-74)   |
| Sexo                              |              |
| Masculino                         | 585 (57,4)   |
| Feminino                          | 435 (42,6)   |
| Raça                              |              |
| Branca                            | 763 (74,8)   |
| Negra                             | 113 (11,1)   |
| Outra                             | 144 (14,1)   |
| Etnia                             |              |
| Não hispânica                     | 946 (98,4)   |
| Tabagismo                         |              |
| Tabagista atual                   | 80 (7,8)     |
| Nunca fumou                       | 383 (37,5)   |
| Ex-tabagista                      | 327 (32,1)   |
| Desconhecido                      | 230 (22,5)   |
| Escore de comorbidade de Charlson |              |
| 1 a 2                             | 214 (21)     |
| 3 a 4                             | 354 (34,7)   |
| ≥5                                | 452 (44,3)   |
| Prognóstico favorável             | 101 (9,9)    |
| Mutação NPM1                      | 44 (4,3)     |
| Mutação FLT3                      | 35 (3,4)     |
| Mutação MLL                       | 8 (0,8)      |
| Mutação IDH                       | 48 (4,7)     |
| Mutação RUNX1                     | 40 (3,9)     |
| Mutação GATA2                     | 7 (0,7)      |
| Mutação BCR-ABL1                  | 3 (0,3)      |
| Mutação ASXL1                     | 29 (2,8)     |
| Mutação TP53                      | 65 (6,4)     |

Valores expressos em n (%) ou intervalo interquartil.

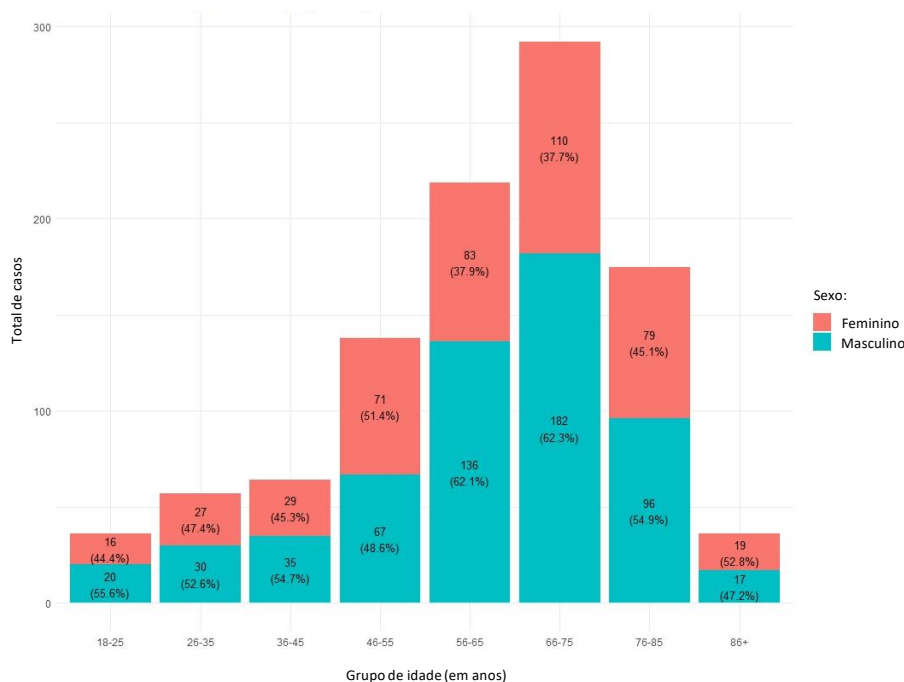
### 3.1 Diferenças entre sexos em fatores demográficos e mutações genéticas

Dentre os 1.020 pacientes analisados, 42,6% (n=435) eram do sexo feminino, enquanto 57,4% (n=585) eram do sexo masculino, estabelecendo uma razão masculino: feminino de 1,34. Em todos os anos de 2010 a 2020, exceto em 2011, o número de casos de LMA diagnosticados foi maior no sexo masculino em comparação ao feminino (Figura 7).



**Figura 7.** Casos de leucemia mieloide aguda no *University Hospitals* por ano de acordo com o sexo

A distribuição de casos por idade (Figura 8) mostrou uma maior concentração de diagnósticos em pacientes entre 66 e 75 anos, com predominância do sexo masculino em todas as faixas etárias, exceto entre 45-55 anos e acima de 86 anos.



**Figura 8.** Casos de leucemia mieloide aguda no *University Hospitals* por grupo de idade de acordo com o sexo

Ao comparar pacientes do sexo feminino com aqueles do sexo masculino (Tabela 2), os do sexo feminino demonstraram maiores taxas de raça negra (14 *versus* 8,9%,  $p=0,03$ ) e de pacientes sem histórico tabágico (43,9 *versus* 32,8%,  $p<0,001$ ). Analisando mutações genéticas, a única diferença estatisticamente significativa notada foi com relação a uma menor taxa da mutação RUNX1 no sexo feminino (2,1 *versus* 5,3%,  $p=0,01$ ).

**Tabela 2.** Comparação estatística de acordo com o sexo em aspectos demográficos e mutações genéticas

| Dados demográficos            | Sexo                     |                         | Valor-p |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------|
|                               | Masculino<br>585 (57,4%) | Feminino<br>435 (42,6%) |         |
| Idade ao diagnóstico, mediana | 66 (54-73)               | 65 (51-74)              | 0,48    |
| Raça                          |                          |                         |         |
| Negra                         | 52 (8,9)                 | 61 (14)                 | 0,03    |
| Branca                        | 447 (76,4)               | 316 (72,6)              |         |
| Outra                         | 86 (14,7)                | 58 (13,3)               |         |
| Etnia                         |                          |                         |         |
| Não hispânica                 | 541 (98,4)               | 405 (98,5)              | 1       |
| Tabagismo                     |                          |                         |         |
| Tabagista atual               | 46 (7,9)                 | 34 (7,8)                | <0,001  |
| Nunca fumou                   | 192 (32,8)               | 191 (43,9)              |         |
| Ex-tabagista                  | 220 (37,6)               | 107 (24,6)              |         |

continua...

...continuação

|                                   |            |            |      |
|-----------------------------------|------------|------------|------|
| Desconhecido                      | 127 (21,7) | 103 (23,7) |      |
| Escore de comorbidade de Charlson |            |            |      |
| 1 a 2                             | 116 (19,8) | 98 (22,5)  |      |
| 3 a 4                             | 204 (34,9) | 150 (34,5) | 0,55 |
| ≥5                                | 265 (45,3) | 187 (43)   |      |
| Prognóstico favorável             | 62 (10,6)  | 39 (9)     | 0,44 |
| Mutação NPM1                      | 22 (3,8)   | 22 (5,1)   | 0,39 |
| Mutação FLT3                      | 21 (3,6)   | 14 (3,2)   | 0,88 |
| Mutação MLL                       | 6 (1)      | 2 (0,5)    | 0,51 |
| Mutação IDH                       | 29 (5)     | 19 (4,4)   | 0,77 |
| Mutação RUNX1                     | 31 (5,3)   | 9 (2,1)    | 0,01 |
| Mutação GATA2                     | 4 (0,7)    | 3 (0,7)    | 1    |
| Mutação BCR-ABL1                  | 1 (0,2)    | 2 (0,5)    | 0,79 |
| Mutação ASXL1                     | 21 (3,6)   | 8 (1,8)    | 0,14 |
| Mutação TP53                      | 32 (5,5)   | 33 (7,6)   | 0,21 |

Valores expressos em n (%) ou intervalo interquartil.

### 3.2 Diferenças entre os sexos em tratamento

A análise de tratamento (Tabela 3) demonstrou que, em comparação com indivíduos do sexo masculino, pacientes do sexo feminino levaram mais tempo para receber tratamento (tempo mediano em dias desde o diagnóstico até o tratamento de 18 [IIQ 7-52] *versus* 13 [IIQ 4-36],  $p=0,01$ ), especialmente para quimioterapia (tempo mediano em dias desde o diagnóstico até o tratamento de 15,5 [IIQ 6-37] *versus* 13 [IIQ 4-28],  $p=0,03$ ). Além disso, pacientes do sexo feminino apresentaram menores taxas de prescrição de decitabina (6 *versus* 9,7%,  $p=0,03$ ) e menor taxa de comparecimento em consultas agendadas (mediana de 68% [IIQ 48-84] *versus* 75% [IIQ 56-87],  $p=0,02$ ).

**Tabela 3.** Padrões de tratamento e hospitalizações por sexo

| Covariável                                                  | Sexo                     |                         | Valor-p |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------|
|                                                             | Masculino<br>585 (57,4%) | Feminino<br>435 (42,6%) |         |
| Dias desde o diagnóstico até o primeiro tratamento, mediana | 13 (4-36)                | 18 (7-52)               | 0,01    |
| Dias desde o diagnóstico até quimioterapia, mediana         | 13 (4-28)                | 15,5 (6-37)             | 0,03    |
| Dias desde o diagnóstico até imunoterapia, mediana          | 88 (26-136)              | 80,5 (36-125)           | 0,78    |
| Dias desde o diagnóstico até TMO, mediana                   | 90 (63-138)              | 89 (61-138)             | 0,84    |
| Tipo de TMO                                                 | 59 (10,1)                | 57 (13,1)               | 0,16    |
| Alogênico                                                   | 56 (9,6)                 | 52 (12)                 | 0,26    |
| Autólogo                                                    | 5 (0,9)                  | 2 (0,5)                 | 0,70    |
| Quimioterapia                                               | 236 (40,3)               | 170 (39,1)              | 0,73    |
| Imunoterapia                                                | 17 (2,9)                 | 10 (2,3)                | 0,68    |
| Cytarabine                                                  | 202 (34,5)               | 145 (33,3)              | 0,73    |
| Daunorubicin                                                | 31 (5,3)                 | 22 (5,1)                | 0,97    |
| Idarubicin                                                  | 79 (13,5)                | 49 (11,3)               | 0,33    |
| Midostaurin                                                 | 18 (3,1)                 | 12 (2,8)                | 0,91    |
| Sorafenib                                                   | 6 (1)                    | 8 (1,8)                 | 0,40    |
| Gemtuzumab ozogamicin                                       | 11 (1,9)                 | 7 (1,6)                 | 0,93    |
| Etoposide                                                   | 31 (5,3)                 | 36 (8,3)                | 0,07    |
| Fludarabine                                                 | 113 (19,3)               | 90 (20,7)               | 0,64    |
| Clofarabine                                                 | 29 (5)                   | 19 (4,4)                | 0,77    |
| Mitoxantrone                                                | 28 (4,8)                 | 34 (7,8)                | 0,06    |
| Venetoclax                                                  | 16 (2,7)                 | 10 (2,3)                | 0,81    |
| Azacitidine                                                 | 146 (25)                 | 93 (21,4)               | 0,20    |
| Decitabine                                                  | 57 (9,7)                 | 26 (6)                  | 0,03    |
| Ivosidenib                                                  | 1 (0,2)                  | 0                       | -       |
| Enasidenib                                                  | 0                        | 2 (0,5)                 | -       |
| Histórico de hospitalização                                 | 116 (19,8)               | 96 (22,1)               | 0,42    |
| Hospitalizações por paciente, mediana                       | 4 (2-6)                  | 4 (2-8)                 | 0,97    |
| Admissões eletivas por paciente, mediana                    | 1,5 (0-3)                | 1 (0-3)                 | 0,52    |
| Admissões não eletivas por paciente, mediana                | 2 (1-4)                  | 2 (1-5)                 | 0,37    |
| Dias de permanência por paciente, mediana                   | 8 (4-11)                 | 6 (3-10)                | 0,14    |
| % de comparecimento em consultas eletivas, mediana          | 75 (56-87)               | 68 (46-84)              | 0,02    |

TMO: transplante de medula óssea. Valores expressos em n (%) ou intervalo interquartil.

Na análise estratificada por idade (Tabela 4), em pacientes com idade menor ou igual a 65 anos, comparadas aos indivíduos do sexo masculino, as pacientes do sexo feminino levaram mais tempo para receber tratamento (tempo mediano em dias desde o diagnóstico até o tratamento de 23 [IIQ 8-57] *versus* 13 [IIQ 3-40],  $p=0,004$ ), especialmente para quimioterapia (tempo mediano em dias desde o diagnóstico até o tratamento de 18 [IIQ 7-42] *versus* 13 [IIQ 3-33],  $p=0,01$ ), semelhante aos achados encontrados na população geral. Além disso, pacientes do sexo feminino com idade menor ou igual a 65 anos apresentaram maiores taxas de prescrição de etoposide (14,1

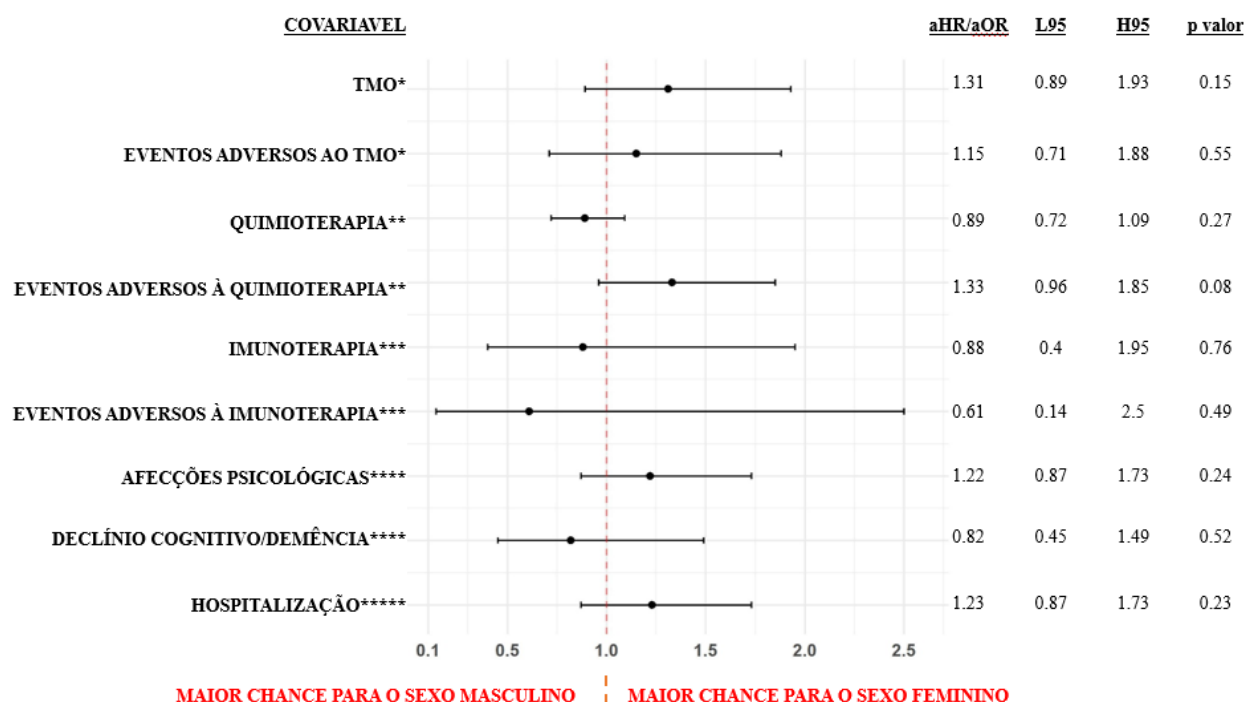
*versus* 8,3%,  $p=0,04$ ), sem diferenças entre os sexos na prescrição de decitabina ou nas taxas de comparecimento a consultas agendadas, diferentemente dos achados na população geral. Já em pacientes com idade maior ou igual a 65 anos, não houve diferenças no tempo até o tratamento; porém, observou-se menores taxas de prescrição de decitabina (6,8 *versus* 13,6%,  $p=0,01$ ) e menor taxa de comparecimento a consultas agendadas (mediana de 62,8% [IIQ 19-82] *versus* 73,8% [IIQ 50-86],  $p=0,02$ ) em indivíduos do sexo feminino.

**Tabela 4.** Padrões de tratamento e hospitalizações por sexo de acordo com grupo de idade

| Covariável                                                  | ≤65 anos de idade   |                     |         | ≥65 anos de idade  |                    |         |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------|--------------------|--------------------|---------|
|                                                             | Sexo<br>290 (56,1%) | Sexo<br>227 (43,9%) | Valor-p | Sexo<br>316 (58,8) | Sexo<br>221 (41,2) | Valor-p |
| Dias desde o diagnóstico até o primeiro tratamento, mediana | 13 (3-40)           | 23 (8-57)           | 0,004   | 13 (5-24)          | 13 (5-41)          | 0,48    |
| Dias desde o diagnóstico até quimioterapia, mediana         | 13 (3-33)           | 18 (7-42)           | 0,01    | 13 (5-24)          | 13 (6-37)          | 0,55    |
| Dias desde o diagnóstico até imunoterapia, mediana          | 117 (50-147)        | 106 (68-166)        | 0,96    | 80 (33-119)        | 48 (27-72)         | 0,30    |
| Dias desde o diagnóstico até TMO, mediana                   | 88 (67-146)         | 98 (70-148)         | 0,54    | 101 (77-125)       | 69 (36-98)         | 0,07    |
| Tipo de TMO                                                 | 49 (16,9)           | 44 (19,4)           | 0,53    | 12 (3,8)           | 17 (7,7)           | 0,07    |
| Alogênico                                                   | 46 (15,9)           | 39 (17,2)           | 0,77    | 12 (3,8)           | 17 (7,7)           | 0,07    |
| Autólogo                                                    | 5 (1,7)             | 2 (0,9)             | 0,66    | 0                  | 0                  | -       |
| Quimioterapia                                               | 131 (45,2)          | 100 (44,1)          | 0,86    | 113 (35,8)         | 77 (34,8)          | 0,89    |
| Imunoterapia                                                | 11 (3,8)            | 7 (3,1)             | 0,84    | 8 (2,5)            | 4 (1,8)            | 0,79    |
| Cytarabine                                                  | 131 (45,2)          | 111 (48,9)          | 0,45    | 76 (24,1)          | 41 (18,6)          | 0,15    |
| Daunorubicin                                                | 21 (7,2)            | 19 (8,4)            | 0,75    | 12 (3,8)           | 3 (1,4)            | 0,15    |
| Idarubicin                                                  | 52 (17,9)           | 35 (15,4)           | 0,52    | 30 (9,5)           | 17 (7,7)           | 0,56    |
| Midostaurin                                                 | 15 (5,2)            | 7 (3,1)             | 0,34    | 6 (1,9)            | 7 (3,2)            | 0,51    |
| Sorafenib                                                   | 5 (1,7)             | 8 (3,5)             | 0,31    | 1 (0,3)            | 0                  | -       |
| Gemtuzumab ozogamicin                                       | 7 (2,4)             | 4 (1,8)             | 0,83    | 4 (1,3)            | 4 (1,8)            | 0,88    |
| Etoposide                                                   | 24 (8,3)            | 32 (14,1)           | 0,04    | 7 (2,2)            | 7 (3,2)            | 0,68    |
| Fludarabine                                                 | 78 (26,9)           | 74 (32,6)           | 0,18    | 39 (12,3)          | 20 (9)             | 0,28    |
| Clofarabine                                                 | 17 (5,9)            | 15 (6,6)            | 0,86    | 12 (3,8)           | 4 (1,8)            | 0,28    |
| Mitoxantrone                                                | 22 (7,6)            | 29 (12,8)           | 0,06    | 6 (1,9)            | 8 (3,6)            | 0,33    |
| Venetoclax                                                  | 9 (3,1)             | 6 (2,6)             | 0,96    | 7 (2,2)            | 5 (2,3)            | 1       |
| Azacitidine                                                 | 55 (19)             | 38 (16,7)           | 0,59    | 93 (29,4)          | 60 (27,1)          | 0,63    |
| Decitabine                                                  | 17 (5,9)            | 13 (5,7)            | 1       | 43 (13,6)          | 15 (6,8)           | 0,01    |
| Ivosidenib                                                  | 1 (0,3)             | 0                   | -       | 0                  | 0                  | -       |
| Enasidenib                                                  | 0                   | 0                   | -       | 0                  | 2 (0,9)            | 0,32    |
| Histórico de hospitalização                                 | 64 (22,1)           | 57 (25,1)           | 0,48    | 56 (17,7)          | 42 (19)            | 0,79    |
| Hospitalizações por paciente, mediana                       | 5 (3-7)             | 5 (2-9)             | 0,98    | 3 (2-5)            | 2 (2-5)            | 0,83    |
| Admissões eletivas por paciente, mediana                    | 2 (1-4)             | 2 (0-4)             | 0,95    | 2 (0-3)            | 0 (0-1)            | 0,16    |
| Admissões não eletivas por paciente, mediana                | 2 (1-4)             | 2 (1-5)             | 0,53    | 2 (1-4)            | 2 (1-4)            | 0,45    |
| Dias de permanência por paciente, mediana                   | 8 (5-12)            | 8 (4-12)            | 0,22    | 7 (3-10)           | 4 (3-9)            | 0,41    |
| % de comparecimento em consultas eletivas, mediana          | 75,7 (60-87)        | 65 (53-84)          | 0,19    | 73,8 (50-86)       | 62,8 (19-82)       | 0,02    |

TMO: transplante de medula óssea. Valores expressos em n (%) ou intervalo interquartil.

Os riscos/chances associados à recepção de tratamento ou hospitalização não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os sexos (Figura 9 e Apêndice 4), tanto na análise da população geral quanto nos subgrupos de pacientes com prognóstico favorável, idade menor ou igual a 65 anos, idade maior ou igual a 70 anos e na etapa de checagem de resultados em pacientes diagnosticados após 2015.



O sexo masculino foi utilizado como referência. Valores à direita da linha pontilhada representam maior risco no sexo feminino. L95: intervalo de confiança inferior de 95%; H95: intervalo de confiança superior de 95%; TMO: transplante de medula óssea; aHR: *hazard ratio* ajustado; aOR: *odds ratio* ajustado (*adjusted odds ratio*). \*Ajustado para idade no diagnóstico, raça, etnia, escore de comorbidade, mutação FLT3 e prognóstico. \*\*Ajustado para idade no diagnóstico, raça, escore de comorbidade e prognóstico. \*\*\*Ajustado para raça, FLT3, RUNX1. \*\*\*\*Ajustado para idade no diagnóstico, escore de comorbidade e BCR-ABL1. \*\*\*\*\*Ajustado para idade no diagnóstico, raça, *status* de tabagismo, escore de comorbidade, NPM1, FLT3, IDH, RUNX1, GATA2, BCR-ABL1, ASXL1, TP53 e prognóstico.

**Figura 9.** *Hazard ratios* (para regressão de Cox) e *odds ratio* (para regressão logística) ajustados em relação à recepção de tratamento e eventos adversos ao tratamento

Contudo, no subgrupo de pacientes com idade maior ou igual a 65 anos (n=537), indivíduos do sexo feminino apresentaram maiores chances de receber TMO (aHR=3,83; IC 1,74-8,45), enquanto, entre aqueles com histórico de hospitalizações (n=125), apresentaram menores chances de receber quimioterapia (aHR=0,61; IC 0,40-0,93). Não houve interação significativa entre sexo e ano de diagnóstico e os desfechos para recepção de tratamento e eventos adversos ao

tratamento (Apêndice 5), exceto para eventos adversos à quimioterapia (aHR=2,21, IC 2,21-2,21).

### 3.3 Diferenças entre sexos em eventos adversos ao tratamento

Dentre os pacientes que receberam algum tipo de tratamento, afecções psicológicas (depressão e/ou ansiedade e/ou transtorno bipolar) pós-tratamento foram diagnosticadas em 36% dos indivíduos do sexo feminino *versus* 30,9% do sexo masculino ( $p=0,30$ ), enquanto declínio cognitivo/demência pós-tratamento foi diagnosticado em 11,3% do sexo feminino *versus* 11,8% do sexo masculino ( $p=0,99$ ).

Nos pacientes que receberam quimioterapia ( $n=406$ ), 65,9% do sexo feminino *versus* 57,2% do sexo masculino ( $p=0,09$ ) apresentaram documentado algum tipo de evento adverso relacionado a esse tratamento. Nos receptores de imunoterapia, 80% do sexo feminino *versus* 88,2% do sexo masculino ( $p=0,98$ ) apresentaram um evento adverso relacionado à imunoterapia. Já nos receptores de TMO, 74,6% do sexo feminino *versus* 73,7% do sexo masculino ( $p=1,00$ ) apresentaram um efeito adverso. As taxas descritas estão detalhadas na tabela 5.

**Tabela 5.** Eventos adversos a qualquer tratamento (afecções psicológicas e declínio cognitivo/demência) à quimioterapia, à imunoterapia e relacionados ao transplante de medula óssea

| Evento adverso                   | Sexo                     |                         | Valor-p |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------|
|                                  | Masculino<br>585 (57,4%) | Feminino<br>435 (42,6%) |         |
| Afecções psicológicas            | 76 (30,9)                | 67 (36)                 | 0,30    |
| Depressão                        | 45 (18,3)                | 39 (21)                 | 0,56    |
| Ansiedade                        | 49 (19,9)                | 51 (27,4)               | 0,08    |
| Transtorno bipolar               | 2 (0,8)                  | 3 (1,6)                 | 0,75    |
| Declínio cognitivo/demência      | 29 (11,8)                | 21 (11,3)               | 0,99    |
| Quimioterapia                    | 236 (40,3)               | 170 (39,1)              | -       |
| Eventos adversos à quimioterapia | 135 (57,2)               | 112 (65,9)              | 0,09    |
| Reação adversa                   | 37 (15,7)                | 35 (20,6)               | 0,25    |
| Cardiomiopatia                   | 4 (1,7)                  | 2 (1,2)                 | 0,99    |
| Enterite/diarreia                | 38 (16,1)                | 44 (25,9)               | 0,02    |
| Fadiga                           | 12 (5,1)                 | 12 (7,1)                | 0,53    |
| Náusea/vômitos                   | 19 (8,1)                 | 29 (17,1)               | 0,008   |
| Esteatohepatite                  | 7 (3)                    | 5 (2,9)                 | 1       |
| Neuropatia                       | 10 (4,2)                 | 4 (2,4)                 | 0,45    |
| Trombocitopenia                  | 32 (13,6)                | 19 (11,2)               | 0,57    |

continua...

...continuação

|                                               |            |           |      |
|-----------------------------------------------|------------|-----------|------|
| Doença pulmonar                               | 28 (11,9)  | 26 (15,3) | 0,39 |
| Dor                                           | 15 (6,4)   | 14 (8,2)  | 0,59 |
| Anemia                                        | 20 (8,5)   | 24 (14,1) | 0,10 |
| Agranulocitose                                | 70 (29,7)  | 59 (34,7) | 0,33 |
| Ferida bucal                                  | 14 (5,9)   | 22 (12,9) | 0,02 |
| Desidratação/hipovolemia                      | 17 (7,2)   | 19 (11,2) | 0,22 |
| Falência renal                                | 2 (0,8)    | 2 (1,2)   | 1    |
| Rash cutâneo                                  | 9 (3,8)    | 14 (8,2)  | 0,09 |
| Reação de infusão                             | 16 (6,8)   | 9 (5,3)   | 0,68 |
| Imunoterapia                                  | 17 (2,9)   | 10 (2,3)  | -    |
| Eventos adversos à imunoterapia               | 15 (88,2%) | 8 (80)    | 0,98 |
| Hipotireoidismo                               | 3 (17,6)   | 3 (30)    | 0,79 |
| Hipertireoidismo                              | 0          | 1 (10)    | -    |
| Hipofisite                                    | 0          | 0         | -    |
| Hiper/hipoparatiroidismo                      | 1 (5,9)    | 0         | -    |
| Insuficiência renal aguda                     | 6 (35,3)   | 4 (40)    | 1    |
| Neurite                                       | 5 (29,4)   | 0         | -    |
| Hepatite                                      | 1 (5,9)    | 0         | -    |
| Colite                                        | 0          | 1 (10)    | -    |
| Pancreatite                                   | 0          | 0         | -    |
| Mucosite                                      | 5 (29,4)   | 3 (30)    | 1    |
| Arritmia                                      | 5 (29,4)   | 3 (30)    | 1    |
| Infarto agudo do miocárdio                    | 0          | 0         | -    |
| Miocardite                                    | 1 (5,9)    | 0         | -    |
| Pericardite                                   | 0          | 0         | -    |
| Cardiomiopatia                                | 1 (5,9)    | 0         | -    |
| Pneumonite                                    | 4 (23,5)   | 4 (40)    | 0,63 |
| Diabetes tipo I                               | 0          | 1 (10)    | -    |
| Meningite                                     | 0          | 0         | -    |
| Encefalite, mielite, encefalomielite          | 0          | 0         | -    |
| Vitiligo                                      | 0          | 0         | -    |
| TMO                                           | 59 (10,1)  | 57 (13,1) | -    |
| Eventos adversos ao TMO                       | 44 (74,6)  | 42 (73,7) | 1    |
| Complicações pós-TMO não especificadas        | 14 (23,7)  | 15 (26,3) | 0,91 |
| Rejeição ao transplante                       | 2 (3,4)    | 1 (1,8)   | 1    |
| Falha no transplante                          | 1 (1,7)    | 0         | -    |
| Infecção                                      | 0          | 0         | -    |
| Microangiopatia trombocítica associada ao TMO | 0          | 0         | -    |
| Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro    | 43 (72,9)  | 41 (71,9) | 1    |
| Citomegalovírus                               | 12 (20,3)  | 12 (21,1) | 1    |
| Doença hepática veno-oclusiva                 | 0          | 0         | -    |
| Mortalidade em 30 dias pós-TMO                | 1 (1,7)    | 3 (5,3)   | 0,58 |
| Mortalidade em 60 dias pós-TMO                | 3 (5,1)    | 6 (10,5)  | 0,45 |

TMO: transplante de medula óssea. Valores expressos em n (%).

Na análise de eventos adversos ao tratamento estratificada por grupo de idade (Tabela 6), entre pacientes com 65 anos ou menos que receberam

quimioterapia (n=231), 69% do sexo feminino *versus* 58,8% do sexo masculino (p=0,14) apresentaram eventos adversos documentados relacionados a esse tratamento. Entre aqueles com 56 anos ou mais que receberam quimioterapia (n=190), 63,6% do sexo feminino *versus* 55,8% do sexo masculino (p=0,35) apresentaram eventos adversos documentados. Nos receptores de imunoterapia com 65 anos ou menos (n=18), 71,4% do sexo feminino *versus* 90,9% do sexo masculino (p=0,66) apresentaram eventos adversos relacionados à imunoterapia. Entre os que receberam imunoterapia com 65 anos ou mais (n=12), 100% do sexo feminino *versus* 87,5% do sexo masculino (p=1,00) apresentaram eventos adversos relacionados à imunoterapia. Em relação aos receptores de TMO, entre aqueles com 65 anos ou menos (n=93), 72,7% do sexo feminino *versus* 73,5% do sexo masculino (p=1,00) apresentaram eventos adversos. Entre os pacientes com 65 anos ou mais que receberam TMO (n=29), 70,6% do sexo feminino *versus* 75% do sexo masculino (p=1,00) apresentaram eventos adversos.

**Tabela 6.** Eventos adversos ao tratamento de acordo com grupo de idade

| Evento adverso                   | ≤65 anos de idade             |                              |         | ≥65 anos de idade             |                              |         |
|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------|-------------------------------|------------------------------|---------|
|                                  | Sexo masculino<br>290 (56,1%) | Sexo feminino<br>227 (43,9%) | Valor-p | Sexo masculino<br>316 (58,8%) | Sexo feminino<br>221 (41,2%) | Valor-p |
| Afecções psicológicas            | 48 (36,4)                     | 47 (46,5)                    | 0,15    | 22 (19,3)                     | 16 (20,8)                    | 0,94    |
| Depressão                        | 26 (19,7)                     | 25 (24,8)                    | 0,44    | 14 (12,3)                     | 11 (14,3)                    | 0,85    |
| Ansiedade                        | 35 (26,5)                     | 34 (33,7)                    | 0,29    | 10 (8,8)                      | 13 (16,9)                    | 0,14    |
| Transtorno bipolar               | 2 (1,5)                       | 3 (3)                        | 0,76    | 0                             | 0                            | -       |
| Declínio cognitivo/demência      | 19 (14,4)                     | 8 (7,9)                      | 0,18    | 10 (8,8)                      | 12 (15,6)                    | 0,22    |
| Quimioterapia                    | 131 (45,2)                    | 100 (44,1)                   | 0,86    | 113 (35,8)                    | 77 (34,8)                    | 0,89    |
| Eventos adversos à quimioterapia | 77 (58,8)                     | 69 (69)                      | 0,14    | 63 (55,8)                     | 49 (63,6)                    | 0,35    |
| Reação adversa                   | 23 (17,6)                     | 28 (28)                      | 0,08    | 15 (13,3)                     | 16 (20,8)                    | 0,24    |
| Cardiomiopatia                   | 3 (2,3)                       | 1 (1)                        | 0,81    | 1 (0,9)                       | 1 (1,3)                      | 1       |
| Enterite/diarreia                | 23 (17,6)                     | 28 (28)                      | 0,06    | 15 (13,3)                     | 16 (20,8)                    | 0,24    |
| Fadiga                           | 4 (3,1)                       | 2 (2)                        | 0,93    | 8 (7,1)                       | 10 (13)                      | 0,26    |
| Náusea/vômitos                   | 13 (9,9)                      | 20 (20)                      | 0,04    | 7 (6,2)                       | 11 (14,3)                    | 0,10    |
| Esteatohepatite                  | 6 (4,6)                       | 2 (2)                        | 0,48    | 1 (0,9)                       | 3 (3,9)                      | 0,36    |
| Neuropatia                       | 6 (4,6)                       | 2 (2)                        | 0,48    | 4 (3,5)                       | 2 (2,6)                      | 1,00    |
| Trombocitopenia                  | 19 (14,5)                     | 17 (17)                      | 0,73    | 13 (11,5)                     | 3 (3,9)                      | 0,11    |
| Doença pulmonar                  | 15 (11,5)                     | 14 (14)                      | 0,70    | 15 (13,3)                     | 15 (19,5)                    | 0,34    |
| Dor                              | 11 (8,4)                      | 7 (7)                        | 0,88    | 4 (3,5)                       | 7 (9,1)                      | 0,19    |
| Anemia                           | 10 (7,6)                      | 17 (17)                      | 0,04    | 11 (9,7)                      | 9 (11,7)                     | 0,84    |
| Agranulocitose                   | 42 (32,1)                     | 40 (40)                      | 0,26    | 30 (26,5)                     | 24 (31,2)                    | 0,59    |
| Ferida bucal                     | 13 (9,9)                      | 17 (17)                      | 0,16    | 1 (0,9)                       | 5 (6,5)                      | 0,08    |
| Desidratação/hypovolemia         | 7 (5,3)                       | 12 (12)                      | 0,11    | 12 (10,6)                     | 7 (9,1)                      | 0,92    |
| Falência renal                   | 2 (1,5)                       | 2 (2)                        | 1       | 0                             | 0                            | -       |
| Rash cutâneo                     | 7 (5,3)                       | 10 (10)                      | 0,27    | 2 (1,8)                       | 6 (7,8)                      | 0,09    |
| Reação de infusão                | 12 (9,2)                      | 6 (6)                        | 0,52    | 5 (4,4)                       | 4 (5,2)                      | 1       |
| Imunoterapia                     | 11 (3,8)                      | 7 (3,1)                      | 0,84    | 8 (2,5)                       | 4 (1,8)                      | 0,79    |
| Eventos adversos à imunoterapia  | 10 (9,9)                      | 5 (71,4)                     | 0,66    | 7 (87,5)                      | 4 (100)                      | 1       |
| Hipotireoidismo                  | 2 (18,2)                      | 3 (42,9)                     | 0,54    | 2 (25)                        | 0                            | 0,78    |
| Hipertireoidismo                 | 0                             | 1 (14,3)                     | 0,81    | 0                             | 0                            | -       |
| Hipofisite                       | 0                             | 0                            | -       | 0                             | 0                            | -       |
| Hiper/hipo paratireoidismo       | 1 (9,1)                       | 0                            | -       | 1 (12,5)                      | 0                            | 1       |

continua...

...continuação

|                                               |           |           |      |          |           |      |
|-----------------------------------------------|-----------|-----------|------|----------|-----------|------|
| Insuficiência renal aguda                     | 5 (45,4)  | 2 (28,6)  | 0,82 | 3 (37,5) | 2 (50)    | 1    |
| Neurite                                       | 4 (36,4)  | 0         | 0,21 | 2 (25)   | 0         | 0,78 |
| Hepatite                                      | 1 (9,1)   | 0         | 1    | 0        | 0         | -    |
| Colite                                        | 0         | 0         | -    | 0        | 1 (25)    | 0,71 |
| Pancreatite                                   | 0         | 0         | -    | 0        | 0         | -    |
| Mucosite                                      | 5 (45,4)  | 2 (28,6)  | 0,82 | 0        | 1 (25)    | 0,71 |
| Arritmia                                      | 2 (18,2)  | 1 (14,3)  | 1    | 3 (37,5) | 2 (50)    | 1    |
| Infarto agudo do miocárdio                    | 0         | 0         | -    | 0        | 0         | -    |
| Miocardite                                    | 1 (9,1)   | 0         | -    | 0        | 0         | -    |
| Pericardite                                   | 0         | 0         | -    | 0        | 0         | -    |
| Cardiomiopatia                                | 1 (9,1)   | 0         | -    | 0        | 0         | -    |
| Pneumonite                                    | 2 (18,2)  | 2 (28,6)  | 1    | 3 (37,5) | 3 (75)    | 0,54 |
| Diabetes tipo I                               | 0         | 0         | -    | 0        | 1 (25)    | 0,71 |
| Meningite                                     | 0         | 0         | -    | 0        | 0         | -    |
| Encefalite, mielite, encefalomielite          | 0         | 0         | -    | 0        | 0         | -    |
| Vitiligo                                      | 0         | 0         | -    | 0        | 0         | -    |
| TMO                                           | 49 (16,9) | 44 (19,4) | 0,53 | 12 (3,8) | 17 (7,7)  | 0,07 |
| Eventos adversos ao TMO                       | 36 (73,5) | 32 (72,7) | 1    | 9 (75)   | 12 (70,6) | 1    |
| Complicações pós-TMO não especificadas        | 10 (20,4) | 9 (20,5)  | 1    | 4 (33,3) | 7 (41,2)  | 0,96 |
| Rejeição ao transplante                       | 2 (4,1)   | 1 (2,3)   | 1    | 0        | 0         | -    |
| Falha no transplante                          | 0         | 0         | -    | 1 (8,3)  | 0         | -    |
| Infecção                                      | 0         | 0         | -    | 0        | 0         | -    |
| Microangiopatia trombocítica associada ao TMO | 0         | 0         | -    | 0        | 0         | -    |
| Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro    | 35 (71,4) | 31 (70,5) | 1    | 9 (75)   | 12 (70,6) | 1    |
| Citomegalovirus                               | 9 (18,4)  | 9 (20,5)  | 1    | 3 (25)   | 3 (17,6)  | 0,98 |
| Doença hepática veno-oclusiva                 | 0         | 0         | -    | 0        | 0         | -    |
| Mortalidade em 30 dias pós-TMO                | 1 (2)     | 3 (6,8)   | 0,53 | 0        | 1 (5,9)   | 1    |
| Mortalidade em 60 dias pós-TMO                | 2 (4,1)   | 5 (11,4)  | 0,34 | 1 (8,3)  | 2 (11,8)  | 1    |

TMO: transplante de medula óssea. Valores expressos em n (%).

Na população geral, não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos relacionada aos riscos associados de eventos adversos (Figura 9, Apêndice 4). As análises de subgrupo em pacientes com idade menor ou igual a 65 anos, idade maior ou igual a 70 anos, prognóstico favorável, além da checagem dos resultados em pacientes diagnosticados após 2015, também não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os sexos em relação aos riscos associados a eventos adversos (Apêndice 4).

Contudo, no subgrupo de pacientes com idade maior ou igual a 65 anos (Apêndice 4), o sexo feminino foi associado a um risco mais de 3 vezes maior de eventos adversos relacionados ao TMO (aHR=3,39; IC 1,32-8,62). Além disso, em pacientes com histórico de hospitalizações (Apêndice 4), o sexo feminino foi associado a um risco 2,6 vezes maior de eventos adversos relacionados à quimioterapia (aHR=2,60; IC 1,10-5,77).

### 3.4 Diferenças entre sexos em remissão completa

O desfecho de remissão completa foi documentado em 443 dos 1.020 pacientes analisados. Comparando o desfecho entre os sexos, 43% dos pacientes do sexo feminino o apresentaram, *versus* 43,8% dos pacientes do sexo masculino ( $p=0,85$ ). A comparação entre os sexos para cada subgrupo e para a checagem dos resultados está demonstrada na tabela 7.

**Tabela 7.** Ocorrência de remissão completa de acordo com o sexo para a população analisada, bem como para as etapas de análise de subgrupo e checagem dos resultados

| População analisada          | Sexo masculino | Sexo feminino | Valor-p |
|------------------------------|----------------|---------------|---------|
| População geral              | 256 (43,8)     | 187 (43)      | 0,85    |
| Prognóstico favorável        | 47 (75,8)      | 22 (56,4)     | 0,06    |
| Diagnóstico >2015            | 173 (44,2)     | 111 (40,7)    | 0,40    |
| ≤65 anos de idade            | 132 (45,4)     | 107 (47,1)    | 0,78    |
| ≥65 anos de idade            | 131 (41,5)     | 87 (39,4)     | 0,69    |
| ≥70 anos de idade            | 79 (36,9)      | 56 (35)       | 0,78    |
| Histórico de hospitalizações | 73 (62,9)      | 47 (49)       | 0,06    |

Na população geral, nos subgrupos e na etapa de checagem de resultados, não houve diferença estatisticamente significativa nas chances de remissão completa entre os sexos (Tabela 8).

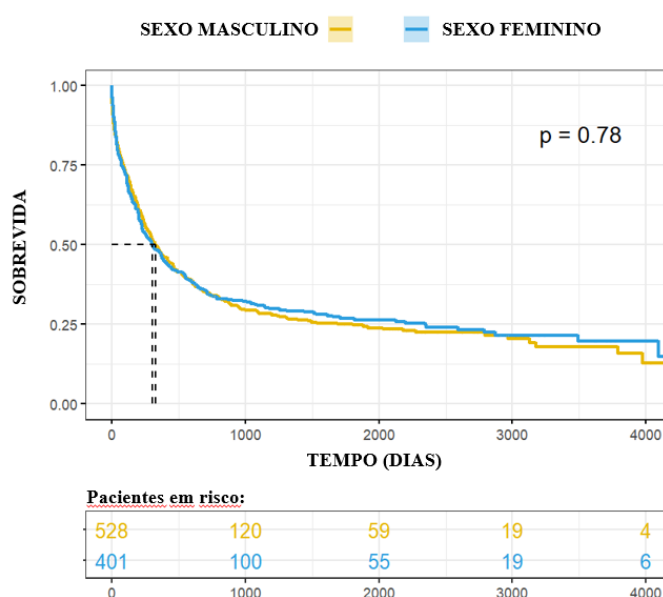
**Tabela 8.** Modelos de regressão univariados e multivariados para remissão completa, utilizando o sexo masculino como referência

| População analisada            | Univariado |      |      |         | Multivariado |      |      |         |
|--------------------------------|------------|------|------|---------|--------------|------|------|---------|
|                                | HR         | L95  | H95  | Valor-p | HR           | L95  | H95  | Valor-p |
| População geral*               | 0,94       | 0,78 | 1,14 | 0,55    | 0,92         | 0,76 | 1,12 | 0,44    |
| Prognóstico favorável*         |            |      |      |         | 0,69         | 0,39 | 1,21 | 0,20    |
| Diagnóstico >2015*             |            |      |      |         | 0,86         | 0,68 | 1,10 | 0,25    |
| ≤65 anos de idade*             |            |      |      |         | 0,78         | 0,6  | 1,02 | 0,07    |
| ≥65 anos de idade*             |            |      |      |         | 1,07         | 0,81 | 1,41 | 0,63    |
| ≥70 anos de idade*             |            |      |      |         | 1,10         | 0,77 | 1,57 | 0,57    |
| Histórico de hospitalizações** |            |      |      |         | 0,96         | 0,65 | 1,44 | 0,87    |

L95: intervalo de confiança inferior de 95%; H95: intervalo de confiança superior de 95; aHR: *hazard ratio* ajustado (*adjusted hazard ratio*). \*Ajustado para escore de Charlson. \*\*Ajustado para raça, etnia, status de tabagismo e imunoterapia.

### 3.5 Diferenças entre sexos em sobrevida

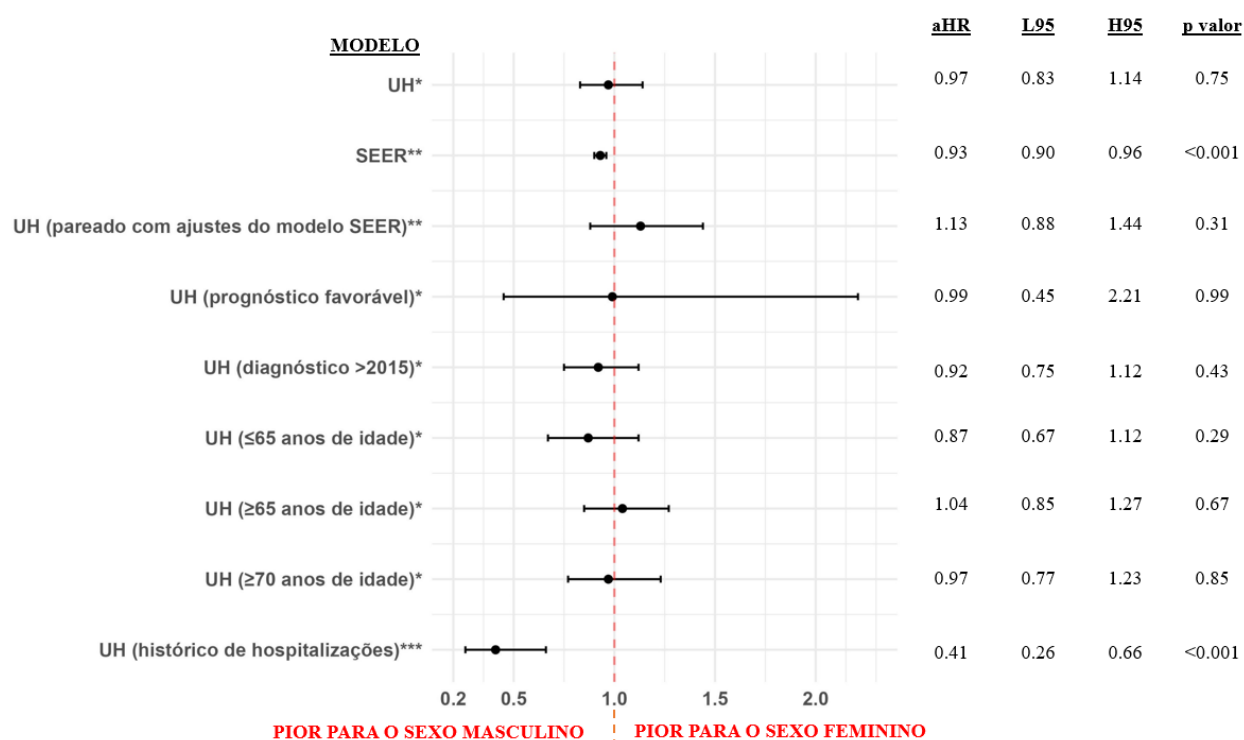
Na coorte analisada no estudo, a mediana de sobrevida foi de 302 dias (IIQ 229-396) no sexo feminino *versus* 325 dias (IIQ 275-416) no sexo masculino ( $p=0,78$ ), conforme representado na figura 10.



O eixo X representa o tempo em dias, enquanto o eixo Y representa a sobrevida. O ponto tracejado representa a sobrevida média para cada sexo.

**Figura 10.** Sobrevida de acordo com o sexo

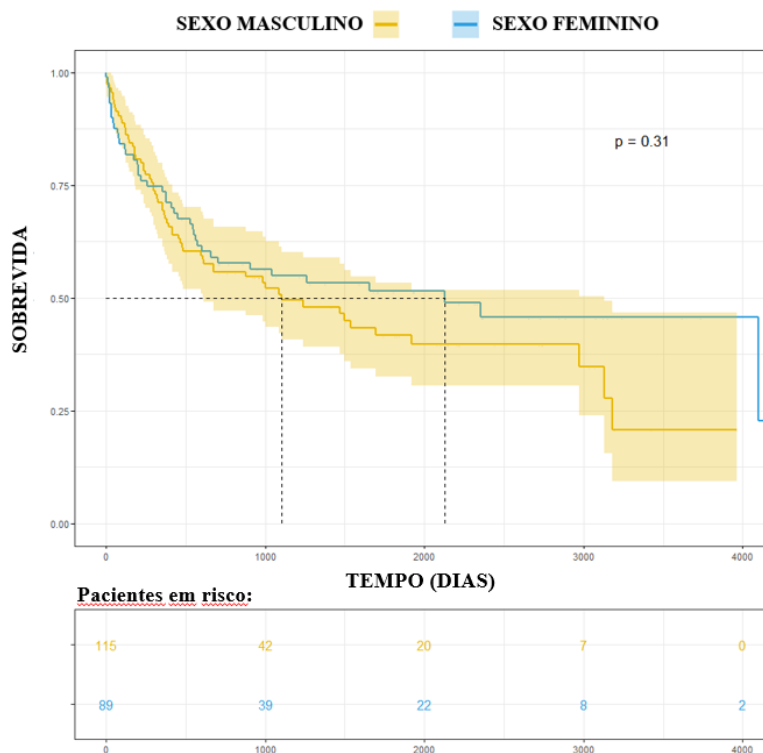
Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os sexos em sobrevida dentro da população do UH (aHR=0,96; IC 0,82-1,12), conforme demonstrado na figura 11. O resultado foi semelhante nos subgrupos de pacientes com idade menor ou igual a 65 anos, idade maior ou igual a 65 anos, idade maior ou igual a 70 anos e prognóstico positivo (Apêndice 6). Além disso, os resultados também foram semelhantes na etapa de verificação dos resultados em pacientes diagnosticados após 2015 (Apêndice 6).



O sexo masculino foi utilizado como referência. Valores à direita da linha pontilhada representam maior risco no sexo feminino. UH: população do *University Hospitals*; SEER: modelo ajustado na população da base de dados SEER; L95: intervalo de confiança inferior de 95%; H95: intervalo de confiança superior de 95%; aHR: *hazard ratio* ajustado (*adjusted hazard ratio*). \*Ajustado para idade no diagnóstico, raça, *status* de tabagismo, escore de Charlson, mutação TP53, prognóstico, TMO, complicações do TMO, quimioterapia, afecções psicológicas e % de comparecimento em consultas agendadas. \*\*Ajustado para idade no diagnóstico, raça, etnia, tempo até o tratamento e quimioterapia. \*\*\*Ajustado para idade no diagnóstico, raça, *status* de tabagismo, RUNX1, ASXL1, TP53, TMO, imunoterapia, número de internações, complicações do TMO, IRAES, afecções psicológicas e % de comparecimento em consultas agendadas.

**Figura 11.** *Hazard ratios* ajustados em relação à sobrevida, incluindo subgrupos e checagem de resultados

Já em pacientes com histórico de internações (Figura 12), observou-se uma tendência de maior tempo mediano de sobrevida no sexo feminino (2.128 dias [IIQ 660-NA] *versus* 1.102 [IIQ 611-3123],  $p=0,31$ ) e um risco associado de morte 59% menor neste sexo (aRR=0,41, IC 0,26-0,66, Figura 11, Apêndice 7).

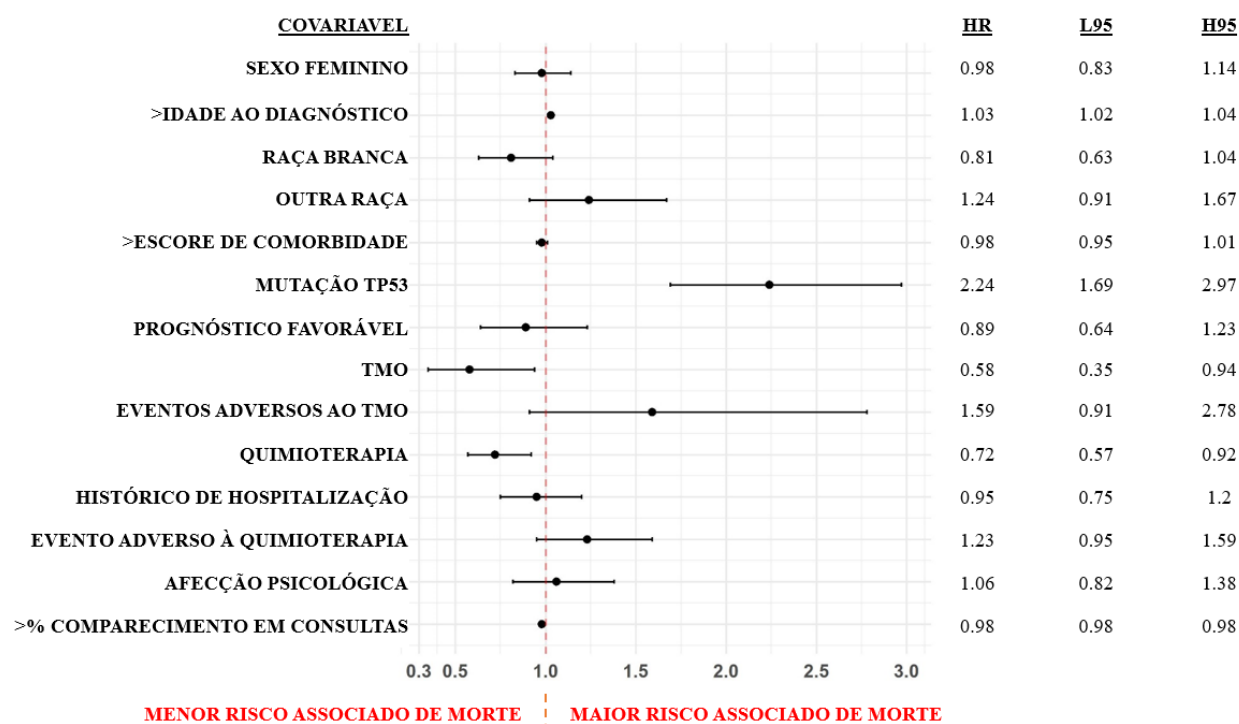


O eixo X representa o tempo em dias, enquanto o eixo Y representa a sobrevida. O ponto tracejado representa a sobrevida média para cada sexo. O sombreamento em torno das curvas representa o intervalo de confiança.

**Figura 12.** Sobrevida de acordo com o sexo em pacientes com histórico de internações

### 3.6 Preditores de sobrevida na população geral e de acordo com sexo

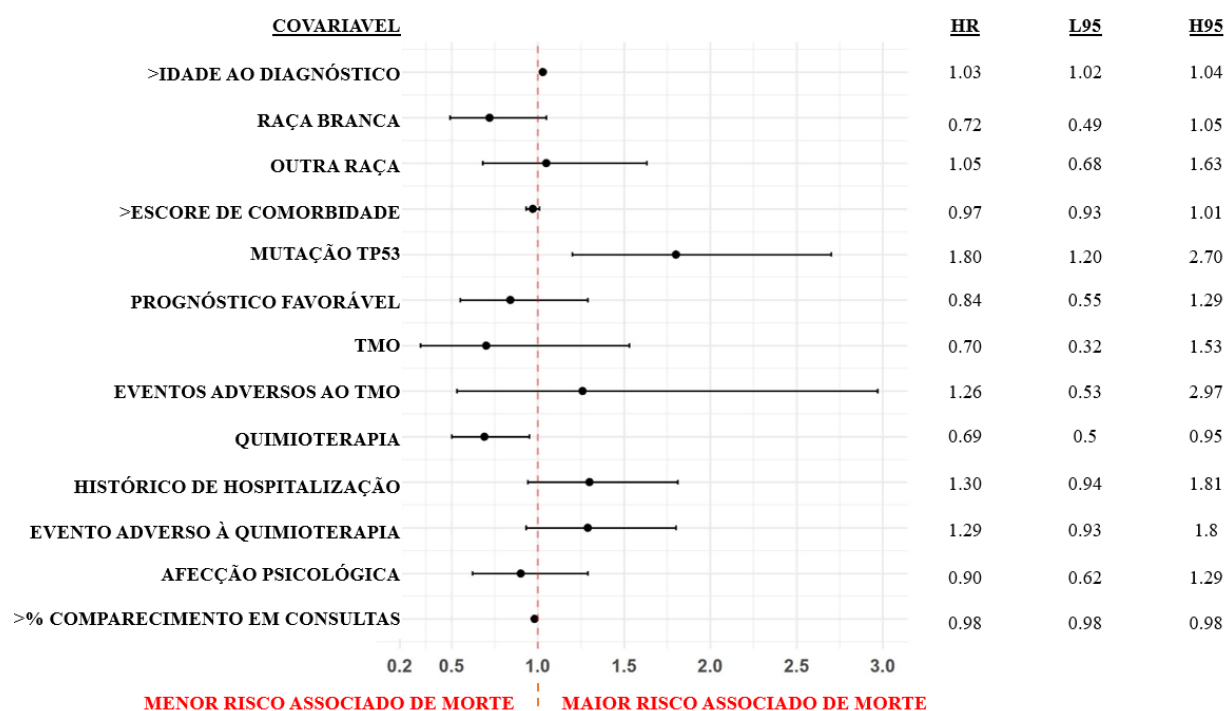
Dentre os pacientes analisados, os fatores relacionados a pior sobrevida foram: maior idade ao diagnóstico da LMA (aHR=1,30, IC 1,02-1,04) e presença de mutação TP53 (aHR=2,24, IC 1,69-2,97). Por outro lado, o recebimento de quimioterapia (aHR=0,72, IC 0,57-0,92) e uma maior taxa de comparecimento às consultas agendadas (aHR=0,98, IC 0,98-0,98) foram associados a uma melhor sobrevida (Figura 13).



Valores à direita da linha pontilhada representam associação com maior risco de morte (menor sobrevida). L95: intervalo de confiança inferior de 95%; H95: intervalo de confiança superior de 95%; aHR: *hazard ratio* ajustado (*adjusted hazard ratio*).

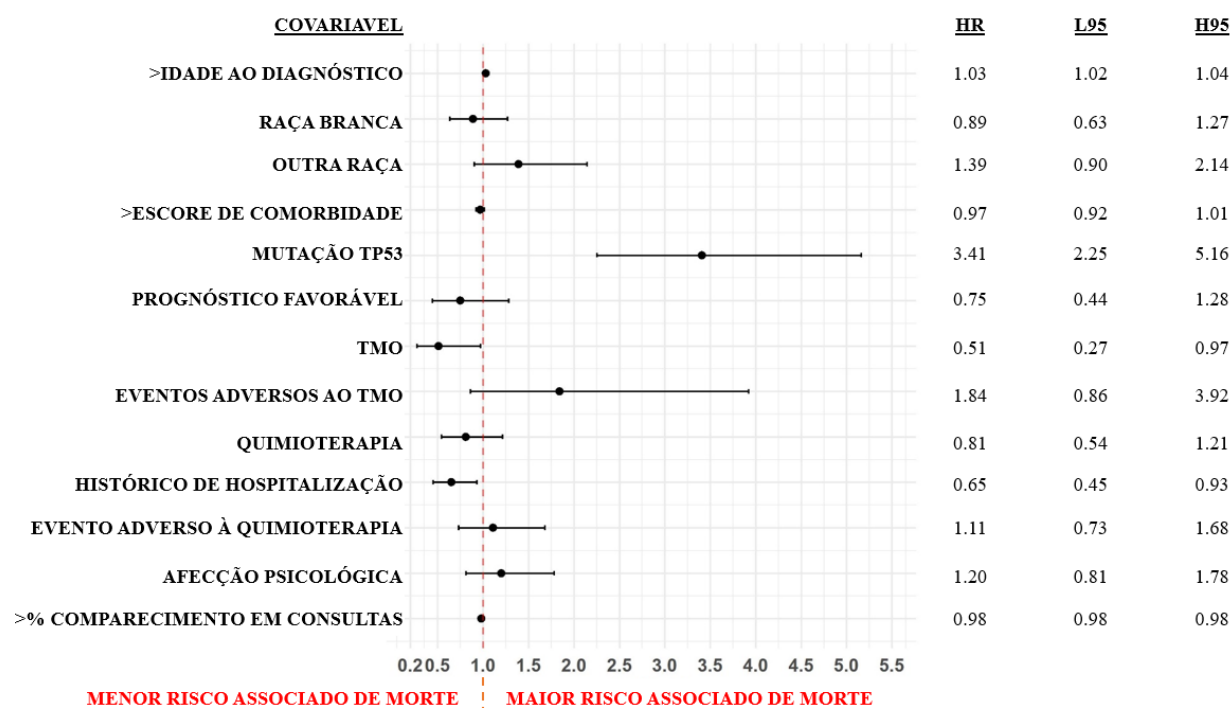
**Figura 13.** *Hazard ratios* ajustados em relação à sobrevida para cada um dos preditores incluídos na análise multivariada na população geral

Em indivíduos do sexo masculino (Figura 14), os resultados foram semelhantes aos da análise na população geral. Já no sexo feminino (Figura 15), uma maior idade ao diagnóstico e a presença de TP53 também foram relacionadas a pior sobrevida, porém, o TMO (aHR=0,51, IC 0,27-0,97), o histórico de hospitalização (aHR=0,65, IC 0,45-0,93) e uma maior taxa de comparecimento às consultas agendadas (aHR=0,98, IC 0,98-0,98) foram associados a melhor sobrevida.



Valores à direita da linha pontilhada representam associação com maior risco de morte (menor sobrevida). L95: intervalo de confiança inferior de 95%; H95: intervalo de confiança superior de 95%; aHR: *hazard ratio* ajustado (*adjusted hazard ratio*).

**Figura 14.** *Hazard ratios* ajustados em relação à sobrevida para cada um dos preditores incluídos na análise multivariada em indivíduos do sexo masculino

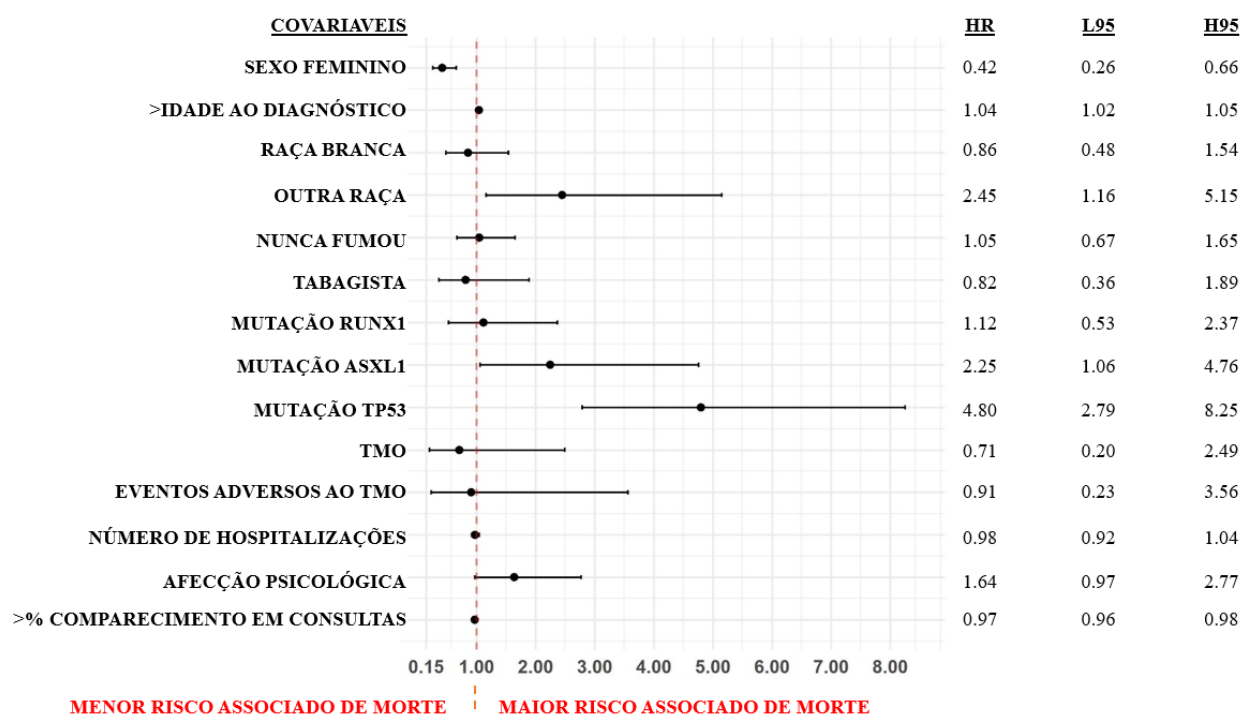


Valores à direita da linha pontilhada representam associação com maior risco de morte (menor sobrevida). L95: intervalo de confiança inferior de 95%; H95: intervalo de confiança superior de 95%; aHR: *hazard ratio* ajustado (*adjusted hazard ratio*).

**Figura 15.** *Hazard ratios* ajustados em relação à sobrevida para cada um dos preditores incluídos na análise multivariada em indivíduos do sexo feminino

### 3.7 Preditores de sobrevida em pacientes com histórico de internações

Dado o achado de melhor sobrevida no sexo feminino com histórico de internação, a análise de preditores de sobrevida também foi realizada nessa população, visando compreender quais as diferenças em relação à população geral. Nos pacientes com histórico de internação, incluindo ambos os sexos, os fatores relacionados com melhor sobrevida foram (Figura 16): sexo feminino (aHR=0,42, IC 0,26-0,66) e uma maior taxa de comparecimento às consultas agendadas (aHR=0,97, IC 0,96-0,98). Por outro lado, uma maior idade ao diagnóstico (aHR=1,04, IC 1,02-1,05), raça diferente de branca ou negra (aHR=2,45, IC 1,16-5,15), a mutação ASXL1 (aHR=2,25, IC 1,06-4,76) e a mutação TP53 (aHR=4,80, IC 2,79-8,25) foram associadas a pior sobrevida.



Valores à direita da linha pontilhada representam associação com maior risco de morte (menor sobrevida). L95: intervalo de confiança inferior de 95%; H95: intervalo de confiança superior de 95%; aHR: *hazard ratio* ajustado (*adjusted hazard ratio*).

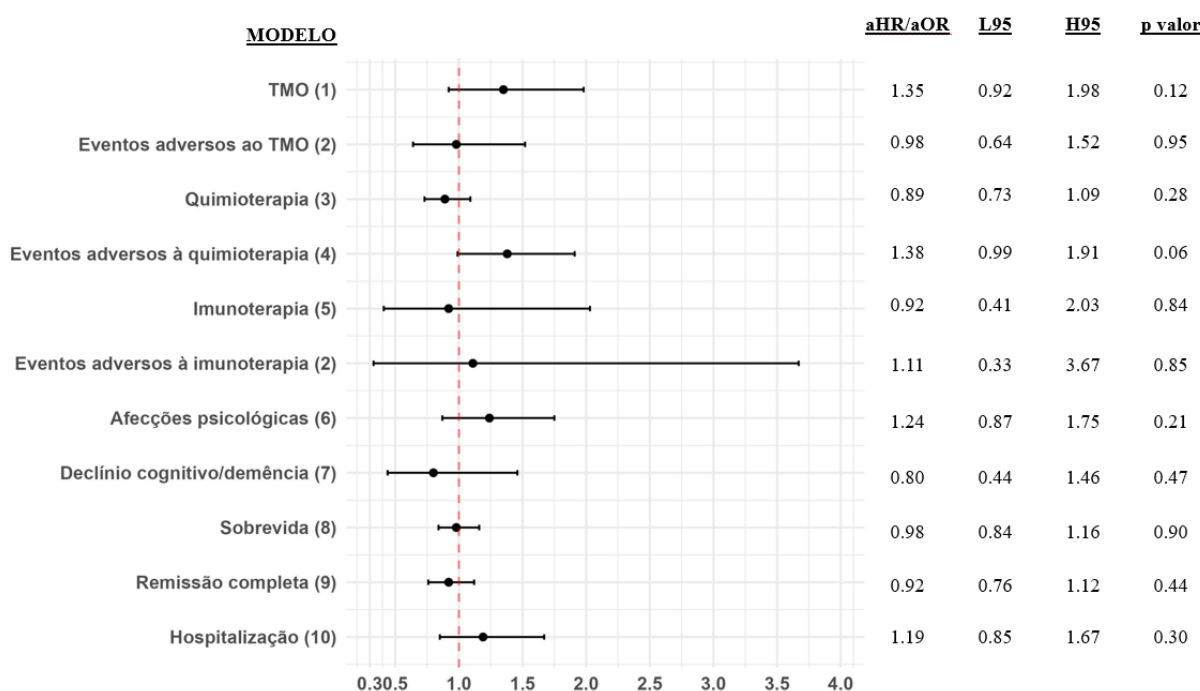
**Figura 16.** *Hazard ratios* ajustados em relação à sobrevida para cada um dos preditores incluídos na análise multivariada em pacientes com histórico de internações

Na análise por sexo, no sexo feminino a diferença é que raça não foi associada à sobrevida, enquanto o restante da análise permaneceu similar à da população geral. Já no sexo masculino, a mutação ASXL1 não foi associada a pior

sobrevida, enquanto a raça branca foi associada a melhor sobrevida (aHR=0,35, IC 0,15-0,77).

### **3.8 Checagem dos resultados com método alternativo de seleção de variáveis para modelos multivariados**

A verificação dos resultados utilizando o método *stepwise* (eliminação *backward* e seleção para frente) para a seleção de variáveis incluídas como ajuste nos modelos multivariados, conforme demonstrado na figura 17, encontrou resultados estatisticamente semelhantes aos obtidos nas análises multivariadas com seleção bivariada. De maneira geral, não houve diferença entre os sexos em relação às chances associadas à recepção de tratamento, eventos adversos ao tratamento, hospitalização, remissão completa e sobrevida.



**MAIORES CHANCES PARA O SEXO MASCULINO** | **MAIORES CHANCES PARA O SEXO FEMININO**

L95: intervalo de confiança inferior de 95%; H95: intervalo de confiança superior de 95%; TMO: transplante de medula óssea; aHR: *hazard ratio* ajustado (*adjusted hazard ratio*); aOR: *odds ratio* ajustado (*adjusted odds ratio*). (1) Ajustado por raça, etnia, mutação FLT3, mutação TP53 e prognóstico. (2) Ajustado apenas para sexo. (3) Ajustado para idade ao diagnóstico, raça, etnia, escore de Charlson, mutação TP53 e prognóstico. (4) Ajustado para idade ao diagnóstico, raça e prognóstico. (5) Ajustado para raça, escore de Charlson e mutação RUNX1. (6) Ajustado para idade ao diagnóstico e escore de Charlson. (7) Ajustado para escore de Charlson, mutação MLL, mutação BCR-ABL1, mutação TP53. (8) Ajustado para idade ao diagnóstico, raça, tabagismo, escore de Charlson, mutação FLT3, mutação BCR-ABL1, mutação TP53, TMO, complicações no TMO, quimioterapia, complicações na quimioterapia, declínio cognitivo/demência e adesão ao tratamento. (9) Ajustado para escore de Charlson. (10) Ajustado para idade ao diagnóstico, raça, escore de Charlson, mutação NPM1, mutação FLT3, mutação MLL, mutação IDH, mutação RUNX1, mutação GATA2, mutação BCR-ABL1, mutação TP53 e prognóstico.

**Figura 17.** *Hazard ratios* (para regressão de Cox) e *odds ratio* (para regressão logística) ajustados em relação à recepção de tratamento e eventos adversos ao tratamento utilizando *stepwise*

### 3.9 Comparação com a população geral dos EUA

Foram incluídos 35.269 pacientes diagnosticados com LMA entre 2010 e 2019 da base de dados do SEER (Tabela 9). Destes, 44,6% (n=15.719) eram do sexo feminino. A mediana de idade na população foi de 70 anos (IIQ 59-79), com predominância da raça branca (82,1%) e de não hispânicos (88,2%). O tempo mediano até a recepção de tratamento foi de 15 dias (IIQ 15-30) e 69,2% dos pacientes receberam quimioterapia. Na análise de sobrevida, o sexo feminino foi associado a um menor risco de morte (aHR=0,93, IC 0,90-0,96, Figura 11).

**Tabela 9.** Dados demográficos de acordo com o sexo da população do Serviço de Vigilância, Epidemiologia e Resultados do *National Cancer Institute*

| Dados demográficos                                          | Sexo                        |                            |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                                                             | Masculino<br>19,550 (55,4%) | Feminino<br>15,719 (44,6%) |
| Idade ao diagnóstico, mediana                               | 70 (60-78)                  | 69 (57-79)                 |
| Raça                                                        |                             |                            |
| Branca                                                      | 1,482 (7,6)                 | 1,460 (9,3)                |
| Negra                                                       | 16,279 (83,3)               | 12,682 (80,7)              |
| Outra                                                       | 1,789 (9,2)                 | 1,577 (10)                 |
| Etnia                                                       |                             |                            |
| Não hispânica                                               | 17,364 (88,8)               | 13,756 (87,5)              |
| Dias desde o diagnóstico até o primeiro tratamento, mediana | 15 (15-30)                  | 15 (15-30)                 |
| Quimioterapia                                               | 13,645 (69,8)               | 10,744 (68,4)              |

Valores expressos em n (%) ou intervalo interquartil.

## 4 DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta uma análise das diferenças entre sexos na LMA, incluindo fatores até então, em nosso conhecimento, não relatados na literatura, como, por exemplo, eventos adversos aos tratamentos. O objetivo foi realizar uma análise detalhada das diferenças entre os sexos na LMA em adultos, visando consolidar onde essas diferenças existem e quais os fatores que influenciam na sobrevida, tanto da população geral quanto por sexo. Essa análise retrospectiva incluiu 1.020 pacientes em um período total de mais de 10 anos e demonstrou uma razão de diagnóstico de LMA sexo masculino: sexo feminino de 1,34. O sexo feminino foi relacionado a um maior tempo até o tratamento e menor aderência ao tratamento, sem diferenças entre os sexos em remissão completa ou sobrevida. Na população geral, idade ao diagnóstico, raça, mutação TP53, quimioterapia, TMO, histórico de hospitalização e aderência ao tratamento foram prognósticos de sobrevida. Destes, TMO, histórico de hospitalização e aderência ao tratamento foram associados com melhor sobrevida no sexo feminino.

Em adição aos principais achados, que foram similares de acordo com prognóstico e ano de diagnóstico, nosso estudo também demonstrou que, em pacientes com histórico de hospitalização, o sexo feminino foi relacionado com um risco associado 39% menor de recepção de quimioterapia, um risco associado 160% maior de um evento adverso à quimioterapia e um risco associado 59% menor de morte. Nessa coorte, raça, mutação ASXL1, mutação TP53 e aderência ao tratamento foram fatores prognósticos de sobrevida. Além disso, a idade mostrou influenciar algumas diferenças entre os sexos na recepção de tratamento e na ocorrência de eventos adversos ao tratamento. Observou-se que o maior tempo até o tratamento para o sexo feminino foi significativo em pacientes com 65 anos de idade ou menos, enquanto uma taxa menor de comparecimento a consultas eletivas pelo sexo feminino foi significativa em indivíduos com 65 anos de idade ou mais. Além disso, pacientes do sexo feminino com 65 anos ou mais apresentaram chances mais de 3 vezes maiores em relação ao sexo masculino de receber TMO e de sofrer um evento adverso relacionado ao TMO.

Conforme destacado na introdução desta tese, as razões para as diferenças entre sexos na incidência e na sobrevida ainda não estão bem estabelecidas e variam de acordo com o tipo de câncer.<sup>(4,21–23,50)</sup> A literatura destaca que polimorfismos genéticos (que também se associam com enzimas de metabolização de drogas e com o

risco de carcinogênese), epigenética (destacada pela metilação do DNA), hormônios (principalmente níveis de estrogênio), metabolismo (que se relaciona com a utilização de nutrientes, consumo e geração de energia, envolvendo glicose, aminoácidos e espécies reativas de oxigênio), TP53 (o gene mais frequentemente mutado no câncer), senescência celular, imunidade e angiogênese são diferentes entre o sexo masculino e o sexo feminino e fazem parte da explicação das diferenças entre sexos no câncer, destacando uma causa multifatorial.<sup>(23,50,51)</sup>

Os tumores hematológicos, por sua vez, relacionam-se com um pior desfecho de sobrevida no sexo masculino.<sup>(21,23,50)</sup> Além disso, o sexo masculino também possui uma maior taxa de incidência de LMA, a qual aumenta com a idade, enquanto os dados de sobrevida apontam para uma vantagem para o sexo feminino ou para uma igualdade entre os sexos, havendo dados conflitantes até o momento.<sup>(18,19,52)</sup> Historicamente, a maior incidência em indivíduos do sexo masculino foi explicada pela exposição ocupacional, porém essa hipótese é atualmente refutada, considerando-se a hipótese de causa multifatorial como a melhor explicação no momento.<sup>(18)</sup> Em relação à mutações, a literatura demonstra que indivíduos do sexo masculino com LMA possuem maiores taxas de mutações em RUNX1, ASXL1, SRSF2, BCOR, U2AF1, EZH2 e ZRSR2, enquanto os indivíduos do sexo feminino diagnosticados com LMA possuem maiores taxas de mutações em FLT3-ITD, NPM1 e DNMT3A.<sup>(53,54)</sup>

Os achados apresentados no presente estudo estão em concordância com a literatura sobre diferenças entre sexos na incidência e mutações em LMA, corroborando achados anteriores de maiores taxas de RUNX1 e ASXL1 no sexo masculino.<sup>(18,53)</sup> Também demonstramos uma maior taxa de tabagistas ou ex-tabagistas, juntamente com uma maior proporção de indivíduos da raça branca, conhecida por ter maior incidência da doença, no sexo masculino, levantando a hipótese de que essas variáveis são fatores contribuintes das diferenças entre sexos na incidência da LMA.<sup>(55,56)</sup> Além disso, hipotetizamos que a maior proporção de indivíduos da raça negra no sexo feminino pode ser um dos fatores que explicam a maior demora na recepção do tratamento e a menor aderência ao tratamento observada neste sexo na população analisada, o que também pode explicar a menor probabilidade de recepção de quimioterapia e o maior risco associado a eventos adversos da quimioterapia no subgrupo com histórico de hospitalizações. A literatura demonstra que a raça negra, que é um constructo social, enfrenta maiores obstáculos para acessar serviços de saúde e tem maiores taxas de eventos adversos na população geral, devido a piores indicadores

dos determinantes sociais em saúde.<sup>(28,57,58)</sup> Também é interessante notar que, embora não estatisticamente significativo, nosso estudo relatou uma maior taxa bruta de afecções psicológicas após o tratamento no sexo feminino, algo que está relatado na literatura, parcialmente explicado por fatores como comunicação e conexão entre indivíduos desse sexo e seus provedores de saúde.<sup>(24,59,60)</sup>

A idade é um fator importante quando se considera a recepção de tratamento (principalmente quimioterapia) e, conseqüentemente, os eventos adversos na LMA, além de influenciar fatores como incidência e sobrevida.<sup>(6,61-63)</sup> Historicamente, a idade foi o principal critério para determinar a elegibilidade para quimioterapia na LMA.<sup>(61)</sup> Dados do SEER mostram que, entre 2000 e 2010, apenas 40% dos pacientes com 65 anos ou mais diagnosticados com LMA receberam tratamento, enquanto entre os pacientes com mais de 80 anos, esse número caiu para 20%.<sup>(64,65)</sup> Isso se explica por múltiplos fatores, incluindo a maior prevalência de citogenética desfavorável e resistência a drogas em adultos mais velhos, além da menor representação dessa população em ensaios clínicos.<sup>(66,67)</sup> A decisão de tratar pacientes idosos muitas vezes é guiada pela experiência clínica; no entanto, muitas das drogas aprovadas para o tratamento da LMA em adultos com 60 anos ou mais são relativamente recentes, limitando esse fator.<sup>(68,69)</sup> Além disso, o risco de declínio funcional e cognitivo aumenta com a idade, especialmente em pacientes oncológicos, afetando os desfechos de tratamento, eventos adversos e adesão ao tratamento.<sup>(70)</sup> O TMO, por exemplo, está associado a morbidade e mortalidade significativas na população mais idosa.<sup>(71)</sup> Nosso estudo, além de corroborar fatores como as menores taxas de tratamento em indivíduos com 65 anos ou mais, adiciona uma nova dimensão a esse conhecimento ao incluir a diferença entre os sexos. Nossos resultados mostram que, o tempo de tratamento mais longo e a menor adesão ao tratamento para o sexo feminino, demonstrados na população geral, são influenciados pela idade. Interessantemente, na população com 65 anos ou mais, o sexo feminino foi associado a chances mais elevadas de receber TMO e a eventos adversos relacionados ao TMO em modelos ajustados, o que pode estar relacionado com a *performance* dos pacientes (variável não disponível em nossa base de dados) e que merece investigação mais aprofundada em pesquisas futuras.

Além de idade e raça, outros fatores podem ser levantados como hipóteses para as diferenças entre os sexos na recepção de tratamento e nos eventos adversos relacionados ao tratamento relatados neste estudo. O maior tempo até o início do tratamento no sexo feminino pode estar associado a um componente de *lead time*

*bias*, uma vez que, em geral, o sexo feminino tende a demonstrar maior cuidado com a saúde em comparação ao masculino.<sup>(72,73)</sup> Isso pode resultar em um diagnóstico mais precoce da LMA nas mulheres, levando a um intervalo mais longo até o início do tratamento. Esse cuidado aprimorado com a saúde também pode se traduzir em melhor performance em idades mais avançadas, aumentando as chances para o TMO no sexo feminino em pacientes com 65 anos de idade ou mais, conforme demonstrado. A menor adesão ao tratamento, traduzida na menor frequência a consultas eletivas, assim como o maior tempo até o início do tratamento, podem também estar relacionados aos determinantes sociais da saúde, como suporte social, acesso a saúde, condição financeira e transporte, que desempenham papel essencial nesse contexto.<sup>(74,75)</sup> Por exemplo, uma paciente com LMA responsável pelo cuidado de um filho dependente pode faltar às consultas se tiver baixo suporte social e condições econômicas desfavoráveis, impedindo-a de deixar o filho com outro cuidador, resultando em atrasos no tratamento.

Adicionalmente, o viés de gênero (*gender bias*) pode exercer um papel o maior tempo até o tratamento e as menores chances de receber quimioterapia observadas entre o sexo feminino com histórico de hospitalização.<sup>(76,77)</sup> A literatura demonstra que, em diversas doenças, o sexo masculino tende a ser investigado e tratado de maneira mais extensiva que pacientes do sexo feminino com quadro clínico semelhante.<sup>(78)</sup> Além disso, a comunicação com o provedor de saúde pode ser um fator relevante, uma vez que estudos indicam que as mulheres, em geral, tendem a se conectar melhor com profissionais de saúde do mesmo sexo e apresentam um perfil de comunicação distinto do observado em pacientes do sexo masculino.<sup>(79)</sup> Uma conexão deficiente com o provedor pode comprometer a adesão ao tratamento, agravando fatores como atraso em tratamento e desfechos clínicos. Outros fatores que podem influenciar a recepção do tratamento e não podem ser descartados incluem escolhas pessoais e a indicação ou preferência do provedor de saúde, podendo, assim, ocorrer viés de indicação.<sup>(80,81)</sup>

Em relação às maiores chances de eventos adversos relacionados ao tratamento, como quimioterapia e TMO, reportadas em algumas subpopulações analisadas neste estudo, há concordância com a literatura. Em pacientes com câncer de forma geral, o sexo feminino está associado a um risco aproximadamente 34% maior de eventos adversos ao tratamento anticâncer e 36% maior de eventos adversos à terapia citotóxica.<sup>(82)</sup> Embora essa associação não tenha uma causa definida, parece estar relacionada a fatores como diferenças subjetivas na forma de relatar eventos adversos

(influenciadas também por variações na percepção de sintomas), além de diferenças em farmacocinética, farmacodinâmica, farmacogenômica, tipo de droga recebida, fatores genéticos e hormonais.<sup>(82)</sup> Adicionalmente, diferenças no tamanho e na composição corporal podem resultar em doses relativamente maiores para mulheres.<sup>(82)</sup> As maiores chances de eventos adversos ao TMO observadas em nosso estudo também podem estar associadas a esses fatores e, em nosso conhecimento, ainda não foram reportadas na literatura. No entanto, há relatos de maior risco de mielotoxicidade em mulheres com doenças hematológicas.<sup>(83)</sup> É importante destacar que o aumento do risco de eventos adversos ao TMO, em nosso estudo, foi observado em indivíduos com 65 anos ou mais, mesma subpopulação na qual o sexo feminino apresentou maiores chances de receber esse tratamento. Assim, as maiores taxas de recepção do TMO no sexo feminino nessa subpopulação podem estar relacionadas ao maior risco de eventos adversos no mesmo sexo.

Além das diferenças entre os sexos nos riscos de eventos adversos associados à quimioterapia e ao TMO, reportamos uma interação entre o ano de diagnóstico e sexo na ocorrência de eventos adversos à imunoterapia. Esse fato pode estar relacionado ao contexto histórico de desenvolvimento e implementação das imunoterapias, que são terapias anticâncer relativamente recentes.<sup>(84,85)</sup> Por exemplo, a droga gemtuzumabe-ozogamicina, que se presume ser um dos principais componentes da variável binária de imunoterapia no repositório de dados utilizado neste estudo, foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em setembro de 2017, com as doses e recomendações atuais, para uso em adultos com LMA.<sup>(85)</sup> A disponibilidade de imunoterapias apenas nos anos mais recentes é, hipoteticamente, o principal fator responsável pela interação entre o ano de diagnóstico e os eventos adversos associados a esse tratamento, uma vez que, à medida que o uso dessa modalidade aumenta ao longo dos anos, também crescem as chances de ocorrência de eventos adversos.

Um dos desfechos analisados nesta tese é a remissão completa, que é um fator de melhora na sobrevida de pacientes com LMA.<sup>(86)</sup> Dados mostram que até 95% dos pacientes vivos em 3 a 5 anos após a terapia de indução tiveram remissão completa documentada.<sup>(87)</sup> Eckardt et al., em 2023, desenvolveram modelos preditivos baseados em aprendizado de máquinas para prever a remissão completa, e seus achados indicam que o sexo não está entre os principais preditores desse desfecho.<sup>(88)</sup> Em 2024, Ozga et al. analisaram como as diferenças entre sexos em padrões citogenéticos e moleculares afetam os desfechos em pacientes com LMA e não

encontraram diferenças significativas entre os sexos masculino e feminino para o desfecho de remissão completa na população analisada.<sup>(89)</sup> Os dados de remissão completa reportados em nosso estudo corroboram os achados prévios da literatura, não indicando um papel do sexo, ou seja, não demonstrando diferenças entre os sexos para esse desfecho.

Os resultados da análise de sobrevida também estão em concordância com a literatura, seguindo os relatos conflitantes sobre vantagem do sexo feminino ou igualdade entre os sexos neste aspecto.<sup>(90,91)</sup> De forma interessante, relatamos ambos os achados, com riscos estatisticamente iguais observados na coorte geral e uma vantagem feminina no subgrupo com histórico de hospitalizações e na população do SEER. Nossos resultados demonstram o impacto da idade ao diagnóstico, raça, mutações (especialmente TP53), tratamento (incluindo TMO, quimioterapia, hospitalizações e aderência ao tratamento) no prognóstico de sobrevida para cada sexo, sendo fatores que influenciam na diferença entre sexos na sobrevida após o diagnóstico de LMA. Os achados da análise de sobrevida levantam a hipótese de vantagem do sexo feminino neste aspecto, especialmente quando há um acompanhamento próximo e um cuidado adequado. A não diferença de riscos entre os sexos na sobrevida encontrada na análise da população geral do estudo, diferentemente do encontrado na população do SEER, hipotetiza-se que pode ser parcialmente explicada por disparidades raciais, visto que a literatura demonstra piores desfechos na raça negra devido a adversidades nos determinantes sociais em saúde, como mencionado no parágrafo anterior.<sup>(28,92)</sup>

Na perspectiva da prática clínica, os resultados apresentados podem orientar um cuidado personalizado visando uma maior sobrevida e uma menor incidência de eventos adversos. Para isso, os profissionais de saúde devem estar atentos ao perfil de cada paciente e, com base nas variáveis demonstradas no trabalho, realizar um acompanhamento mais próximo para aqueles com maior risco, inclusive utilizando ferramentas remotas, como a telemedicina. Um exemplo prático é que, ao se deparar com uma paciente do sexo feminino, com idade igual ou maior a 65 anos e diagnosticada com LMA, o provedor deve estar atento ao fato de que esse grupo apresenta menores taxas de adesão ao tratamento e pode intervir de maneira a garantir um acompanhamento mais próximo, utilizando equipes multidisciplinares, mensagens, telefonemas e, novamente, ferramentas como a telemedicina. Além disso, em pacientes do sexo feminino, recomenda-se um acompanhamento psicológico próximo em conjunto com o tratamento para mitigar afecções psicológicas adversas ao tratamento. Ademais,

um escore preditivo envolvendo múltiplos fatores, pode ser útil, seguindo, por exemplo, o que é feito por meio do PREDICT para câncer de mama ou das calculadoras de risco cardiovascular, como a PREVENT, da *American Heart Association*.<sup>(93,94)</sup>

Na perspectiva de criação de uma metodologia tanto para estudos que utilizam o repositório de bases empregado nesta tese quanto para pesquisas com outros bancos de dados, a tese fornece espectros que podem ser aplicados à análise de diferenças entre os sexos (demografia, mutações, tratamento, eventos adversos ao tratamento, remissão completa e sobrevida), além de apresentar códigos CID para eventos adversos, sejam gerais ou específicos. Além disso, as etapas metodológicas resumidas na figura 3 podem ser replicadas em estudos futuros, incluindo a análise estatística. Para estudos que utilizem o mesmo repositório de dados, o processo tende a ser mais ágil, considerando o conhecimento adquirido pela equipe de cientistas de dados sobre a localização das informações e o aprimoramento da integração e captação dos dados resultante deste e de outros estudos que também utilizaram o repositório. Recomenda-se, além do uso da metodologia atual como guia, que novos estudos adicionem espectros adicionais, como determinantes sociais de saúde e aspectos específicos relacionados ao tumor hematológico investigado.

É imperativo destacar, contudo, que a interpretação dos dados reportados nesta tese deve ser feita com cautela e com uma análise crítica dos possíveis vieses e limitações. O uso de dados do mundo real, embora seja positivo por representar o que é documentado diariamente na prática clínica, também apresenta desvantagens, pois pode haver inconsistências nas informações.<sup>(95,96)</sup> Um exemplo é o uso de códigos CID para a definição de eventos adversos ao tratamento. Em alguns casos, esses códigos podem ter sido replicados de consultas anteriores ou em consultas futuras, dificultando a distinção entre novos eventos e eventos anteriores repetidos no prontuário. Outro exemplo são as taxas de mutações encontradas neste estudo, que são inferiores às relatadas na literatura, possivelmente devido à quantidade de pacientes testados, uma informação indisponível em nossa análise. Adicionalmente, a taxa de pacientes tratados, como aqueles submetidos à quimioterapia, é mais baixa em nosso repositório de dados quando comparada à do SEER. Esse fato pode estar relacionado a falhas na integração com dados nacionais de tratamento, perda de acompanhamento dos pacientes ou, ainda, ao atendimento de pacientes que procuram o serviço para uma segunda opinião. As taxas de remissão completa também estão abaixo da média

reportada na literatura, o que, novamente, pode ser atribuído a falhas na integração com dados nacionais e à perda de seguimento dos pacientes.

Este estudo possui diversas limitações além das supracitadas. Alguns pacientes são encaminhados ao serviço do UH para uma segunda opinião, já tendo recebido diagnóstico e tratamento inicial em outra instituição, o que pode afetar os registros. A base de dados do UH é baseada, parcialmente, no prontuário eletrônico e, portanto, algumas informações podem estar faltando ou indisponíveis, incorretamente preenchidas ou refletindo o viés do autorrelato. O desenho unicêntrico do estudo pode ter levado alguns pacientes a perderem o acompanhamento ou buscado atendimento de urgência/emergência em outras instituições, afetando os registros, principalmente em relação a eventos adversos, tempo de acompanhamento, remissão completa e sobrevida. O desenho retrospectivo faz com que algumas variáveis desejáveis possam não estar disponíveis para análise (por exemplo, dados socioeconômicos, etilismo, uso de substâncias psicoativas, exposição ocupacional, dados de doença residual mínima, entre outros) e que parte das informações analisadas possa ser inconsistente. O período de estudo de mais de 10 anos pode incluir mudanças geracionais no tratamento, diagnóstico e prognóstico. O uso de códigos CID para contabilizar eventos adversos ao tratamento e para selecionar pacientes com LMA pode levar a uma sub-representação. Múltiplos testes e análises estatísticas, como empregado neste estudo, aumentam a probabilidade de ocorrência de resultados falso-positivos ou falso-negativos. A não utilização do TMO como uma variável dependente do tempo pode gerar viés de período imortal (*immortal time bias*). O uso original do repositório de dados para gestão, posteriormente aprimorado para pesquisa científica, está associado às limitações inerentes ao uso de dados do mundo real. Isso faz com que os achados relacionados a desfechos duros/objetivos sejam mais confiáveis, enquanto algumas taxas reportadas, como as de quimioterapia, mutações e remissão completa, possam variar em comparação com a prática clínica e outros estudos.

Por outro lado, a longitudinalidade e a riqueza da base de dados, que inclui a integração de fontes diversas, a classificação da instituição como um *cancer center* (mantendo assim um cuidado próximo e longitudinal dos pacientes), as análises estatísticas com etapas de checagem de resultados e análises de subgrupos, e a validação demográfica em uma base de dados nacionalmente representativa, são contrabalanços para as limitações descritas.

Estudos futuros devem focar em desenhos prospectivos, multicêntricos, em disparidades raciais, inclusão de diferentes populações, inclusão de determinantes sociais de saúde e na análise de variáveis não descritas anteriormente na literatura e não incluídas neste estudo, visando aumentar o entendimento do impacto e dos predisponentes envolvidos nas diferenças entre sexos na LMA.

## 5 CONCLUSÕES

1. Houve maior número de diagnósticos de leucemia mieloide aguda no sexo masculino em uma razão de 1,3, com diferenças estatisticamente significativas entre os sexos em raça, histórico tabágico, mutação RUNX1, tempo até o tratamento, tempo até a quimioterapia, prescrição de decitabina e comparecimento a consultas agendadas;

2. Em pacientes com histórico de hospitalização, o sexo feminino demonstrou um risco associado 39% menor de receber quimioterapia, 160% maior de um evento adverso à quimioterapia e 59% menor de morte, hipotetizando-se a superioridade do sexo feminino em sobrevida;

3. Há impacto multifatorial, como idade no diagnóstico, raça e tratamento, na sobrevida e o impacto desses fatores varia de acordo com o sexo;

4. A metodologia apresentada, combinando análise multifatorial, análise descritiva, análise de riscos associados via regressões multivariadas, análise de subgrupos e checagem de resultados, pode ser utilizada para entender nuances de disparidades em saúde em outros tumores hematológicos além da leucemia mieloide aguda.

## 6 APRESENTAÇÃO DO ARTIGO

**Stabellini N**, Tomlinson B, Cullen J, Shanahan J, Waite K, Montero AJ, Barnholtz-Sloan JS, **Hamerschlak N**. Sex differences in adults with acute myeloid leukemia and the impact of sex on overall survival. *Cancer Med.* 2023;12(6):6711-21. doi: 10.1002/cam4.5461

## 7 MÉTRICAS

### 7.1 Métricas do periódico

Métricas do periódico nos últimos cinco anos.

#### 7.1.1 Fator de impacto

Periódico: Cancer Medicine

ISSN: 2045-7634

Fator de impacto: 2.9



Fonte: Journal Citation Reports.

## 7.2 Métricas do artigo

### 7.2.1 Citações

Há 15 citações para o artigo nas bases de dados *Scopus*, *Web of Science* e *Google Scholar*, e 3 citações em capítulos de livros/ TCC.

| Citação recebida                                                                                                                                                                                                                                | Scopus<br>Web of science<br>Google scholar | Capítulo de<br>livro/ TCC | Total |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------|-------|
| Adnyana IW, Sajinadiyasa IG, Xaviera, Srikandi, NM. Factors associated with the duration of neutropenia in acute leukemia patients receiving chemotherapy at Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Hospital. Indonesia J Biomed Science. 2024;18(2):191–5. | 1                                          | -                         | 1     |
| Richard MA, Yan C, Chen Y, Gibson CJ, Kalra R, Bosworth A, et al. Sex-based differences in risk for therapy-related myeloid neoplasms. J Clin Oncol. 2024;                                                                                      | 1                                          | -                         | 1     |
| Ge X, Zhang L, Zhang Q, Feng J, Yang L, Tong Y, et al. Comparison of secular trends of leukemia in China and the United States from 1990 to 2021 and their projections for the next 15 years. Frontiers in Public Health. 2024;12.              | 1                                          | -                         | 1     |
| Stabellini N, Cullen J, Bittencourt MS, Moore JX, Sutton A, Nain P, et al. Allostatic load/chronic stress and cardiovascular outcomes in patients diagnosed with breast, lung, or colorectal cancer. J Am Heart Association. 2024;13(14).       | 1                                          | -                         | 1     |
| Heuts BM, Martens JH. Understanding blood development and leukemia using sequencing-based technologies and human cell systems. Front Mol Biosci. 2023;10:1266697.                                                                               | 1                                          | -                         | 1     |
| Stabellini N, Cullen J, Moore JX, Dent S, Sutton AL, Shanahan J, et al. Social determinants of health data improve the prediction of cardiac outcomes in females with breast cancer. Cancers (Basel). 2023;15(18):4630.                         | 1                                          | -                         | 1     |
| Amini M, Sharma R, Jani C. Gender differences in leukemia outcomes based on health care expenditures using estimates from the GLOBOCAN 2020. Arch Public Health. 2023;81(1):151.                                                                | 1                                          | -                         | 1     |
| Niu D, Zhao Y, Wang J, Ye E, Huang J, Liu J, et al. Secular trend in disease burden of leukemia and its subtypes in China from 1990 to 2019 and its projection in 25 years. Ann Hematol. 2023;102(9):2375-86.                                   | 1                                          | -                         | 1     |
| Stabellini N, Dmukauskas M, Bittencourt MS, Cullen J, Barda AJ, Moore JX, et al. Social determinants of health and racial disparities in cardiac events in breast cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(7):705-14.e17.                        | 1                                          | -                         | 1     |
| Wang X, Wang J, Wei S, Zhao J, Xin B, Li G, et al. The latest edition of WHO and ELN guidance and a new                                                                                                                                         | 1                                          | -                         | 1     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |   |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|
| risk model for Chinese acute myeloid leukemia patients. <i>Front Med.</i> 2023;10:1165445.                                                                                                                                                                                                      |   |   |   |
| Zhang N, Wu J, Wang Q, Liang Y, Li X, Chen G, et al. Global burden of hematologic malignancies and evolution patterns over the past 30 years. <i>Blood Cancer J.</i> 2023;13(1):82.                                                                                                             | 1 | - | 1 |
| Kumar J, Patel S, Chang A, Mukherjee S, Small C, Gollapudi S, et al. Smoking status in acute myeloid leukemia is associated with worse overall survival and independent of prior nonhematopoietic malignancies, cytogenetic abnormalities, and WHO category. <i>Hum Pathol.</i> 2023;135:45-53. | 1 | - | 1 |
| Doddi S, Salichs O, Hibshman T, Alamir P, Kunte S. Demographic disparities in acute myeloid leukemia mortality trends in the United States. <i>Anticancer Res.</i> 2024;44(5):2211-7.                                                                                                           | 1 | - | 1 |
| Tariq M, Shahab S, Saeed JR, Hussain Z, Zaidi U, Farzana T, et al. Impact of MLL::AF9 gene rearrangement on survival of acute myeloid leukaemia patients: an insight into Pakistani population. <i>J Coll Physicians Surg Pak.</i> 2024;34(4):424-8.                                            | 1 | - | 1 |
| Callai T. Avaliação de doença extramedular em pacientes portadores de leucemia mieloide aguda no Hospital de Clínicas de Porto Alegre: uma análise retrospectiva [trabalho de conclusão de especialização]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2023.                      | - | 1 | 1 |
| Runde A. Murine Tbk1 is required by FLT3+ leukemia stem cells yet dispensable in homeostatic hematopoiesis [master's thesis]. Chicaco: Loyola University Chicago; 2023.                                                                                                                         | - | 1 | 1 |
| Yahya DA, Али Яхя Д. Analysis of molecular genetic markers in patients with acute myelogenous leukemia [doctoral thesis]. Varna: Medical University of Varna; 2024.130 f.                                                                                                                       | - | 1 | 1 |
| Latif NJ, Al-Rubaie HA. Impact of plasma focal adhesion kinase, ephrin receptor type a4, and adiponectin in patients with acute myeloid leukemia. <i>J Applied Hemat.</i> 2014;15(3):233-9.                                                                                                     | 1 | 0 | 1 |

Avaliação realizada em 30/09/2024.

## 7.2.2 Altmertia

| Escore                                                                            | Variáveis          | Quantidade |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------|
|  | Menções em rede    |            |
|                                                                                   | X user             | 2          |
|                                                                                   | Origem das menções |            |
|                                                                                   | United States      | 2          |
|                                                                                   | Citações           |            |
|                                                                                   | Dimensions         | 10         |
|                                                                                   | Leituras           |            |
|                                                                                   | Mendeley           | 48         |

Fonte: Altmetric. Dados altmétricos coletados em 30/09/2024.

## 7.3 Métricas do autor

### 7.3.1 Redes científicas

Participação do autor nas redes científicas e seus respectivos endereços eletrônicos, onde o autor registra e disponibiliza duas publicações.

| Rede científica      | Link para acesso ao perfil                                                                                                                                  |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ORCID                | <a href="https://orcid.org/0000-0002-3135-7980">https://orcid.org/0000-0002-3135-7980</a>                                                                   |
| Lattes               | <a href="https://lattes.cnpq.br/1805763748886445">https://lattes.cnpq.br/1805763748886445</a>                                                               |
| ScopusID             | <a href="https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57214727143">https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57214727143</a>                   |
| Publons/ResearcherID | <a href="https://www.webofscience.com/wos/author/record/1020494">https://www.webofscience.com/wos/author/record/1020494</a>                                 |
| ResearchGate         | <a href="https://www.researchgate.net/profile/Nickolas-Stabellini">https://www.researchgate.net/profile/Nickolas-Stabellini</a>                             |
| Google Scholar       | <a href="https://scholar.google.com.br/citations?user=ahIYXosAAAAJ&amp;hl=pt-BR">https://scholar.google.com.br/citations?user=ahIYXosAAAAJ&amp;hl=pt-BR</a> |
| Academia.edu         | <a href="https://uhhospitals.academia.edu/NickolasStabellini">https://uhhospitals.academia.edu/NickolasStabellini</a>                                       |

### 7.3.2 Trabalhos publicados

Trabalhos publicados e indexados na base de dados referenciais *Web of Science*.

| Publicações |        |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |          |
|-------------|--------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Ano         | FI     | Categoria | Referência                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Citações |
| 2022        | Sem FI | Article   | <b>Stabellini N</b> , Bruno DS, Dmukauskas M, Barda AJ, Cao L, Shanahan J, et al. Sex differences in lung cancer treatment and outcomes at a large hybrid academic-community practice. <i>JTO Clin Res Rep</i> . 2022;3(4):100307.                                                                                              | 24       |
| 2021        | 4.6    | Article   | <b>Stabellini N</b> , Krebs H, Patil N, Waite K, Barnholtz-Sloan JS. Sex differences in time to treat and outcomes for gliomas. <i>Front Oncol</i> . 2021;11:630597.                                                                                                                                                            | 15       |
| 2022        | 4.6    | Article   | <b>Stabellini N</b> , Chandar AK, Chak A, Barda AJ, Dmukauskas M, Waite K, et al. Sex differences in esophageal cancer overall and by histological subtype. <i>Sci Rep</i> . 2022;12(1):5248.                                                                                                                                   | 19       |
| 2023        | 4.6    | Article   | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Cao L, Shanahan J, <b>Hamerschlak N</b> , Waite K, et al. Racial disparities in breast cancer treatment patterns and treatment related adverse events. <i>Sci Rep</i> . 2023;13(1):1233.                                                                                                        | 15       |
| 2023        | 4.0    | Article   | <b>Stabellini N</b> , Tomlinson B, Cullen J, Shanahan J, Waite K, Montero AJ, et al. Sex differences in adults with acute myeloid leukemia and the impact of sex on overall survival. <i>Cancer Med</i> . 2023;12(6):6711-21.                                                                                                   | 12       |
| 2023        | 13.4   | Article   | <b>Stabellini N</b> , Dmukauskas M, Bittencourt MS, Cullen J, Barda AJ, Moore JX, et al. Social determinants of health and racial disparities in cardiac events in breast cancer. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> . 2023;21(7):705-14.e17.                                                                                        | 12       |
| 2023        | 4.4    | Article   | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Bittencourt MS, Moore JX, Cao L, Weintraub NL, et al. Allostatic load and cardiovascular outcomes in males with prostate cancer. <i>JNCI Cancer Spectr</i> . 2023;7(2):pkad005.                                                                                                                 | 10       |
| 2022        | 11.1   | Letter    | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Moore JX, Cao L, Agarwal N, <b>Hamerschlak N</b> , et al. Racial differences in chronic stress/allostatic load variation due to androgen deprivation therapy in prostate cancer. <i>JACC CardioOncol</i> . 2022;4(4):555-7.                                                                     | 10       |
| 2020        | 1.5    | Article   | <b>Stabellini N</b> , Wolosker N, Leiderman DB, Silva MF, Nogueira WA, Amaro E Jr, et al. Epidemiological analysis of carotid artery stenosis intervention during 10 years in the public health system in the largest city in Brazil: stenting has been more common than endarterectomy. <i>Ann Vasc Surg</i> . 2020;66:378-84. | 7        |
| 2022        | 2.6    | Review    | Louzada AC, Silva MF, Portugal MF, <b>Stabellini N</b> , Zerati AE, Amaro E, et al. Epidemiology of abdominal aortic aneurysm repair in Brazil from 2008 to 2019 and comprehensive review of nationwide statistics across the world. <i>World J Surg</i> . 2022;46(6):1485-92.                                                  | 6        |
| 2022        | 6.2    | Article   | Cao L, Towe CW, Shenk R, <b>Stabellini N</b> , Amin AL, Montero AJ. A comparison of local therapy alone with local plus systemic therapy for stage I pT1aN0M0                                                                                                                                                                   | 6        |

|      |        |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
|------|--------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|      |        |                  | HER2+ breast cancer: a national cancer database analysis. Cancer. 2022;128(13):2433-40.                                                                                                                                                                                                                           |   |
| 2022 | Sem FI | Article          | Wolosker N, Silva MF, Portugal MF, <b>Stabellini N</b> , Zerati AE, Szlejf C, et al. Epidemiological analysis of lower limb revascularization for peripheral arterial disease over 12 years on the public healthcare system in Brazil. J Vasc Bras. 2022;21:e20210215.                                            | 3 |
| 2023 | 5.2    | Article          | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Moore JX, Dent S, Sutton AL, Shanahan J, et al. Social determinants of health data improve the prediction of cardiac outcomes in females with breast cancer. Cancers (Basel). 2023;15(18):4630.                                                                                   | 6 |
| 2023 | 3.2    | Article          | Swaby J, Aggarwal A, Batra A, Jain A, Seth L, <b>Stabellini N</b> , et al. Association of androgen deprivation therapy with metabolic disease in prostate cancer patients: an updated meta-analysis. Clin Genitourin Cancer. 2023;21(3):e182-9.                                                                   | 3 |
| 2023 | 13.4   | Article          | <b>Stabellini N</b> , Cao L, Towe CW, Miller ME, Santos AH, Amin AL, et al. Validation of the PREDICT prognostication tool in US patients with breast cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(10):1011-9.e6.                                                                                                      | 3 |
| 2023 | 4.2    | Article          | <b>Stabellini N</b> , Nazha A, Agrawal N, Huhn M, Shanahan J, <b>Hamerschlag N</b> , et al. Thirty-day unplanned hospital readmissions in patients with cancer and the impact of social determinants of health: a machine learning approach. JCO Clin Cancer Inform. 2023;7(7):e2200143.                          | 4 |
| 2023 | 4.7    | Article          | <b>Stabellini N</b> , Cao L, Towe CW, Luo X, Amin AL, Montero AJ. Adjuvant chemotherapy is associated with an overall survival benefit regardless of age in ER+/HER2- breast cancer pts with 1-3 positive nodes and oncotype DX recurrence score 20 to 25: an NCDB analysis. Front Oncol. 2023;13:1115208.        | 3 |
| 2022 | 1.4    | Article          | Silva MF, Louzada AC, Teivelis MP, <b>Stabellini N</b> , Leiderman DB, Campos JR, et al. Population-based analysis of the epidemiology of the surgical correction of hyperhidrosis in 1,216 patients over 11 years: a cross-sectional study. Sao Paulo Med J. 2022;140(6):775-80.                                 | 1 |
| 2022 | 13.4   | Meeting abstract | Cao L, <b>Stabellini N</b> , Towe CW, Miller ME, Shenk R, Amin AL, et al. BPI22-014: Independent Validation of the PREDICT prognostication tool in U.S. breast cancer patients using the national cancer database (NCDB). J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(3.5):BPI22-014.                                         | 4 |
| 2022 | 3.8    | Article          | Cao L, Shenk R, <b>Stabellini N</b> , Miller ME, Towe CW, Montero AJ. Adjuvant trastuzumab with or without chemotherapy in stage 1 pT1N0 HER2+ breast cancer: a national cancer database analysis. Breast Cancer Res Treat. 2022;191(1):169-76.                                                                   | 4 |
| 2021 | 1.5    | Article          | Wolosker N, Silva MF, Leiderman DB, <b>Stabellini N</b> , Nogueira WA, Szlejf C, et al. Lower limb revascularization for peripheral arterial disease in 10,951 procedures over 11 years in a public health system: a descriptive analysis of the largest Brazilian city. Ann Vasc Surg. 2021;70:223-9.            | 3 |
| 2022 | 0.8    | Article          | Teivelis MP, Silva MF, <b>Stabellini N</b> , Leiderman DB, Szlejf C, Amaro Junior E, et al. Surgical repair of abdominal aortic aneurysms on the public health system in the largest city in Brazil: a descriptive analysis of in-hospital data on 2693 procedures over 10 years. J Vasc Bras. 2022;21: e20210087 | 3 |

|      |      |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |
|------|------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 2021 | 2.7  | Article          | Portugal MF, Teivelis MP, Silva MF, <b>Stabellini N</b> , Fioranelli A, Szejf C, et al. Endovascular correction of isolated descending thoracic aortic disease: a descriptive analysis of 1,344 procedures over 10 years in the public health system of São Paulo. Clinics (Sao Paulo). 2021;76:e2332.                                         | 3 |
| 2024 | 45.3 | Meeting Abstract | <b>Stabellini N</b> , Tan MC, Cullen J, Weintraub NL, Shanahan J, Agarwal N, et al. A novel cardiovascular disease risk score for prediction of atherosclerotic disease events in men with prostate cancer. J Clin Oncol. 2024;42(Suppl 4):314–4.                                                                                              | 0 |
| 2022 | 1.4  | Article          | Silva MF, Louzada AC, Teivelis MP, Leiderman DB, Portugal MF, <b>Stabellini N</b> , et al. Varicose vein stripping in 66,577 patients in 11 years in public hospitals in São Paulo. Rev Assoc Med Bras (1992). 2022;68(12):1657-62.                                                                                                            | 1 |
| 2022 | 3.6  | Comment          | Guha A, <b>Stabellini N</b> , Montero AJ. Commentary: longitudinal changes in circulating metabolites and lipoproteins after breast cancer treatment. Front Cardiovasc Med. 2022;9:962698.                                                                                                                                                     | 2 |
| 2022 | 1.4  | Article          | Anacleto AM, Morales MM, Teivelis MP, Silva MF, Portugal MF, <b>Stabellini N</b> , et al. Epidemiological analysis of 556 procedures of open thoracoabdominal aortic aneurysm repair in the public health system in the largest Brazilian city. Einstein (Sao Paulo). 2022;20:eAO6724.                                                         | 1 |
| 2024 | 3.4  | Article          | Nain P, <b>Stabellini N</b> , Makram OM, Rast J, Yerraguntla S, Gopu G, et al. Adverse social determinants of health elevate uncontrolled hypertension risk: a cardio-oncology prospective cohort study. JNCI Cancer Spectr. 2024;8(5):pkae065                                                                                                 | 0 |
| 2024 | 6.1  | Article          | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Bittencourt MS, Moore JX, Sutton A, Nain P, et al. Allostatic load/chronic stress and cardiovascular outcomes in patients diagnosed with breast, lung, or colorectal cancer. J Am Heart Assoc. 2024;13(14):e033295.                                                                                            | 1 |
| 2024 | 45.3 | Meeting Abstract | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Bittencourt MS, Moore J, Weintraub NL, Datta B, et al. Individual-level social determinants of health and allostatic load/chronic toxic stress in men with prostate cancer. J Clin Oncol. 2024;42(Suppl 4):263–3.                                                                                              | 0 |
| 2024 | 10.4 | Clinical Trial   | Wilkerson AD, Parthasarathy PB, <b>Stabellini N</b> , Mitchell C, Pavicic PG Jr, Fu P, et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab and chemotherapy reveals distinct transcriptomic profiles by radiologic response in metastatic triple-negative breast cancer. Clin Cancer Res. 2024;30(1):82–93.                                        | 1 |
| 2022 | 37.8 | Meeting abstract | <b>Stabellini N</b> , Dmukauskas M, Cullen J, Barda AJ, Cao LF, Moore J, et al. Racial disparities in zip-code level social determinants of health and cardiovascular outcomes in females with breast cancer. Circulation. 2022;146(Suppl 1):A11546.                                                                                           | 0 |
| 2022 | 45.4 | Meeting abstract | Cao LF, Towe CW, Luo X, <b>Stabellini N</b> , Amin AL, Montero AJ. Adjuvant chemotherapy is associated with an overall survival benefit regardless of age in patients with ER+/HER2-breast cancer with 1-3 positive nodes and oncotype DX recurrence score 20 to 25: a national cancer database analysis. J Clin Oncol. 2022;40(16 Suppl):540. | 0 |

|      |      |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |
|------|------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 2023 | 37.8 | Meeting abstract | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Bittencourt MS, Moore J, Shanahan J, Nain P, et al. Allostatic load/chronic toxic stress and cardiovascular outcomes in breast, lung and colon cancer patients. <i>Circulation</i> . 2023;148(Suppl 1):A14540.                                                                             | 0 |
| 2022 | 37.8 | Meeting Abstract | <b>Stabellini N</b> , Dmukauskas M, Cullen J, Barda AJ, Cao L, Moore J, et al. Abstract 11546: Racial disparities in zip-code level social determinants of health and cardiovascular outcomes in females with breast cancer. <i>Circulation</i> . 2022;146(Suppl 1).                                                       | 0 |
| 2024 | 1.3  | Article          | <b>Stabellini N</b> , Nettles D, Nain P, Moore JX, Weintraub NL, Patel SA, et al. The mediation role of allostatic load/chronic stress on the relationship between cancer survivorship and cardiovascular disease mortality. <i>Am Heart J Plus: Cardiol Res Practice</i> . 2024;45:100429–9.                              | 0 |
| 2024 | 4.7  | Review           | Tan MC, <b>Stabellini N</b> , Tan JY, Thong JY, Hedrick C, Moore JX, et al. Reducing racial and ethnic disparities in cardiovascular outcomes among cancer survivors. <i>Curr Oncol Rep</i> . 2024. PMID: 39002054.                                                                                                        | 0 |
| 2024 | 12   | Editorial        | Sutton AL, <b>Stabellini N</b> , Guha A. Neighborhood archetypes and cardiovascular health. <i>JACC CardioOncology</i> . 2024;6(3):419–20.                                                                                                                                                                                 | 0 |
| 2024 | 0.8  | Review           | Nain P, Seth L, Patel V, Jiang S, Gopu G, Singh R, et al. Understanding cardiovascular risk in prostate cancer: role of disparities, diabetes, and aging. <i>Curr Treat Options Cardiovasc Med</i> . 2024;26:93-109.                                                                                                       | 0 |
| 2024 | 45.4 | Meeting Abstract | <b>Stabellini N</b> , Jiang S, Patel V, Datta B, Nain P, Seth L, et al. Patient-provider rurality and outcomes in older men with prostate cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2024;42(Suppl 4):265–5.                                                                                                                            | 0 |
| 2024 | 3.0  | Article          | Sudovec JV, Krakauer F, Ferreira AA, <b>Stabellini N</b> , Rick F, Avelino VI. Heterogeneities of the impact of public health policies on HIV/AIDS indicators in Brazil according to sociodemographic factors: A real-life study. <i>HIV Med</i> . 2024;25(2):188-200.                                                     | 0 |
| 2023 | 37.8 | Meeting abstract | <b>Stabellini N</b> , Blumenthal RS, Bittencourt MS, Whelton SP, Leong D, Moore J, et al. ASCVD risk score vs machine learning-based algorithm in the prediction of ASCVD events in women with breast cancer. <i>Circulation</i> . 2023;148(Suppl 1):A14810.                                                               | 0 |
| 2023 | 37.8 | Meeting abstract | Nain P, <b>Stabellini N</b> , Yerraguntla S, Gopu G, Bhav A, Seth L, et al. Adverse social determinants of health are associated with increased risk of uncontrolled hypertension among cancer patients in rural Georgia: a prospective cohort study. <i>Circulation</i> . 2023;148(Suppl 1):A12012.                       | 0 |
| 2023 | 4.0  | Article          | <b>Stabellini N</b> , Cao L, Towe CW, Amin AL, Montero AJ. Estimating the overall survival benefit of adjuvant chemo-endocrine therapy in women over age 50 with pT1-2N0 early stage breast cancer and 21-gene recurrence score $\geq 26$ : a national cancer database analysis. <i>Cancer Med</i> . 2023;12(19):19607-16. | 0 |
| 2023 | 45.4 | Meeting abstract | Mitchell C, <b>Stabellini N</b> , Chen ZY, Fu PF, Montero AJ. The impact of patient age on palliative care utilization and end-of-life outcomes among patients with metastatic breast cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2023;41(Suppl 16): 12034.                                                                              | 0 |
| 2023 | 2.2  | Article          | Cao L, Shenk R, <b>Stabellini N</b> , Amin AL, Montero AJ, Towe CW. Adjuvant therapy in breast cancer patients with microscopic residual disease. <i>J Surg Res</i> . 2023;285:114-20.                                                                                                                                     | 0 |

|      |        |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|------|--------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 2022 | 37.8   | Meeting abstract | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Moore J, Cao LF, Weintraub NL, Harris RA, et al. Allostatic load and cardiovascular outcomes in males with prostate cancer. Circulation. 2022;146(Suppl 1):A10355.                                                                                                      | 0 |
| 2022 | 37.8   | Meeting abstract | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Moore J, Cao LF, Agarwal N, Datta B, et al. Racial differences in chronic stress or allostatic load variation due to androgen deprivation therapy in prostate cancer. Circulation. 2022;146(Suppl 1):A10351.                                                            | 0 |
| 2022 | 37.8   | Meeting abstract | Swaby JD, Aggarwal A, Batra A, Jain A, Seth L, <b>Stabellini N</b> , et al. Association of androgen deprivation therapy with metabolic disease in prostate cancer patients: an updated meta-analysis. Circulation. 2022;146(Suppl 1):A12761.                                                            | 0 |
| 2022 | 6.2    | Letter           | Cao L, <b>Stabellini N</b> , Amin AL, Montero AJ. Reply to "Select cases might get a benefit from chemotherapy for stage I pT1aN0M0 HER2+ breast cancer". Cancer. 2022;128(16):3130.                                                                                                                    | 0 |
| 2022 | 45.4   | Meeting Abstract | Cao LF, Towe CW, <b>Stabellini N</b> , Amin AL, Montero AJ. Estimating survival benefit of adjuvant chemotherapy in postmenopausal women with pT1-2N0 early-stage breast cancer and oncotype DX recurrence score > 26: a national cancer database (NCDB) analysis. J Clin Oncol. 2022;40(Suppl 16):543. | 0 |
| 2022 | Sem FI | Article          | Leiderman DB, Fiorelli M, Teivelis MP, <b>Stabellini N</b> , Amaro E, Wolosker N. Temporal trends in vena cava filter implantation in public health system inpatients: an 11-year analysis of the largest city in Brazil. J Vasc Bras. 2022;21:e20210186.                                               | 0 |

### 7.3.2.1 Mediana do fator de impacto dos trabalhos publicados

| Fator de impacto das publicações | Mediana |
|----------------------------------|---------|
| 45.4                             | 4.7     |
| 45.4                             |         |
| 45.4                             |         |
| 45.4                             |         |
| 45.3                             |         |
| 45.3                             |         |
| 37.8                             |         |
| 37.8                             |         |
| 37.8                             |         |
| 37.8                             |         |
| 37.8                             |         |
| 37.8                             |         |
| 37.8                             |         |
| 37.8                             |         |
| 13.4                             |         |
| 13.4                             |         |
| 13.4                             |         |
| 12                               |         |
| 11.1                             |         |
| 10.4                             |         |
| 6.2                              |         |
| 6.2                              |         |
| 6.1                              |         |
| 5.2                              |         |
| 4.7                              |         |
| 4.7                              |         |
| 4.6                              |         |
| 4.6                              |         |
| 4.6                              |         |
| 4.4                              |         |
| 4.2                              |         |
| 4                                |         |
| 4                                |         |
| 3.8                              |         |
| 3.6                              |         |
| 3.4                              |         |
| 3.2                              |         |
| 3                                |         |
| 2.7                              |         |
| 2.6                              |         |
| 2.2                              |         |
| 1.5                              |         |
| 1.5                              |         |
| 1.4                              |         |
| 1.4                              |         |
| 1.4                              |         |
| 1.3                              |         |
| 0.8                              |         |
| 0.8                              |         |

### 7.3.2.2 Citações recebidas

| Publicações x Citações |             |            |
|------------------------|-------------|------------|
| Ano                    | Publicações | Citações   |
| 2020                   | 1           | 7          |
| 2021                   | 3           | 21         |
| 2022                   | 22          | 84         |
| 2023                   | 15          | 68         |
| 2024                   | 11          | 2          |
| <b>Total</b>           | <b>52</b>   | <b>182</b> |

### 7.3.2.3 H-index e m-quociente

| Cálculo do h-index             |       |
|--------------------------------|-------|
| Tópicos                        | Dados |
| Quantidade de publicações      | 52    |
| Soma do número de citações     | 182   |
| Artigos que receberam citações | 28    |
| Média de citações por item     | 3,5   |
| <i>h-index</i>                 | 8     |

| Cálculo do m-quociente       |   |            |
|------------------------------|---|------------|
| <i>h-index</i>               | 8 | <b>1,6</b> |
| Número de anos de publicação | 5 |            |

| Publicações – <i>h-index</i> |        |           |                                                                                                                                                                                                                            |          |
|------------------------------|--------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Ano                          | FI     | Categoria | Referência                                                                                                                                                                                                                 | Citações |
| 2022                         | Sem FI | Article   | <b>Stabellini N</b> , Bruno DS, Dmukauskas M, Barda AJ, Cao L, Shanahan J, et al. Sex differences in lung cancer treatment and outcomes at a large hybrid academic-community practice. JTO Clin Res Rep. 2022;3(4):100307. | 24       |
| 2021                         | 4.6    | Article   | <b>Stabellini N</b> , Krebs H, Patil N, Waite K, Barnholtz-Sloan JS. Sex differences in time to treat and outcomes for gliomas. Front Oncol. 2021;11:630597.                                                               | 19       |
| 2022                         | 4.6    | Article   | <b>Stabellini N</b> , Chandar AK, Chak A, Barda AJ, Dmukauskas M, Waite K, et al. Sex differences in esophageal cancer overall and by histological subtype. Sci Rep. 2022;12(1):5248.                                      | 15       |
| 2023                         | 4.6    | Article   | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Cao L, Shanahan J, <b>Hamerschlak N</b> , Waite K, et al. Racial disparities in breast cancer treatment patterns and treatment related adverse events. Sci Rep. 2023;13(1):1233.           | 15       |
| 2023                         | 4.0    | Article   | <b>Stabellini N</b> , Tomlinson B, Cullen J, Shanahan J, Waite K, Montero AJ, et al. Sex differences in adults with acute myeloid leukemia and the impact                                                                  | 12       |

|      |        |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|------|--------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|      |        |         | of sex on overall survival. Cancer Med. 2023;12(6):6711-21.                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
| 2023 | 13.4   | Article | <b>Stabellini N</b> , Dmukauskas M, Bittencourt MS, Cullen J, Barda AJ, Moore JX, et al. Social determinants of health and racial disparities in cardiac events in breast cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(7):705-14.e17.                                                                                        | 12 |
| 2023 | 4.4    | Article | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Bittencourt MS, Moore JX, Cao L, Weintraub NL, et al. Allostatic load and cardiovascular outcomes in males with prostate cancer. JNCI Cancer Spectr. 2023;7(2):pkad005.                                                                                                                 | 10 |
| 2022 | 11.1   | Letter  | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Moore JX, Cao L, Agarwal N, <b>Hamerschlak N</b> , et al. Racial differences in chronic stress/allostatic load variation due to androgen deprivation therapy in prostate cancer. JACC CardioOncol. 2022;4(4):555-7.                                                                     | 10 |
| 2020 | 1.5    | Article | <b>Stabellini N</b> , Wolosker N, Leiderman DB, Silva MF, Nogueira WA, Amaro E Jr, et al. Epidemiological analysis of carotid artery stenosis intervention during 10 years in the public health system in the largest city in Brazil: stenting has been more common than endarterectomy. Ann Vasc Surg. 2020;66:378-84. | 7  |
| 2022 | 2.6    | Review  | Louzada AC, Silva MF, Portugal MF, <b>Stabellini N</b> , Zerati AE, Amaro E, et al. Epidemiology of abdominal aortic aneurysm repair in Brazil from 2008 to 2019 and comprehensive review of nationwide statistics across the world. World J Surg. 2022;46(6):1485-92.                                                  | 6  |
| 2022 | 6.2    | Article | Cao L, Towe CW, Shenk R, <b>Stabellini N</b> , Amin AL, Montero AJ. A comparison of local therapy alone with local plus systemic therapy for stage I pT1aN0M0 HER2+ breast cancer: a national cancer database analysis. Cancer. 2022;128(13):2433-40.                                                                   | 6  |
| 2022 | Sem FI | Article | Wolosker N, Silva MF, Portugal MF, <b>Stabellini N</b> , Zerati AE, Szlejf C, et al. Epidemiological analysis of lower limb revascularization for peripheral arterial disease over 12 years on the public healthcare system in Brazil. J Vasc Bras. 2022;21:e20210215.                                                  | 3  |
| 2023 | 5.2    | Article | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Moore JX, Dent S, Sutton AL, Shanahan J, et al. Social determinants of health data improve the prediction of cardiac outcomes in females with breast cancer. Cancers (Basel). 2023;15(18):4630.                                                                                         | 6  |
| 2023 | 3.2    | Article | Swaby J, Aggarwal A, Batra A, Jain A, Seth L, <b>Stabellini N</b> , et al. Association of androgen deprivation therapy with metabolic disease in prostate cancer patients: an updated meta-analysis. Clin Genitourin Cancer. 2023;21(3):e182-9.                                                                         | 3  |
| 2023 | 13.4   | Article | <b>Stabellini N</b> , Cao L, Towe CW, Miller ME, Sousa-Santos AH, Amin AL, et al. Validation of the PREDICT prognostication tool in US patients with breast cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(10):1011-9.e6.                                                                                                      | 3  |
| 2023 | 4.2    | Article | <b>Stabellini N</b> , Nazha A, Agrawal N, Huhn M, Shanahan J, <b>Hamerschlak N</b> , et al. Thirty-day unplanned hospital readmissions in patients with cancer and the impact of social determinants of health: a machine learning approach. JCO Clin Cancer Inform. 2023;7:e2200143.                                   | 4  |

|      |      |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
|------|------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 2023 | 4.7  | Article          | <b>Stabellini N</b> , Cao L, Towe CW, Luo X, Amin AL, Montero AJ. Adjuvant chemotherapy is associated with an overall survival benefit regardless of age in ER+/HER2- breast cancer pts with 1-3 positive nodes and oncotype DX recurrence score 20 to 25: an NCDB analysis. <i>Front Oncol.</i> 2023;13:1115208. | 3 |
| 2022 | 1.4  | Article          | Silva MF, Louzada AC, Teivelis MP, <b>Stabellini N</b> , Leiderman DB, Campos JR, et al. Population-based analysis of the epidemiology of the surgical correction of hyperhidrosis in 1,216 patients over 11 years: a cross-sectional study. <i>Sao Paulo Med J.</i> 2022;140(6):775-80.                          | 1 |
| 2022 | 13.4 | Meeting abstract | Cao L, <b>Stabellini N</b> , Towe CW, Miller ME, Shenk R, Amin AL, et al. BPI22-014: Independent Validation of the PREDICT prognostication tool in U.S. breast cancer patients using the national cancer database (NCDB). <i>J National Comprehensive Cancer Net.</i> 2022;20(3.5):BPI22-014.                     | 4 |
| 2022 | 3.8  | Article          | Cao L, Shenk R, <b>Stabellini N</b> , Miller ME, Towe CW, Montero AJ. Adjuvant trastuzumab with or without chemotherapy in stage 1 pT1N0 HER2+ breast cancer: a national cancer database analysis. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2022;191(1):169-76.                                                            | 4 |
| 2021 | 1.5  | Article          | Wolosker N, Silva MF, Leiderman DB, <b>Stabellini N</b> , Nogueira WA, Szlejf C, et al. Lower limb revascularization for peripheral arterial disease in 10,951 procedures over 11 years in a public health system: a descriptive analysis of the largest Brazilian city. <i>Ann Vasc Surg.</i> 2021;70:223-9.     | 3 |
| 2022 | 0.8  | Article          | Teivelis MP, Silva MF, <b>Stabellini N</b> , Leiderman DB, Szlejf C, Amaro Junior E, et al. Surgical repair of abdominal aortic aneurysms on the public health system in the largest city in Brazil: a descriptive analysis of in-hospital data on 2693 procedures over 10 years. <i>J Vasc Bras.</i> 2022;21.    | 3 |
| 2021 | 2.7  | Article          | Portugal MF, Teivelis MP, Silva MF, <b>Stabellini N</b> , Fioranelli A, Szlejf C, et al. Endovascular correction of isolated descending thoracic aortic disease: a descriptive analysis of 1,344 procedures over 10 years in the public health system of São Paulo. <i>Clinics (Sao Paulo).</i> 2021;76:e2332.    | 3 |
| 2024 | 45.3 | Meeting Abstract | <b>Stabellini N</b> , Tan MC, Cullen J, Weintraub NL, Shanahan J, Agarwal N, et al. A novel cardiovascular disease risk score for prediction of atherosclerotic disease events in men with prostate cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2024;42(Suppl 4):314-4.                                                          | 0 |
| 2022 | 1.4  | Article          | Silva MF, Louzada AC, Teivelis MP, Leiderman DB, Portugal MF, <b>Stabellini N</b> , et al. Varicose Vein Stripping in 66,577 patients in 11 years in public hospitals in São Paulo. <i>Rev Assoc Med Bras (1992).</i> 2022;68(12):1657-62.                                                                        | 1 |
| 2022 | 3.6  | Comment          | Guha A, <b>Stabellini N</b> , Montero AJ. Commentary: longitudinal changes in circulating metabolites and lipoproteins after breast cancer treatment. <i>Front Cardiovasc Med.</i> 2022;9:962698.                                                                                                                 | 2 |

|      |      |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |
|------|------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 2022 | 1.4  | Article          | Anacleto AM, Morales MM, Teivelis MP, Silva MF, Portugal MF, <b>Stabellini N</b> , et al. Epidemiological analysis of 556 procedures of open thoracoabdominal aortic aneurysm repair in the public health system in the largest Brazilian city. Einstein (Sao Paulo). 2022;20:eAO6724.                                                         | 1 |
| 2024 | 3.4  | Article          | Nain P, <b>Stabellini N</b> , Makram OM, Rast J, Yerraguntla S, Gopu G, et al. Adverse social determinants of health elevate uncontrolled hypertension risk: a cardio-oncology prospective cohort study. JNCI Cancer Spectr. 2024;8(5):pkae065                                                                                                 | 1 |
| 2024 | 6.1  | Article          | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Bittencourt MS, Moore JX, Sutton A, Nain P, et al. Allostatic load/chronic stress and cardiovascular outcomes in patients diagnosed with breast, lung, or colorectal cancer. J Am Heart Assoc. 2024;13(14):e033295.                                                                                            | 1 |
| 2024 | 45.3 | Meeting Abstract | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Bittencourt MS, Moore J, Weintraub NL, Datta B, et al. Individual-level social determinants of health and allostatic load/chronic toxic stress in men with prostate cancer. J Clin Oncol. 2024;42(Suppl 4):263–3.                                                                                              | 0 |
| 2024 | 10.4 | Clinical Trial   | Wilkerson AD, Parthasarathy PB, <b>Stabellini N</b> , Mitchell C, Pavicic PG Jr., Fu P, et al. Phase II clinical trial of pembrolizumab and chemotherapy reveals distinct transcriptomic profiles by radiologic response in metastatic triple-negative breast cancer. Clin Cancer Res. 2024;30(1):82–93.                                       | 1 |
| 2022 | 37.8 | Meeting abstract | <b>Stabellini N</b> , Dmukauskas M, Cullen J, Barda AJ, Cao LF, Moore J, et al. Racial disparities in zip-code level social determinants of health and cardiovascular outcomes in females with breast cancer. Circulation. 2022;146(Suppl 1):A11546.                                                                                           | 0 |
| 2022 | 45.4 | Meeting abstract | Cao LF, Towe CW, Luo X, <b>Stabellini N</b> , Amin AL, Montero AJ. Adjuvant chemotherapy is associated with an overall survival benefit regardless of age in patients with ER+/HER2-breast cancer with 1-3 positive nodes and oncotype DX recurrence score 20 to 25: a national cancer database analysis. J Clin Oncol. 2022;40(Suppl 16):540. | 0 |
| 2023 | 37.8 | Meeting abstract | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Bittencourt MS, Moore J, Shanahan J, Nain P, et al. Allostatic load/chronic toxic stress and cardiovascular outcomes in breast, lung and colon cancer patients. Circulation. 2023;148(Suppl 1):A14540.                                                                                                         | 0 |
| 2022 | 37.8 | Meeting Abstract | <b>Stabellini N</b> , Dmukauskas M, Cullen J, Barda AJ, Cao L, Moore J, et al. Abstract 11546: Racial disparities in zip-code level social determinants of health and cardiovascular outcomes in females with breast cancer. Circulation. 2022;146(Suppl 1).                                                                                   | 0 |
| 2024 | 1.3  | Article          | <b>Stabellini N</b> , Nettles D, Nain P, Moore JX, Weintraub NL, Patel SA, et al. The mediation role of allostatic load/chronic stress on the relationship between cancer survivorship and cardiovascular disease mortality. Am Heart J Plus: Cardiol Res Practice. 2024;45:100429–9.                                                          | 0 |
| 2024 | 4.7  | Review           | Tan MC, <b>Stabellini N</b> , Tan JY, Thong JY, Hedrick C, Moore JX, et al. Reducing racial and ethnic disparities in cardiovascular outcomes among                                                                                                                                                                                            | 0 |

|      |      |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |
|------|------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|      |      |                  | cancer survivors. Curr Oncol Rep. 2024.PMID: 39002054.                                                                                                                                                                                                                                                             |   |
| 2024 | 12   | Editorial        | Sutton AL, <b>Stabellini N</b> , Guha A. Neighborhood archetypes and cardiovascular health. JACC CardioOncology. 2024;6(3):419–20.                                                                                                                                                                                 | 0 |
| 2024 | 0.8  | Review           | Nain P, Seth L, Patel V, Jiang S, Gopu G, Singh R, et al. Understanding cardiovascular risk in prostate cancer: role of disparities, diabetes, and aging. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2024;26:93-109.                                                                                                       | 0 |
| 2024 | 45.4 | Meeting Abstract | <b>Stabellini N</b> , Jiang S, Patel V, Datta B, Nain P, Seth L, et al. Patient-provider rurality and outcomes in older men with prostate cancer. J Clin Oncol. 2024;42(Suppl 4):265–5.                                                                                                                            | 0 |
| 2024 | 3.0  | Article          | Sudovec- Somogyi JV, Krakauer F, Ferreira AA, <b>Stabellini N</b> , Rick F, Avelino-Silva VI. Heterogeneities of the impact of public health policies on HIV/AIDS indicators in Brazil according to sociodemographic factors: a real-life study. HIV Med. 2024;25(2):188-200.                                      | 0 |
| 2023 | 37.8 | Meeting abstract | <b>Stabellini N</b> , Blumenthal RS, Bittencourt MS, Whelton SP, Leong D, Moore J, et al. ASCVD risk score vs machine learning-based algorithm in the prediction of ASCVD events in women with breast cancer. Circulation. 2023;148(Suppl 1):A14810.                                                               | 0 |
| 2023 | 37.8 | Meeting abstract | Nain P, <b>Stabellini N</b> , Yerraguntla S, Gopu G, Bhawe A, Seth L, et al. Adverse social determinants of health are associated with increased risk of uncontrolled hypertension among cancer patients in rural Georgia: a prospective cohort study. Circulation. 2023;148(Suppl 1):A12012.                      | 0 |
| 2023 | 4.0  | Article          | <b>Stabellini N</b> , Cao L, Towe CW, Amin AL, Montero AJ. Estimating the overall survival benefit of adjuvant chemo-endocrine therapy in women over age 50 with pT1-2N0 early stage breast cancer and 21-gene recurrence score $\geq 26$ : a national cancer database analysis. Cancer Med. 2023;12(19):19607-16. | 0 |
| 2023 | 45.4 | Meeting abstract | Mitchell C, <b>Stabellini N</b> , Chen ZY, Fu PF, Montero AJ. The impact of patient age on palliative care utilization and end-of-life outcomes among patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2023;41(16 Suppl): 12034.                                                                              | 0 |
| 2023 | 2.2  | Article          | Cao L, Shenk R, <b>Stabellini N</b> , Amin AL, Montero AJ, Towe CW. Adjuvant therapy in breast cancer patients with microscopic residual disease. J Surg Res. 2023;285:114-20.                                                                                                                                     | 0 |
| 2022 | 37.8 | Meeting abstract | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Moore J, Cao LF, Weintraub NL, Harris RA, et al. Allostatic load and cardiovascular outcomes in males with prostate cancer. Circulation. 2022;146(Suppl 1):A10355.                                                                                                                 | 0 |
| 2022 | 37.8 | Meeting abstract | <b>Stabellini N</b> , Cullen J, Moore J, Cao LF, Agarwal N, Datta B, et al. Racial differences in chronic stress or allostatic load variation due to androgen deprivation therapy in prostate cancer. Circulation. 2022;146(Suppl 1):A10351.                                                                       | 0 |
| 2022 | 37.8 | Meeting abstract | Swaby JD, Aggarwal A, Batra A, Jain A, Seth L, <b>Stabellini N</b> , et al. Association of androgen deprivation therapy with metabolic disease in prostate cancer patients: an updated meta-analysis. Circulation. 2022;146(Suppl 1):A12761.                                                                       | 0 |

|      |        |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|------|--------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 2022 | 6.2    | Letter           | Cao L, <b>Stabellini N</b> , Amin AL, Montero AJ. Reply to "Select cases might get a benefit from chemotherapy for stage I pT1aN0M0 HER2+ breast cancer". Cancer. 2022;128(16):3130.                                                                                                                    | 0 |
| 2022 | 45.4   | Meeting Abstract | Cao LF, Towe CW, <b>Stabellini N</b> , Amin AL, Montero AJ. Estimating survival benefit of adjuvant chemotherapy in postmenopausal women with pT1-2N0 early-stage breast cancer and Oncotype DX recurrence score > 26: a national cancer database (NCDB) analysis. J Clin Oncol. 2022;40(16 Suppl):543. | 0 |
| 2022 | Sem FI | Article          | Leiderman DB, Fiorelli M, Teivelis MP, <b>Stabellini N</b> , Amaro E, Wolosker N. Temporal trends in vena cava filter implantation in public health system inpatients: an 11-year analysis of the largest city in Brazil. J Vasc Bras. 2022;21:e20210186.                                               | 0 |

---

## 8 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. Geneva: WHO. 2024 [cited 2024 May 8]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. National Center for Health Statistics: mortality data on CDC WONDER. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. 2024. All ages deaths by multiple cause of death; 2024 [cited 2024 Apr 29]. Available from: <https://wonder.cdc.gov/mcd.html>
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024.
4. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):12–49.
5. Hungria VT, Chiatton C, Pavlovsky M, Abenzoza LM, Agreda GP, Armenta J, et al. Epidemiology of hematologic malignancies in real-world settings: findings from the Hemato-Oncology Latin America observational registry study. *J Glob Oncol*. 2019;(5):1–19.
6. National Cancer Institute. Cancer stat facts: leukemia. Bethesda: National Cancer Institute; 2024 [cited 2024 May 8]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>
7. Ben-Batalla I, Vargas-Delgado ME, Meier L, Loges S. Sexual dimorphism in solid and hematological malignancies. *Semin Immunopathol*. 2019;41(2):251–63.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7–30.
9. Sasaki K, Ravandi F, Kadia TM, DiNardo CD, Short NJ, Borthakur G, et al. De novo acute myeloid leukemia: a population-based study of outcome in the United States based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 1980 to 2017. *Cancer*. 2021;127(12):2049–61.
10. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136–52.
11. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209–21.
12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405. Erratum in: *Blood*. 2016;128(3):462–3.
13. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98(3):502–26.
14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200–28.
15. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424–47.
16. Larson RA, Uy G. Acute myeloid leukemia: induction therapy in medically fit adults. California: UpToDate; 2023 Dec 13 [cited 2024 May 8]. UpToDate. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/acute-myeloid-leukemia-induction-therapy-in-medically-fit-adults?search=acute%20myeloid%20leukemia&source=search\\_result&selectedTitle=5%7E150](https://www.uptodate.com/contents/acute-myeloid-leukemia-induction-therapy-in-medically-fit-adults?search=acute%20myeloid%20leukemia&source=search_result&selectedTitle=5%7E150)

&usage\_type=default&display\_rank=5

17. Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, Ciccolallo L, de Vries E, Izarzugaza I, et al. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EURO CARE-4 data. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2009;45(6):1017–27.
18. Cartwright RA, Gurney KA, Moorman AV. Sex ratios and the risks of haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2002;118(4):1071–7.
19. Hossain MJ, Xie L. Sex disparity in childhood and young adult acute myeloid leukemia (AML) survival: evidence from US population data. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(6):892–900.
20. Canner J, Alonzo TA, Franklin J, Freyer DR, Gamis A, Gerbing RB, et al. Differences in outcomes of newly diagnosed acute myeloid leukemia for adolescent/young adult and younger patients. *Cancer*. 2013;119(23):4162–9.
21. Rubin JB, Lagas JS, Broestl L, Sponagel J, Rockwell N, Rhee G, et al. Sex differences in cancer mechanisms. *Biol Sex Differ*. 2020;11:17.
22. Dong M, Cioffi G, Wang J, Waite KA, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Sex differences in cancer incidence and survival: a pan-cancer analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(7):1389–97.
23. Rubin JB. The spectrum of sex differences in cancer. *Trends Cancer*. 2022;8(4):303–15.
24. Stabellini N, Bruno DS, Dmukauskas M, Barda AJ, Cao L, Shanahan J, et al. Sex differences in lung cancer treatment and outcomes at a large hybrid academic-community practice. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3(4):100307.
25. Stabellini N, Chandar AK, Chak A, Barda AJ, Dmukauskas M, Waite K, et al. Sex differences in esophageal cancer overall and by histological subtype. *Sci Rep*. 2022;12(1):5248.
26. Stabellini N, Krebs H, Patil N, Waite K, Barnholtz-Sloan JS. Sex differences in time to treat and outcomes for gliomas. *Front Oncol*. 2021;11:630597.
27. Meeske KA, Ji L, Freyer DR, Gaynon P, Ruccione K, Butturini A, et al. Comparative toxicity by sex among children treated for acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(12):2140–9.
28. Stabellini N, Dmukauskas M, Bittencourt MS, Cullen J, Barda AJ, Moore JX, et al. Social determinants of health and racial disparities in cardiac events in breast cancer. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2023;21(7):705–714.e17.
29. Caisis. New York: BioDigital; ©2013 [cited 2024 May 8]. Available from: <http://www.caisis.org/index.html>
30. Fearn P, Sculli F. The CAISIS research data system. In: Ochs MF, Casagrande JT, Davuluri RV, editors. *Biomedical informatics for cancer research*. Boston, MA: Springer; 2010 [cited 2024 Aug 5]. p. 215–25. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5714-6\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5714-6_11)
31. Fearn P, Regan K, Sculli F, Fajardo J, Smith B, Alli P. Lessons learned from Caisis: an open source, web-based system for integrating clinical practice and research. In: 20th IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS'07); 20–22 June 2007; Maribor, Slovenia. *Annals. Piscataway (USA): IEEE Xplore*; 2007.
32. Stabellini N, Cullen J, Moore JX, Cao L, Agarwal N, Hamerschlak N, et al. Racial differences in chronic stress/allostatic load variation due to androgen deprivation therapy in prostate cancer. *JACC CardioOncology*. 2022;4(4):555–7.
33. Stabellini N, Cullen J, Bittencourt MS, Moore JX, Cao L, Weintraub NL, et al. Allostatic load and cardiovascular outcomes in males with prostate cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2023;7(2):pkad005.
34. Stabellini N, Cullen J, Moore JX, Dent S, Sutton AL, Shanahan J, et al. Social determinants

of health data improve the prediction of cardiac outcomes in females with breast cancer. *Cancers*. 2023;15(18):4630.

35. Stabellini N, Nazha A, Agrawal N, Huhn M, Shanahan J, Hamerschlag N, et al. Thirty-day unplanned hospital readmissions in patients with cancer and the impact of social determinants of health: a machine learning approach. *JCO Clin Cancer Inform*. 2023;(7):e2200143.

36. Stabellini N, Cullen J, Bittencourt MS, Moore J, Weintraub NL, Datta B, et al. Individual-level social determinants of health and allostatic load/chronic toxic stress in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(4 Suppl):263–263.

37. Hanauer DA, Barnholtz-Sloan JS, Beno MF, Del Fiol G, Durbin EB, Gologorskaya O, et al. Electronic medical record search engine (EMERSE): an information retrieval tool for supporting cancer research. *JCO Clin Cancer Inform*. 2020;(4):454–63.

38. Electronic Medical Record Search Engine (EMERSE). Michigan: University of Michigan; ©2005-2024 [cited 2024 Apr 29]. Available from: <https://project-emerse.org/>

39. Iyer SG, Elias L, Stanchina M, Watts J. The treatment of acute promyelocytic leukemia in 2023: paradigm, advances, and future directions. *Front Oncol*. 2023;12:1062524.

40. Posit. Boston: Posit Software; ©2024 [cited 2024 Apr 29]. Available from: <https://www.posit.co/>

41. Chen EC, Garcia JS. Does patient fitness play a role in determining first-line treatment of acute myeloid leukemia? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):41–50.

42. Cortes JE, Mehta P. Determination of fitness and therapeutic options in older patients with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2021;96(4):493–507.

43. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345–77.

44. RDocumentation. Step: choose a model by AIC in a stepwise algorithm. New York (USA): Datacamp; 2024. [cited 2024 Sep 18]. Available from: <https://www.rdocumentation.org/packages/stats/versions/3.6.2/topics/step>

45. Sun GW, Shook TL, Kay GL. Inappropriate use of bivariable analysis to screen risk factors for use in multivariable analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(8):907–16.

46. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health*. 1989;79(3):340–9.

47. Ferenci T. Variable selection should be blinded to the outcome. *Int J Epidemiol*. 2017;46(3):1077–9.

48. Park HS, Lloyd S, Decker RH, Wilson LD, Yu JB. Overview of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database: evolution, data variables, and quality assurance. *Curr Probl Cancer*. 2012;36(4):183–90.

49. Che WQ, Li YJ, Tsang CK, Wang YJ, Chen Z, Wang XY, et al. How to use the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data: research design and methodology. *Mil Med Res*. 2023;10(1):50.

50. Kim HI, Lim H, Moon A. Sex differences in cancer: epidemiology, genetics and therapy. *Biomol Ther*. 2018;26(4):335–42.

51. Dorak MT, Karpuzoglu E. Gender differences in cancer susceptibility: an inadequately addressed issue. *Front Genet*. 2012;3:268.

52. Williams LA, Spector LG. Survival differences between males and females diagnosed with childhood cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;3(2):pkz032.

53. De-Morgan A, Meggendorfer M, Haferlach C, Shlush L. Male predominance in AML is associated with specific preleukemic mutations. *Leukemia*. 2021;35(3):867–70.
54. Karantanos T, Gondek LP, Varadhan R, Moliterno AR, DeZern AE, Jones RJ, et al. Gender-related differences in the outcomes and genomic landscape of patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes. *Br J Haematol*. 2021;193(6):1142–50.
55. Fircanis S, Merriam P, Khan N, Castillo JJ. The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *Am J Hematol*. 2014;89(8):E125-132.
56. Kirtane K, Lee SJ. Racial and ethnic disparities in hematologic malignancies. *Blood*. 2017;130(15):1699–705.
57. Williams DR, Rucker TD. Understanding and addressing racial disparities in health care. *Health Care Financ Rev*. 2000;21(4):75–90.
58. Noonan AS, Velasco-Mondragon HE, Wagner FA. Improving the health of African Americans in the USA: an overdue opportunity for social justice. *Public Health Rev*. 2016;37:12.
59. Samulowitz A, Gremyr I, Eriksson E, Hensing G. “Brave men” and “Emotional women”: a theory-guided literature review on gender bias in health care and gendered norms towards patients with chronic pain. *Pain Res Manag*. 2018;2018:6358624.
60. Christov-Moore L, Simpson EA, Coudé G, Grigaityte K, Iacoboni M, Ferrari PF. Empathy: gender effects in brain and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;46 Pt 4(Pt 4):604–27.
61. Venditti A, Cairoli R, Caira M, Finsinger P, Finocchiaro F, Neri B, et al. Assessing eligibility for treatment in acute myeloid leukemia in 2023. *Expert Rev Hematol*. 2023;16(3):181–90.
62. Abdallah M, Xie Z, Ready A, Manogna D, Mendler JH, Loh KP. Management of Acute myeloid leukemia (AML) in older patients. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(10):103.
63. Kantarjian HM, Short NJ, Fathi AT, Marcucci G, Ravandi F, Tallman M, et al. Acute myeloid leukemia: historical perspective and progress in research and therapy over 5 decades. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(9):580–97.
64. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al., editors. *SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2016*. Bethesda: National Cancer Institute; 2019 [cited 2024 Sep 19]. Available from: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2016/index.html#contents](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/index.html#contents)
65. Klepin HD, Estey E, Kadia T. More versus less therapy for older adults with acute myeloid leukemia: new perspectives on an old debate. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:421–32. PMID: 31099627.
66. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481–5.
67. Abel GA, Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. *Blood*. 2018;131(5):515–24.
68. Paez A. The “architect analogy” of evidence-based practice: reconsidering the role of clinical expertise and clinician experience in evidence-based health care. *J Evid-Based Med*. 2018;11(4):219–26.
69. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2019;17(6):721–49.
70. Pergolotti M, Battisti NM, Padgett L, Sleight AG, Abdallah M, Newman R, et al. Embracing the complexity: older adults with cancer-related cognitive decline-A Young International Society of Geriatric Oncology position paper. *J Geriatr Oncol*. 2020;11(2):237–43.

71. Urbino I, Secreto C, Olivi M, Apolito V, D'Ardia S, Frairia C, et al. Evolving therapeutic approaches for older patients with acute myeloid leukemia in 2021. *Cancers*. 2021;13(20):5075.
72. Rollison DE, Sabel MS. 3 - Basic epidemiologic methods for cancer investigations. In: Sabel MS, Sondak VK, Sussman JJ, editors. *Essentials of surgical oncology*. Philadelphia; 2007 [cited 2024 Dec 4]. p. 21–38. (Surgical Foundations). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780815143857500096>
73. Ek S. Gender differences in health information behaviour: a finnish population-based survey. *Health Promot Int*. 2015;30(3):736–45.
74. Tucker-Seeley R, Abu-Khalaf M, Bona K, Shastri S, Johnson W, Phillips J, et al. Social determinants of health and cancer care: an ASCO policy statement. *JCO Oncol Pract*. 2024;20(5):621–30.
75. Zettler ME, Feinberg BA, Jeune-Smith Y, Gajra A. Impact of social determinants of health on cancer care: a survey of community oncologists. *BMJ Open*. 2021;11(10):e049259.
76. Rivera-Izquierdo M, Maes-Carballo M, Jiménez-Moleón JJ, Martínez-Ruiz V, Blaakaer J, Olmedo-Requena R, et al. Gender bias in shared decision-making among cancer care guidelines: a systematic review. *Health Expect*. 2023;26(3):1019–38.
77. Keenan BP, Barr E, Gleeson E, Greenberg CC, Temkin SM. Structural sexism and cancer care: the effects on the patient and oncologist. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023;(43):e391516.
78. Hamberg K. Gender bias in medicine. *Womens Health*. 2008;4(3):237–43.
79. Street RL. Gender differences in health care provider–patient communication: are they due to style, stereotypes, or accommodation? *Patient Educ Couns*. 2002;48(3):201–6.
80. Zhang M, He X, Wu J, Xie F. Differences between physician and patient preferences for cancer treatments: a systematic review. *BMC Cancer*. 2023;23:1126.
81. Stacey D, Paquet L, Samant R. Exploring cancer treatment decision-making by patients: a descriptive study. *Curr Oncol*. 2010;17(4):85–93.
82. Unger JM, Vaidya R, Albain KS, LeBlanc M, Minasian LM, Gotay CC, et al. Sex differences in risk of severe adverse events in patients receiving immunotherapy, targeted therapy, or chemotherapy in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2022 40(13): 1474-1486. PMID: 35119908; PMCID: PMC9061143.
83. Rakshith HT, Lohita S, Rebello AP, Goudanavar PS, Raghavendra Naveen N. Sex differences in drug effects and/or toxicity in oncology. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2023;4:100152.
84. Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(8):807–21.
85. Carter JL, Hege K, Yang J, Kalpage HA, Su Y, Edwards H, et al. Targeting multiple signaling pathways: the new approach to acute myeloid leukemia therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):1–29.
86. Freireich EJ, Gehan EA, Sulman D, Boggs DR, Frei E. The effect of chemotherapy on acute leukemia in the human. *J Chronic Dis*. 1961;14:593–608.
87. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1766–71.
88. Eckardt JN, Röllig C, Metzeler K, Kramer M, Stasik S, Georgi JA, et al. Prediction of complete remission and survival in acute myeloid leukemia using supervised machine learning.

Haematologica. 2022;108(3):690–704.

89. Ozga M, Nicolet D, Mrózek K, Yilmaz AS, Kohlschmidt J, Larkin KT, et al. Sex-associated differences in frequencies and prognostic impact of recurrent genetic alterations in adult acute myeloid leukemia (Alliance, AMLCG). *Leukemia*. 2024;38(1):45–57.

90. Wiernik PH, Sun Z, Cripe LD, Rowe JM, Fernandez HF, Luger SM, et al. Prognostic effect of gender on outcome of treatment for adults with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2021;194(2):309–18.

91. Jahic A, Iljazovic E, Hasic S, Arnautovic AC, Sabitovic D, Mesanovic S, et al. Prognostic parameters of acute myeloid leukaemia at presentation. *Med Arch*. 2017;71(1):20–4.

92. Esnaola NF, Ford ME. Racial differences and disparities in cancer care and outcomes: where's the rub? *Surg Oncol Clin N Am*. 2012;21(3):417–37, viii. PMID: 22583991; PMCID: PMC4180671.

93. Stabellini N, Cao L, Towe CW, Miller ME, Sousa-Santos AH, Amin AL, et al. Validation of the PREDICT prognostication tool in US patients with breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(10):1011-1019.e6.

94. Khan SS, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al. Development and validation of the american heart association's PREVENT equations. *Circulation*. 2024;149(6):430–49.

95. Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician. *Adv Ther*. 2018;35(11):1763–74.

96. Ho Y, Hu F, Lee P. The advantages and challenges of using real-world data for patient care. *Clin Transl Sci*. 2020;13(1):4–7.

## Abstract

**Introduction:** Hematologic tumors represent about 6.5% of cancer cases worldwide. Among these, leukemias are among the top ten cancers with the highest incidence and mortality. Acute myeloid leukemia is one of the main subtypes of leukemia. There are sex differences in cancer, with generally higher incidence and mortality in males. However, in acute myeloid leukemia, the data on sex differences is contradictory. **Purpose:** To analyze sex differences in adults with acute myeloid leukemia in demographics, socioeconomic factors, prognosis, treatment, treatment adverse effects, complete remission and survival. To create a methodology of analysis that can be applied to other hematologic tumors. **Methods:** This retrospective cohort study used data from a large hybrid academic-community practice in Northeast Ohio (United States). Patients aged 18 years or older diagnosed with acute myeloid leukemia between 2010 and 2021 were included. Patients diagnosed with acute promyelocytic leukemia were excluded from the analysis. The outcomes were: treatment and time to treatment after diagnosis, occurrence and time to a treatment adverse event, hospitalization and time to hospitalization after acute myeloid leukemia diagnosis, complete remission and time to complete remission, overall survival, and survival time. Covariates included demographics, treatment patterns, treatment adverse events, and survival. Univariable and multivariable Cox regressions and logistic regressions measured the associated risks related to the outcomes. Subgroup analysis was performed according to age and prognosis. Sensitivity analysis was conducted on patients diagnosed after 2015 and on patients with a history of hospitalizations, testing the interaction with age in the regressions, applying an alternative method to select covariates for the multivariable models, and comparing the demographics to those from a nationally representative database. **Results:** A total of 1,020 patients were analyzed, with a male to female ratio of 1.34. In the subgroup of patients with hospitalization history (n=125), females had lower chances of receiving chemotherapy (aHR=0.61, CI 0.40-0.93), a higher associated risk of a chemotherapy adverse event (aHR=2.60, CI 1.10-5.77), and a 59% lower associated risk of death (aHR=0.41, CI 0.26-0.66). In females, bone marrow transplantation (aHR=0.51, CI 0.27-0.97), history of hospitalization (aHR=0.65, CI 0.45-0.93), and higher appointment completion rates (aHR=0.98, CI 0.98-0.98) were associated with better survival. In the general population and similarly in males, older age at diagnosis

(aHR=1.03, CI 1.02-1.04) and TP53 mutation (aHR=2.24, CI 1.69-2.97) were associated with worse survival. **Conclusions:** There are sex differences in acute myeloid leukemia incidence, treatment, and survival, and these differences can vary with age. Healthcare professionals should approach treatment and care in a personalized and individualized manner, and public policies must be developed to reduce the burden of sex differences observed in acute myeloid leukemia.

**Keywords:** Leukemia, myeloid, acute; Phenotype; Sex; Survival; Prognosis

## Apêndices

### Apêndice 1. Códigos CID, capítulos 9 e 10, utilizados para a definição de eventos adversos ao tratamento

| Eventos adversos à quimioterapia |                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Complicação                      | Códigos CID-9 e CID-10                                                                                                                                                                                                               |
| Reação adversa                   | T45.1, T88.7XXA; E933.1; 995.20; E947.9                                                                                                                                                                                              |
| Cardiomiopatia                   | I42.X; 425.4                                                                                                                                                                                                                         |
| Enterite/diarreia                | R19.7; K52.1; K52.3; K52.8; K52.9; 558.9; 787.91                                                                                                                                                                                     |
| Fadiga                           | R53; 780.79                                                                                                                                                                                                                          |
| Náusea/vômitos                   | R11; 787.01; 536.2; 787.02; 787.03                                                                                                                                                                                                   |
| Esteatohepatite                  | K75.81; K71.6; 571.8; 573.3                                                                                                                                                                                                          |
| Neuropatia                       | G62.X; G63.1; 357.7; 356.9; 355.9                                                                                                                                                                                                    |
| Trombocitopenia                  | D61.810; D69.59; 284.11; 287.49                                                                                                                                                                                                      |
| Doença pulmonar                  | J18.9, J84.89; 486; 516.8; 515                                                                                                                                                                                                       |
| Dor                              | G89.3; M25.50; 338.3; 338.29; 719.40                                                                                                                                                                                                 |
| Anemia                           | D64.81; D61.1; D63.0; 285.3; 284.89; 285.22                                                                                                                                                                                          |
| Agranulocitose                   | D70. 1; D70.2; D70.8; D70.9; 288.50; 288.03; 288.00; 288.09                                                                                                                                                                          |
| Ferida bucal                     | K12.30; K12. 31; K12.32; 528.00; 528.01; 528.02                                                                                                                                                                                      |
| Desidratação/hipovolemia         | E86.X; 276.52; 276.51; 276.50                                                                                                                                                                                                        |
| Falência renal                   | N14.1; N14.2; N14.4; 584.5                                                                                                                                                                                                           |
| Rash cutâneo                     | L27.0, L27.1. L53.0, L27.8, L27.9, L56.0, L56.1; 693.0                                                                                                                                                                               |
| Reação de infusão                | T80.X; V58.89; 999.9; 999.89; 999.88; 999.81; 999.80; 999.42; 999.33; 999.32; 999.31; 999.2; 909.3                                                                                                                                   |
| Eventos adversos à imunoterapia  |                                                                                                                                                                                                                                      |
| Complicação                      | Códigos CID-9 e CID-10                                                                                                                                                                                                               |
| Hipotireoidismo                  | 244.3, 244.8, 244.9, E03.2, E03.8, E03.9                                                                                                                                                                                             |
| Hipertireoidismo                 | 242.x, E05.x                                                                                                                                                                                                                         |
| Hipofisite                       | 253.0, 253.1, 253.2, 253.4, 253.5, 253.6, 253.7, 253.8, 253.9, 255.0, 255.10, 255.11, 255.2, 255.3, 255.5, 255.41, 255.42, 255.5, 255.6, 255.8, 255.9, E22.x, E23.x, E27.x, E26.02, E26.09, E26.0, E26.1 E26.8, E26.89, E26.9, E24.x |
| Hiper/hipoparatiroidismo         | 252.x, E21.x, E20.x                                                                                                                                                                                                                  |
| Insuficiência renal aguda        | 584.x, 580.x, 581.x, 583.x N17.x, N00.x, N01.x, N04.x, N05.x N06.x, N14.1, N14.2                                                                                                                                                     |
| Neurite                          | 356.4, 356.8, 356.9, 357.4, 357.6, 357.7, 357.8, 357.9, 729.2, G60.3, G60.8, G60.9, G61.x, G62.0, G62.2, G62.9, G90.0, G90.0x, G90.2, G90.3, G90.4, M79.2                                                                            |
| Hepatite                         | 573.3, 790.5, K71, R74.8, K75.4, K75.9, R94.5                                                                                                                                                                                        |
| Colite                           | 558.2, 558.3, 558.4, 558.9, 555, 556.8, 556.9, K52.1, 52.29, 52.3, 52.9, 52.89, 53.82                                                                                                                                                |
| Pancreatite                      | 577.0, K85.x                                                                                                                                                                                                                         |
| Mucosite                         | 528.x, K12.30, K12.31                                                                                                                                                                                                                |
| Arritmia                         | 427.x I48.x, I47.x, I49.x, I46.x                                                                                                                                                                                                     |
| Infarto agudo do miocárdio       | 410.x, I21.x                                                                                                                                                                                                                         |
| Miocardite                       | 422.x, 429.x, I40.x, I51.4, I51.8, I51.                                                                                                                                                                                              |
| Pericardite                      | 420.x, 423.x, I30.x I31.4, I31.8-9                                                                                                                                                                                                   |
| Cardiomiopatia                   | 425.4, 425.9, I42.0, I42.7, I42.9                                                                                                                                                                                                    |
| Pneumonite                       | 508.8, 508.9, 486.x, 516.3x, 516.9, J84.11x, J70.9, J70.8, J70.2, J70.3, J70.4, J18.9, J84.89, J84.9                                                                                                                                 |

continua...

...continuação

|                                               |                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diabetes tipo I                               | 250.0, 250.01, 250.03, 250.1, 250.11, 250.13, 250.2, 250.21, 250.23, 250.3, 250.31, 250.33, 250.4, 250.41, 250.43, 250.6, 250.61, 250.63, 250.7, 250.71, 250.73, 250.81, 250.83, 250.9, 250.91, 250.93, E09.x, E10.x, E13 |
| Meningite                                     | 047.9, 322.9, G03.9, A87.9                                                                                                                                                                                                |
| Encefalite, mielite, encefalomielite          | 323.8, 323.81, 323.82, 323.7, 323.71, 323.72, 323.9, G92, G04.81, G04.89, G04.90, G04.91                                                                                                                                  |
| Vitiligo                                      | 709.00, 709.01, 709.09, L80, L81.8, L81.9,                                                                                                                                                                                |
| <b>Psychological affections</b>               |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Complicação</b>                            | <b>Códigos CID-9 e CID-10</b>                                                                                                                                                                                             |
| Depressão                                     | F33, F32.89, F32.9, 311, 296.82, 296.33, 296.35, 296.30                                                                                                                                                                   |
| Ansiedade                                     | F41.9, F41.8, F41.1, 300.00, 300.4, 300.02                                                                                                                                                                                |
| Transtorno bipolar                            | F31, 296.80, 296.50, 296.89, 296.7                                                                                                                                                                                        |
| <b>BMT</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Complicação</b>                            | <b>Códigos CID-9 e CID-10</b>                                                                                                                                                                                             |
| Complicações pós-TMO não especificadas        | T.86.0, T86.00, T86.09, T86.83, T86.838, T86.839, 996.85, 996.89                                                                                                                                                          |
| Rejeição ao transplante                       | T86.01, T86.830                                                                                                                                                                                                           |
| Falha no transplante                          | T86.02, T86.831                                                                                                                                                                                                           |
| Infecção                                      | T86.03, T86.832                                                                                                                                                                                                           |
| Microangiopatia trombocítica associada ao TMO | M31.11                                                                                                                                                                                                                    |
| Doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro    | D89.81X, 279.5X                                                                                                                                                                                                           |
| Citomegalovírus (CMV)                         | C25.X, 078.5                                                                                                                                                                                                              |
| Doença hepática veno-oclusiva                 | K76.5, 573.8                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Outras complicações</b>                    |                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Complicação</b>                            | <b>Códigos CID-9 e CID-10</b>                                                                                                                                                                                             |
| Declínio cognitivo/demência                   | 331.83, 294.20, 290.10, 290.11, 290.13, 290.21, 290.8, 799.52, 780.93, 294.9, 799.5, G31.84, R41.X, F03.90                                                                                                                |

**Apêndice 2.** Lista de variáveis disponíveis para o estudo juntamente com suas naturezas e categorias ou intervalos de variação

| Nome da variável                                 | Natureza   | Categorias ou faixa de variação                |
|--------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------|
| Sexo                                             | Categórica | Masculino; feminino                            |
| Idade ao diagnóstico                             | Continua   | 18-94                                          |
| Raça                                             | Categórica | Branca; negra; outra                           |
| Etnia                                            | Categórica | Hispânica; não-hispânica                       |
| Tabagismo                                        | Categórica | Atual; ex-tabagista; nunca fumou; desconhecido |
| Data de diagnóstico                              | Data       | Dia/mês/ano                                    |
| Escore de comorbidade de Charlson                | Categórica | 0; 1 a 2; 3 a 4; ≥5                            |
| Status vital atual                               | Categórica | Vivo; Foi a óbito                              |
| Data do último seguimento ou óbito               | Data       | Dia/mês/ano                                    |
| Remissão completa                                | Categórica | Sim; não                                       |
| Data de remissão completa                        | Data       | Dia/mês/ano                                    |
| Quimioterapia                                    | Categórica | Sim; não                                       |
| Data de primeira quimioterapia                   | Data       | Dia/mês/ano                                    |
| Imunoterapia                                     | Categórica | Sim; não                                       |
| Data de primeira Imunoterapia                    | Data       | Dia/mês/ano                                    |
| Transplante de medula óssea                      | Categórica | Sim; não                                       |
| Transplante de medula óssea autólogo             | Categórica | Sim; não                                       |
| Transplante de medula óssea alogênico            | Categórica | Sim; não                                       |
| Data de transplante de medula óssea              | Data       | Dia/mês/ano                                    |
| Algum tratamento                                 | Categórica | Sim; não                                       |
| Data de primeiro tratamento                      | Data       | Dia/mês/ano                                    |
| Cytarabine                                       | Categórica | Sim; não                                       |
| Daunorubicin                                     | Categórica | Sim; não                                       |
| Idarubicin                                       | Categórica | Sim; não                                       |
| Midostaurin                                      | Categórica | Sim; não                                       |
| Sorafenib                                        | Categórica | Sim; não                                       |
| Gemtuzumab ozogamicin                            | Categórica | Sim; não                                       |
| Etoposide                                        | Categórica | Sim; não                                       |
| Fludarabine                                      | Categórica | Sim; não                                       |
| Clofarabine                                      | Categórica | Sim; não                                       |
| Mitoxantrone                                     | Categórica | Sim; não                                       |
| Venetoclax                                       | Categórica | Sim; não                                       |
| Azacitidine                                      | Categórica | Sim; não                                       |
| Decitabine                                       | Categórica | Sim; não                                       |
| Ivosidenib                                       | Categórica | Sim; não                                       |
| Enasidenib                                       | Categórica | Sim; não                                       |
| Número de admissões/hospitalizações              | Continua   | 0-30                                           |
| Número de admissões/hospitalizações eletivas     | Continua   | 0-9                                            |
| Número de admissões/hospitalizações não eletivas | Continua   | 0-25                                           |
| Tempo de permanência médio em dias               | Continua   | 0-47                                           |
| Hospitalizações                                  | Categórica | Sim; não                                       |

continua...

...continuação

|                                                         |            |             |
|---------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Mutação NPM1                                            | Categórica | Sim; não    |
| Mutação FLT3                                            | Categórica | Sim; não    |
| Mutação MLL                                             | Categórica | Sim; não    |
| Mutação IDH                                             | Categórica | Sim; não    |
| Mutação RUNX1                                           | Categórica | Sim; não    |
| Mutação GATA2                                           | Categórica | Sim; não    |
| Mutação BCR-ABL1                                        | Categórica | Sim; não    |
| Mutação ASXL1                                           | Categórica | Sim; não    |
| Mutação TP53                                            | Categórica | Sim; não    |
| Afecções psicológicas                                   | Categórica | Sim; não    |
| Data de afecções psicológicas pós-tratamento            | Data       | Dia/mês/ano |
| Depressão                                               | Categórica | Sim; não    |
| Data de depressão pós-tratamento                        | Data       | Dia/mês/ano |
| Ansiedade                                               | Categórica | Sim; não    |
| Data de ansiedade pós-tratamento                        | Data       | Dia/mês/ano |
| Transtorno bipolar                                      | Categórica | Sim; não    |
| Data de transtorno bipolar pós-tratamento               | Data       | Dia/mês/ano |
| Declínio cognitivo/demência                             | Categórica | Sim; não    |
| Data de declínio cognitivo/demência pós-tratamento      | Data       | Dia/mês/ano |
| Eventos adversos à quimioterapia                        | Categórica | Sim; não    |
| Data de eventos adversos à quimioterapia pós-tratamento | Data       | Dia/mês/ano |
| Reação adversa                                          | Categórica | Sim; não    |
| Data de reação adversa pós-tratamento                   | Data       | Dia/mês/ano |
| Cardiomiopatia                                          | Categórica | Sim; não    |
| Data de cardiomiopatia pós-tratamento                   | Data       | Dia/mês/ano |
| Enterite/diarreia                                       | Categórica | Sim; não    |
| Data de enterite/diarreia pós-tratamento                | Data       | Dia/mês/ano |
| Fadiga                                                  | Categórica | Sim; não    |
| Data de fadiga pós-tratamento                           | Data       | Dia/mês/ano |
| Náusea/vômitos                                          | Categórica | Sim; não    |
| Data de náusea/vômitos pós-tratamento                   | Data       | Dia/mês/ano |
| Esteatohepatite                                         | Categórica | Sim; não    |
| Data de esteatohepatite pós-tratamento                  | Data       | Dia/mês/ano |
| Neuropatia                                              | Categórica | Sim; não    |
| Data de neuropatia pós-tratamento                       | Data       | Dia/mês/ano |
| Trombocitopenia                                         | Categórica | Sim; não    |
| Data de trombocitopenia pós-tratamento                  | Data       | Dia/mês/ano |
| Doença pulmonar                                         | Categórica | Sim; não    |
| Data de doença pulmonar pós-tratamento                  | Data       | Dia/mês/ano |
| Dor                                                     | Categórica | Sim; não    |
| Data de dor pós-tratamento                              | Data       | Dia/mês/ano |
| Anemia                                                  | Categórica | Sim; não    |
| Data de anemia pós-tratamento                           | Data       | Dia/mês/ano |
| Agranulocitose                                          | Categórica | Sim; não    |
| Data de agranulocitose pós-tratamento                   | Data       | Dia/mês/ano |
| Ferida bucal                                            | Categórica | Sim; não    |

continua...

...continuação

|                                                        |            |             |
|--------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Data de ferida bucal pós-tratamento                    | Data       | Dia/mês/ano |
| Desidratação/hipovolemia                               | Categórica | Sim; não    |
| Data de desidratação/hipovolemia pós-tratamento        | Data       | Dia/mês/ano |
| Falência renal                                         | Categórica | Sim; não    |
| Data de falência renal pós-tratamento                  | Data       | Dia/mês/ano |
| <i>Rash</i> cutâneo                                    | Categórica | Sim; não    |
| Data de <i>rash</i> cutâneo pós-tratamento             | Data       | Dia/mês/ano |
| Reação de infusão                                      | Categórica | Sim; não    |
| Data de reação de infusão pós-tratamento               | Data       | Dia/mês/ano |
| Eventos adversos à imunoterapia                        | Categórica | Sim; não    |
| Data de eventos adversos à imunoterapia pós-tratamento | Data       | Dia/mês/ano |
| Hipotireoidismo                                        | Categórica | Sim; não    |
| Data de hipotireoidismo pós-tratamento                 | Data       | Dia/mês/ano |
| Hipertireoidismo                                       | Categórica | Sim; não    |
| Data de hipertireoidismo pós-tratamento                | Data       | Dia/mês/ano |
| Hipofisite                                             | Categórica | Sim; não    |
| Data de hipofisite pós-tratamento                      | Data       | Dia/mês/ano |
| Hiper/hipoparatiroidismo                               | Categórica | Sim; não    |
| Data de hiper/hipoparatiroidismo pós-tratamento        | Data       | Dia/mês/ano |
| Insuficiência renal aguda                              | Categórica | Sim; não    |
| Data de insuficiência renal aguda pós-tratamento       | Data       | Dia/mês/ano |
| Neurite                                                | Categórica | Sim; não    |
| Data de neurite pós-tratamento                         | Data       | Dia/mês/ano |
| Hepatite                                               | Categórica | Sim; não    |
| Data de hepatite pós-tratamento                        | Data       | Dia/mês/ano |
| Colite                                                 | Categórica | Sim; não    |
| Data de colite pós-tratamento                          | Data       | Dia/mês/ano |
| Pancreatite                                            | Categórica | Sim; não    |
| Data de pancreatite pós-tratamento                     | Data       | Dia/mês/ano |
| Mucosite                                               | Categórica | Sim; não    |
| Data de mucosite pós-tratamento                        | Data       | Dia/mês/ano |
| Arritmia                                               | Categórica | Sim; não    |
| Data de arritmia pós-tratamento                        | Data       | Dia/mês/ano |
| Infarto agudo do miocárdio                             | Categórica | Sim; não    |
| Data de infarto agudo do miocárdio pós-tratamento      | Data       | Dia/mês/ano |
| Miocardite                                             | Categórica | Sim; não    |
| Data de miocardite pós-tratamento                      | Data       | Dia/mês/ano |
| Pericardite                                            | Categórica | Sim; não    |
| Data de pericardite pós-tratamento                     | Data       | Dia/mês/ano |
| Cardiomiopatia                                         | Categórica | Sim; não    |
| Data de cardiomiopatia pós-tratamento                  | Data       | Dia/mês/ano |
| Pneumonite                                             | Categórica | Sim; não    |
| Data de pneumonite pós-tratamento                      | Data       | Dia/mês/ano |
| Diabetes tipo I                                        | Categórica | Sim; não    |
| Data de diabetes tipo I pós-tratamento                 | Data       | Dia/mês/ano |
| Meningite                                              | Categórica | Sim; não    |

continua...

...continuação

|                                                                      |            |             |
|----------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Data de meningite pós-tratamento                                     | Data       | Dia/mês/ano |
| Encefalite, mielite, encefalomielite                                 | Categórica | Sim; não    |
| Data de encefalite, mielite, encefalomielite pós-tratamento          | Data       | Dia/mês/ano |
| Vitiligo                                                             | Categórica | Sim; não    |
| Data de vitiligo pós-tratamento                                      | Data       | Dia/mês/ano |
| Eventos adversos ao TMO                                              | Categórica | Sim; não    |
| Data de eventos adversos ao TMO pós-tratamento                       | Data       | Dia/mês/ano |
| Complicações pós-TMO não especificadas                               | Categórica | Sim; não    |
| Data de complicações pós-TMO não especificadas pós-tratamento        | Data       | Dia/mês/ano |
| Rejeição ao transplante                                              | Categórica | Sim; não    |
| Data de rejeição ao transplante pós-tratamento                       | Data       | Dia/mês/ano |
| Falha no transplante                                                 | Categórica | Sim; não    |
| Data de falha no transplante pós-tratamento                          | Data       | Dia/mês/ano |
| Infecção                                                             | Categórica | Sim; não    |
| Data de infecção pós-tratamento                                      | Data       | Dia/mês/ano |
| Microangiopatia trombocítica associada ao TMO                        | Categórica | Sim; não    |
| Data de microangiopatia trombocítica associada ao TMO pós-tratamento | Data       | Dia/mês/ano |
| Doença do enxerto versus hospedeiro                                  | Categórica | Sim; não    |
| Data de doença do enxerto <i>versus</i> hospedeiro pós-tratamento    | Data       | Dia/mês/ano |
| Citomegalovírus (CMV)                                                | Categórica | Sim; não    |
| Data de citomegalovírus (CMV) pós-tratamento                         | Data       | Dia/mês/ano |
| Doença hepática veno-oclusiva                                        | Categórica | Sim; não    |
| Data de doença hepática veno-oclusiva pós-tratamento                 | Data       | Dia/mês/ano |
| Mortalidade em 30 dias pós-TMO                                       | Categórica | Sim; não    |
| Mortalidade em 60 dias pós-TMO                                       | Categórica | Sim; não    |
| Número de consultas eletivas agendadas                               | Continua   | 1-677       |
| Número de presenças em consultas eletivas agendadas                  | Continua   | 0-540       |
| Porcentagem de presenças em consultas eletivas agendadas             | Continua   | 0-73        |

A lista representa o *dataset* final utilizado para o estudo, após tratamento dos dados, categorização das variáveis e seleção das variáveis de interesse.

### Apêndice 3. Termo oficial de dispensa da necessidade de avaliação do trabalho pelo comitê de ética em pesquisa



**ALBERT EINSTEIN**  
INSTITUTO ISRAELITA DE  
ENSINO E PESQUISA

São Paulo, 25 de Setembro de 2024

**Referência Projeto:** Análise de diferenças entre sexos nos fenótipos e prognósticos da Leucemia Mielóide Aguda (LMA)

Prezado Dr. Nelson Hamerschlag,

O projeto acima referenciado não foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, pois, de acordo com as resoluções e normativas vigentes no Brasil, a avaliação somente se faz necessária quando há a inclusão de participantes no território nacional. A análise em nosso país é obrigatória apenas nos casos em que as pesquisas envolvam participantes brasileiros ou estrangeiros em solo brasileiro. Portanto, pesquisas realizadas exclusivamente fora do Brasil não estão sob a jurisdição do Sistema CEP-CONEP.

**Segundo Resolução 466/12, item VII:** "O Sistema CEP/CONEP é integrado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP/CNS/MS do Conselho Nacional de Saúde e pelos Comitês de Ética em Pesquisa - CEP - compondo um sistema que utiliza mecanismos, ferramentas e instrumentos próprios de inter-relação, num trabalho cooperativo que visa, especialmente, à **proteção dos participantes de pesquisa do Brasil**, de forma coordenada e descentralizada por meio de um processo de acreditação".

**Segundo Norma operacional 001/2013, item 1:** "A presente Norma Operacional dispõe sobre a organização e funcionamento do Sistema CEP/CONEP, e sobre os procedimentos para submissão, avaliação e acompanhamento da pesquisa e de desenvolvimento envolvendo **seres humanos no Brasil**, nos termos do item 5, do Capítulo XIII, da Resolução CNS nº 466 de 12 de dezembro de 2012".

À disposição para maiores esclarecimentos.

Dr. Ari Stiel Radu Halpern

Coordenador Comitê de Ética em Pesquisa Hospital Israelita Albert Einstein

---

**Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein**  
Av. Albert Einstein, 627 – Morumbi – São Paulo – SP – 05651-901 – Brasil  
Tel: (55 – 11) 2151-3729 Fax: (55 – 11) 2151-0273  
[www.einstein.br](http://www.einstein.br) [cep@einstein.br](mailto:cep@einstein.br)

**Apêndice 4.** Modelos univariados e multivariados para a recepção de tratamento e eventos adversos ao tratamento

| Tratamento/Eventos adversos          | Univariado |      |      |         | Multivariado |      |       |         |
|--------------------------------------|------------|------|------|---------|--------------|------|-------|---------|
|                                      | HR         | L95  | H95  | Valor-p | HR           | L95  | H95   | Valor-p |
| TMO*                                 | 1,43       | 0,98 | 2,09 | 0,06    | 1,31         | 0,89 | 1,93  | 0,15    |
| Eventos adversos ao TMO*             | 0,98       | 0,64 | 1,52 | 0,95    | 1,15         | 0,71 | 1,88  | 0,55    |
| Quimioterapia**                      | 0,9        | 0,74 | 1,1  | 0,31    | 0,89         | 0,72 | 1,09  | 0,27    |
| Eventos adversos à quimioterapia**   | 1,43       | 1,03 | 1,97 | 0,02    | 1,33         | 0,96 | 1,85  | 0,08    |
| Imunoterapia***                      | 0,78       | 0,36 | 1,72 | 0,55    | 0,88         | 0,4  | 1,95  | 0,76    |
| Eventos adversos à imunoterapia***   | 1,11       | 0,33 | 3,67 | 0,85    | 0,61         | 0,14 | 2,5   | 0,49    |
| Afecções psicológicas****            | 1,27       | 0,9  | 1,79 | 0,16    | 1,22         | 0,87 | 1,73  | 0,24    |
| Declínio cognitivo/demência****      | 0,91       | 0,51 | 1,62 | 0,76    | 0,82         | 0,45 | 1,49  | 0,52    |
|                                      | OR         | L95  | H95  | Valor-p | OR           | L95  | H95   | Valor-p |
| Hospitalização*****                  | 1,14       | 0,84 | 1,55 | 0,38    | 1,23         | 0,87 | 1,73  | 0,23    |
| Prognóstico favorável (n=101)        |            |      |      |         |              |      |       |         |
| Tratamento/Eventos adversos          |            |      |      |         | Multivariado |      |       |         |
|                                      |            |      |      |         | HR           | L95  | H95   | Valor-p |
| TMO*                                 |            |      |      |         | 1,21         | 0,37 | 3,89  | 0,74    |
| Eventos adversos ao TMO*             |            |      |      |         | 1,58         | 0,35 | 7,05  | 0,54    |
| Quimioterapia**                      |            |      |      |         | 0,76         | 0,43 | 1,33  | 0,34    |
| Eventos adversos à quimioterapia**   |            |      |      |         | 2,74         | 0,93 | 8,09  | 0,06    |
| Imunoterapia***                      |            |      |      |         | 0,56         | 0,05 | 5,48  | 0,62    |
| Eventos adversos à imunoterapia***   |            |      |      |         | -            | -    | -     | -       |
| Afecções psicológicas****            |            |      |      |         | 0,91         | 0,41 | 2,03  | 0,83    |
| Declínio cognitivo/demência****      |            |      |      |         | 0,75         | 0,13 | 4,09  | 0,74    |
|                                      |            |      |      |         | OR           | L95  | H95   | Valor-p |
| Hospitalização*****                  |            |      |      |         | 0,37         | 0,12 | 1,06  | 0,07    |
| Histórico de hospitalizações (n=212) |            |      |      |         |              |      |       |         |
| Tratamento/Eventos adversos          |            |      |      |         | Multivariado |      |       |         |
|                                      |            |      |      |         | HR           | L95  | H95   | Valor-p |
| TMO*                                 |            |      |      |         | 0,85         | 0,43 | 1,66  | 0,64    |
| Eventos adversos ao TMO*             |            |      |      |         | 1,37         | 0,60 | 3,12  | 0,44    |
| Quimioterapia**                      |            |      |      |         | 0,61         | 0,4  | 0,93  | 0,02    |
| Eventos adversos à quimioterapia**   |            |      |      |         | 2,6          | 1,19 | 5,77  | 0,01    |
| Imunoterapia***                      |            |      |      |         | 0,43         | 0,13 | 1,39  | 0,16    |
| Eventos adversos à imunoterapia***   |            |      |      |         | 1,58         | 0,22 | 11,38 | 0,64    |
| Afecções psicológicas****            |            |      |      |         | 1,05         | 0,57 | 1,93  | 0,87    |
| Declínio cognitivo/demência****      |            |      |      |         | 0,61         | 0,22 | 1,69  | 0,34    |
|                                      |            |      |      |         | OR           | L95  | H95   | Valor-p |
| Hospitalização*****                  |            |      |      |         | -            | -    | -     | -       |
| Diagnóstico >2015 (n=664)            |            |      |      |         |              |      |       |         |
| Tratamento/Eventos adversos          |            |      |      |         | Multivariado |      |       |         |
|                                      |            |      |      |         | HR           | L95  | H95   | Valor-p |
| TMO*                                 |            |      |      |         | 1,17         | 0,71 | 1,95  | 0,51    |
| Eventos adversos ao TMO*             |            |      |      |         | 1,41         | 0,71 | 2,81  | 0,31    |
| Quimioterapia**                      |            |      |      |         | 0,87         | 0,68 | 1,12  | 0,3     |
| Eventos adversos à quimioterapia**   |            |      |      |         | 1,01         | 0,64 | 1,61  | 0,95    |
| Imunoterapia***                      |            |      |      |         | 0,48         | 0,17 | 1,34  | 0,16    |
| Eventos adversos à imunoterapia***   |            |      |      |         | 1,15         | 0,18 | 7,03  | 0,87    |
| Afecções psicológicas****            |            |      |      |         | 1,17         | 0,76 | 1,8   | 0,46    |
| Declínio cognitivo/demência****      |            |      |      |         | 1,11         | 0,59 | 2,07  | 0,73    |
|                                      |            |      |      |         | OR           | L95  | H95   | Valor-p |
| Hospitalização*****                  |            |      |      |         | 1,09         | 0,74 | 1,6   | 0,63    |

continua...

...continuação

| ≤65 Anos de idade (n=517)          |  |              |      |      |         |
|------------------------------------|--|--------------|------|------|---------|
| Tratamento/Eventos adversos        |  | Multivariado |      |      |         |
|                                    |  | HR           | L95  | H95  | Valor-p |
| TMO*                               |  | 1,12         | 0,73 | 1,73 | 0,58    |
| Eventos adversos ao TMO*           |  | 1,00         | 0,60 | 1,64 | 0,99    |
| Quimioterapia**                    |  | 0,83         | 0,63 | 1,08 | 0,18    |
| Eventos adversos à quimioterapia** |  | 1,58         | 1,04 | 2,42 | 0,03    |
| Imunoterapia***                    |  | 0,76         | 0,29 | 1,97 | 0,57    |
| Eventos adversos à imunoterapia*** |  | 0,40         | 0,06 | 2,45 | 0,32    |
| Afecções psicológicas****          |  | 1,25         | 0,83 | 1,88 | 0,26    |
| Declínio cognitivo/demência****    |  | 0,51         | 0,22 | 1,18 | 0,11    |
|                                    |  | OR           | L95  | H95  | Valor-p |
| Hospitalização*****                |  | 1,27         | 0,81 | 1,99 | 0,29    |
| ≥65 Anos de idade (n=537)          |  |              |      |      |         |
| Tratamento/Eventos adversos        |  | Multivariado |      |      |         |
|                                    |  | HR           | L95  | H95  | Valor-p |
| TMO*                               |  | 3,83         | 1,74 | 8,45 | 0,0008  |
| Eventos adversos ao TMO*           |  | 3,38         | 1,32 | 8,62 | 0,01    |
| Quimioterapia**                    |  | 0,98         | 0,73 | 1,32 | 0,92    |
| Eventos adversos à quimioterapia** |  | 1,35         | 0,82 | 2,23 | 0,23    |
| Imunoterapia***                    |  | 0,75         | 0,22 | 2,52 | 0,65    |
| Eventos adversos à imunoterapia*** |  | -            | -    | -    | -       |
| Afecções psicológicas****          |  | 1,11         | 0,58 | 2,12 | 0,74    |
| Declínio cognitivo/demência****    |  | 1,87         | 0,79 | 4,44 | 0,15    |
|                                    |  | OR           | L95  | H95  | Valor-p |
| Hospitalização*****                |  | 1,13         | 0,67 | 1,88 | 0,62    |
| ≥70 Anos de idade (n=374)          |  |              |      |      |         |
| Tratamento/Eventos adversos        |  | Multivariado |      |      |         |
|                                    |  | HR           | L95  | H95  | Valor-p |
| TMO*                               |  | 1,89         | 0,41 | 8,53 | 0,4     |
| Eventos adversos ao TMO*           |  | 2,11         | 0,35 | 1,27 | 0,41    |
| Quimioterapia**                    |  | 0,91         | 0,61 | 1,35 | 0,68    |
| Eventos adversos à quimioterapia** |  | 0,87         | 0,42 | 1,79 | 0,7     |
| Imunoterapia***                    |  | 2,54         | 0,02 | 2,17 | 0,21    |
| Eventos adversos à imunoterapia*** |  | -            | -    | -    | -       |
| Afecções psicológicas****          |  | 1,46         | 0,58 | 3,66 | 0,41    |
| Declínio cognitivo/demência****    |  | 3,06         | 0,94 | 9,97 | 0,06    |
|                                    |  | OR           | L95  | H95  | Valor-p |
| Hospitalização*****                |  | -            | -    | -    | -       |

L95: intervalo de confiança inferior de 95%; H95: intervalo de confiança superior de 95%; TMO: transplante de medula óssea; HR: *hazard ratio* OR: *odds ratio* \*Ajustado para idade no diagnóstico, raça, etnia, escore de comorbidade, mutação FLT3 e prognóstico. \*\*Ajustado para idade no diagnóstico, raça, escore de comorbidade e prognóstico. \*\*\*Ajustado para raça, FLT3, RUNX1. \*\*\*\*Ajustado para idade no diagnóstico, escore de comorbidade e BCR-ABL1. \*\*\*\*\*Ajustado para idade no diagnóstico, raça, *status* de tabagismo, escore de comorbidade, NPM1, FLT3, IDH, RUNX1, GATA2, BCR-ABL1, ASXL1, TP53 e prognóstico. O sexo masculino foi utilizado como referência.

**Apêndice 5.** Interação entre o ano de diagnóstico e os desfechos de recepção de tratamento ou evento adverso ao tratamento

| Modelo                             | Sexo x ano de diagnóstico |               |                |
|------------------------------------|---------------------------|---------------|----------------|
|                                    | HR                        | 95% IC        | Valor-p        |
| TMO*                               | 0,98                      | 0,86-1,11     | 0,79           |
| Eventos adversos ao TMO*           | 0,98                      | 0,83-1,15     | 0,82           |
| Quimioterapia**                    | 0,98                      | 0,92-1,04     | 0,59           |
| Eventos adversos à quimioterapia** | 0,95                      | 0,85-1,06     | 0,39           |
| Imunoterapia***                    | 0,96                      | 0,66-1,12     | 0,27           |
| Eventos adversos à imunoterapia*** | 2,21                      | 2,21-2,21     | <0,001         |
| Afecções psicológicas****          | 0,96                      | 0,85-1,07     | 0,49           |
| Declínio cognitivo/demência****    | 1,04                      | 0,84-1,30     | 0,67           |
|                                    | <b>OR</b>                 | <b>95% IC</b> | <b>Valor-p</b> |
| Hospitalização*****                | 0,90                      | 0,77-1,04     | 0,18           |

L95: intervalo de confiança inferior de 95%; H95: intervalo de confiança superior de 95%; TMO: transplante de medula óssea; HR: *hazard ratio* OR: *odds ratio* \*Ajustado para idade no diagnóstico, raça, etnia, escore de comorbidade, mutação FLT3 e prognóstico. \*\*Ajustado para idade no diagnóstico, raça, escore de comorbidade e prognóstico. \*\*\*Ajustado para raça, FLT3, RUNX1. \*\*\*\*Ajustado para idade no diagnóstico, escore de comorbidade e BCR-ABL1. \*\*\*\*\*Ajustado para idade no diagnóstico, raça, *status* de tabagismo, escore de comorbidade, NPM1, FLT3, IDH, RUNX1, GATA2, BCR-ABL1, ASXL1, TP53 e prognóstico. O sexo masculino foi utilizado como referência.

## Apêndice 6. Modelos univariados e multivariados para sobrevida

|                                           | Univariado |      |      |         | Multivariado |      |      |         |
|-------------------------------------------|------------|------|------|---------|--------------|------|------|---------|
|                                           | HR         | L95  | H95  | Valor-p | HR           | L95  | H95  | Valor-p |
| UH*                                       | 0,97       | 0,83 | 1,14 | 0,77    | 0,97         | 0,83 | 1,14 | 0,75    |
| SEER**                                    |            |      |      |         | 0,93         | 0,90 | 0,96 | <0,001  |
| UH (pareado com ajustes do modelo SEER)** |            |      |      |         | 1,13         | 0,88 | 1,44 | 0,31    |
| UH (prognóstico favorável)*               |            |      |      |         | 0,99         | 0,45 | 2,21 | 0,99    |
| UH (diagnóstico >2015)*                   |            |      |      |         | 0,92         | 0,75 | 1,12 | 0,43    |
| UH (histórico de hospitalizações)***      |            |      |      |         | 0,41         | 0,26 | 0,66 | <0,001  |

UH: população do *University Hospitals*; SEER: modelo ajustado na população da base de dados SEER; L95: intervalo de confiança inferior de 95%; H95: intervalo de confiança superior de 95%; HR: *hazard ratio*  
 \*Ajustado para idade no diagnóstico, raça, *status* de tabagismo, escore de Charlson, mutação TP53, prognóstico, TMO, complicações do TMO, quimioterapia, afecções psicológicas e % de comparecimento em consultas agendadas. \*\*Ajustado para idade no diagnóstico, raça, etnia, tempo até o tratamento e quimioterapia. \*\*\*Ajustado para idade no diagnóstico, raça, *status* de tabagismo, RUNX1, ASXL1, TP53, TMO, imunoterapia, número de internações, complicações do TMO, IRAES, afecções psicológicas e % de comparecimento em consultas agendadas.

**Apêndice 7.** Modelos univariados e multivariados para sobrevida em pacientes com histórico de hospitalização

| Univariado            |      |      |         | Multivariado |      |      |         |
|-----------------------|------|------|---------|--------------|------|------|---------|
| HR                    | L95  | H95  | Valor-p | HR           | L95  | H95  | Valor-p |
| 0,81                  | 0,55 | 1,21 | 0,31    | 0,41         | 0,26 | 0,66 | <0,001  |
| Prognóstico favorável |      |      |         |              |      |      |         |
|                       |      |      |         | Multivariado |      |      |         |
|                       |      |      |         | HR           | L95  | H95  | Valor-p |
|                       |      |      |         | 0,66         | 0,16 | 2,78 | 0,57    |
| DX>2015               |      |      |         |              |      |      |         |
|                       |      |      |         | Multivariado |      |      |         |
|                       |      |      |         | HR           | L95  | H95  | Valor-p |
|                       |      |      |         | 0,47         | 0,29 | 0,77 | 0,002   |

L95: intervalo de confiança inferior de 95%; H95: intervalo de confiança superior de 95%; HR: *hazard ratio*; Modelo multivariado ajustado para idade no diagnóstico, raça, status de tabagismo, RUNX1, ASXL1, TP53, TMO, imunoterapia, número de internações, complicações do TMO, IRAES, afecções psicológicas e % de comparecimento em consultas agendadas.