

Prognóstico Vital em Doentes com Cancro Avançado: Revisão Sistemática da Literatura



Vital Prognosis in Advanced Cancer Patients: A Systematic Literature Review

Teresa TAVARES¹, Edna GONÇALVES²
Acta Med Port 2013 Jul-Aug;26(4):433-444

RESUMO

Prognosticar é uma competência médica crucial para a adequação de planos terapêuticos e a gestão de expectativas e prioridades dos doentes e famílias. Em 2005, a *European Association of Palliative Care* (EAPC) publicou recomendações sobre a formulação do prognóstico vital em doentes com cancro avançado. É objetivo deste estudo analisar a literatura subsequente a esta revisão e atualizar as recomendações apresentadas. Usando a mesma estratégia do grupo da EAPC, efetuamos uma pesquisa sistemática da literatura nas bases de dados eletrónicas PubMed e Scopus incluindo estudos originais em adultos com cancro avançado, sem tratamento dirigido à neoplasia, com sobrevivência mediana inferior a 90 dias. Os artigos foram analisados e classificados quanto ao grau de evidência por dois revisores independentes. Os 41 artigos analisados permitiram manter recomendações com evidência grau A para a estimativa clínica da sobrevivência e para o *Palliative Prognostic score* e agora também para o *Palliative Prognostic Index*, estado funcional, dispneia, linfopenia e desidrogenase láctica. Recomendações quanto ao uso de preditores como proteína C reativa, leucocitose, azotemia, hipoalbuminemia e sexo masculino apresentaram uma força grau B. Formular o prognóstico vital e comunicá-lo adequadamente ao doente e família são competências cruciais dos médicos, particularmente daqueles que lidam com doentes em fim de vida. A impressão clínica combinada com a evidência científica permite estimar com maior acuidade o tempo de vida restante dos doentes com cancro avançado, permitindo estabelecer prioridades e gerir de forma mais adequada os recursos existentes.

Palavras-chave: Neoplasias; Prognóstico; Cuidados Terminais.

ABSTRACT

Prognostication is a critical medical task for the adequacy of treatment and management of priorities and expectations of patients and families. In 2005, the European Association of Palliative Care (EAPC) published recommendations on the formulation of vital prognosis in advanced cancer patients. The aim of this study is to analyze the literature subsequent to this review and to update the presented recommendations. Using the same strategy of the EAPC group, we performed a systematic literature search in the electronic databases PubMed and Scopus, which included original studies in adults with advanced cancer, without tumor-directed treatment, with a median survival of less than 90 days. The articles were analyzed and classified according to the level of evidence by two independent reviewers. The 41 articles analyzed allowed to keep grade A recommendations for clinical estimation of survival and *Palliative Prognostic score* and now also for *Palliative Prognostic Index*, performance status, dyspnea, lymphopenia and lactate dehydrogenase. Recommendations regarding the use of C-reactive protein, leukocytosis, azotemia, hypoalbuminemia and male gender as predictors reached grade B. To formulate the vital prognosis and to communicate it properly to the patient and family are core competencies of physicians, particularly of those who deal with end of life patients. The clinical impression combined with scientific evidence allows us to estimate more accurately the survival, allowing prioritizing and managing more appropriately the existing resources.

Keywords: Neoplasms; Prognosis; Risk Assessment; Terminal Care.

INTRODUÇÃO

Diagnosticar, tratar e prognosticar são competências médicas primordiais. Os avanços tecnológicos e farmacológicos do último século, o diagnóstico precoce e o tratamento de doenças até então fatais, relegaram para segundo plano a arte de prognosticar.¹ Porém, a necessidade de formular um prognóstico chega-nos pelo doente e família, pela equipa cuidadora e pelas entidades que gerem os serviços de saúde, uma vez que é um dos fatores a ter em conta na delineação do plano individual do doente, nas decisões terapêuticas por parte da equipa e do próprio doente, no planeamento de serviços de suporte, na gestão de expectativas, prioridades e recursos e na inclusão de doentes em ensaios clínicos, entre outros. Dado o aumento significativo da esperança de vida à nascença e da frequência de doenças crónicas, e até pelos recursos em saúde serem

limitados, surgem questões éticas e de ordem prática nas quais a determinação do prognóstico assume um papel de destaque. Apesar da sua reconhecida importância, muitos profissionais de saúde sentem-se pouco aptos científica e emocionalmente para formular e comunicar um prognóstico.¹

Em 2005, a *European Association of Palliative Care* (EAPC) publicou recomendações baseadas na evidência acerca do prognóstico em doentes com cancro avançado. Segundo esta revisão da literatura publicada até novembro de 2004, a estimativa clínica da sobrevivência (ECS) é uma forma válida de estimar o prognóstico vital e deve ser usada juntamente com outras ferramentas, como os índices de prognóstico. Os autores referem a necessidade de mais investigação para compreender de que forma a ECS pode

1. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

2. Serviço de Cuidados Paliativos, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal.

Recebido: 16 de Março de 2013 - Aceite: 09 de Julho de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2013

ser melhorada e auxiliada por dados objetivos, de estudos que comparem a eficácia dos diferentes índices prognósticos e de estudos de impacto que provem a importância de melhorar a capacidade de formular e comunicar o prognóstico.²

No presente trabalho pretende-se atualizar a revisão da EAPC através de uma revisão sistemática da literatura publicada a partir de novembro de 2004, sobre estimativa clínica da sobrevivência, índices de prognóstico e outros preditores, em doentes com cancro avançado.

METODOLOGIA

Foi efetuada uma pesquisa sistemática qualitativa da literatura publicada em língua portuguesa, espanhola e inglesa, nas bases de dados PubMed e Scopus, utilizando-se a seguinte *query*: (*neoplasm OR cancer OR tumour OR tumor OR oncolog**) AND (*terminal care OR terminally ill OR palliative care OR hospices*) AND (*incidence OR mortality OR follow-up studies OR prognosis* OR predict* OR course*) AND (*signs OR symptoms OR performance status OR biological factors OR prognostic score OR prognostic index*). Alguns artigos foram obtidos a partir das referências dos artigos incluídos.

Foram incluídos estudos publicados entre 1 de novembro de 2004 e 30 de novembro de 2012, realizados em doentes com cancro avançado, com idade superior a 18 anos, em que é reportada a relação entre a ECS, preditores ou índices de prognóstico e o tempo de vida restante dos participantes. Foram excluídos estudos baseados em dados não originais, séries cirúrgicas, estudos com doentes a realizar tratamento ativo contra a neoplasia, estudos que incluíam apenas doentes com doença específica de um único órgão ou sistema ou em que os doentes com cancro não eram discutidos separadamente.

Não existindo consenso na definição de doentes com *cancro avançado* optou-se por seguir o critério da revisão da EAPC que aceita quer populações de doentes referidos

a programas de cuidados paliativos, quer populações definidas com critérios mais subjetivos em que a mediana do tempo de sobrevivência fosse igual ou inferior a 90 dias.

Dois revisores independentes efetuaram a seleção dos artigos, através da leitura do título e do resumo. Os artigos selecionados foram lidos integralmente por ambos os revisores e incluídos, de forma independente. Nos casos em que os revisores não estavam de acordo, a inclusão ou exclusão dos artigos foi resolvida através da discussão e consenso entre ambos.

A classificação e avaliação da qualidade dos estudos basearam-se no método seguido na revisão da EAPC,² cujos itens constam nas Tabelas 1 e 2, respetivamente. O nível de evidência atribuído aos resultados de cada estudo baseou-se na qualidade metodológica e no tipo de estudo, tal como na revisão da EAPC (Tabela 3).²

RESULTADOS

Com a estratégia de pesquisa apresentada, identificamos 2747 potenciais artigos, dos quais 2638 foram excluídos com base no título ou por serem repetidos e 36 após a leitura do resumo. Foram analisados integralmente 82 artigos (incluindo nove obtidos a partir das referências de outros artigos), dos quais 41 foram excluídos, a maioria por incluírem doentes em tratamento ativo ou terem uma mediana de sobrevivência superior a 90 dias. Finalmente, foram incluídos 41 artigos nesta revisão (Fig. 1).

As características e a análise qualitativa dos estudos selecionados estão listadas na Tabela 4. O número total de participantes incluídos foi 14 733. A idade média variou entre 52 e 74 anos. A mediana da sobrevivência variou entre 11 e 90 dias.

Cinco estudos avaliaram a ECS como forma de formular o prognóstico. A maioria dos estudos avaliou a associação entre preditores de prognóstico e o tempo de vida restante através de análise univariada e multivariada. Estado funcional ou *performance status* (PS), dispneia, taquicardia,

Tabela 1 – Classificação do tipo de estudo.

Estudo de Impacto:	Tem por objetivo avaliar o benefício clínico da implementação de uma estratégia de prognóstico; deve ser randomizado
Meta-análise formal de estudos randomizados	
Estudo confirmativo:	Tem por objetivo principal avaliar a concordância entre a sobrevida verificada e a estimada através da aplicação prospetiva de índices e/ou testar se um modelo prognóstico mantém a sua força numa população diferente
Estudo exploratório:	Tem por objetivo principal avaliar como o valor preditivo de um novo indicador de prognóstico se relaciona com indicadores já conhecidos e/ou estimar a magnitude do seu efeito
Estudo de investigação:	Tem por objetivo investigar a associação entre novos potenciais preditores e o tempo de vida
Estudo não-analítico	Estudo de caso/estudo de séries

Tabela 2 – Lista dos critérios de qualidade para a avaliação dos estudos*.

1. Estudo prospetivo
2. <i>Cohort</i> de doentes bem definida e numa fase comum da sua doença
3. Seleção randomizada dos participantes
4. Percentagem de perdas de seguimento igual ou inferior a 20%
5. Quociente entre o número de eventos (mortes) e o número de potenciais preditores igual ou superior a 10
6. Variáveis de prognóstico bem definidas, adequadamente medidas e disponíveis para todos ou para a maioria dos participantes
7. Medida fidedigna do resultado (data do óbito)

* Foi atribuída elevada qualidade (baixo risco de viés) aos estudos que cumprem pelo menos cinco dos sete critérios.

Tabela 3 – Classificação do nível de evidência e do grau de força das recomendações.

Nível de evidência:
I. Estudos de impacto com baixo risco de viés [†] ou meta-análises homogéneas
II. Meta-análises heterogéneas ou estudos confirmatórios com baixo risco de viés [†]
III. Estudos exploratórios com baixo risco de viés [†]
IV. Qualquer tipo de estudo com elevado risco de viés ou estudo de investigação ou estudo não-analítico
V. Opinião de peritos
Grau de força das recomendações:
A. Estudos de nível I e II consistentes
B. Estudos de nível III consistentes ou pelo menos um estudo de nível II
C. Estudos de nível IV consistentes ou pelo menos um estudo de nível III
D. Estudos de nível V ou estudos inconsistentes ou inconclusivos de qualquer nível

[†] Baixo risco de viés significa que são cumpridos pelo menos cinco dos sete critérios listados na tabela 2.

leucitose, azotemia, hipoalbuminemia, aumento da proteína C-reativa (PCR) e da desidrogenase láctica (DHL) e sexo masculino mostraram uma relação independente com sobrevivência na análise multivariada de diversos estudos. Vários modelos de prognóstico foram desenvolvidos, validados e comparados entre si, sendo que os mais estudados continuam a ser o *Palliative Prognostic (PaP) score* e o *Palliative Prognostic Index (PPI)*.

Estimativa clínica da sobrevivência (ECS)

A ECS consiste numa formulação subjetiva, baseada na experiência clínica e no conhecimento dos fatores de prognóstico e da história natural da doença.³

De aplicabilidade imediata a qualquer situação, o que nem sempre é possível com outros indicadores de prognóstico, o facto de ser subjetiva e não reprodutível faz com que esteja sujeita a vários vieses cognitivos: o 'efeito estrutural' (seleção de um prognóstico diferente consoante a forma como a informação é obtida); o 'efeito de ancoragem' (atribuição de um peso excessivo a uma parte da informação); o 'viés' de confirmação (procura de informação que só venha reforçar a ideia inicial) e a 'memória seletiva' (memó-

ria apenas das situações extremas).^{1,4}

Tendencialmente otimista, a ECS sobrestima frequentemente o tempo de vida restante, podendo este otimismo estar relacionado com o medo que o médico tem de errar, de acabar com a esperança e vontade de viver do doente e com o medo da reação do doente e família.⁵

Apresenta maior acuidade em doentes mais velhos, o que pode associar-se ao facto de ser emocionalmente mais difícil dar um mau prognóstico a um doente jovem. Piora quando existe uma forte relação médico-doente e pode melhorar com a avaliação repetida do doente, uma vez que o prognóstico é uma dimensão dinâmica e a sua acuidade é tanto maior quanto mais próximo do evento for feita a estimativa ('efeito do horizonte').^{3,4,6} Estimativas probabilísticas ('probabilidade do doente estar vivo dentro de X dias'), que permitem ao médico expressar o seu grau de incerteza, tendem também a ser mais precisas que as ECS temporais (sobrevivência estimada em dias).^{1,3,4} Uma das opções para apoiar o médico na sua estimativa pode ser o recurso a uma segunda opinião. O treino na formulação de prognóstico também parece melhorar a acuidade da ECS.¹

Num estudo multicentro recente, a ECS mostrou uma

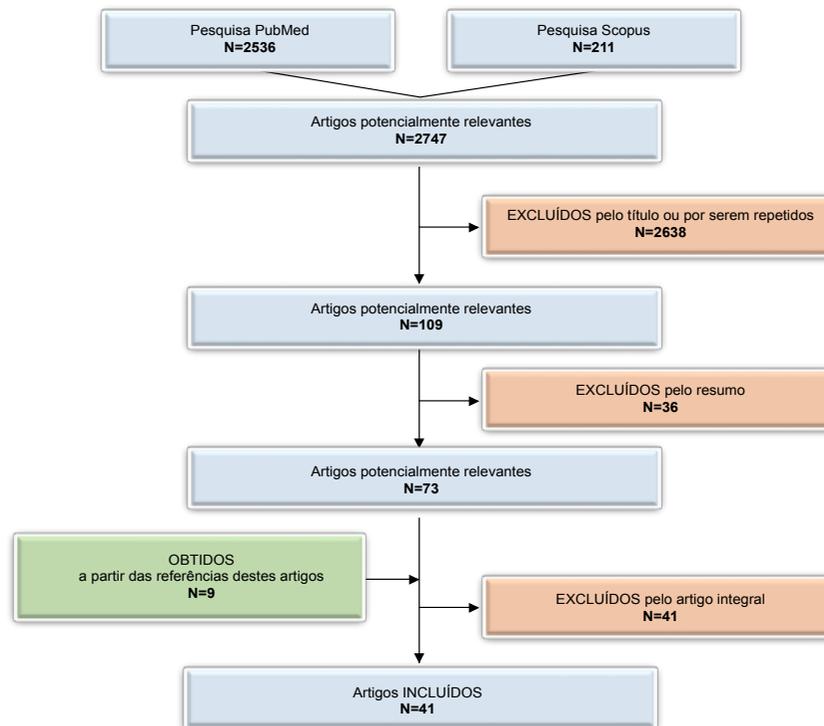


Figura 1 – Fluxograma da inclusão dos artigos

acuidade superior à do PPI (0,76 vs 0,72) e à da *Palliative Performance Scale* (PPS) (0,76 vs < 0,50), mas inferior à do PaPscore (0,76 vs 0,88), o que vem confirmar o benefício de associar outros indicadores à ECS.⁶

Preditores de Prognóstico

Os preditores de prognóstico incluem dados demográficos, o estado funcional, sinais, sintomas e marcadores biológicos que demonstraram significado estatístico na análise multivariada da sua correlação com a sobrevivência do doente.

Segundo a revisão da EAPC, os preditores clínicos com valor prognóstico estatisticamente significativo incluíam: estado funcional diminuído, sintomas da síndrome de anorexia-caquexia (anorexia, perda de peso, disfagia, xerostomia), dispneia e *delirium* ou alterações cognitivas. A elevada intensidade ou o elevado número de sintomas, não predizem necessariamente um menor tempo de vida, mas o seu agravamento está frequentemente associado a um pior prognóstico. Os marcadores biológicos que, segundo esta mesma revisão, se mostraram estatisticamente significativos em mais do que um estudo foram a leucocitose, a linfopenia e a elevação da proteína C reativa (PCR).²

Nos estudos incluídos nesta revisão, foram analisados mais de 50 preditores de prognóstico. Destes, aqueles que mostraram ser preditores independentes na análise multivariada em pelo menos quatro estudos foram o estado funcional diminuído,⁷⁻²⁷ a presença de dispneia,^{7,9,16,23,24,28} o aumento da PCR,^{9,18,19,28} a leucocitose,^{8,9,16,25,31} a linfopenia,^{9,11,14,31} o aumento da frequência cardíaca,^{7,9,12,15,20} a azotemia,^{8,9,15,17,20,25} a hipoalbuminemia,^{10,11,14,20,30} o aumento da desidrogenase láctica (DHL)^{11,14,16,18,21,25} e o sexo masculi-

no.^{7,8,15,20,22,26,32}

- O **estado funcional** foi o mais estudado, existindo várias escalas para a sua medição que facilitam a sua avaliação por profissionais com menos experiência neste âmbito. Valores baixos estão associados a pior prognóstico, mas valores elevados não significam invariavelmente um tempo de vida mais prolongado. Já a sua deterioração é uma indicação de que o prognóstico se agravou.^{1,10} Nesta revisão, 21 estudos, seis dos quais com nível de evidência II, demonstraram que o estado funcional tem uma relação independente e estatisticamente significativa com o tempo de vida de doentes com cancro avançado em hospitais com^{8-11,13,14,18,19,21,23,25-27} e sem^{15,16} unidades de cuidados paliativos (UCP), em *hospices*^{9,17,19,20,22} e no domicílio.^{7,9,11,12,21,24}

- A **dispneia** associa-se a uma menor sobrevivência em doentes com cancro avançado em UCP hospitalares,⁹ em *hospices*⁹ e no domicílio.^{7,9,16,23,24,28} A severidade da dispneia parece estar relacionada com a caquexia e diminuição da força muscular.^{16,28}

- A **leucocitose** e a **linfopenia** são parâmetros incluídos no PaPscore. Ambos mostraram uma associação independente com a sobrevivência em estudos realizados em UCP hospitalares,^{8,9,11,14,16,25,31} em *hospices*,^{9,31} e no domicílio.^{9,11}

- A PCR é uma das proteínas de fase aguda mais sensíveis, estando aumentada em processos inflamatórios, neoplásicos e em casos de malnutrição.^{18,28} O seu valor parece aumentar significativamente nas duas últimas semanas de vida.²⁸ Nesta revisão, quatro estudos demonstraram que o aumento da PCR se associa de forma independente a menor sobrevivência em doentes tratados por equipas de cuidados paliativos.^{9,18,19,28}

- A **frequência cardíaca** (FC) é um sinal vital, sendo a sua avaliação objetiva, fácil e rápida. Na análise multivariada de cinco estudos, a taquicardia (FC > 100 batimentos por minuto) associou-se a uma menor sobrevivência em doentes a receber cuidados paliativos no domicílio,^{7,9,12} no hospital^{9,15} e em *hospices*.^{9,20}

- A **azotemia** (elevação dos níveis plasmáticos de ureia) mostrou ter uma relação independente com a sobrevivência, em doentes em cuidados paliativos hospitalares,^{8,9} no domicílio,⁹ em hospitais gerais¹⁵ e em *hospices*.^{17,20}

- A correlação estatística independente entre a **hipoalbuminemia** e a sobrevivência foi comprovada em quatro estudos em contexto hospitalar, domiciliário^{10,11,14} e em *hospice*.²⁰

- A **DHL** é uma enzima citoplasmática ubíquitária, tida como um marcador inespecífico de falência multiorgânica e progressão do cancro.²⁵ Parece haver uma subida significativa dos seus níveis plasmáticos entre a penúltima e a última semana de vida.¹⁸ Seis estudos (dois com nível de evidência II) demonstraram que o aumento da DHL plasmática é um preditor independente, em doentes de equipas domiciliárias^{11,21} e hospitalares^{11,14,16,18,21,25} de cuidados paliativos.

- O **sexo masculino** mostrou ser um preditor de mau prognóstico independente em contexto de enfermaria,^{8,15,26} cuidados paliativos intensivos,³² em *hospices*^{20,22} e no domicílio.⁷

Modelos preditivos

Através da integração de preditores que demonstraram significância em análises multivariadas, desenvolveram-se vários modelos estatísticos que permitem estimar a sobrevivência. Estes modelos dividem os doentes em grupos com diferentes probabilidades de estarem vivos ao fim de um determinado tempo.

Desde a publicação da revisão da EAPC, foram desenvolvidos vários modelos com diferentes características.^{6,8,9,11,14,16-20,23,25,29-31,33-37} Para além do PaPscore e do PPI, já validados em várias populações, novos modelos, como o *Delirium-PaPscore* (D-PaPscore),^{6,37} o *B₁₂/CRP index*²⁹ e o *modified Glasgow Prognostic Score*³⁰ têm vindo a ser validados em populações diferentes do estudo original.

- O **PaPscore** integra seis variáveis (ECS, estado funcional, anorexia, dispneia, contagem leucocitária e percentagem de linfócitos) e divide os doentes em três categorias, A, B e C, com uma probabilidade elevada (> 70%), intermédia (30 - 70%) ou baixa (< 30%) de estarem vivos ao fim de 30 dias, respetivamente.^{6,37,38} A sua robustez tem sido demonstrada pela validação em populações de vários países e em diversos contextos, sobretudo em UCP^{31,37,38} e em *hospices*.^{6,31} Existem limitações importantes que derivam do modo como este modelo estatístico foi construído:

- 1) não validado em tumores hematológicos e renais;
- 2) escala usada para medição do estado funcional não específica de cuidados paliativos (Índice de Karnofsky);
- 3) não inclui variáveis como o *delirium*, que se sabe dividir os doentes categorizados pelo PaPscore em dois outros

subgrupos prognósticos.^{1,39} Dois estudos avaliaram o efeito de acrescentar o *delirium* ao PaPscore, criando o D-PaPscore, que parece ter um poder discriminatório ligeiramente melhor, sobretudo na categoria C.^{6,37}

Quando se trata de aplicar o PaPscore na prática clínica, surgem outras limitações:

1) peso atribuído à ECS é quase 50% da pontuação final, sendo que as situações em que mais precisamos do auxílio de um modelo estatístico; são aquelas em que temos dúvidas na nossa estimativa clínica;

2) necessidade de hemograma, que embora possa fazer parte da avaliação de rotina, pode ser questionável em doentes em fim de vida;

3) dificuldade em converter o resultado em informação clínica com significado prático e perceptível.

-O **PPI** é composto por cinco variáveis (estado funcional, ingesta oral, edema, dispneia em repouso e *delirium*) e estratifica os doentes em três grupos com diferentes probabilidades de sobrevivência às três e às seis semanas.^{6,24,31,40,41} Desde 2004, foi validado em novos países e contextos, nomeadamente no domicílio.^{24,40} A grande vantagem face ao PaPscore é não implicar a realização de exames laboratoriais. Porém, subsistem algumas limitações:

1) subjetividade associada à necessidade dos clínicos decidirem se o *delirium* é ou não iatrogénico (situação reversível, em que não deve ser pontuado);

2) baixo valor preditivo negativo e baixa sensibilidade,^{6,31} sobretudo em doentes no domicílio,^{24,40}

3) ausência de consenso quanto aos pontos de corte com melhor sensibilidade e especificidade.²⁴

A decisão quanto ao modelo preditivo a utilizar deve ser baseada na comparação das respetivas acuidades. Dois estudos comparativos incluíram na sua análise o PaPscore e o PPI, que foram comparados entre si, com o D-PaPscore⁶ e com um novo índice (*JPOS-PI*), desenvolvido e validado em várias UCP japonesas.³¹ O PaPscore mostrou ter a melhor acuidade.^{6,31}

DISCUSSÃO

Tal como na revisão da EAPC, a utilização da ECS e do PaPscore para estimar a sobrevivência mantiveram um grau de recomendação A e a leucocitose e a PCR mantiveram grau B. O PPI, o estado funcional, a dispneia e a linfopenia, que em 2005 apresentavam um grau de recomendação B, na atual revisão apresentam grau A. A taquicardia (grau C), a azotemia (grau B), a hipoalbuminemia (grau B), a DHL (grau A) e o sexo masculino (grau B), que não surgiam na revisão da EAPC, mostraram uma importância crescente nos últimos 8 anos.

Em relação à ECS, os clínicos devem estar cientes da sua importância e das suas limitações e utilizá-la em combinação com outros fatores ou integrada em ferramentas de prognóstico, no sentido de maximizar o seu poder preditivo.

Importa salientar que apesar do PPI ter demonstrado validade em vários estudos de nível II,^{6,31,41} a sua sensibilidade em doentes avaliados no domicílio é inferior,^{24,40} pelo

Tabela 4 – Resultados da Revisão da Literatura.

Estudo	Ferramentas de Prognóstico		
	ECS	Preditores	Índices
Adunsky et al 2008 ³⁵		Sofrimento	<i>Mini-Suffering State Examination</i>
Alsirafy et al 2009 ⁴³		Hipercalemia, hipernatremia, hipermagnesemia	
Chang et al 2009 ²⁶		PS, severidade dos sintomas, sexo masculino	
Cheng et al 2012 ⁴¹			PPI
Chiang et al 2009 ¹⁷		PS, consciência, taquipneia, edema, azotemia	<i>Prognostic 7-day Survival Formula</i>
Chiang et al 2010 ²⁰		PS, sexo masculino, edema, icterícia, febre, taquicardia, taquipneia, diminuição força MI, policitemia, azotemia, hipoalbuminemia, transaminases, neoplasia primária fígado	<i>Computer-assisted Estimated Probability</i>
De Arriba Méndez et al 2008 ³⁸			PaPscore
De Miguel Sanchez et al 2007 ²⁴		PS, ingestão oral, dispneia, <i>delirium</i>	PPI
De Miguel Sanchez et al 2006 ¹²		PS, taquicardia, taquipneia	
Durand et al 2012 ⁸		PS, sexo masculino, azotemia, leucocitose, transtirretina	<i>Cochin Risk Index Score</i>
Feliu et al 2011 ¹⁴		PS, hipoalbuminemia, DHL, linfopenia, tempo entre o diagnóstico inicial e o diagnóstico de doença terminal	Normograma
Gonçalves et al 2005 ³³		Consciência, capacidade de comunicar, comer e deglutir	Índice com as variáveis da coluna anterior
Gwilliam et al 2011 ⁹	ECS	PS, taquicardia, estado geral, estado cognitivo, anorexia, dispneia, disfagia, astenia, perda de peso, azotemia, trombocitopenia, PCR, fosfatase alcalina, leucocitose, linfopenia, neutrofilia, transaminases, nº locais metastizados, metástases hepáticas ou ósseas, neoplasia primária mama ou genital masculina	<i>Prognosis in Palliative care Study</i>
Hamano et al 2012 ⁴⁰			PPI
Hui et al 2010 ³²		Sexo masculino, idade jovem, neoplasia hematológica, admissão de internamento de oncologia, admissão direta	
Hui et al 2011 ³	ECS		
Hui et al 2012 ⁴⁴		ESAS, <i>delirium</i> , neoplasia hematológica, escolaridade	IMPACT
Hyodo et al 2010 ³¹	ECS	Consciência, derrame pleural, leucocitose, linfopenia	- <i>Japan Palliative Oncology Study Prognostic Index</i> - PaPscore - PPI
Kao et al 2009 ¹⁵		PS, diminuição força MI, hipotensão, taquicardia, sexo masculino, azotemia, policitemia, neoplasia primária fígado.	

Tabela 4 – Resultados da Revisão da Literatura (continuação).

N	Mediana da Sobrevivência (dias)	Local	Tipo estudo	CQ	NE
152	12	<i>hospice</i>	Prosp Conf	5	II
259	38	ECP - hospital	Retros Inv	5	IV
180	14	UCP - hospital	Prosp Expl	5	III
623	35	<i>hospice</i>	Retros Conf	6	II
727	19	<i>hospice</i>	Prosp Conf	6	II
727	17	<i>hospice</i>	Prosp Expl	5	III
100	40	UCP	Prosp Conf	6	II
150	23	domicílio	Prosp Conf	6	II
98	32	ECP - domicílio	Prosp Expl	4	IV
500	12	UCP - hospital	Prosp Inv	6	IV
880	23	Internamento e consulta de CP e oncologia	Prosp Conf	7	II
110	11	UCP - hospital	Prosp Expl	6	III
1018	34	ECP – hospitais, <i>hospice</i> , domicílio	Prosp Inv	5	IV
65	55	domicílio	Retros Conf	5	II
2568	21	UCPI	Retros Inv	5	III
151	12	UCPI	Prosp Conf	6	II
151	12	UCPI	Prosp Expl	5	III
409	28	UCP – hospitais, <i>hospice</i>	Prosp Conf	6	II
459	16	hospital	Prosp Inv	4	IV

Tabela 4 – Resultados da Revisão da Literatura (continuação).

Kelly et al 2007 ²⁹		B_{12} /CRP index
Kikuchi et al 2007 ¹¹	PS, hipoalbuminemia, DHL, linfopenia	Modelo 1: PS e sintomas Modelo 2: modelo 1 e parâmetros analíticos
Lam 2008 ⁵	ECS	
Lam et al 2007 ¹⁰	PS, ESAS, idade, hipoalbuminemia, nº locais metastizados	
Lee et al 2012 ³⁶		Sequencial Organ Failure Assessment
Lloyd et al 2009 ⁴⁵	Depressão	
Maltoni et al 2012 ⁹	ECS	PaPscore, D-PaPscore, PPI, PPS
Mercadante et al 2012 ⁷	PS, anorexia, dispneia, delirium, sonolência, sexo masculino, hipotensão, taquicardia, suplementação com oxigénio	
Nabal Vicuña et al 2008 ²⁵	PS, azotemia, hipoalbuminemia, ferropenia, DHL, leucocitose, neutropenia, CD8 baixos, tratamento corticoide	Índice com as variáveis da coluna anterior
Park et al 2006 ³⁴	QdV	Euro-QoL-5D utility score
Partridge et al 2012 ³⁰		Modified Glasgow Prognostic Score
Scarpi et al 2011 ³⁷		PaPscore D-PaPscore
Shin et al 2006 ²¹	PS, dor, hiperuricemia, DHL, hipocolesterolemia, PT aumentado	
Stone et al 2008 ¹⁹	PS, PCR, neoplasia primária do pulmão, metástases hepáticas	Prognostic scale for advanced cancer patients
Suh et al 2007 ¹⁸	PS, dor, fadiga, hipotensão, PCR, DHL, hiperuricemia	Índice com as variáveis da coluna anterior
Suh et al 2007 ²⁸	Dispneia, hiperbilirrubinemia, PCR	
Suh et al 2010 ¹⁶	PS, ingestão oral, dispneia, leucocitose, DHL, hiperbilirrubinemia, creatinina	Objective Prognostic Score
Thai et al 2012 ⁴⁶	Infeção, resposta ao antibiótico	
Toscani et al 2005 ²³	PS, dispneia, caquexia, oligúria Fadiga	Physical Symptom Index Therapy Impact Index Therapy Impact Questionnaire global scales
Vila Arias et al 2012 ¹³	PS	
Weng et al 2009 ²⁷	PS	
Younis et al 2009 ²²	PS, sexo masculino	

Legenda: N – Tamanho amostral; CQ – nº de Critérios de Qualidade cumpridos; NE – Nível de Evidência; ECP – Equipa de Cuidados Paliativos; UCP – Unidade de Cuidados Paliativos; UCPI – Unidade de cuidados paliativos intensivos; CP – Cuidados Paliativos; ECS – Estimativa Clínica da Sobrevida; PS – Performance Status; ESAS – Edmonton Symptom Assessment Scale; QdV – Qualidade de Vida; PCR – Proteína C Reativa; DHL – Desidrogenase Láctica; PT – Tempo de Protrombina; PaPscore - Palliative Prognostic

Tabela 4 – Resultados da Revisão da Literatura (continuação).

329	42	hospital	Prosp Conf	7	II
328	44	UCP - hospitais, domicílio	Prosp Expl	6	III
167	76	ECP - hospital, consulta	Prosp Conf	6	II
170	77	UCP – hospital, consulta	Prosp Inv	5	IV
108	27	hospital	Prosp Conf	4	IV
90	51	<i>hospice</i>	Prosp Inv	6	IV
549	22	<i>hospice</i>	Prosp Conf	5	II
374	56	ECP - domicílio	Prosp Inv	4	IV
73	50	UCP	Prosp Expl	6	III
142	19	UCP - <i>hospice</i>	Prosp Expl	5	III
102	27	<i>hospice</i>	Retros Expl	4	IV
361	34	UCP	Retrosp Expl	5	III
118	14	ECP – hospitais, domicílio	Prosp Inv	6	IV
329	40	UCP – hospitais, <i>hospice</i>	Prosp Expl	6	III
93	19	UCP - hospital	Prosp Conf	5	II
44	17	UCP - hospital	Prosp Conf	6	II
185	26	hospital	Prosp Expl	5	III
441	36	hospital	Prosp Inv	7	IV
574	37	UCP	Prosp Expl	5	III
157	13	UCP - hospital	Prosp Conf	5	II
492	18	UCP	Retros Conf	5	II
180	35	<i>hospice</i>	Retros Inv	5	IV

score; D-PaPscore – Delirium - Palliative Prognostic score; PPS – Palliative Performance Scale; PPI - Palliative Prognostic Index; Prosp – Prospetivo; Retros – Retrospectivo; Inv – de Investigação; Expl – Exploratório; Conf – Confirmativo.

que não é útil como método de deteção de doentes que irão falecer num curto período de tempo.²⁴

Nenhum estudo em que a hipoalbuminemia mostrou significado estatístico apresenta uma sobrevivência mediana inferior a duas semanas. Assim, põe-se a hipótese desta variável não ser um preditor independente nos últimos dias de vida, em que a sua existência poderá estar na dependência da síndrome de anorexia-caquexia que surge no estadió terminal dos doentes com cancro.¹

A explicação para a associação do sexo masculino a um mau prognóstico permanece por esclarecer. Alguns autores sugerem que os diferentes papéis e expectativas socioculturais ou uma tolerância diferente ao sofrimento, entre homens e mulheres, podem explicar que os primeiros sejam referenciados mais tardiamente.^{15,22,26} Porém, a correlação entre o sexo masculino e a sobrevivência foi independente do estado funcional à data da admissão, que até era superior nos homens.²² Provavelmente, o estado funcional deverá ser interpretado tendo em conta estas diferenças de género.

São apontadas algumas limitações à utilização dos sintomas como preditores do prognóstico, nomeadamente a sua subjetividade e apresentação variável. Os sintomas são experiências subjetivas, logo, o doente deve ser a fonte de informação preferencial, o que nem sempre é perceptível nalguns artigos. Segundo uma revisão sistemática publicada em 2012, os profissionais de saúde não avaliam de forma eficiente a presença de sintomas e a sua acuidade depende da utilização de escalas validadas e apropriadas à população em questão.⁴² Subsistem dúvidas quanto à relevância da medição da intensidade dos sintomas, da sua evolução ao longo do tempo^{7,10} e do efeito da coexistência de múltiplos sintomas.⁴²

Uma das limitações apontadas a esta revisão está relacionada com a definição algo subjetiva de doença oncológica avançada. Para além disso, muitos dos preditores analisados são variáveis contínuas; porém, a maioria dos autores prefere categorizá-las (podendo a definição dos pontos de corte não ser a mais correta), o que elimina alguma informação quantitativa e dificulta a elaboração de meta-análises. A extração de dados estatísticos pode constituir outro problema, uma vez que alguns autores nem sempre apresentam os valores numéricos.

Existem alguns fatores que tornam difícil a comparação entre estudos, nomeadamente o facto da probabilidade de sobrevivência ser calculada para um determinado intervalo de tempo, que varia de estudo para estudo, a utilização de diferentes métodos de medição e de análise estatística, o facto das variáveis incluídas na análise multivariada não serem as mesmas em todos os estudos e a heterogeneidade das populações (diferentes contextos clínicos, estados funcionais, tratamentos) e da definição de 'tempo de vida restante/sobrevivência' não ser uniforme.

Este estudo tem também algumas limitações metodológicas, nomeadamente ao nível da identificação dos estudos, uma vez que foram apenas incluídos artigos publicados em inglês, espanhol e português e efetuadas pesquisas

em duas bases de dados (PubMed e Scopus). Esta revisão pode estar sujeita ao 'viés de publicação', sendo provável que os estudos que tenham obtido resultados estatisticamente significativos sejam mais facilmente publicados.

Em relação à qualidade dos artigos, na revisão da EAPC, mais de 50% dos estudos apresentavam nível de evidência IV e pouco mais de 10% apresentavam nível II. A qualidade dos estudos parece estar a melhorar, visto que dos estudos incluídos na atual revisão 39% têm nível de evidência II e apenas oito são retrospectivos, reduzindo a probabilidade de 'viés de seleção'.

CONCLUSÕES

Esta revisão enumera os vários sintomas, sinais, marcadores biológicos e índices prognósticos que permitem apoiar os clínicos na estimativa de sobrevivência de doentes com cancro avançado. Quando falamos de prognóstico, é importante não esquecer que é algo dinâmico e provisório e que a incerteza nunca desaparecerá quando se trata de prever o futuro. É portanto, necessário reconhecer e comunicar esta mesma incerteza, sobretudo se considerarmos a complexidade e individualidade da pessoa humana e os múltiplos fatores que influenciam a relação doente-doença e consequentemente o prognóstico. É necessária mais investigação, nomeadamente em Portugal, para aprofundar o conhecimento nesta área, na tentativa de encontrar preditores objetivos que melhorem a acuidade da estimativa dos clínicos e dos índices prognósticos. São ainda necessários estudos de impacto para comprovar que uma maior acuidade prognóstica melhora a prestação de cuidados e para perceber se a atuação sobre os preditores de prognóstico pode prolongar o tempo e/ou melhorar a qualidade de vida dos doentes.

A necessidade de estimar o tempo de vida não se limita aos cuidados paliativos e à oncologia, mas estende-se a todos os profissionais que lidam com estes doentes, que devem tomar conhecimento das recomendações baseadas na evidência e melhorar as suas próprias capacidades, de modo a elaborarem estimativas de prognóstico adaptadas ao contexto e à individualidade de cada doente e tão exatas quanto possível, quer se trate de um prognóstico de meses, semanas, dias ou horas.

A evidência científica auxilia o médico, vulnerável à incerteza do prognóstico. O médico completa a evidência, na medida em que lhe oferece a humanidade e valores éticos e morais indispensáveis a um ato tão delicado como deve ser a formulação, a comunicação e a gestão do prognóstico vital.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não houve conflito de interesses na realização deste trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram a inexistência de fontes de financiamento externos.

REFERÊNCIAS

- Glare P. Clinical predictors of survival in advanced cancer. *J Support Oncol.* 2005;3:331-9.
- Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, Broeckaert B, Christakis N, Eychmueller S, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations—a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol.* 2005;23:6240-8.
- Hui D, Kilgore K, Nguyen L, Hall S, Fajardo J, Cox-Miller TP, et al. The accuracy of probabilistic versus temporal clinician prediction of survival for patients with advanced cancer: a preliminary report. *Oncologist.* 2011;16:1642-8.
- Glare P, Sinclair C, Downing M, Stone P, Maltoni M, Viganò A. Predicting survival in patients with advanced disease. *Eur J Cancer.* 2008;44:1146-56.
- Lam PT. Accuracy of clinical prediction of survival in a palliative care unit. *Prog Palliat Care.* 2008;16:113-7.
- Maltoni M, Scarpi E, Pitturei C, Martini F, Montanari L, Amaducci E, et al. Prospective comparison of prognostic scores in palliative care cancer populations. *Oncologist.* 2012;17:446-54.
- Mercadante S, Valle A, Porzio G, Aielli F, Adile C, Casuccio A. Prognostic factors of survival in patients with advanced cancer admitted to home care. *J Pain Symptom Manage.* 2013;45:56-62.
- Durand JP, Mir O, Coriat R, Cessot A, Pourchet S, Goldwasser F. Validation of the Cochin Risk Index Score (CRIS) for life expectancy prediction in terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer.* 2012;20:857-64.
- Gwilliam B, Keeley V, Todd C, Gittins M, Roberts C, Kelly L, et al. Development of prognosis in palliative care study (PIPS) predictor models to improve prognostication in advanced cancer: prospective cohort study. *BMJ.* 2011;343:d4920.
- Lam PT, Leung MW, Tse CY. Identifying prognostic factors for survival in advanced cancer patients: a prospective study. *Hong Kong Med J.* 2007;13:453-9.
- Kikuchi N, Ohmori K, Kuriyama S, Shimada A, Nakaho T, Yamamuro M, et al. Survival prediction of patients with advanced cancer: the predictive accuracy of the model based on biological markers. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34:600-6.
- De Miguel Sanchez C, Elustondo SG, Estirado A, Sanchez FV, de la Rasilla Cooper CG, Romero AL, et al. Palliative performance status, heart rate and respiratory rate as predictive factors of survival time in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31:485-92.
- Vila Arias JM, Pereira Santelesforo S, Lopez Alvarez E, Mendez Muñoz M, Guzmán Gutiérrez J, Sanmartín Moreira J. Utilidad del Palliative Performance Scale v2 para la estimación de supervivencia en enfermos con cáncer avanzado. *Med Palliat.* 2012;19:133-8.
- Feliu J, Jimenez-Gordo AM, Madero R, Rodriguez-Aizcorbe JR, Espinosa E, Castro J, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for terminally ill cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1613-20.
- Kao YH, Chen CN, Chiang JK, Chen SS, Huang WW. Predicting factors in the last week of survival in elderly patients with terminal cancer: a prospective study in southern Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2009;108:231-9.
- Suh SY, Choi YS, Shim JY, Kim YS, Yeom CH, Kim D, et al. Construction of a new, objective prognostic score for terminally ill cancer patients: a multicenter study. *Support Care Cancer.* 2010;18:151-7.
- Chiang JK, Lai NS, Wang MH, Chen SC, Kao YH. A proposed prognostic 7-day survival formula for patients with terminal cancer. *BMC Public Health.* 2009;9:365.
- Suh SY, Ahn HY. Lactate dehydrogenase as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients: a preliminary study. *Eur J Cancer.* 2007;43:1051-9.
- Stone P, Kelly L, Head R, White S. Development and validation of a prognostic scale for use in patients with advanced cancer. *Palliat Med.* 2008;22:711-7.
- Chiang JK, Cheng YH, Koo M, Kao YH, Chen CY. A computer-assisted model for predicting probability of dying within 7 days of hospice admission in patients with terminal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40:449-55.
- Shin HS, Lee HR, Lee DC, Shim JY, Cho KH, Suh SY. Uric acid as a prognostic factor for survival time: a prospective cohort study of terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31:493-501.
- Younis T, Milch R, Abul-Khoudoud N, Lawrence D, Mirand A, Levine E. Length of survival in hospice for cancer patients referred from a comprehensive cancer center. *Am J Hosp Palliat Care.* 2009;26:281-7.
- Toscani P, Brunelli C, Miccinesi G, Costantini M, Gallucci M, Tamburini M, et al. Predicting survival in terminal cancer patients: clinical observation or quality-of-life evaluation? *Palliat Med.* 2005;19:220-7.
- De Miguel Sánchez C, Garrido Elustondo S, Vicente Sánchez F, García De La Rasilla C, Fernández C, López Romero A. Cómo el índice pronóstico PPI predice la supervivencia en pacientes oncológicos en situación terminal atendidos en un Equipo de Soporte de Atención Domiciliaria. *Med Palliat.* 2007;14:20-7.
- Nabal Vicuña M, Trujillano J, Naudí C, Porta J, Altisent R, León M, et al. Modelo predictivo de pronóstico generado en pacientes con cáncer en fase avanzada. *Med Palliat.* 2008;15:27-38.
- Chang JA, Lin CC. A longitudinal study of the role of patient-reported outcomes on survival prediction of palliative cancer inpatients in Taiwan. *Support Care Cancer.* 2009;17:1285-94.
- Weng LC, Huang HL, Wilkie DJ, Hoenig NA, Suarez ML, Marschke M, et al. Predicting survival with the Palliative Performance Scale in a minority-serving hospice and palliative care program. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37:642-8.
- Suh SY, Ahn HY. A prospective study on C-reactive protein as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer.* 2007;15:613-20.
- Kelly L, White S, Stone PC. The B12/CRP index as a simple prognostic indicator in patients with advanced cancer: a confirmatory study. *Ann Oncol.* 2007;18:1395-9.
- Partridge M, Fallon M, Bray C, McMillan D, Brown D, Laird B. Prognostication in advanced cancer: a study examining an inflammation-based score. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44:161-7.
- Hyodo I, Morita T, Adachi I, Shima Y, Yoshizawa A, Hiraga K. Development of a predicting tool for survival of terminally ill cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40:442-8.
- Hui D, Elsayem A, Palla S, De La Cruz M, Li Z, Yennurajalingam S, et al. Discharge outcomes and survival of patients with advanced cancer admitted to an acute palliative care unit at a comprehensive cancer center. *J Palliat Med.* 2010;13:49-57.
- Gonçalves JF, Costa I, Monteiro C. Development of a prognostic index in cancer patients with low performance status. *Support Care Cancer.* 2005;13:752-6.
- Park SM, Park MH, Won JH, Lee KO, Choe WS, Heo DS, et al. EuroQol and survival prediction in terminal cancer patients: a multicenter prospective study in hospice-palliative care units. *Support Care Cancer.* 2006;14:329-33.
- Adunsky A, Zvi Aminoff B, Arad M, Bercovitch M. Mini-Suffering State Examination: suffering and survival of end-of-life cancer patients in a hospice setting. *Am J Hosp Palliat Care.* 2007;24:493-8.
- Lee JS, Kwon OY, Choi HS, Hong HP, Ko YG. Application of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in patients with advanced cancer who present to the ED. *Am J Emerg Med.* 2012;30:362-6.
- Scarpi E, Maltoni M, Miceli R, Mariani L, Caraceni A, Amadori D, et al. Survival prediction for terminally ill cancer patients: revision of the palliative prognostic score with incorporation of delirium. *Oncologist.* 2011;16:1793-9.
- De Arriba Méndez JJ, Vila Meizoso B, Nerín Sánchez C, Ortiz Martínez MC, Martínez López-Tello A, Rodríguez Galdeano M. Evaluación prospectiva del PaP Score en pacientes hospitalizados en una unidad de Cuidados Paliativos. *Med Palliat.* 2008;15:205-9.
- Stone PC, Lund S. Predicting prognosis in patients with advanced cancer. *Ann Oncol.* 2007;18:971-6.
- Hamano J, Maeno T, Kizawa Y, Shima Y, Maeno T. Usefulness of Palliative Prognostic Index for Patient With Advanced Cancer in Home Care Setting. *Am J Hosp Palliat Care.* 2013;30:264-7.
- Cheng WH, Kao CY, Hung YS, Su PJ, Hsieh CH, Chen JS, et al. Validation of a palliative prognostic index to predict life expectancy for terminally ill cancer patients in a hospice consultation setting in Taiwan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:2861-6.
- Trajkovic-Vidakovic M, de Graeff A, Voest EE, Teunissen SC. Symptoms tell it all: a systematic review of the value of symptom assessment to predict survival in advanced cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;84:130-48.
- Alsirafy SA, Sroor MY, Al-Shahri MZ. Predictive impact of electrolyte abnormalities on the admission outcome and survival of palliative care cancer referrals. *J Palliat Med.* 2009;12:177-80.
- Hui D, Kilgore K, Fellman B, Urbauer D, Hall S, Fajardo J, et al. Development and cross-validation of the in-hospital mortality prediction in advanced cancer patients score: a preliminary study. *J Palliat Med.* 2012;15:902-9.

45. Lloyd-Williams M, Shiels C, Taylor F, Dennis M. Depression - an independent predictor of early death in patients with advanced cancer. *J Affect Disord.* 2009;113:127-32.
46. Thai V, Lau F, Wolch G, Yang J, Quan H, Fassbender K. Impact of infections on the survival of hospitalized advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2012;43:549-57.