

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE

**Desempenho do escore PIM2 em pacientes com  
câncer na UTI Pediátrica.**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ANDRÉ GAFFRÉE BURNS

Porto Alegre, Brasil

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE

**Desempenho do escore PIM2 em pacientes com  
câncer na UTI Pediátrica.**

Orientador: **Prof. Dr. Paulo R. Antonacci Carvalho**

ANDRÉ GAFFRÉE BURNS

“A apresentação desta dissertação de mestrado é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.”

Porto Alegre, Brasil

2010

### CIP - Catalogação na Publicação

Gaffrée Burns , André

O desempenho do escore PIM2 em pacientes com  
câncer na UTI Pediátrica / André Gaffrée Burns . --  
2010.

96 f.

Orientador: Paulo Roberto Antonacci Carvalho.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,  
Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Unidade de terapia intensiva pediátrica. 2.  
Neoplasias. 3. Pacientes internados. I. Antonacci  
Carvalho, Paulo Roberto , orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO  
ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

29/11/2010

E FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Liane Esteves Daudt

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Mário Bernardes Wagner

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

*“Dedico este trabalho científico a todos que contribuíram para meu crescimento profissional e acadêmico”.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Paulo R. Antonacci Carvalho pela orientação e exemplo como Doutor e Professor orientador.

Agradeço ao Mestre em estatística Mathias A. B. Bressel, responsável por toda a transferência do banco de dados e posterior análise.

Em especial, à Profa. Eliana de Andrade Trotta, chefe da UTI Pediátrica do HCPA.

E ao Prof. Dr. Algemir Lunardi Brunetto, chefe da Oncologia Pediátrica do HCPA.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente pelo excelente curso.

## RESUMO

As primeiras publicações sobre o paciente pediátrico com câncer na UTI datam do final da década de 1980, e a função da UTIP (Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica) está bem estabelecida como medida de suporte nas fases da doença de maior gravidade clínica, tanto no diagnóstico inicial como durante o tratamento e suas complicações. Em virtude das peculiaridades do paciente oncológico, que reforçam a importância de verificarmos a probabilidade de óbito, foi introduzida a utilização de escores prognósticos como ferramenta de controle da qualidade assistencial e para cálculo de risco de mortalidade. **Objetivo:** Avaliar o desempenho (discriminação e calibração) do escore PIM2 nos pacientes com câncer na UTI Pediátrica. Determinar os fatores associados a uma chance maior de óbito. **Métodos:** Estudo retrospectivo, de base histórica das admissões de crianças e adolescentes com câncer na UTIP do HCPA no período de janeiro 2002 a dezembro de 2005. **Resultados e conclusões:** Foram estudadas 201 admissões de pacientes, com uma taxa de mortalidade geral de 19%. A discriminação do escore *PIM2* (*auc-ROC* = 0,88; IC 0,82- 0,94;  $p < 0,0001$ ), foi considerada adequada. O valor do ponto de corte para o escore *PIM 2* na curva *auc-ROC* foi de 6,3%. Não houve uma boa calibração para os intervalos de risco do *PIM2* ( $X^2 = 22,8$ ,  $gl = 4$ ,  $p < 0,001$ ). As variáveis relacionadas com pior prognóstico foram: choque (*Odds-Ratio*,  $OR=6,79$ ; IC= 2,81- 21,2), FMO ( $OR=4,94$ ; IC= 1,33-18,34), leucopenia ( $OR= 4,65$ ; IC= 1,58-13,6) e terapêutica com ventilação mecânica ( $OR= 4,1$ ; IC = 1,11-15,04).

**Palavras-chaves:** paciente oncológico, UTI Pediátrica, escore *PIM2*, câncer infantil, escore prognóstico.

## SUMMARY

**Introduction:** The first studies on pediatric cancer patients treated in intensive care unit were published in late eighties. After that the role of pediatric intensive care unit became well established and the prognostic scores for oncologic patient were more broadly used. quality control of assistance and prognostication. **Objective:** Assess the performance (discrimination and calibration) in cancer patients in a tertiary Paediatric Intensive Care Unit. Describe the associated factors with the risk of mortality in these patients. **Methods:** Retrospective analysis of 201 admissions in Hospital Clínicas Porto Alegre Pediatric Intensive Care Unit from January, 2002, to December, 2005. **Results and conclusions:** 201 admissions of patients with a mortality rate of 19%. The discrimination of PIM2 score (*auc-ROC* = 0,88; IC 0,82- 0,94;  $p < 0,0001$ ) was considered good or adequated. The threshold value (cut off point) for the PIM2 score was 6,3%, The chi- square test has no good calibration. ( $X^2= 22,8$ ,  $p < 0,001$ , dof = 4). The variables more related to bad outcome were: shock (OR= Odds- Ratio, OR= 6,79, CI= 2,81- 21,2)., DMO (OR= 4,94, IC= 1,33- 18,34), leucopenia (OR= 4,65, CI= 1,58-13,6) and therapeutic support with mechanical ventilation (OR= 4,1, CI= 1,11- 15,04).

**Keywords:** oncologic patient, pediatric intensive care unit, childhood cancer, prognostic score.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1:</b> Sobrevida geral em cinco anos do total de casos de câncer infantil nos EUA no período de 1970-2000.....      | 26 |
| <b>Figura 2:</b> Continuum histórico de escores de prognóstico de mortalidade. ....   | 33 |
| <b>Figura 3:</b> Área sob a curva <i>ROC</i> e o ponto de corte para risco aumentado de óbito para escore <i>PIM 2</i> . .... | 59 |
| <b>Figura 4:</b> Mortalidade observada e esperada em intervalos de risco.....   | 61 |
| <br>  |    |
| Quadro 1: <i>Pediatric Index of Mortality</i> , versão 2 ( <i>PIM2</i> ).....   | 36 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1: Taxa de mortalidade geral de oncológicos na UTIP. ....   | 19 |
| Tabela 2: Incidência de câncer infantil em quatro regiões brasileiras (coeficientes padronizados por milhão de habitantes). ....                     | 22 |
| Tabela 3: Coeficientes padronizados de incidência anual de câncer infantil, segundo área e sexo (por milhão de habitantes, menores de 15 anos). .... | 24 |
| Tabela 4: Taxa de mortalidade relacionada com a causa da admissão na UTIP. ....  | 30 |
| Tabela 5: Escores prognósticos e taxa de mortalidade na UTIP. ....   | 39 |
| Tabela 6: Caracterização da insuficiência de órgãos ou sistemas ....   | 48 |
| Tabela 7: Características gerais da amostra. ....  | 53 |
| Tabela 8: Taxa de mortalidade de acordo com a doença oncológica de base. ....  | 54 |
| Tabela 9: Variáveis e número de sobreviventes (alta) e não-sobreviventes (óbito). ....   | 56 |
| Tabela 10: Regressão logística com razão de chances e identificação das principais variáveis relacionadas a óbito. ....                              | 57 |
| Tabela 11: Discriminação e <i>auc-ROC</i> com ponto de corte do escore <i>PIM 2</i> ....   | 58 |
| Tabela 12: Calibração do escore <i>PIM2</i> e cálculo da <i>SMR</i> . ....   | 60 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>APACHE II</b> | <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.</i>      |
| <b>Auc- ROC</b>  | <i>Area under the curve Receiver Operating Characteristic.</i> |
| <b>DOB</b>       | Doença Oncológica de Base.                                     |
| <b>DOF</b>       | <i>Degrees of freedom.</i>                                     |
| <b>DVA</b>       | Drogas Vasoativas.   |
| <b>GPPG</b>      | Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação.                             |
| <b>HCPA</b>      | Hospital de Clínicas de Porto Alegre.                          |
| <b>HSCT</b>      | <i>Hematologic Stem Cell Transplantation.</i>                  |
| <b>IRA</b>       | Insuficiência Renal Aguda.                                     |
| <b>IQR</b>       | <i>Inter Quartil Range.</i>                                    |
| <b>LLA</b>       | Leucemia Linfocítica Aguda.                                    |
| <b>LMA</b>       | Leucemia Mielocítica Aguda.                                    |
| <b>LH</b>        | Linfoma de Hodgkin.  |
| <b>LNH</b>       | Linfoma Não-Hodgkin.   |
| <b>LOS</b>       | <i>Lenght of Stay</i> , tempo de internação na UTIP.           |
| <b>OR</b>        | <i>Odds-ratio</i> , razão de chances.                          |
| <b>PCR</b>       | Parada Cardiorrespiratória.                                    |
| <b>PRISM</b>     | <i>Pediatric Risk of Mortality.</i>                            |

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b><i>PIM</i></b>   | <i>Pediatric Index of Mortality.</i>           |
| <b><i>PIM-2</i></b> | <i>Pediatric Index of Mortality version 2.</i> |
| <b><i>PSI</i></b>   | <i>Physiologic Stability Score.</i>            |
| <b><i>RRT</i></b>   | <i>Renal Replacement Therapy.</i>              |
| <b><i>RL</i></b>    | Regressão Logística.                           |
| <b><i>SMR</i></b>   | <i>Standard Mortality Ratio.</i>               |
| <b><i>SDMO</i></b>  | Síndrome da Disfunção Múltipla de Órgãos.      |
| <b><i>SLT</i></b>   | Síndrome da Lise Tumoral.                      |
| <b><i>SOI</i></b>   | <i>Severity-of-Illness.</i>                    |
| <b><i>SNC</i></b>   | Sistema Nervoso Central.                       |
| <b><i>SPSS</i></b>  | <i>Statistical Package for Social Science.</i> |
| <b><i>SCT</i></b>   | <i>Stem Cell Transplantation.</i>              |
| <b><i>TISS</i></b>  | <i>Therapeutic Index Stability Score.</i>      |
| <b><i>TMO</i></b>   | Transplante de Medula Óssea.                   |
| <b><i>UTIP</i></b>  | Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.       |
| <b><i>VM</i></b>    | Ventilação Mecânica.                           |

## SUMÁRIO

|  |            |
|--|------------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>  | <b>155</b> |
| <b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>   | <b>17</b>  |
| 2.1 DEFINIÇÕES E ASPECTOS GERAIS .....                                       | 17         |
| 2.2 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER INFANTIL .....                                   | 20         |
| 2.3 O PACIENTE ONCOLÓGICO NA UTIP.....                                       | 26         |
| 2.4 A APLICAÇÃO DOS SISTEMAS DE ESCORE PROGNÓSTICO NAS UTIPs.....            | 31         |
| 2.5 O ESCORE <i>PIM2</i> NA UTIP.....  | 34         |
| 2.6 O EMPREGO DE ESCORES PROGNÓSTICOS NOS PACIENTES ONCOLÓGICOS NA UTIP..... | 37         |
| <b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>   | <b>42</b>  |
| <b>4 OBJETIVOS .....</b>   | <b>43</b>  |
| 4.1 OBJETIVO GERAL .....   | 43         |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS: .....   | 43         |
| <b>5 MÉTODOS.....</b>  | <b>44</b>  |
| 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....   | 44         |
| 5.2 AMOSTRA .....  | 44         |
| 5.2.1 <i>Processo de amostragem</i> .....                                    | 45         |
| 5.2.1.1 Tipo de amostragem .....   | 45         |
| 5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....                                   | 45         |
| 5.3.1 <i>Critérios de inclusão</i> .....                                     | 45         |
| 5.3.2 <i>Critérios de exclusão</i> .....                                     | 45         |
| 5.4 CARACTERIZAÇÃO DO DESFECHO CLÍNICO.....                                  | 46         |
| 5.5 VARIÁVEIS EM ESTUDO.....   | 46         |
| 5.5.1 <i>Critérios das variáveis avaliadas</i> .....                         | 46         |

|  |           |
|--|-----------|
| 5.6 LOGÍSTICA: .....   | 49        |
| 5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....  | 50        |
| 5.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....   | 51        |
| <b>6 RESULTADOS .....</b>  | <b>52</b> |
| 6.1 DESCRIÇÃO GERAL DA AMOSTRA .....   | 52        |
| 6.2 MORTALIDADE ESPECÍFICA CONFORME A DOENÇA ONCOLÓGICA DE BASE (DOB).<br>.....  | 53        |
| 6.3 VARIÁVEIS ASSOCIADAS COM RISCO DE ÓBITO. ....  | 56        |
| 6.4 REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA IDENTIFICAÇÃO DE VARIÁVEIS RELACIONADAS AO<br>PIOR DESFECHO. ....                                     | 57        |
| 6.5 DESCRIÇÃO DO <i>PIM2</i> QUANTO À CAPACIDADE DISCRIMINATÓRIA SEGUNDO A ÁREA<br>SOB A CURVA <i>ROC</i> ( <i>AUC-ROC</i> ). .... | 58        |
| 6.6 O ESCORE <i>PIM2</i> E A CALIBRAÇÃO PELO TESTE DO QUI- QUADRADO. ....  | 60        |
| <b>7 DISCUSSÃO .....</b>   | <b>62</b> |
| <b>8 CONCLUSÕES.....</b>   | <b>70</b> |
| <b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>  | <b>71</b> |
| <b>10. ANEXO 1- ARTIGO CIENTÍFICO.....</b>   | <b>76</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

As primeiras publicações sobre o paciente pediátrico com câncer na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) datam do final da década de 80. Eminentemente descritivas, limitavam-se a constatações sobre epidemiologia e taxas de mortalidade, relatando também as principais variáveis relacionadas com causa de admissão e óbito (BUTT *et al.*, 1988; HENEY *et al.*, 1992).

O paciente com neoplasia maligna representa um subtipo peculiar em suas características clínicas e fisiopatológicas. E a função da UTI já está bem estabelecida como suporte terapêutico nos períodos de maior risco ou gravidade, seja no diagnóstico inicial ou durante o tratamento da doença e complicações (HALLAHAN *et al.*, 2000).

Em virtude desta gravidade intrínseca e da mortalidade mais elevada do que a taxa geral, sabemos da importância de verificarmos as chances de sobrevida ou, em outros termos, a probabilidade de óbito, a fim de melhor alocar recursos de diagnóstico e suporte terapêutico (HEYING *et al.*, 2001). Assim foi introduzida a utilização de escores prognósticos para cálculo de risco de mortalidade e como ferramenta de controle da qualidade assistencial.

Simultaneamente à evolução no manejo dos pacientes, também os escores ou índices prognósticos foram aplicados e testados estatisticamente, e os achados descritos em um número reduzido de estudos que avaliam a aplicação de escores prognósticos em pacientes com câncer admitidos na UTIP. Inicialmente foi utilizado o *TISS* e o *PSI* (*Therapeutic Intervention Scoring System, and Physiologic Stability Index*) (SIVAN *et al.*, 1991), quase que em simultaneidade com o escore *PRISM* (*Pediatric Risk of Mortality*). Sabemos que o escore *PRISM* subestima risco de mortalidade em pacientes oncológicos (HEYING *et al.*, 2001).

Posteriormente, estudou-se a aplicação de um escore *PRISM* adaptado para o ambiente pós-TMO (Transplante de Medula Óssea), o escore *O-PRISM* (*Oncologic-PRISM*) (SCHNEIDER *et al.*, 2002). O escore O-PRISM se mostrou adequado e com boa performance para pacientes no ambiente pós-TMO.

Não há relatos sobre o uso do índice *PIM2* isoladamente (*Pediatric Index of Mortality*, versão 2) em pacientes com câncer na UTIP. O que se verifica é o escore *PIM2* sendo mais utilizado nas UTIPs do Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia e de alguns outros países da Europa, sendo pouco aplicado ou até mesmo desconhecido nas UTIPs dos EUA (Estados Unidos da América) (SHANN, 2002).

Considerando a quantidade reduzida de artigos científicos sobre pacientes com câncer admitidos em UTIP e a ausência de estudos sobre o escore *PIM2* neste contexto, decidimos por estudar o perfil epidemiológico de pacientes com câncer na UTI pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, bem como aferir a aplicação do escore *PIM2* na admissão destes.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 DEFINIÇÕES E ASPECTOS GERAIS

As doenças oncológicas na infância e na adolescência representam uma parcela ínfima de 2% do total de casos de câncer da população, contudo merecem extrema consideração pelo impacto físico e psíquico que acarretam para pacientes, pais e família (BRAGA *et al.*, 2002; PIZZO e POPLACK, 2006).

O câncer infantil difere do câncer na idade adulta em relação ao comportamento biológico, ao tipo histológico, à apresentação clínica, à exposição a fatores carcinogênicos, etc. Apresenta um padrão de crescimento com menor período de latência, quase sempre aumentando rapidamente, com um comportamento invasivo e que felizmente, na maioria dos casos, responde à terapêutica multimodal (quimioterapia, radioterapia, cirurgia) (PIZZO e POPLACK, 2006). Compreende um espectro de diferentes doenças que são classificadas geralmente pela histopatologia e pelo sítio de origem, ocorrendo no sistema hematopoiético (leucemias), no sistema linfático (linfomas), no sistema nervoso ganglionar simpático (neuroblastoma); ou acometer órgãos como o rim (tumor de Wilms), o cérebro e a medula espinhal (tumores do sistema nervoso central), o fígado (hepatoblastoma), os ossos e partes moles (osteossarcoma, rabdomiossarcoma e sarcomas).

O progresso tecnológico no diagnóstico e tratamento do câncer infantil contribuiu para o aumento da sobrevida geral em cinco anos, que era de 65% no ano de 1980 e atualmente está em torno de 78% (GURNEY *et al.*, 1995). Esta evolução sem precedentes se deve, em grande parte, aos protocolos terapêuticos e ao investimento em pesquisa, desde a epidemiologia e estatística (coleta e análise de registros da doença na população), passando

pelos métodos diagnósticos (imagem, diagnóstico histológico, imunoistoquímica, citogenética) até a terapêutica (protocolos de quimioterapia, internação em unidade de terapia intensiva e de transplante de medula óssea) (PIZZO e POPLACK, 2006). Também é importante destacar que o êxito ou o sucesso terapêutico envolve um trabalho coordenado de vários especialistas (oncologista, intensivista e cirurgião pediátricos, radioterapeuta, patologista, radiologista), assim como de outras partes constitutivas da equipe multidisciplinar (enfermeiros, psicólogos, assistentes sociais, nutricionistas, fisioterapeutas, farmacêuticos). Além disso, uma adequada estrutura hospitalar (área física e de isolamento, unidades de tratamento intensivo com equipamentos de ponta) e um suporte psicossocial para as famílias dos pacientes são indispensáveis.

Na literatura atual, alguns autores ressaltam a importância de uma estreita cooperação entre as unidades de oncologia e de terapia intensiva pediátrica, tanto para tomada de decisões, como no manejo e aconselhamento da família (HEYING *et al.*, 2001); (HALLAHAN *et al.*, 2000)

Até o início dos anos 90, prevalecia uma idéia de pessimismo quanto ao real benefício da terapêutica para pacientes com câncer na UTIP. A decisão de admitir o paciente na UTIP ainda era uma questão de dificuldade médica e ética, pois as variáveis prognósticas ainda se encontravam pobremente descritas, e a indicação de suporte na UTIP era concebida em bases individuais, balanceando os riscos e as chances de sobrevivência. Os primeiros artigos descrevem um prognóstico desfavorável, particularmente para aqueles pacientes que necessitam de tratamento com drogas inotrópicas e ventilação mecânica (choque séptico com disfunção de múltiplos órgãos), sempre com mortalidade elevada e relacionada diretamente com o número de órgãos ou sistemas comprometidos (BUTT *et al.*, 1988; SIVAN *et al.*, 1991)

A epidemiologia do câncer na UTIP, e também a aplicação de escores para prever o risco de mortalidade são objeto de estudo na terapia intensiva e oncologia pediátrica, sendo

demonstrado que a terapia na UTIP tem potencial para reverter quadros clínicos de choque séptico que eram considerados espirais irreversíveis (HEYING *et al.*, 2001). Por conseguinte, se verificou uma queda na mortalidade geral para pacientes oncológicos na UTIP (tabela 1).

**Tabela 1: Taxa de mortalidade geral de oncológicos na UTIP.**

| <b>Autores</b>         | <b>Ano</b> | <b>“N”</b> | <b>Mortalidade (%)</b> |
|------------------------|------------|------------|------------------------|
| BUTT <i>et al.</i>     | 1988       | 133        | 48                     |
| SIVAN <i>et al.</i>    | 1991       | 72         | 51                     |
| HENEY <i>et al.</i>    | 1992       | 70         | 49                     |
| VAN VEEN <i>et al.</i> | 1996       | 57         | 32                     |
| HALLAHAN <i>et al.</i> | 2000       | 206        | 27                     |
| HEYING <i>et al.</i>   | 2001       | 123        | 25                     |
| ABRAHAM <i>et al.</i>  | 2002       | 94         | 34                     |
| MEYER <i>et al.</i>    | 2005       | 32         | 22                     |

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER INFANTIL

A epidemiologia estuda a distribuição, os fatores determinantes de doença e as condições de saúde dentro de uma população definida. Identifica, descreve e interpreta padrões de ocorrência do câncer (distribuição) e estuda os fatores causais ou que contribuem para a ocorrência, prevenção, controle e desfecho do câncer (PIZZO e POPLACK, 2006).

A análise da incidência, da mortalidade e da sobrevida do câncer permite identificar variações geográficas e temporais importantes para o planejamento e a avaliação de ações de saúde, permitindo gerar hipóteses sobre possíveis fatores de risco, segundo os diversos tipos de câncer.

Dados relativos à incidência podem ser obtidos consultando-se os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP). No Brasil, temos dezoito centros de registro que foram implantados nas últimas duas décadas. Em muitos países onde inexitem dados sobre a incidência do câncer, os estudos epidemiológicos valem-se das taxas de mortalidade como indicadores do impacto da doença na população (BRAGA *et al*, 2002)

É prioritária a criação e a padronização de centros de registro de câncer para geração de dados para pesquisas clínicas e epidemiológicas. O objetivo seria o fornecimento de subsídios básicos para se desenvolver estratégias para o atendimento ao paciente, e o aprimoramento de atividades relacionadas ao controle do câncer em termos de saúde pública. Os centros de registros devem adotar uma classificação onde seja possível a realização de estudos comparativos nacionais e internacionais com objetivo de avaliar o impacto do câncer em uma determinada comunidade (objetivo dos RCBP) e contribuir com informações para o aprimoramento da assistência médica.

Nos EUA, o Instituto Nacional do Câncer – *NCI (National Cancer Institute)* através do *SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)*, braço estatístico do *NCI*, reúne os dados provenientes dos diversos estados norte-americanos (Registro de Doença por Base Populacional e Registro de Doença Hospitalar). O *SEER* classifica os casos de câncer pelo sítio de origem e pelo tipo histológico, utilizando a Classificação das Doenças Oncológicas (ICD-02). Este método vem sendo utilizado em nosso país desde o início da década de 80.

Entre 1975 e 1995, os RCBP abrangiam aproximadamente 10% da população norte-americana e apontaram 14.540 casos de cânceres na faixa etária de zero a 14 anos. Os tipos histológicos mais comuns, em ordem de frequência, são as leucemias (30,2%), os tumores do sistema nervoso central (21,7%), os linfomas (10,9%), os tumores renais (6,6%), os sarcomas de partes moles (6,1%) e tumores ósseos (4,7%). Estudos mais recentes do *SEER program* descrevem a distribuição e incidência do câncer infantil na população de zero a 19 anos entre 1990 a 2001 (PIZZO e POPLACK, 2006)

A incidência do câncer pediátrico varia substancialmente entre regiões geográficas de países menos desenvolvidos, entretanto há países que registram baixas taxas de incidência, representando mais comumente uma sub-notificação de casos.

Nos EUA, a cada ano, 400 novos casos de câncer são diagnosticados em crianças e adolescentes menores de 20 anos de idade. Estima-se uma incidência de um caso em cada sete mil indivíduos abaixo dos 14 anos de idade e com taxa de incidência anual de 14,9 casos por 100.000 pessoas por ano. A probabilidade de uma pessoa jovem com diagnóstico de câncer na infância é de um para 300 nos Estados Unidos e um para 500 na França. A incidência do câncer infantil pode ser considerada moderadamente elevada no Brasil, aqui representada por capitais das regiões norte, nordeste, centro-oeste e sudeste (tabela 2). A descrição dos números por coeficientes padronizados é padrão e sem números percentuais.

**Tabela 2: Incidência de câncer infantil em quatro regiões brasileiras (coeficientes padronizados por milhão de habitantes).**

| <b>Regiões</b>                     | <b>Sexo masculino</b> | <b>Sexo feminino</b> |
|------------------------------------|-----------------------|----------------------|
| Norte - Belém (1987-1991)          | 118                   | 88                   |
| Nordeste - Fortaleza (1978-1980)   | 138                   | 136                  |
| Sudeste - São Paulo (1969-1978)    | 164                   | 126                  |
| Centro-Oeste - Goiânia (1989-1996) | 119                   | 126                  |

Na tabela 2, observamos que as taxas de incidência para o sexo feminino são menores do que as encontradas para o sexo masculino, e que os números de incidência na região sudeste do Brasil se equivalem aos de países como EUA e Canadá.

Paralelamente, tem se verificado um aumento progressivo e linear das taxas de incidência do câncer infantil, sobretudo a LLA, os tumores do sistema nervoso central (SNC), os linfomas não-Hodgkin e o tumor de Wilms e outros tumores renais (PIZZO e POPLACK, 2006); Comparando com alguns dados de incidência por cidades de alguns continentes (tabela 3), verifica-se que as taxas de incidência para o sexo feminino são menores do que as encontradas para sexo masculino. Observamos também que os números de incidência da região sudeste do Brasil se equivalem aos de países como EUA e Canadá. E que os baixos coeficientes tanto para o sexo masculino e feminino registrados na Namíbia, provavelmente refletem uma subnotificação de casos.

No Brasil, as neoplasias foram responsáveis por 8% dos óbitos na faixa etária de 1 a 14 anos, ocupando a quarta posição como causa de óbito nesta população, perdendo para os acidentes, as doenças infecciosas e as doenças do sistema respiratório. Nos Estados Unidos, são a terceira causa de morte na população infanto-juvenil (BRAGA *et al*, 2002). Porém nos últimos trinta anos, houve um declínio superior a 50% na mortalidade por câncer na infância nos EUA, bem como uma queda de 40% na Europa e de 20% na Europa Oriental.

**Tabela 3: Coeficientes padronizados de incidência anual de câncer infantil, segundo área e sexo (por milhão de habitantes, menores de 15 anos).**

| Área                       | Sexo masculino | Sexo feminino |
|----------------------------|----------------|---------------|
| ÁFRICA                     |                |               |
| Kampala                    | 226            | 146           |
| Namíbia                    | 50             | 42            |
| AMÉRICA                    |                |               |
| Belém (Brasil)             | 118            | 88            |
| Cali (Colômbia)            | 133            | 114           |
| Canadá                     | 162            | 136           |
| EUA ( <i>SEER</i> )        |                |               |
| Branços                    | 161            | 139           |
| Negros                     | 116            | 120           |
| EUROPA                     |                |               |
| Bulgária                   | 112            | 87            |
| Dinamarca                  | 168            | 149           |
| Inglaterra e País de Gales | 131            | 113           |
| ÁSIA                       |                |               |
| Bangalore (Índia)          | 79             | 51            |
| Cingapura                  | 132            | 127           |
| Tailândia                  | 80             | 68            |

Fonte: Adaptado de BRAGA *et al.* (2002).

Embora sabendo que as taxas de mortalidade não retratam diretamente a atenção à saúde no que se refere ao câncer, a análise de tendências de mortalidade pode ser um indicador da eficácia de estratégias de intervenção contra o câncer. A tendência observada na mortalidade por neoplasias em menores de 15 anos muitas vezes pode ser explicada pela tendência na mortalidade por leucemias. Observamos que nas regiões economicamente desenvolvidas (América do Norte, Europa Ocidental, Japão e Oceania), as taxas de



mortalidade por leucemias decresceram mais de 50% nas últimas três décadas (BRAGA *et al.*, 2002).

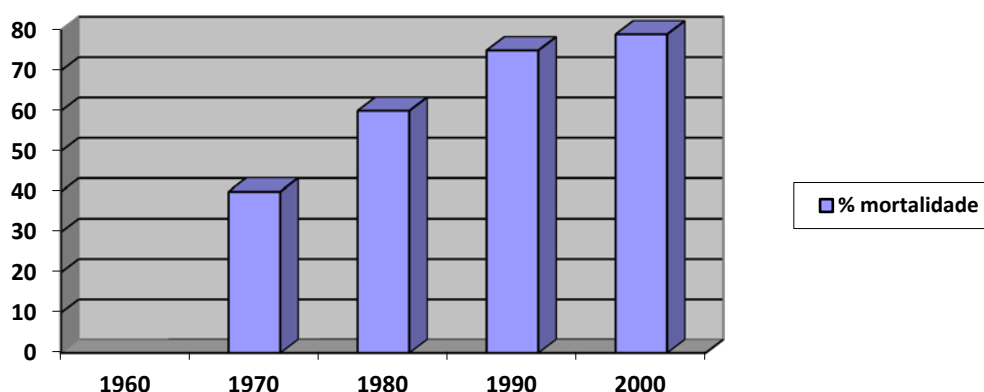
O declínio nos coeficientes de mortalidade se deve ao acréscimo na porcentagem de crianças vivas após um período de tempo de seguimento clínico pós- tratamento, em decorrência do maior sucesso terapêutico (avanço no uso de quimioterapia, ambiente Transplante de Medula Óssea (TMO) e pós-TMO, cirurgia pediátrica, radioterapia, suporte em terapia intensiva).

Frequentemente, em países do terceiro mundo, seja por dificuldades de natureza sócio-econômica, ou por barreiras culturais, as crianças com câncer chegam aos centros especializados em estágios avançados da doença, reduzindo-se as chances de sucesso terapêutico (BRAGA *et al.*, 2002)

As taxas de sobrevida em crianças de zero a 14 anos têm aumentado consideravelmente desde a década de 60, onde a sobrevida em 05 anos após o diagnóstico do câncer era de 28%. A taxa de sobrevida geral em 05 anos atualmente nos Estados Unidos está em pouco mais de 75%.

O aumento na sobrevida nas crianças abaixo dos 15 anos é mais evidente nos casos de LLA e Linfoma não- Hodgkin. Taxas elevadas de sobrevida, ou seja, de mais de 90% em 05 anos também foram alcançadas nos casos de linfoma de Hodgkin, retinoblastoma, câncer da tireóide e melanoma (PIZZO e POPLACK, 2006).

Na figura 1, descrevemos, conforme dados do *SEER program*, as taxas de sobrevida geral do câncer infantil nos Estados Unidos, de 1973 a 2001.



**Figura 1:** Sobrevida geral em 05 anos do total de casos de câncer infantil nos EUA no período de 1970-2000. *SEER program* (PIZZO e POPLACK, 2006)

### 2.3 O PACIENTE ONCOLÓGICO NA UTIP.

Até há menos de duas décadas, o paciente com câncer não era rotineiramente internado na UTIP, e prevalecia uma atitude de pessimismo nestas situações (HALLAHAN *et al*, 2000). Com os recentes avanços na quimioterapia e no suporte terapêutico, o prognóstico do câncer infantil tem melhorado significativamente. Assim no ambiente UTIP, verificamos uma diminuição significativa na mortalidade geral dos oncológicos (BEN ABRAHAM *et al*, 2002).

As primeiras publicações sobre câncer infantil na UTIP datam do final da década de 80, e os primeiros trabalhos sobre pacientes pós- TMO (Transplante de Medula Óssea) neste ambiente ocorreram dez anos mais tarde, no final dos anos 90.

Quando o paciente com câncer necessita de terapia ou suporte terapêutico na UTI, sabemos que, conforme a doença de base e a causa de admissão, o prognóstico pode se tornar mais reservado, visto que a taxa de mortalidade é bem mais elevada que a da média da população de doentes que são admitidos na UTIP, variando entre 20 a 51%.

O único estudo com números inferiores aos da literatura em geral foi o de DALTON *et al.* (2003), multicêntrico, com n de mais de 800 pacientes; e demonstraram uma sobrevida na UTIP nos oncológicos em torno de 80% (mortalidade de 20%), valor observado como o mais baixo na literatura revisada, vide tabela 1.

Portanto, as informações sobre prognóstico para o paciente pediátrico com câncer na UTIP são essenciais para um melhor entendimento das variáveis associadas a um pior desfecho, e para detecção precoce e instituição de medidas terapêuticas potencialmente eficazes nos casos de risco imediato de morte, evitando concomitantemente condutas fúteis.

Além do interesse óbvio pelas variáveis mais associadas com risco de óbito, a maioria dos autores ratifica a importância da comunicação efetiva entre as equipes de oncologia e terapia intensiva para um melhor atendimento do doente na UTIP.

Uma das primeiras publicações sobre pacientes com câncer admitidos na UTIP foi de (BUTT *et al.*, 1988). Com um desenho retrospectivo, os autores aferiram de maneira descritiva os aspectos epidemiológicos, de mortalidade geral e específica por causa de admissão (choque, insuficiência respiratória, pós-operatório,...), por doença de base (leucemias, linfomas, tumores sólidos, etc) e por intervenção terapêutica (uso de drogas inotrópicas, ventilação mecânica, terapia de substituição de função renal, etc). A taxa de mortalidade foi de 48% (64 óbitos/ 133 admissões por doença hematológica). Este trabalho se destaca como pioneiro, sendo referência e citação em pelo menos três outros artigos posteriores: (SIVAN *et al.*, 1991; HENEY *et al.*, 1992; HEYING *et al.*, 2001)

Butt *et al.* (1988) foram criticados unicamente por ORLOWSKI *et al.* (2002) pelo fato de os primeiros terem encontrado uma mortalidade de 100% nos casos de pacientes com doença hematológica submetidos à ventilação mecânica por pneumonite. Este achado não foi demonstrado em outros poucos estudos contemporâneos aos anos de 1990, e que

especificamente para os casos de pneumonite por CMV (citomegalovírus), ainda era insipiente a utilização de ganciclovir como terapêutica nestas situações.

No início dos anos 90, SIVAN *et al.* (1991) analisaram o desfecho de pacientes oncológicos admitidos na UTIP de uma maneira contemporânea e com certificação retrospectiva dos dados, demonstrando uma mortalidade geral de 51% e , nos pacientes com choque séptico, que receberam tratamento com inotrópicos e ventilação mecânica, a mortalidade encontrada foi de 80%. Além disso, estes autores demonstraram uma linearidade entre o número de sistemas orgânicos em falência e o aumento da taxa de mortalidade. Embora com um número pouco expressivo de pacientes, os mesmos também comprovaram que pacientes com falência neurológica a taxa de mortalidade encontrada foi de 90%.

VAN VEEN *et al.* (1996) com 57 admissões analisaram os fatores que podem influenciar os desfechos de curto prazo, encontrando números semelhantes aos de SIVAN *et al.* (1991), e uma mortalidade de 100% para os pacientes com choque séptico e que receberam DVA (drogas vasoativas) ou suporte inotrópico e VM (ventilação mecânica). Porém o n de pacientes muito graves foi pouco expressivo, fato compensado pela estrutura metodológica do trabalho.

Posteriormente HALLAHAN *et al.* (2000) descreveram através de uma análise retrospectiva de dados 206 admissões de pacientes pediátricos com câncer no ambiente UTIP. Os pacientes foram subdivididos em grupos por causa de admissão. A taxa de mortalidade geral foi de 27%. Sendo que houve também uma análise de 34 admissões de doentes pós-TMO (transplante de medula óssea). Os autores concluem salientando a importância da cooperação entre as especialidades de Oncologia e Terapia Intensiva para o diagnóstico e intervenção precoce em complicações clínicas com risco de morte para o paciente. Ressaltam que houve uma diminuição da taxa de mortalidade geral na UTIP nos últimos 10 anos; bem como se observa uma discreta queda na mortalidade para casos específicos de choque séptico

e insuficiência respiratória aguda. Esta queda da mortalidade geral dos oncológicos foi corroborada subseqüentemente por outros trabalhos.

HEYING *et al.* (2001) avaliaram retrospectivamente 123 admissões de pacientes pediátricos com câncer na UTIP. Pouco menos da metade das admissões eram de pacientes com câncer como pós-operatório. Destaca-se a taxa de mortalidade geral encontrada de 25%, número semelhante encontrado pelo grupo de HALLAHAN *et al.* (2000). Com desenho retrospectivo semelhante aos descritos anteriormente, os pacientes eram subdivididos por doença oncológica de base e por causas de admissão ou complicações que levaram à admissão na UTIP. Também foi demonstrada a mortalidade crescente conforme e com proporcionalidade com o número de falência de órgãos, situação já descrita por SIVAN *et al.* (1991). Os autores destacam a elevada taxa de mortalidade nos casos de choque séptico e nos casos de insuficiência renal aguda. HEYING *et al.*, (2001) e seus colegas salientam que houve claro benefício da admissão em UTIP para aquele grupo de pacientes, contribuindo para uma desmistificação a cerca do prognóstico e mortalidade nestas situações.

BEN ABRAHAM *et al.* (2002) ratificam os achados de HEYING *et al.* (2001) e HALLAHAN *et al.* (2000) encontrando números semelhantes de mortalidade específica para choque e insuficiência respiratória. Estes autores revisaram 94 admissões, encontrando uma taxa de mortalidade geral de 34%, e descreveram como fatores relacionados com pior prognóstico: a disfunção ou falência de órgãos, valores elevados de escore *PRISM* e a necessidade de admissão na UTI para suporte com drogas vasoativas e ventilação mecânica.

MEYER *et al.* (2005) com uma análise pouco expressiva, apenas 32 admissões de oncológicos na UTIP, identificou como variáveis associadas a um pior prognóstico: o número de sistemas orgânicos em falência, se doença oncológica de base é leucemia ou linfoma, se o doente está com choque séptico ou necessita de suporte com droga vasoativa e ventilação

mecânica. Os autores concluem legitimando que um estudo prospectivo, multicêntrico seria necessário para validar um escore com as variáveis descritas como de pior prognóstico.

Alguns trabalhos relatam a variável causa de admissão relacionando com a mortalidade específica como um dos primeiros itens nos resultados. Na tabela 4, descrevemos os principais trabalhos que analisam a causa da admissão de pacientes conjuntamente com a taxa de mortalidade específica. Pois através da causa de admissão, podemos ter uma idéia do prognóstico, e, com a identificação de outras variáveis, se obtém um quadro diagnóstico inicial na admissão do paciente na UTIP, permitindo-nos a prognosticar sobre taxas de mortalidade e risco de óbito.

**Tabela 4: Taxa de mortalidade relacionada com a causa da admissão na UTIP.**

|                                  | Choque | IRA | Encefalopatia | DM  | RRT |
|----------------------------------|--------|-----|---------------|-----|-----|
| BUTT <i>et al.</i> , 1988        | 75%    | 75% | 48%           | 20% | -   |
| SIVAN <i>et al.</i> , 1991       | 47     | 74% | 83%           | -   | 94% |
| VAN VEEN <i>et al.</i> , 1996    | 47%    | 36% | 27%           | 20% | -   |
| HALLAHAN <i>et al.</i> , 2000    | 29%    | 47% | 0%            | 10% | 33% |
| HEYING <i>et al.</i> , 2001      | 30%    | 55% | -             | 25% | 30% |
| BEN ABRAHAM <i>et al.</i> , 2002 | 33%    | 40% | 31%           | -   | 0%  |

IRA: insuficiência respiratória aguda, DM: distúrbio metabólico grave, RRT: pacientes com terapia de substituição renal.

Ainda na tabela 4, observamos que, com o decorrer do tempo, houve um pequeno decréscimo na mortalidade específica por causa de admissão nos casos de choque e ventilação mecânica. Identifica-se também a variável choque como uma das mais indicativas de

gravidade clínica, com mortalidade aumentada em todos os trabalhos. Foi observado também que o número de casos de insuficiência renal aguda por síndrome da lise tumoral diminuiu, porém a mortalidade permaneceu elevada.

Cabe mencionarmos a importância da variável falência de múltiplos órgãos, embora não citada diretamente como causa de admissão, e que foi descrita por alguns autores (SIVAN *et al.*, 1991; HEYING *et al.*, 2001) com muita precisão, tanto que seus números coincidem quanto ao número de órgãos em falência e ao aumento proporcional na taxa de mortalidade; correspondendo a um paciente com três sistemas ou órgãos em falência a uma taxa de mortalidade de 70%.

#### 2.4 A APLICAÇÃO DOS SISTEMAS DE ESCORE PROGNÓSTICO NAS UTIPS.

Tão ou mais difícil que diagnosticar, o intensivista pediátrico é desafiado pela necessidade de prognosticar, vivenciando constantemente pressões de familiares, dos profissionais que os cercam, da direção dos serviços e de si próprios para emitirem pareceres ou observações prognósticas acerca de pacientes admitidos na UTIP.

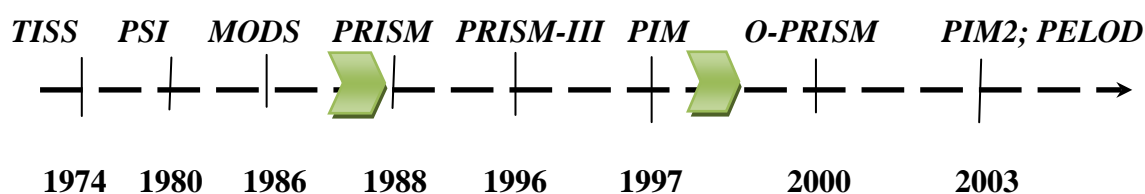
A capacidade de prognosticar representa um modo de estimar a gravidade ou severidade da doença, buscando assim uma melhor compreensão e estimativa da evolução esperada das admissões de pacientes na UTIP. Os escores prognósticos foram desenvolvidos para maximizar a capacidade preditiva de probabilidade de óbito entre grupos de pacientes criticamente doentes, constituindo-se em ferramentas eficientes, práticas e de baixo custo financeiro para avaliar a qualidade do atendimento médico e maximizar o custo-benefício terapêutico (LACROIX e COTTING, 2005)

Ao avaliarmos um paciente de alto risco, através do cálculo do risco de óbito e da análise dos resultados, estamos obtendo informações que poderão não somente apontar falhas estruturais e ou conjunturais, mas também criando ferramentas que dêem crédito aos serviços que apresentam bons resultados

A aplicação de escore prognóstico classifica os pacientes, possibilitando a comparação de indicadores de qualidade entre diferentes unidades de terapia intensiva (*functional benchmarking*), bem como a evolução desses indicadores numa mesma unidade em vários momentos. Assim, a utilização de escores prognósticos proporciona uma melhor alocação dos recursos tecnológicos e financeiros disponíveis para o manejo terapêutico na UTIP, valorizando e incorporando a qualidade total no atendimento ao paciente (MARCIN e POLLACK, 2000). A história dos sistemas de escore começou com o *CCS (Clinical Classification System)*, uma classificação qualitativa de risco do início da década de 1970, que se baseava no tipo de cuidados dispensados aos pacientes de UTI: se de observação e monitoramento apenas, ou de suporte vital, com utilização de ventilação mecânica ou drogas vasoativas. Em 1974, o escore *TISS (Therapeutic Intervention Scoring System)*, baseado no somatório de intervenções terapêuticas empregadas nos pacientes de UTI substituiu o *CCS*, como primeiro sistema quantitativo para prognóstico de mortalidade (POLLACK, 2008).



Na terapia intensiva pediátrica um dos primeiros escores prognósticos a serem utilizados foi o *PRISM* (*Pediatric Risk Mortality Score*). Derivado do *PSI* (*Physiologic Stability Index*) resultando em 15 variáveis fisiológicas como preditoras independentes.



**Figura 2:** Continuum histórico de escores de prognóstico de mortalidade.

Quase dez anos após o início da utilização do escore *PRISM*, se desenvolve um novo modelo de sistema de escore denominado *PIM* (*Pediatric Index of Mortality*) nas UTIPs da Inglaterra, Austrália, Nova Zelândia. Dificuldades com a coleta de todas as variáveis para cálculo do *PRISM*, e também por ser um escore de vinte e quatro horas, foram os principais motivos para o desuso e posterior substituição pelo *PRISM III* em 1996.

O escore *PIM* (*Pediatric Index of Mortality*) é aplicado nas primeiras horas da admissão na UTI, não sendo afetado pela qualidade do atendimento na UTI. Este escore foi validado por um grupo de UTI pediátricas da Austrália e Reino Unido (SHANN *et al.*, 1997) no ano de 1997. Contando com nove variáveis, e aplicado no momento da admissão, torna possível a comparação dos resultados obtidos como consequência tanto do tratamento não recebido, como da gravidade inicial dos pacientes (SHANN *et al.*, 1997).

Na elaboração do escore, o mesmo processo, ou seja, variáveis de relevância e associadas com maior risco de mortalidade são identificadas e analisadas por regressão

logística. Os achados são validados conforme seu peso preditivo, ou seja, cada variável do escore recebe uma pontuação conforme o maior ou menor risco de óbito.

O índice ou escore prognóstico é testado estatisticamente na população geral de pacientes de UTIPs, quanto a sua capacidade de discriminação entre os grupos de sobreviventes e não-sobreviventes; e, também, quanto à calibração, que é a concordância da mortalidade observada com a esperada em diferentes intervalos de risco ou probabilidade de óbito. A determinação do poder discriminatório e da calibração constituem a *performance* ou desempenho do escore.

## 2.5 O ESCORE *PIM2* NA UTIP.

O uso do escore *PIM2* se justifica pela sua praticidade, baixo custo e bom poder preditivo. Criado através de um estudo multicêntrico entre 14 UTIPs da Austrália, Nova Zelândia e Reino Unido, o *PIM2* corresponde ao escore *PIM* revisado e com mais três variáveis, e vem sendo utilizado na Europa e em países em desenvolvimento como Argentina, Brasil e Índia (SLATER *et al.*, 2003; THUKRAL *et al.*, 2006; EULMESEKIAN *et al.*, 2007).

O sistema de escore *PIM2* é composto por uma escala agregada - grupos de variáveis clínicas ou fisiológicas agrupadas conforme capacidade de predizer o desfecho. (LACROIX e COTTING, 2005). Da mesma forma que os demais escores prognósticos, o escore *PIM2* estima risco de mortalidade através da análise de dados prontamente disponíveis no momento da admissão do paciente na UTIP. Entretanto, não avalia o desfecho individual, e sim é utilizado em grupos de pacientes com diferentes doenças para comparar qualidade de atendimento entre UTIPs, ou na mesma Unidade de Terapia Intensiva em distintos períodos de tempo.

No Quadro 1, apresentamos as variáveis fisiológicas e clínicas aferidas para cálculo do escore *PIM2* com a fórmula (equação de regressão logística) para o cálculo da probabilidade de óbito.

Os modelos preditores de óbito nas UTIs necessitam de validação e revisões freqüentes quanto ao poder discriminatório e à calibração. A cada revisão se avalia o desempenho ou performance destes modelos para grupos de pacientes.

A acurácia do sistema de escore prognóstico é fornecida pela curva *Receiver-Operating Characteristic (ROC)*, ou melhor, pela a área sob a curva *ROC (auc-ROC)*, que confere a capacidade ou poder discriminatório ao escore. Definimos poder discriminatório como a competência ou acurácia do escore em diferenciar sobreviventes e não-sobreviventes de uma amostragem. A discriminação do modelo de escore é considerada perfeita se a  $AUC = 1$  (100% de sensibilidade e especificidade em todos os pontos), excelente se  $AUC > 0,9$ , boa ou adequada se a  $AUC$  entre 0,8 -0,9, aceitável se  $AUC$  entre 0,7-0,79 e ruim se  $AUC < 0,69$  (SHANN, 2002).

A calibração do escore é o grau de correspondência em diferentes níveis de probabilidade de óbito entre a freqüência estimada e a freqüência observada de óbitos. A análise estatística usualmente empregada para calibração é o teste do qui-quadrado de aderência ou pelo teste de *Hosmer-Lemeshow, goodness-of-fit*. Sendo que um n consecutivo de mais de 400 pacientes é necessário para aplicarmos o teste do qui-quadrado de Hosmer-Lemeshow (SHANN, 2002).

Considerando os critérios para *functional benchmarking*, se utiliza a taxa de mortalidade padronizada (*Standardized Mortality Ratio= SMR*) obtida através do quociente entre a taxa de mortalidade observada e a esperada, considerando também o intervalo de confiança da amostra. A taxa de mortalidade observada é obtida pela contagem dos não-

sobreviventes no período. A taxa de mortalidade esperada é a média da probabilidade de óbito do total de pacientes da amostra. Um valor de *SMR* < 1 nos indica que o nível de atendimento naquela unidade de terapia intensiva é diferenciado ou superior; e o contrário se deduz quando a *SMR* calculada é > 1 (GLANCE *et al.*, 2000). O cálculo da *SMR* acompanha o teste do qui-quadrado para avaliação de *performance* do índice *PIM2*, contribuindo para atestar o poder de calibração do escore prognóstico.

Quadro 1: *Pediatric Index of Mortality*, versão 2 (*PIM2*)

1. Pressão sangüínea sistólica (PSS),\_ mm de Hg (ou desconhecida = 120),
2. Reação pupilar à luz (>3 mm e ambas fixas = 1, outra ou desconhecida= 0),
3. PaO<sub>2</sub>, mmHg (desconhecida = 0),
4. Excesso de base no sangue arterial ou capilar, mmol/L (desconhecido = 0),
5. Ventilação mecânica (0 = não;1 = sim)
6. Admissão eletiva (0 = não;1 = sim)
7. Admissão para recuperação cirurgia/ procedimento (0 = não; 1 = sim),
8. Admissão após “bypass” cardíaco (0 = não;1 = sim),
9. Diagnóstico de alto risco (0 = não;1 = sim),
10. Diagnóstico de baixo risco (0 = não;1 = sim).

$$PIM2 \text{ Logit} = (-4.8841) + (\text{valor} * \text{Beta}) + (0.01395 * (\text{absoluto}(PSS - 120))) + (0.1040 * (\text{excesso de base absoluto})) + (0.2888 * (100 * FiO_2/PaO_2))$$

POD = probabilidade de óbito

$$POD = e^{\text{logit}} / (1 + \text{exponencial logit})$$

SHANN, 2002.

## 2.6 O EMPREGO DE ESCORES PROGNÓSTICOS NOS PACIENTES ONCOLÓGICOS NA UTIP.

Um dos pioneiros na aplicação de escore prognóstico no paciente oncológico foi (SIVAN *et al.*, 1991) que fizeram uma análise de 72 admissões em duas unidades de terapia intensiva pediátrica e aplicação do *PSI* e do *TISS* (*Physiologic Stability Index, Therapeutic Intervention Scoring System*). Ficou comprovada a eficácia destes escores em prever a mortalidade para pacientes com câncer na UTIP. Este estudo foi um dos primeiros a correlacionar número de sistemas orgânicos em falência com taxa de mortalidade, fato observado que consideramos como principal contribuição ou mérito deste trabalho.

HENEY *et al.* (1992) aplicaram o escore *APACHE-II* (*acute physiology and chronic health evaluation*) em 70 admissões de pacientes oncológicos em uma UTIP de referência regional para oncologia pediátrica. Através de desenho retrospectivo, estabeleceram comparações entre sobrevivida conforme a causa da admissão; e os valores do escore *APACHE-II* entre sobreviventes e não- sobreviventes foram analisados pelas medianas entre os grupos sendo comparadas utilizando o teste de *Mann-Whitney U*, estabelecendo uma mediana para o grupo que sobreviveu e para o grupo que foi á óbito.

VAN VEEN *et al.* (1996) e HALLAHAN *et al.* (2000) descrevem uma amostra de pacientes com câncer admitidos na UTIP. Aplicando o escore *PRISM*, observaram que o mesmo subestimava o risco de morte através do teste do qui-quadrado, tanto nos casos menos graves como nos de pior prognóstico, sendo pouco útil para estimar o risco de óbito. Estes dois trabalhos apresentaram dados relevantes na descrição estatística de pacientes com choque, choque séptico e submetido à ventilação mecânica, etc.; porém, o escore *PRISM* não demonstrou bom desempenho em ambos estudos.

HEYING *et al.* (2001) corroboraram os achados acima, denotando a ausência de acurácia ou precisão do PRISM em predizer o risco de óbito. A autora e seus colegas expuseram as mesmas dúvidas e questionamentos de trabalhos anteriores, enfatizando a necessidade do conhecimento dos fatores de pior prognóstico ou desfecho como instrumental para melhor avaliação de quadros clínicos de pacientes oncológicos admitidos na UTI, evitando tratamentos fúteis e fornecendo subsídios também para o aconselhamento da família dos pacientes.

A maioria dos autores, independente do escore prognóstico utilizado, ressalta o benefício do suporte terapêutico na UTIP para os pacientes oncológicos, seja na tentativa de reversão de quadros de choque séptico, que há alguns anos eram considerados espirais irreversíveis ao óbito, ou até mesmo naqueles casos de pós- operatórios de baixo risco.

Na tabela 5, acrescentamos alguns estudos de pacientes com câncer no ambiente UTI e pós- TMO com a aplicação de escores prognósticos.

**Tabela 5: Escores prognósticos e taxa de mortalidade na UTIP.**

| <b>Autor, data</b>                      | <b>Des.</b> | <b>N</b> | <b>Mortalidade (%)</b> | <b>I RMF</b>                    | <b>Escore</b>       |
|---|-------------|----------|------------------------|---------------------------------|---------------------|
| BUTT <i>et al.</i> , 1988               | R           | 133      | 48                     | S, SS, E, VM                    | ---                 |
| SIVAN <i>et al.</i> , 1991              | P           | 72       | 51                     | OSF, S, VM, E, SS               | PSI, TISS           |
| HENEY <i>et al.</i> , 1992              | R           | 70       | 49                     | SS, S, SLT, VM                  | APACHE II           |
| VAN VEEN <i>et al.</i> ,<br>1996        | R           | 51       | 32                     | S, E, VM, SS                    | PRISM               |
| HALLAHAN <i>et al.</i> ,<br>2000        | R           | 206      | 27                     | S, VM, SS, E, BMT               | PRISM               |
| HENEY <i>et al.</i> , 1992              | R           | 123      | 35                     | S, VM, RRT, OSF                 | PRISM, TISS         |
| BEN ABRAHAM <i>et al.</i> , 2002        | R           | 94       | 34                     | S, OSF, RRT, VM                 | PRISM               |
| MEYER <i>et al.</i> , 2005              | P           | 32       | 30                     | Le/Li, OSF, SS, N, S,<br>VM     | ----                |
| <b>Ambiente pós- TMO</b>                |             |          |                        |                                 |                     |
| (ROSSI <i>et al.</i> , 1999             | R           | 41       | 56                     | OSF, E, VM, IH, RRT             | PRISM               |
| DIAZ DE HEREDIA<br><i>et al.</i> , 1999 | R           | 31       | 54                     | BMT, VM, SS, E, IH.             | APACHE              |
| SCHNEIDER <i>et al.</i> ,<br>2002       | P           | 93       | 49                     | DOB, VM, SS, E, IH              | O- PRISM            |
| JACOBE <i>et al.</i> , 2003             | R           | 57       | 44                     | S, VM, LOS,                     | PRISM, PIM,<br>MOSF |
| TAMBURRO <i>et al.</i> ,<br>2008        | R           | 33       | 41                     | VM, S, E, BMT, BMT<br>alogenico | PRISM               |

**Des-** desenho, **R**= retrospectivo, **P**= prospectivo, **S**= choque, **SS**= choque séptico, **E**= encefalopatia ou falência neurológica, **IH**= insuficiência hepática, **RRT**= insuficiência renal, **BMT**= transplantado de medula óssea, **DOB**= doença oncológica de base, **VM**= ventilação mecânica, **OSF**= falência de sistemas orgânicos, *Organ System Failure* **Le/Li**= leucemias/ linfomas, **LOS**= tempo de permanência. *Length-of-stay*, **N**= neutropenia, **I RMF**= *increase risk of mortality factors*.

Resumidamente, cabem algumas considerações sobre os estudos relatados na tabela 5:

1) Na análise da taxa de mortalidade geral na UTIP para o paciente com câncer, observamos uma diminuição significativa de 20%, quando comparamos o período entre os anos de 1991 a 2002 ; e que a mortalidade no ambiente pós-transplante de medula óssea foi bem superior, correspondendo em média a 50- 60%.

2) Nos pacientes pós- TMO, os principais fatores contribuintes para um pior desfecho foram a citotoxicidade terapêutica no período de indução, seja por quimioterapia ou

radioterapia; o tipo de doença oncológica de base (LLA ou LMA, por exemplo), se a doença era recidiva ou não; e também qual tipo de transplante de medula óssea foi realizado (alogênico, mais grave em tese, ou autólogo). Na maioria dos trabalhos, os pacientes foram estratificados pela causa de admissão, pelo tipo de transplante e pela doença de base. Também as complicações infecciosas secundárias à imunodeficiência, a insuficiência respiratória por broncopneumonia grave com choque séptico, as reações enxerto-hospedeiro (*graft-versus-host disease- GVHD*) e as complicações por falência ou perda da função renal levando ou contribuindo para uma via de mão única que é a falência de múltiplos órgãos. Estes foram os principais desfechos para justificar suporte terapêutico no ambiente de UTIP na maioria dos trabalhos listados. Sendo que o choque séptico, no paciente neutropênico febril, foi o principal responsável como desencadeante da síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (JACOBÉ *et al.*, 2003; TAMBURRO *et al.*, 2008)

3) Verificamos que o subtipo de TMO realizado (*HSCT versus não- HSCT*), a ventilação mecânica prolongada, juntamente com a presença de infecção e choque séptico, evoluindo para SIRS (Síndrome da Resposta inflamatória Sistêmica) com comprometimento multissistêmico e SDMO (Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos) foram os principais fatores de risco para um pior desfecho no ambiente pós- TMO.

4) O escore *PRISM* foi considerado de discutível eficácia como escore preditivo de risco de mortalidade em todos os estudos, exceto quando adaptado como *O-PRISM* (SCHNEIDER *et al.*, 2002).

5) O escore *TISS* não foi considerado fidedigno ou com poder de acurácia nos dois estudos em que foi testado (SIVAN *et al.*, 1991; HEYING *et al.*, 2001).

6) SCHNEIDER *et al.* (2002) apontaram para uma adaptação do escore *PRISM* com mais três variáveis para monitoração de complicações pós-TMO (transplante de medula



óssea), denominado “O-PRISM”, e comprovando a acurácia do mesmo em predizer o risco de mortalidade para pacientes no ambiente TMO;

7) Os escores *APACHE II*, *PRISM* e *PRISM III* falharam em predizer a mortalidade dos pacientes com câncer na UTIP, sugerindo a necessidade de um novo sistema de escore que aferisse com mais fidedignidade o risco de óbito e as situações clínicas de maior gravidade, sem sub ou super-estimativas. *JACOBE et al.*( 2003) aplicaram os escores *PRISM* e *PIM* em pacientes admitidos na UTIP pós-TMO, numa amostra de 40 admissões, e não encontraram diferença com significância estatística entre os escores para previsão de risco de mortalidade entre os grupos de sobreviventes e não-sobreviventes.

### 3 JUSTIFICATIVA

Atualmente, sabemos que o aumento de sobrevida geral dos pacientes com câncer nas últimas duas décadas se deve aos avanços no diagnóstico e na terapêutica, tanto na Oncologia, quanto na Terapia Intensiva Pediátrica. E, que a demanda crescente desses pacientes por leitos de UTI foi a motivação para se realizar um estudo sobre indicadores de gravidade e de risco de morte (escores prognósticos) nos pacientes com câncer admitidos na UTIP.

Além disso, observamos um número reduzido de publicações referente a doentes com câncer admitidos na UTIP. A maioria dos estudos mais recentes foi realizada em cenário pós-transplante de medula óssea, que somados aos principais estudos de pacientes oncológicos em UTI, resultam em número pouco expressivo de referências.

Em razão da quantidade diminuta de referências no meio local e nacional, decidimos por conduzir este estudo com foco no desempenho do escore *PIM2* em pacientes oncológicos da UTIP.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o desempenho do escore *PIM2* como indicador de gravidade nos pacientes oncológicos admitidos na UTI Pediátrica do HCPA no período de quatro anos.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Descrever o perfil do paciente com câncer admitido na UTIP.
- b) Determinar as taxas de mortalidade geral e específica no grupo de pacientes estudado.
- c) Determinar os fatores associados ao pior desfecho no grupo de pacientes estudado.
- d) Verificar a discriminação entre sobreviventes e não-sobreviventes do escore *PIM2* no grupo de pacientes estudado.
- e) Demonstrar a calibração do escore *PIM2* entre as categorias de probabilidade de óbito no grupo de pacientes estudado.

## 5 MÉTODOS

### 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este foi um estudo de coorte histórica, observacional e retrospectiva de uma população de pacientes com câncer na UTIP no período de quatro anos, considerando-se o fator em estudo como a probabilidade de óbito calculada pelo escore *PIM2* e o desfecho a sobrevivência ou não-sobrevivência no ambiente UTIP.

### 5.2 AMOSTRA

A amostra estudada foi constituída de todos os pacientes oncológicos com idade inferior aos 14 anos que foram admitidos na UTIP do HCPA, no período de 1º de janeiro de 2002 a 31 de dezembro de 2005, registrados na base de dados da UTIP.

## **5.2.1 Processo de amostragem**

### **5.2.1.1 Tipo de amostragem**

Amostragem não-probabilística, consecutiva e de censo, coorte histórica.

## **5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

### **5.3.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídas crianças e adolescentes com idade entre 2 meses e 14 anos com câncer admitidas na UTIP no período estudado.

### **5.3.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos somente os pacientes oncológicos admitidos na UTIP por “pós-operatório de cirurgia de pequeno porte”, tal como colocação de cateteres semi-implantáveis para quimioterapia e/ou “pós-operatório de biópsia de órgãos”.

#### 5.4 CARACTERIZAÇÃO DO DESFECHO CLÍNICO

De acordo com o desfecho clínico, os pacientes foram considerados sobreviventes, quando tiveram alta da UTIP ou transferência para a unidade de oncologia pediátrica, e não-sobreviventes, quando foram a óbito na UTIP. Para aqueles pacientes que reinternaram uma ou mais vezes, independente da causa, cada reinternação foi aferida como novo caso-índice ou admissão, considerando o intervalo entre as admissões de no mínimo 48 horas.

#### 5.5 VARIÁVEIS EM ESTUDO

Além do *PIM2* e do desfecho clínico (sobrevivida / alta da UTIP ou óbito), foram extraídas da base de dados da UTIP as seguintes variáveis: idade, sexo, doença oncológica de base, tempo de permanência na UTIP, presença ou suspeita de infecção sistêmica ou localizada, presença de leucopenia, plaquetopenia, insuficiência renal aguda, insuficiência cardiocirculatória, insuficiência respiratória e disfunção ou falência de múltiplos órgãos.

##### 5.5.1 Critérios das variáveis avaliadas

Ainda que a versão dois do escore de risco de mortalidade *Pediatric Index of Mortality* (*PIM2*) tenha sido publicada no ano de 2003, para os pacientes registrados anteriormente a essa data, em que se aplicou o escore *PIM*, foi realizado cálculo retrospectivo para obtenção do *PIM2*, utilizando os dados do escore *PIM* acrescidos daqueles necessários para o cálculo

do *PIM2*, coletados retrospectivamente da base de dados da UTIP. Estas variáveis juntamente com toda a população de doentes admitidos foram descritas e validadas em estudo prévio de CARVALHO *et al.* (2007).

Para a caracterização da insuficiência de um ou mais órgãos (cardiocirculatória, respiratória, renal ou múltipla) foi considerada a classificação de WILKINSON *et al.* (1987) (tabela 6).

O critério considerado para plaquetopenia foi uma contagem de plaquetas no sangue periférico menor que 100.000 U/ dl (SIVAN *et al.*, 1991).

Os critérios considerados para leucopenia foram os seguintes: leucócitos totais < 3.000/ mm<sup>3</sup>, leucopenia severa com leucócitos totais < 1000/ mm<sup>3</sup> no leucograma de sangue periférico (SIVAN *et al.*, 1991).

Os critérios para infecção foram temperatura axilar maior que 38 graus Celsius associada ou não com anormalidades sugestivas de infecção no raio X de tórax ou com crescimento de fungos, bactérias ou vírus em exames de cultura de sangue, urina, fezes, ou líquido (VAN VEEN *et al.*, 1996).

**Tabela 6: Caracterização da insuficiência de órgãos ou sistemas.**

---

**Sistema Cardiovascular**

---

1. Pressão sistólica sanguínea inferior a 40 mm de Hg para pacientes com idade inferior a 01 ano, ou inferior a 50 mm Hg nos pacientes com idade superior a 01 ano.
2. Frequência cardíaca <50 ou >220 batimentos/min (<12 meses de idade) ou <40 ou >200 batimentos/min (>12 meses de idade).
3. Parada cardíaca.
4. pH sérico <7,20 (com PaCO<sub>2</sub> normal), acidose metabólica.
5. Infusão contínua de drogas vasoativas (norepinefrina/ epinefrina) para manter pressão arterial e/ou débito cardíaco.

---

**Sistema Respiratório**

---

1. Frequência respiratória maior que 90 movimentos os respiratórios por minuto (mpm) nos pacientes memores de um ano de idade, ou menor que 70 mpm nos pacientes com idade maior que 01 ano.
2. PaCO<sub>2</sub> > 55 mm Hg.
3. PaO<sub>2</sub> < 50 mm Hg (na ausência de cardiopatia congênita cianótica)
4. Ventilação mecânica (maior que 24 horas).
5. PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 (na ausência de cardiopatia congênita cianótica).

---

**Sistema Neurológico**

---

1. Escore de Coma de Glasgow < 5
2. Pupilas fixas e dilatadas na ausência de medicação midriática.

---

**Sistema Hematológico**

---

1. Hemoglobina < 9 g/dl
2. Contagem de leucócitos < 3.000/l
3. Contagem de plaquetas < 100.000/l
4. tempo de protrombina maior que 20 segundos e tempo de tromboplastina parcial maior que 60 segundos na ausência de hepatopatia primária e na ausência de medicação antitrombótica.

---

**Sistema Renal**

---

1. Nitrogênio uréico >100 mg/l
2. Creatinina sérica > 2,0 mg/dl (na ausência de doença renal pré-existente).
3. Diálise peritoneal ou hemodiálise.

---

**Sistema Hepático**

---

- Bilirrubina sérica total maior que 3 mg/ dL na ausência de hemólise, ou doença hepática primária.
- 

**\*Classificação adaptada de WILKINSON *et al.* (1987).**



## 5.6 LOGÍSTICA:

Nosso estudo foi elaborado através da análise da base de dados da UTIP do HCPA, com a identificação de todos os pacientes oncológicos admitidos no período supracitado. As variáveis de interesse para a pesquisa foram extraídas e colocadas em uma planilha Excel, constituindo-se no banco de dados da pesquisa. Foi realizada análise das variáveis nominais e categóricas, bem como a estatística descritiva das medidas de tendência central (medianas). Posteriormente, aplicamos a análise estatística para medida do poder discriminatório e da calibração do escore *PIM2* para a amostra estudada.

A população de pacientes foi dividida em dois grupos: aqueles com doença hematológica (leucemias e linfomas) e aqueles com doença não-hematológica (tumores sólidos intracranianos e extracranianos).

A eficácia do escore *PIM2* em diferenciar grupos de sobreviventes e não-sobreviventes foi avaliada mediante a representação da área sob a curva *ROC*. Além disso, foi calculado o ponto de corte na curva *ROC*, a partir do qual os pacientes apresentavam risco de morte aumentado.

Através do qui-quadrado de aderência, os pacientes foram classificados em faixas de probabilidade de óbito e foi realizada a calibração do *PIM2* nas várias categorias de risco ou de probabilidade de óbito, e com a utilização do cálculo da taxa de mortalidade padronizada (*SMR* - *standard mortality ratio*), que representa a mortalidade observada sobre a mortalidade esperada.

## 5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A montagem do banco de pacientes oncológicos admitidos na UTIP foi realizada no programa Excel Microsoft Office 2007, o qual foi analisado no *software Statistical Package for Social Science (SPSS)* versão 14.0.

Na análise estatística descritiva, as variáveis numéricas são descritas em medianas e intervalos interquartílicos. Na análise estatística univariada, as variáveis foram cotejadas com o desfecho, e analisadas por teste do qui-quadrado ou pelo teste t *student* ou por não-paramétricos como Mann-Whitney. Assim também procedemos com as variáveis categóricas.

Na análise estatística multivariada, utilizamos a equação de regressão logística para cálculo da razão de chances e identificação das variáveis associadas com maior risco de mortalidade, com a descrição do nível de significância e do intervalo de confiança.

A variável contínua *PIM2* foi descrita como mediana e intervalo interquartílico entre os grupos de sobreviventes e não-sobreviventes. Também verificamos o poder discriminatório do escore *PIM2* (capacidade em diferenciar entre os sobreviventes e os não-sobreviventes) através dos achados calculados na *auc-ROC* (Receiver Operating Characteristic), e cálculo do valor do *PIM2* como ponto de corte (*threshold value*) para risco aumentado de morte.

A calibração do *PIM2* por faixas de probabilidade de óbito foi avaliada através do teste do qui-quadrado de aderência. Utilizamos a fórmula  $X^2 = \sum (O-E)^2 / E$ , onde O representa o número de óbitos observados e E, o número de óbitos esperados, em cada decil de risco. A calibração foi aferida através do cálculo do qui-quadrado e do cálculo da *SMR*

(taxa de mortalidade padronizada), com intervalo de confiança de 95% para cada faixa de risco.

## 5.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Uma vez que o estudo procede da base de dados da UTIP do HCPA, não houve necessidade de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido. Entretanto, os autores assinaram um termo de compromisso de sigilo em relação à identidade dos pacientes estudados e de utilização dos resultados exclusivamente para finalidade científica. O presente estudo foi submetido e aprovado na Comissão de Ética em Pesquisa do HCPA, estando registrado sob o nº 08-297.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 DESCRIÇÃO GERAL DA AMOSTRA

No período de janeiro de 2002 a dezembro de 2005 foram admitidos 214 pacientes pediátricos com câncer, num universo total de 1826 admissões de doentes na UTIP-HCPA. Na montagem da base de dados, houve perdas relacionadas a 13 admissões. Foram incluídos no estudo 201 admissões de pacientes com câncer, na faixa etária entre 2 meses e 14 anos, com mediana de idade de 80 meses (6,7 anos).

Na tabela 7, verificamos que não houve diferença nas frequências em relação ao gênero, e que a faixa etária mais prevalente corresponde ao paciente pediátrico em idade escolar. Assim, também observamos uma sobrevida geral de mais de 80% dos pacientes admitidos.

**Tabela 7: Características gerais da amostra.**

| <b>N (n° de admissões)</b>                   | <b>201</b>   |
|--|--------------|
| Idade, anos ( <i>IQR</i> )                   | 6,7 (2,6-10) |
| Gênero masculino, n (%)                      | 99 (49,2)    |
| Oncológicos, %                               |              |
| Clínicos                                     | 66,2         |
| Pós- operatórios                             | 33,8         |
| Mortalidade geral, %                         | 18,9         |
| Ventilação mecânica, %                       | 38           |
| Tempo de permanência (P50- óbitos)<br>(dias) | 4,1          |

*IQR= INTERQUARTIL RANGE (P25-P75)*

## 6.2 MORTALIDADE ESPECÍFICA CONFORME A DOENÇA ONCOLÓGICA DE BASE

**Tabela 8: Taxa de mortalidade de acordo com a doença oncológica de base.**

| <b>Doença de base</b>                | <b>Pacientes (%)</b><br><b>n= 201</b> | <b>Óbitos (%)</b><br><b>n= 38</b> |
|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Sistema hematológico</b>          | 67 (33)                               | 21 (55)                           |
| Leucemia Linfocítica<br>Aguda        | 29 (14)                               | 11 (29)                           |
| Leucemia Mielocítica<br>Aguda        | 16 (8)                                | 3 (8)                             |
| Linfomas<br>(Hodgkin e não-H.)       | 22 (11)                               | 7 (18)                            |
| <b>Sistema não-<br/>hematológico</b> | 134 (67)                              | 17 (45)                           |
| Tumores extracranianos               | 90 (49)                               | 7 (18)                            |
| Tumores intracranianos               | 25 (12)                               | 10 (27)                           |

Na tabela 8, descrevemos a taxa de mortalidade conforme a doença oncológica de base; onde observamos um n maior de óbitos no grupo das leucemias e linfomas, bem como, ocorre uma elevada mortalidade nos casos de câncer no Sistema Nervoso Central (SNC).

## 6.3 VARIÁVEIS ASSOCIADAS COM RISCO DE ÓBITO.

**Tabela 9: Variáveis e número de sobreviventes (alta) e não-sobreviventes (óbito).**

| Variáveis   | N   | Sobrevte.<br>n=163 | Óbitos<br>n= 38    | p       |
|---|-----|--------------------|--------------------|---------|
| Tempo de permanência na UTIP, em dias<br>(P25- P75) | 201 | 2,68 (1,46-4,95)   | 4,1 (1,99-9,9)     | 0,01    |
| <i>PIM2</i><br>(P25- P75)                           | 201 | 1,39 (0,57-5,02)   | 13,45 (7,28-34,42) | <0,001  |
| VM  | 76  | 46 (28,2%)         | 30 (79%)           | <0,0001 |
| Choque  | 63  | 32 (19,6%)         | 31 (81,5%)         | <0,0001 |
| RRT   | 12  | 4 (2,5%)           | 8 (21%)            | <0,0001 |
| Infecção  | 80  | 43 (26,4%)         | 27 (71%)           | <0,0001 |
| Leucopenia  | 58  | 37 (22,7%)         | 21 (55%)           | <0,0001 |
| FMO   | 36  | 11 (7%)            | 25 (66%)           | <0,0001 |

Sobrevte.= sobreviventes, VM= ventilação mecânica, RRT= renal replacement therapy, FMO= falência de múltiplos órgãos.



Na tabela 9, descrevemos as principais variáveis associadas com risco aumentado de óbito. Destacamos a mediana elevada do escore *PIM2* no grupo de óbitos, além da percentagem de óbito mais alta no grupo de choque, ventilação mecânica e falência de múltiplos órgãos.

#### 6.4 REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA IDENTIFICAÇÃO DE VARIÁVEIS RELACIONADAS AO PIOR DESFECHO.

**Tabela 10: Regressão logística com razão de chances e identificação das principais variáveis relacionadas a óbito.**

| Variável categórica | OR   | IC ( 95%)  | p     |
|---------------------|------|------------|-------|
| Choque              | 6,79 | 2,18-21,17 | 0,001 |
| FMO                 | 4,94 | 1,33-18,34 | 0,017 |
| Leucopenia          | 4,65 | 1,58-13,6  | 0,005 |
| Ventilação mecânica | 4,1  | 1,11-15,04 | 0,034 |

**OR= odds-ratio**, ou razão de chances; **IC= intervalo de confiança**; **p= nível de significância**.

A razão de chances ou *odds-ratio* é a chance do evento óbito ocorrer dividida pela chance de óbito no grupo de sobreviventes e de não- sobreviventes. Na maioria dos estudos em que a taxa de mortalidade é pequena, a razão de chances se equivale ao risco relativo

Através da equação de regressão logística, com análise multivariada e utilização de blocos de cálculo no *SPSS*, identificamos quais as principais variáveis associadas a risco de

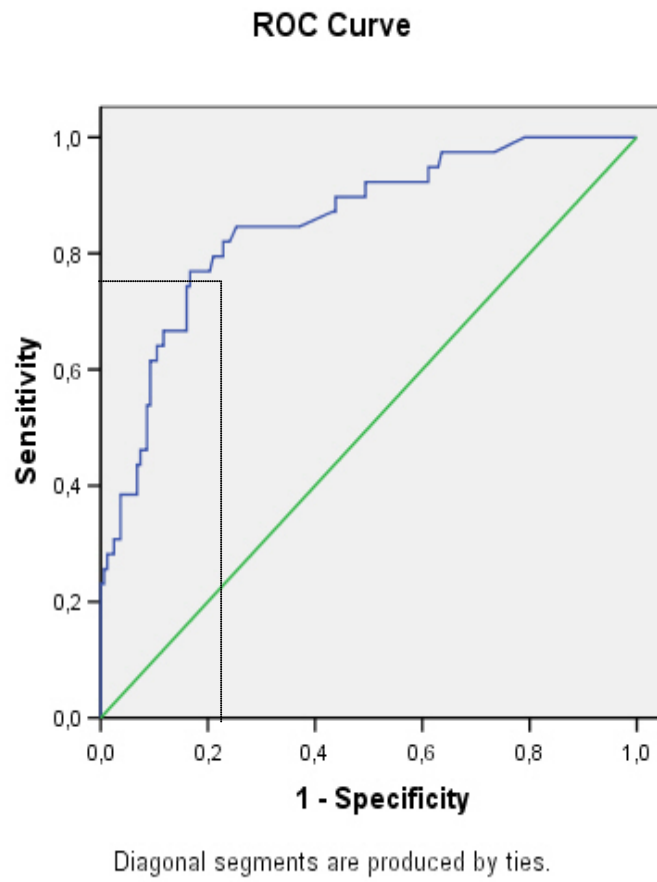
mortalidade através do cálculo da razão de chances. Assim, observamos a variável choque como a principal variável categórica associada com risco de óbito.

#### 6.5 DESCRIÇÃO DO *PIM2* QUANTO À CAPACIDADE DISCRIMINATÓRIA SEGUNDO A ÁREA SOB A CURVA *ROC* (*AUC-ROC*).

As informações coletadas para cálculo da curva *ROC* (*Receiver Operating Characteristics*) relacionam número de pacientes, o escore *PIM2* de cada paciente e o número de óbitos. O **n** total de pacientes (admissões) para cálculo foi de 201. A área sob a curva *ROC* ou *Auc-ROC* verifica a capacidade de discriminação entre sobreviventes e não-sobreviventes.

**Tabela 11: Discriminação e *auc-ROC* do escore *PIM 2***

| <i>Auc-ROC</i> | IC (95%)   | p        |
|----------------|------------|----------|
| 0,88           | 0,82- 0,94 | < 0,0001 |



**Figura 3:** Área sob a curva *ROC* e o ponto de corte para risco aumentado de óbito para escore *PIM 2*.

6.6 O ESCORE *PIM2* E A CALIBRAÇÃO PELO TESTE DO QUI- QUADRADO.**Tabela 12: Calibração do escore *PIM2* e cálculo da *SMR*.**

| Probabilidade | n   | OO | OE | SMR (IC 95%)     |
|---------------|-----|----|----|------------------|
| <1%           | 71  | 2  | 1  | 2,0 (0,36- 4,74) |
| 1-5%          | 54  | 3  | 2  | 1,5 (0,41-3,15)  |
| 5-15%         | 48  | 15 | 5  | 3,0 (1,65-4,38)  |
| 15-30%        | 20  | 8  | 5  | 1,6 (0,80-2,63)  |
| >30%          | 12  | 10 | 8  | 1,25 (0,68-1,96) |
| TOTAL         | 205 | 38 | 20 | 1,9 (0,34-4,6)   |

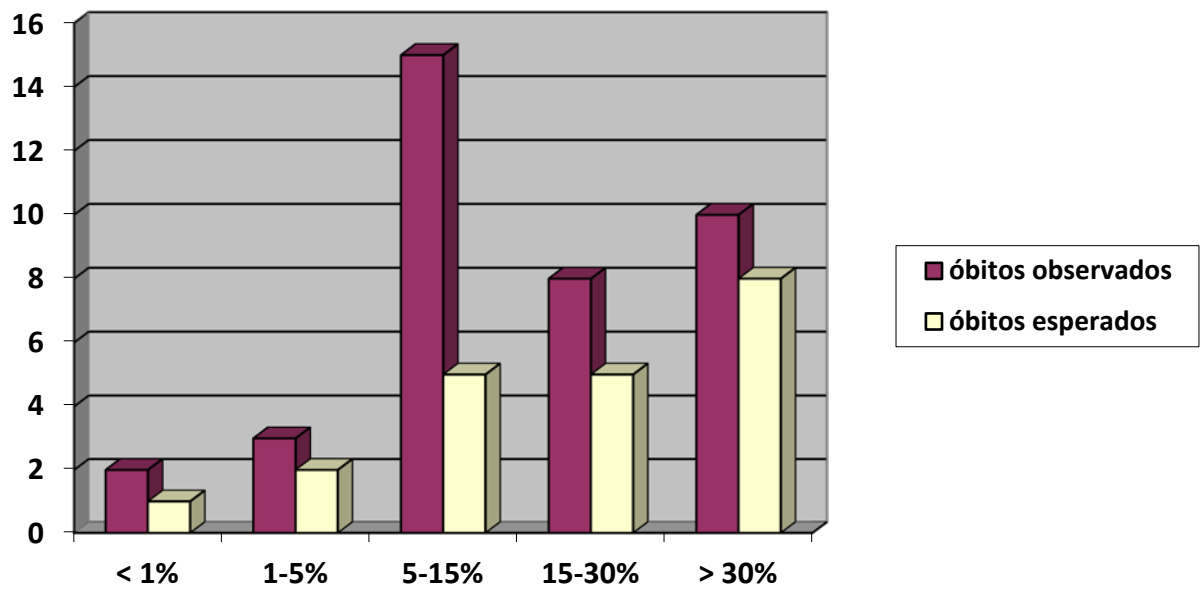
Qui-quadrado = 22,8; Graus de liberdade = 4;  $p < 0,001$ .

OO= óbitos observados, OE= óbitos esperados, *SMR*= razão de mortalidade padronizada, IC= intervalo de confiança..

Pelo qui-quadrado de aderência, com a probabilidade de óbito em quintis de risco, observamos que o teste demonstra a rejeição da hipótese nula , onde se rejeita com nível de significância estatística, que não há diferença entre os óbitos observados e esperados.

A calibração se faz por faixas ou quantis (decis ou quintis) de risco ou probabilidade de óbito e demonstra que os óbitos encontrados não correspondem (ocorre diferença) aos esperados. Para o teste calibrar adequadamente o p ou nível de significância teria sempre valor maior que 0,05.

Na figura 4, é apresentado gráfico com a representação esquemática da tabela de calibração do teste do qui-quadrado.



**Figura 4:** Mortalidade observada e esperada em intervalos de risco.

## 7. DISCUSSÃO

A melhora significativa no prognóstico do paciente com câncer, nas últimas duas décadas, se deve basicamente aos protocolos terapêuticos, e, dentro do ambiente UTIP, aos avanços no modo de ventilação pulmonar mecânica (*protective lung ventilation strategies*), manejo das complicações infecciosas e do choque séptico (HEYING *et al.*, 2001; PIZZO e POPLACK, 2006).

As crianças e adolescentes com câncer que internam na UTIP pertencem a um grupo heterogêneo, complexo e desafiador em termos de manejo clínico. Nesses casos, o desfecho óbito é, sem dúvida, mais prevalente do que em outros grupos de doenças, e as variáveis prognósticas são descritas em número acanhado de artigos científicos.

Desde os trabalhos pioneiros de HENEY *et al.* (1992) e BUTT *et al.* (1988), diversos autores demonstraram a necessidade de identificação dos principais fatores de risco para pior desfecho ou prognóstico nos pacientes com câncer na UTIP, juntamente com a aplicação de um ou mais sistemas de escore. Nosso estudo também objetiva identificar os fatores relacionados a um pior prognóstico e com a aplicação do escore PIM2 nos pacientes oncológicos, uma novidade especificamente no paciente com câncer na UTIP, ainda que na validação de origem do escore *PIM2*, tenham sido inclusos doentes com diagnóstico de leucemia e linfoma como categoria de pacientes de alto risco.

Na tabela 7, a mediana de idade foi de 6,7 anos, sendo que não houve diferença na predominância de gênero. Ou seja, o doente com câncer admitido na UTIP se encaixa num perfil etário de idade escolar, média de idade entre 6 e 7 anos, e não há diferença entre os gêneros quanto a maior ou menor risco. Se compararmos a variável idade dos pacientes admitidos na UTIP no mesmo período com a população geral de criticamente enfermos do

período (mediana de 14 meses) (CARVALHO *et al.*, 2007), observamos um perfil etário superior no nosso trabalho. Este achado encontra similaridade com os estudos de SIVAN *et al.* (1991) e de HEYING *et al.* (2001).

Ainda na avaliação das características gerais (tabela 7), observamos um número elevado de pacientes submetidos a suporte com ventilação mecânica (VM) (38% da amostragem). Talvez o número elevado de doentes submetidos à ventilação mecânica seja explicado por um “n” maior de pós-operatórios de cirurgia oncológica (34% da nossa amostra foram admissões por pós-operatórios de grande cirurgia).

Em relação à taxa de mortalidade dos pacientes oncológicos na UTIP, descrevemos a queda evidente da mesma nos últimos quinze anos. HENEY *et al.* (1992) e BUTT *et al.* (1988) foram os pioneiros na literatura a estudarem o paciente com câncer na UTIP e demonstraram uma taxa de mortalidade de 51% e 48%, respectivamente; valores superiores aos números atuais (tabela 4). Nosso estudo identificou uma taxa de mortalidade geral de 19% para o paciente com câncer admitido na UTIP, valor que é inferior aos da literatura recente, porém muito superior aos 10,8% que corresponde à taxa de óbito da população de pacientes que foram admitidos no mesmo período (CARVALHO *et al.*, 2007).

Na mortalidade específica por grupos de doenças oncológicas (tabela 8), verificamos uma taxa de óbito mais elevada nos pacientes com tumor de SNC (40%), seguido pelo grupo das leucemias (LLA 37% e LMA 19%) e linfomas (32%) e com a menor mortalidade observada no grupo de tumores sólidos extracranianos (7,7%). A mortalidade mais baixa verificada nos pacientes não-hematológicos se justifica pelo comportamento menos agressivo dessas doenças e pelo número considerável de pós-operatórios de cirurgia que não apresentaram complicações ou maior risco de morte. Nossos achados se assemelham aos de SIVAN *et al.* (1991) (LLA com 33%) e BEN ABRAHAM *et al.* (2002) (LLA com 29%). Observamos também que as taxas de mortalidade no grupo de tumores intracranianos e

extracranianos e de pacientes com LMA admitidos na UTIP foram as menores observadas, se comparadas com os estudos referidos acima.

A explicação para uma taxa de mortalidade mais elevada do grupo das leucemias e linfomas reside provavelmente no fato que são doentes mais graves e com características intrínsecas de manejo complexo, submetidos à imunossupressão e citotoxicidade do tratamento (HEYING *et al.*, 2001).

Com relação aos achados da tabela 9, variáveis associadas ao maior risco de óbito, observamos com nível de significância: no escore PIM2, no tempo de permanência na UTIP, na terapêutica com ventilação mecânica, no choque, no diagnóstico de falência de múltiplos órgãos (2 ou mais), na leucopenia, na presença de infecção, no uso de terapia de substituição renal.

Em relação à presença de choque, constatamos que os números da mortalidade dos pacientes com a falência cardiocirculatória (39%) são maiores do que os encontrados por BEN ABRAHAM *et al.*, (2002) (33%), por HEYING *et al.*, (2001) (25%) e por HALLAHAN *et al.*, (2000) (29%). Ainda que seja difícil a comparação entre essas casuísticas, pois são diferentes UTIPs, de países com amostras populacionais diversas, a mortalidade específica nos casos de choque sofreu considerável decréscimo nas duas últimas décadas. O progresso no manejo destes pacientes se justifica com a detecção e instituição precoce da terapêutica do choque, bem como as estratégias de uso de combinações de drogas vasoativas, conforme o tipo de choque.

Especificamente no manejo do choque séptico, também a aplicação racional de antibioticoterapia e manejo da imunossupressão e de outras co-morbidades contribuíram para a melhora na estatística de desfechos destes casos.



Cabe salientar que a literatura descreve uma mortalidade mais elevada para pacientes oncológicos com choque séptico (50-80%) (HEYING *et al.*, 2001), e que, no nosso trabalho, não conseguimos demonstrar por dificuldades na coleta de dados mais precisos sobre o tipo de choque.

Naqueles pacientes submetidos à ventilação mecânica, ao analisarmos a taxa de mortalidade do grupo submetido a esta terapia (39,5%), observamos novamente que os nossos números são inferiores aos da literatura mais recente de HEYING *et al.*, (2001) (55%) e de HALLAHAN *et al.*, (2000) (66%). Nestes últimos, observamos uma mortalidade mais elevada devido a um “n” significativo de pacientes pós-TMO. São pacientes mais graves e com particularidades do ambiente pós-TMO e suas complicações, tais como a pneumonite infecciosa, de prognóstico sabidamente mais desfavorável (mortalidade entre 80 - 100%), (PIZZO e POPLACK, 2006; HALLAHAN *et al.*, 2000).

Além dos fatores de risco para pior prognóstico como choque e ventilação mecânica, identificamos no nosso estudo que a falência de dois ou mais órgãos se relaciona significativamente com desfecho desfavorável, com uma taxa de óbito de 70% nos casos de FMO (tabela 9). Quase que identicamente, outros trabalhos como o de MEYER *et al.* (2005) e HEYING *et al.* (2001) demonstraram uma relação entre o número de falência de órgãos e mortalidade. HEYING *et al.* (2001) demonstraram que a falência de um, dois, três e quatro órgãos corresponde a taxas de mortalidade de 6%, 40%, 80% e 100%, respectivamente. E também com certa similitude, HALLAHAN *et al.* (2000) encontraram uma taxa de mortalidade para FMO com dois, três, quatro ou mais órgãos acometidos respectivamente de 36%, 66% e 83%.

Em relação à variável leucopenia (< 3000 leucócitos/mm<sup>3</sup>), observamos uma mortalidade de 36% (tabela 10), valor inferior ao estudo de SIVAN *et al.* (1991) que encontrou uma taxa de óbito de 61%, e nos pacientes com leucócitos < 1000/ mm<sup>3</sup> a

mortalidade ficou em 91%. Esses autores concluíram que a gravidade da leucopenia, com neutropenia severa (neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$ ), influencia o prognóstico significativamente. Outros trabalhos, como os de MEYER *et al.* (2005) obtiveram uma mortalidade de 66% nos neutropênicos (6/9 pacientes). No estudo de VAN VEEN *et al.* (1996), estes autores não obtiveram um número suficiente de pacientes com leucopenia para estabelecer comparações estatísticas. Nosso trabalho evidenciou que a leucopenia interfere com significância no prognóstico do paciente oncológico na UTIP, e, por dificuldades no acesso do número absoluto de leucócitos no banco de dados, não pudemos comprovar que a gravidade da leucopenia interfere negativamente no desfecho destes pacientes.

Quando analisamos os casos de insuficiência renal aguda (IRA) submetidos ao uso de diuréticos ou à terapia de substituição renal (RRT) (tabela 9), observamos que a mortalidade é mais elevada nos casos associados com choque séptico (67%). Nosso “n” é semelhante ao dos trabalhos de HALLAHAN *et al.* (2000) e HEYING *et al.* (2001); sendo que no primeiro não ocorreram óbitos e no último a mortalidade foi de 29%. No trabalho de HALLAHAN *et al.* (2000), a não ocorrência de óbitos corresponde aos casos de IRA por síndrome da lise tumoral (SLT), sem perda da função renal por choque ou hipoperfusão; nestes casos com uso precoce de protocolos terapêuticos para SLT, o desfecho é bem mais favorável.

No grupo de pacientes com infecção sistêmica ou localizada encontramos uma mortalidade de 39%, sendo difícil fazermos comparações com a literatura devido à heterogeneidade de nossa amostra e pela complexidade da análise das variáveis associadas com infecção, tais como leucopenia e choque. Talvez, com uma coleta de dados realizada de forma prospectiva, pudéssemos avaliar de forma mais confiável estas co-morbidades, e de que modo interagem interferindo no desfecho.

Na maioria dos estudos, a FMO é considerada a “variável-ouro”, ou seja, a que mais está relacionada com pior desfecho. Nosso trabalho identificou através da equação de

regressão logística (análise bivariada) que a variável choque é a que está mais relacionada com óbito (tabela 10). Esta constatação confere com as do estudo de TAMBURRO *et al.* (2008), onde a variável choque, nos pacientes em ambiente pós-TMO submetidos à ventilação mecânica, também foi a mais relacionada com óbito. Outros trabalhos demonstraram uma correlação entre o número de falência de órgãos e mortalidade. E que a falência de um, dois, três e quatro órgãos corresponde a taxas de mortalidade de 6%, 40%, 70% e 80-100%, respectivamente (HALLAHAN *et al.*, 2000; HEYING *et al.*, 2001; BEN ABRAHAM *et al.*, 2002). Esta proporcionalidade é quase que constante nos três estudos referidos, e se comprova com a relação de três sistemas em falência e uma mortalidade de 70%.

O sistema de escore *PIM2* tem sido usado como ferramenta para classificação de risco de mortalidade na UTIP com a utilização da estatística como os achados da área sob a curva *ROC*, o teste de qui-quadrado e análise da *SMR* (*standard mortality ratio*). A discriminação e a calibração testam o poder preditivo de desfecho (óbito) de um modelo de escore, e a *SMR* vem sendo utilizada nas diversas UTIPs como critério para *benchmarking*, ou seja, se a UTI está ou não desempenhando um bom trabalho (SHANN, 2002).

As informações sobre poder discriminatório do escore *PIM2*, ou capacidade para diferenciar entre sobreviventes e não-sobreviventes, é fornecida pela área sob a curva *ROC*, que é obtida pela plotagem da sensibilidade no eixo Y *versus* 1 – especificidade no eixo X. A discriminação do modelo de escore é considerada perfeita se a  $AUC = 1$  (100% de sensibilidade e especificidade em todos os pontos), excelente se  $AUC > 0,9$ , boa ou adequada se a  $AUC$  entre 0,8-0,9, aceitável se  $AUC$  entre 0,7-0,79 e ruim se  $AUC < 0,69$  (SHANN, 2002).

Na nossa amostra, observamos um valor da *auc-ROC* de 0,88 para o *PIM2*, ou seja, o escore *PIM2* demonstrou um poder discriminatório adequado (tabela 12). Assim, podemos

inferir que o sistema de escore *PIM2* se apresenta como ferramenta útil para estimativa de risco de mortalidade nos pacientes com câncer na UTIP.

A área sob a curva *ROC* também define um ponto de corte (*trheshold value between the cutoff points*) (figura 3) acima do qual o paciente tem um risco de morte aumentado. O ponto de corte sob a *auc-ROC* foi escore *PIM2* com valor numérico de 6,31. Não encontramos trabalhos que tenham estabelecido este referencial para pacientes com câncer, e identificamos somente um único estudo que estabelece um ponto de corte para risco de mortalidade na *auc-ROC*, que foi o de GRINKEVICIUTÉ *et al.* (2007), numa amostra de pacientes com trauma craniano grave.

A calibração de um modelo de escore se refere à capacidade do mesmo em acertar a probabilidade de óbito calculada (esperada) pelo escore com a probabilidade “real” (observada) de óbito. O teste do qui-quadrado se presta para testar a calibração do sistema de escore *PIM2* para faixas de risco de morte. Quando o “n” da amostra é superior a 400 pacientes se utiliza o teste do qui-quadrado de Hosmer-Lemeshow (SHANN, 2002).

Para o nosso estudo, o teste do qui-quadrado de aderência detectou que houve diferença entre o número de óbitos esperado e o observado, com “p” < 0,001 (tabela 12), sendo que para as faixas de risco utilizadas, o escore *PIM2* subestimou o prognóstico na amostra. Para uma adequada calibração, o teste deveria ter um  $p > 0,05$ , que demonstraria não haver diferença entre o observado e o esperado. Chama atenção o fato de nas pontas da tabela, nos quantis de menor e maior mortalidade, ou seja, nos pacientes menos ou mais graves, o *PIM2* calibra melhor, fato comprovado também nos números da *SMR* (*Standard Mortality Ratio*) ou razão de mortalidade padronizada (tabela 13).

Quando analisamos os achados do teste do qui-quadrado para escore *PIM2*, observamos que o teste não calibrou bem em todas as faixas de risco estudadas, subestimando

o prognóstico ou risco de morte. Uma possível explicação para uma pior calibração do escore seria um número de óbitos reduzido em cada quantil de risco. Conforme SHANN (2002), é preciso cuidado na análise dos números da *SMR* quando o número de óbitos é inferior a 50, pois os intervalos de confiança ficam muito amplos impedindo detecção de diferenças na mortalidade.

Outros autores utilizaram o escore *PRISM* e também identificaram que o mesmo subestima prognóstico (HALLAHAN *et al.*, 2000; HEYING *et al.*, 2001).

Os resultados de nossa pesquisa têm algumas limitações pelo fato de não ser uma coorte prospectiva, o que prejudicou a coleta de algumas variáveis categóricas. Também o número de admissões, suficiente para o nosso trabalho, poderia ser aumentado por estudos multicêntricos, o que facilitaria a interpretação do escore *PIM2*, principalmente com relação à calibração.

## 8. CONCLUSÕES

As análises dos resultados, em conformidade com os objetivos do trabalho, nos permitem concluir que:

1. Os pacientes com câncer na UTIP ficaram distribuídos entre doentes hematológicos e não-hematológicos, sendo mais prevalente a admissão de crianças com doença não-hematológica (tumores sólidos, somando quase 65% do total de casos), com mediana de idade próxima dos 7 anos e sem diferença estatística quanto ao gênero.

2. A taxa de mortalidade identificada entre pacientes com diagnóstico de câncer admitidos na UTIP do HCPA no período estudado foi de 19%.

3. Os fatores associados ao pior desfecho ou maior risco de óbito entre os pacientes com câncer admitidos na UTIP foram, em ordem decrescente, choque, FMO, leucopenia e suporte em ventilação mecânica na.

4. O poder discriminatório do escore *PIM2* da admissão neste grupo de pacientes com câncer admitidos na UTIP foi considerado adequado.

5. A calibração do escore *PIM2* entre as categorias de probabilidade de óbito neste grupo de pacientes não foi satisfatória, demonstrando uma estimativa de óbito menor do que a efetivamente ocorrida em quase todas as categorias, e que foi corroborada pela taxa de mortalidade padronizada.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ben Abraham R, Toren A, Ono N, Weinbroum AA, Vardi A, Barzilay Z, et al. Predictors of outcome in the pediatric intensive care units of children with malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(1):23-6.
2. Braga PE, Latorre MRDO, Curado MP. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. *Cadernos de Saúde Pública* 2002;18:33-44.
3. Butt W, Barker G, Walker C, Gillis J, Kilham H, Stevens M. Outcome of children with hematologic malignancy who are admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med* 1988;16(8):761-4.
4. Carvalho PRA, Monbelli R, Trotta EA. Evaluation of morbidity in patients of tertiary pediatric intensive care unit in the South region of Brazil. 5th World Congress on Pediatric Critical Care; 2007; Geneve, Switzerland. Wolters Kluwer Health/Lippincot, Williams & Wilkins.
5. Cheng TL, Ottolini M, Getson P, Wolf MD, Scheidt PC. Poor validity of parent reading of skin test induration in a high risk population. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1996;15(1):90-2.
6. da Silva DB, Pires MM, Nassar SM. [Pediatric cancer: analysis of hospital records]. *Jornal de Pediatria* 2002;78(5):409-14.
7. Darmon M, Thiery G, Ciroidi M, de Miranda S, Galicier L, Raffoux E et al. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med* 2005;33(11):2488-93.

8. Diaz de Heredia C, Moreno A, Olive T, Iglesias J, Ortega JJ. Role of the intensive care unit in children undergoing bone marrow transplantation with life-threatening complications. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(2):163-8.
9. Earle M, Jr., Martinez Natera O, Zaslavsky A, Quinones E, Carrillo H, Garcia Gonzalez E et al. Outcome of pediatric intensive care at six centers in Mexico and Ecuador. *Crit Care Med* 1997;25(9):1462-7.
10. Eulmesekian PG, Perez A, Minces PG, Ferrero H. Validation of pediatric index of mortality 2 (PIM2) in a single pediatric intensive care unit of Argentina. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(1):54-7.
11. Garcia PC, Piva JP. Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) - A prognostic tool for developing countries: Easy, efficient, and free! *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(1):77-8.
12. Gemke RJ, van Vught AJ, Bonsel GJ. Prognosis of oncology patients in the pediatric ICU. *Intensive Care Med* 1997;23(2):233-4.
13. Glance LG, Osler T, Shinozaki T. Effect of varying the case mix on the standardized mortality ratio and W statistic: A simulation study. *Chest* 2000;117(4):1112-7.
14. Gonzalez-Vicent M, Marin C, Madero L, Sevilla J, Diaz MA. Risk score for pediatric intensive care unit admission in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation and analysis of predictive factors for survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(10):526-31.
15. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;75(8):2186-95.



16. Hallahan AR, Shaw PJ, Rowell G, O'Connell A, Schell D, Gillis J. Improved outcomes of children with malignancy admitted to a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28(11):3718-21.
17. Hayes C, Lush RJ, Cornish JM, Foot AM, Henderson J, Jenkins I, et al. The outcome of children requiring admission to an intensive care unit following bone marrow transplantation. *British Journal of Haematology* 1998;102(3):666-70.
18. Heney D, Lewis IJ, Lockwood L, Cohen AT, Bailey CC. The intensive care unit in paediatric oncology. *Archives of Disease in Childhood* 1992;67(3):294-8.
19. Heying R, Schneider DT, Korholz D, Stannigel H, Lemburg P, Gobel U. Efficacy and outcome of intensive care in pediatric oncologic patients. *Crit Care Med* 2001;29(12):2276-80.
20. Huaranga AJ, Leyva FJ, Giralt SA, Blanco J, Signes-Costa J, Velarde H et al. Outcome of bone marrow transplantation patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2000;28(4):1014-7.
21. Instituto Nacional do Câncer. *Coordenação de Programa de Controle do Câncer*. 4<sup>a</sup> ed ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 1997.
22. Jacobe SJ, Hassan A, Veys P, Mok Q. Outcome of children requiring admission to an intensive care unit after bone marrow transplantation. *Crit Care Med* 2003;31(5):1299-305.
23. Kirkwood BR, Sterne JAC, Ebook Library. *Essential Medical Statistics*. 2nd ed. Malden, Mass.: Blackwell Science, 2003:.
24. Lacroix J, Cotting J. Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(3 Suppl):S126-34.

25. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003;362(9379):192-7.
26. Marcin JP, Pollack MM. Review of the methodologies and applications of scoring systems in neonatal and pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1(1):20-27.
27. Martha VF, Garcia PC, Piva JP, Einloft PR, Bruno F, Rampon V. [Comparison of two prognostic scores (PRISM and PIM) at a pediatric intensive care unit]. *Jornal de pediatria* 2005;81(3):259-64.
28. Meyer S, Gottschling S, Biran T, Georg T, Ehlayil K, Graf N et al. Assessing the risk of mortality in paediatric cancer patients admitted to the paediatric intensive care unit: a novel risk score? *Eur J Pediatr* 2005;164(9):563-7.
29. Nichols DG, Rogers MC. *Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
30. Parry G, Jones S, Simic-Lawson M. Calibration of the paediatric index of mortality in UK paediatric intensive care units. *Archives of Disease in Childhood* 2002;86(1):65; author reply 65-6.
31. Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins, 2006.
32. Pollack MM. Scoring systems. In: Nichols DG, Rogers MC, editors. *Rogers' Textbook of Pediatric Intensive Care*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:106-13.

33. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 1996;24(5):743-52.
34. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988;16(11):1110-6.
35. Rossi R, Shemie SD, Calderwood S. Prognosis of pediatric bone marrow transplant recipients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999;27(6):1181-6.
36. Schneider DT, Cho J, Laws HJ, Dilloo D, Gobel U, Nurnberger W. Serial evaluation of the oncological pediatric risk of mortality (O-PRISM) score following allogeneic bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(5):383-9.
37. Shann F. Are we doing a good job: PRISM, PIM and all that. *Intensive Care Med* 2002;28(2):105-7.
38. Shann F, Pearson G, Slater A, Wilkinson K. Paediatric Index of Mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care. *Intensive Care Med* 1997;23(2):201-7.
39. Sivan Y, Schwartz PH, Schonfeld T, Cohen IJ, Newth CJ. Outcome of oncology patients in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 1991;17(1):11-5.
40. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med* 2003;29(2):278-85.
41. Tamburro RF, Barfield RC, Shaffer ML, Rajasekaran S, Woodard P, Morrison RR et al. Changes in outcomes (1996-2004) for pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients requiring invasive mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9(3):270-7.

42. Thukral A, Lodha R, Irshad M, Arora NK. Performance of Pediatric Risk of Mortality (PRISM), Pediatric Index of Mortality (PIM), and PIM2 in a pediatric intensive care unit in a developing country. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7(4):356-61.
43. van Keulen JG, Polderman KH, Gemke RJ. Reliability of PRISM and PIM scores in paediatric intensive care. *Archives of Disease in Childhood* 2005;90(2):211-4.
44. van Veen A, Karstens A, van der Hoek AC, Tibboel D, Hahlen K, van der Voort E. The prognosis of oncologic patients in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996;22(3):237-41.

## **ANEXO 1 – ARTIGO**

## **O desempenho do escore PIM2 em pacientes com câncer na UTIP.**

BURNS, André Gaffrée<sup>1</sup>;

CARVALHO, Paulo Roberto Antonacci<sup>2</sup>.

Serviço de Pediatria, UTI Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

1. Médico Pediatra- intensivista. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Medicina da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
2. Professor Associado, Doutor, Departamento de Pediatria e Puericultura, Faculdade de Medicina, UFRGS.

Endereço para correspondência: enviar para André Gaffrée Burns, sito na- rua Gonçalves Dias, 170. Apto. 503. Bairro Menino Deus. Porto Alegre, CEP 90130-060  
Telefone celular (51) 9964 2687.

## RESUMO

As primeiras publicações sobre o paciente pediátrico com câncer na UTI datam do final da década de 80, e a função da UTIP (Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica) está estabelecida como medida de suporte nas fases da doença de maior gravidade clínica, tanto no diagnóstico inicial como durante o tratamento e suas complicações. Em virtude das peculiaridades do paciente oncológico, que reforçam a importância de verificarmos a probabilidade de óbito, foi introduzida a utilização de escores prognósticos como ferramenta de controle da qualidade assistencial e para cálculo de risco de mortalidade. **Objetivo:** Avaliar o desempenho (discriminação e calibração) do escore PIM2 nos pacientes com câncer na UTI Pediátrica. Determinar os principais fatores associados com maior risco de óbito. **Métodos:** Estudo retrospectivo, de base histórica das admissões de crianças e adolescentes com câncer na UTIP do HCPA no período de janeiro 2002 a dezembro de 2005. **Resultados e conclusões:** Foram estudadas 201 admissões de pacientes, com uma taxa de mortalidade geral de 19%. A discriminação do escore PIM2 ( $auc-ROC = 0,88$ ; IC 0,82- 0,94;  $p < 0,0001$ ), foi considerada adequada. O valor do ponto de corte para o escore PIM 2 na curva  $auc-ROC$  foi de 6,3%. Não houve uma boa calibração para os intervalos de risco do PIM2 ( $X^2 = 22,8$ ,  $gl = 4$ ,  $p < 0,001$ ). As variáveis relacionadas com pior prognóstico foram: choque (*Odds-Ratio*,  $OR=6,79$ ; IC= 2,81- 21,2), FMO ( $OR=4,94$ ; IC= 1,33-18,34), leucopenia ( $OR= 4,65$ ; IC= 1,58-13,6) e terapêutica com ventilação mecânica ( $OR= 4,1$ ; IC = 1,11-15,04).

**Descritores:** Paciente oncológico, UTI Pediátrica, Escore PIM2, Câncer infantil, Escore prognóstico.

## ABSTRACT

**Introduction:** The first studies on pediatric cancer patients treated in intensive care unit were published in late eighties. After that the role of pediatric intensive care unit became well established and the prognostic scores for oncologic patient were more broadly used. quality control of assistance and prognostication. **Objective:** Assess the performance (discrimination and calibration) in cancer patients in a tertiary Paediatric Intensive Care Unit. Describe the associated factors with the risk of mortality in these patients. **Methods:** Retrospective analysis of 201 admissions in Hospital Clínicas Porto Alegre Pediatric Intensive Care Unit from January, 2002, to December, 2005. **Results and conclusions:** 201 admissions of patients with a mortality rate of 19%. The discrimination of PIM2 score ( $auc-ROC = 0,88$ ; IC 0,82- 0,94;  $p < 0,0001$ ) was considered good or adequated. The threshold value (cut off point) for the PIM2 score was 6,3%, The chi- square test has no good calibration. ( $X^2= 22,8$ ,  $p < 0,001$ , dof = 4). The variables more related to increased risk of mortality were: shock (OR= Odds-Ratio, OR= 6,79, CI= 2,81- 21,2)., DMO (OR= 4,94, IC= 1,33- 18,34), leucopenia (OR= 4,65, CI= 1,58-13,6) and therapeutic support with mechanical ventilation (OR= 4,1, CI= 1,11- 15,04).

**Keywords:** Oncologic patient, Pediatric intensive care unit, Childhood cancer, Prognostic score.



## INTRODUÇÃO

O paciente pediátrico com câncer se caracteriza como um subtipo peculiar pelas características clínicas, fisiopatológicas e em virtude da gravidade intrínseca e da mortalidade mais elevada. Em conjunto, a função da UTI já está bem estabelecida como suporte terapêutico nos períodos de maior risco ou gravidade, seja no diagnóstico inicial ou durante o tratamento da doença e complicações decorrentes<sup>1</sup>.

Devido à importância de verificarmos as chances de sobrevida ou, em outros termos, a probabilidade de óbito a fim de melhor alocar recursos de diagnóstico e suporte terapêutico,<sup>2</sup> foi introduzida a utilização de escores prognósticos para cálculo de risco de mortalidade e como ferramenta de controle da qualidade assistencial. As primeiras publicações sobre o paciente pediátrico com câncer na UTIP foram estudos retrospectivos com a descrição de taxas de mortalidade e das principais variáveis relacionadas com causa de admissão e óbito. Também houve a utilização simultânea de escores prognósticos (PRISM e O- PRISM) para cálculo de risco de mortalidade e como ferramenta de controle de qualidade assistencial (*benchmarking*)<sup>2-5</sup>

Não há relatos sobre o uso do índice PIM2 isoladamente (Pediatric Index of Mortality, versão 2) em pacientes com câncer na UTIP. O que se verifica é o escore PIM2 sendo mais utilizado nas UTIPs da Austrália, Reino Unido e Nova Zelândia, Índia, Argentina, Brasil e em alguns outros países da Europa, sendo pouco aplicado ou até mesmo desconhecido nas UTIPs dos EUA (Estados Unidos da América)<sup>6-8</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho do escore PIM2 nas primeiras horas da admissão entre os pacientes oncológicos admitidos na UTI pediátrica

do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, bem como determinar os fatores associados ao pior desfecho.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

### **Pacientes selecionados**

No período de janeiro de 2002 a dezembro de 2005 foram admitidos 214 pacientes pediátricos com câncer, num universo total de 1826 admissões de doentes na UTIP-HCPA. Na montagem da base de dados, tivemos perdas relacionadas a 13 admissões. Foram incluídos no estudo 201 admissões de pacientes com câncer, na faixa etária entre 2 meses e 14 anos, com mediana de idade de 80 meses (6,7 anos). Foram excluídos somente os pacientes oncológicos admitidos na UTIP devido a pós-operatórios de cirurgia de pequeno porte, tal como colocação de cateteres semi-implantáveis para quimioterapia e/ou pós-operatórios de biopsia de órgãos sem complicações.

### **Coleta de dados**

Realizamos uma análise da base de dados da UTIP do HCPA (Hospital de Clínicas de Porto Alegre), com a identificação de todos os pacientes oncológicos admitidos no período supracitado. As variáveis de interesse para a pesquisa foram extraídas da base de dados da UTIP e colocadas em uma planilha Excel. Assim realizamos uma análise das variáveis nominais e categóricas pelo teste do qui-quadrado e pelo teste de Mann-Whitney, e da estatística descritiva das medidas de tendência central (medianas). Posteriormente, foi aplicada a análise univariada e medida de *odds-*

*ratio*, bem como análise estatística para verificação do poder discriminatório e da calibração do escore *PIM2* na amostra.

Uma vez que o estudo procede da base de dados da UTIP do HCPA, os autores foram dispensados da necessidade de termo de consentimento livre e esclarecido; entretanto, assinaram um termo de compromisso de sigilo em relação à identidade dos pacientes estudados, e de utilização dos resultados exclusivamente para finalidade científica. O presente estudo foi submetido e aprovado na Comissão de Ética em Pesquisa do HCPA com o número 08- 297.

### **Análise estatística**

A montagem do banco de pacientes oncológicos admitidos na UTIP foi realizada no programa Excel Microsoft Office 2007, o qual foi analisado no *software Statistical Package for Social Science (SPSS)* versão 14.0. Na análise estatística descritiva, as variáveis numéricas são descritas em medianas e intervalos interquartílicos. Na análise estatística univariada, as variáveis foram cotejadas com o desfecho, e analisadas por teste do qui- quadrado ou pelo teste *t student* ou por não-paramétricos como Mann-Whitney. Assim também procedemos com as variáveis categóricas.

Na análise estatística multivariada, utilizamos a equação de regressão logística para cálculo da razão de chances e identificação das variáveis mais associadas com risco de mortalidade, com a descrição do nível de significância e do intervalo de confiança.

A variável contínua *PIM2* foi descrita como mediana e intervalo interquartil entre os grupos de sobreviventes e não- sobreviventes. Também avaliamos o poder discriminatório do escore *PIM2* (capacidade em diferenciar entre os sobreviventes e os não-sobreviventes) através dos achados calculados na *auc- ROC* (*area under curve Receiver Operating Characteristic*), e cálculo do valor do *PIM2* como ponto de corte (*threshold value*) para risco aumentado de morte.

A calibração do *PIM2* por faixas de probabilidade de óbito foi avaliada através do teste do qui-quadrado de aderência. Utilizamos a fórmula  $\sum(O-E)^2/E$ , onde O representa o número de óbitos observados e E, o número de óbitos esperados, em cada quantil de risco. A calibração foi aferida através do cálculo do qui- quadrado e do cálculo da *SMR*, com intervalo de confiança de 95%.

## RESULTADOS

As características gerais da amostra são descritas na tabela 1. Verificamos que não houve predominância quanto ao gênero na admissão de pacientes. Cabe salientar o percentual considerável de pacientes clínicos submetidos à ventilação mecânica nas primeiras horas na UTI. Mesmo assim, houve uma mortalidade geral que consideramos baixa. Além disso, observamos um tempo de permanência maior no grupo de óbitos e um valor numérico do escore *PIM2* bem superior no grupo de óbitos.

Na tabela 2, identificamos quais as principais variáveis associadas com maior risco de mortalidade, com o cálculo da razão de chances por análise bivariada. Assim, identificamos a variável choque como a principal variável categórica associada com um maior risco de óbito.

Na tabela 3, descrevemos os achados gerais do escore *PIM2* quanto à calibração e à discriminação. Assim, verificamos que o escore *PIM 2* apresenta um poder discriminatório considerado adequado, porém nos intervalos ou quantis de probabilidade de óbito, observamos que o mesmo não calibra bem, subestimando o risco em todos os grupos.

## DISCUSSÃO

É notória a melhora significativa na sobrevida do paciente com câncer nos últimos vinte anos e se deve basicamente aos protocolos terapêuticos; e, dentro do ambiente UTIP, aos avanços no modo de ventilação pulmonar mecânica (*protective lung ventilation strategies*), manejo das complicações infecciosas e do choque séptico<sup>2,9</sup>.

As crianças e adolescentes com câncer que internam na UTIP pertencem a um grupo heterogêneo, complexo e desafiador em termos de manejo clínico. Nesses casos, o desfecho óbito é, sem dúvida, mais prevalente do que em outros grupos de doenças, e as variáveis prognósticas são descritas em número acanhado de artigos científicos<sup>1-2,4,10</sup>.

Desde os primeiros trabalhos sobre este tema, houve a necessidade de identificar os principais fatores de risco para pior desfecho nos pacientes com câncer na UTIP, juntamente com a aplicação de um ou mais sistemas de escore. Nosso estudo objetiva identificar os fatores relacionados a um pior prognóstico e com a aplicação do escore *PIM2*, uma novidade especificamente no paciente com câncer na UTIP, ainda que na validação do escore *PIM2* (estudo original), já ocorrera a inclusão de doentes com diagnóstico de leucemia e linfoma como categoria de pacientes de alto risco<sup>8</sup>.

Nas características gerais da amostra (tabela 1), a mediana de idade foi de 6,7 anos, sendo que não houve diferença na predominância de gênero.

Se compararmos a variável idade dos pacientes admitidos na UTIP, no mesmo período, com a população geral de criticamente enfermos do período (mediana de 14 meses), observamos um perfil de idade superior no nosso trabalho<sup>5</sup>. Nossos achados em relação à distribuição epidemiológica quanto à idade e ao gênero são semelhantes aos da literatura recente<sup>1-2,10</sup>.

Ainda na avaliação das características gerais (tabela 1), observamos um número elevado de pacientes submetidos a ventilação mecânica (VM) (38% da amostragem), superior aos números de Ben Abraham *et al.*<sup>3</sup> que descrevem de pacientes em VM, porém com uma mortalidade semelhante (39,5%). Talvez esta diferença percentual seja explicada por um n maior de pós-operatórios de cirurgia oncológica (34% da nossa amostragem correspondem a admissões por pós-operatórios de grande cirurgia).

Em relação à taxa de mortalidade geral na UTIP, observamos uma queda relevante da mesma nos últimos quinze anos<sup>1-4,9-10</sup>. Nosso estudo identificou uma taxa de mortalidade geral de 19% para o paciente com câncer admitido na UTIP, valor que é inferior aos da literatura recente, porém muito superior aos 10,8% que corresponde à taxa de óbito da população de pacientes que foram admitidos no mesmo período<sup>5</sup>.

Em relação à presença de choque, constatamos que os números da mortalidade dos pacientes com a falência cardiocirculatória (39%) são maiores do que os encontrados na literatura<sup>1-3,9</sup>. Nestes casos, às vezes torna-se difícil a comparação, pois são diferentes UTIPs, de países com amostras populacionais diversas, porém a mortalidade específica nos casos de choque sofreu considerável decréscimo nas duas últimas décadas. O progresso no manejo destes pacientes se justifica com a detecção e instituição precoce da terapêutica do choque, bem como as estratégias de uso de combinações de drogas vasoativas, conforme o tipo de choque.

Identificamos no nosso estudo que a falência de dois ou mais órgãos se correlaciona significativamente com desfecho desfavorável, com uma taxa de óbito de 70% nos casos de FMO de dois ou mais órgãos (tabela 2). Quase que identicamente, outros trabalhos demonstraram uma correlação entre o número de falência de órgãos e mortalidade. E que a falência de um, dois, três e quatro órgãos corresponde a taxas de mortalidade de 6%, 40%, 70% e 80- 100%, respectivamente<sup>1-3</sup>.

Na maioria dos estudos, a FMO é considerada a “variável-ouro”, ou seja, a que mais está relacionada com pior desfecho. Nosso trabalho identificou através da equação de regressão logística (análise bivariada) que a variável choque é a que está mais relacionada com óbito, sendo que quando presente, a chance de ocorrer óbito é cinco vezes maior do que quando ausente (tabela 10). Esta constatação confere com as do estudo de TAMBURRO *et al.*<sup>12</sup>, onde a variável choque, nos pacientes em ambiente pós-TMO submetidos à ventilação mecânica, foi a mais relacionada com óbito.



O sistema de escore *PIM2* tem sido usado como ferramenta para classificação de risco de mortalidade na UTIP com a utilização dos achados da área sob a curva *ROC*, o teste de qui-quadrado e análise da *SMR* (*standard mortality ratio*- razão de mortalidade padronizada). A discriminação e a calibração testam o poder preditivo de desfecho (óbito) de um modelo de escore, e a *SMR* vem sendo utilizada nas diversas UTIPs como critério para *benchmarking*, ou seja, se a UTI está ou não desempenhando um bom trabalho<sup>13</sup>.

Observamos um valor da *auc-ROC* de 0,88 para o *PIM2*, ou seja, o escore *PIM2* tem um poder discriminatório bom (tabela 5) ou quase excelente (13). Assim, podemos inferir que o sistema de escore *PIM2* se presta como ferramenta útil para estimativa de risco de mortalidade nos pacientes com câncer na UTIP.

A área sob a curva *ROC* também define um ponto de corte acima do qual o paciente tem um risco de morte aumentado. O ponto de corte foi escore *PIM2* com valor numérico de 6,31. Não encontramos trabalhos que tenham estabelecido este referencial para pacientes com câncer.

A calibração de um modelo de escore se refere à capacidade do mesmo em acertar a probabilidade de óbito calculada (esperada) com a probabilidade “real” (observada) de óbito. O teste do qui-quadrado se presta para testar a calibração do sistema de escore *PIM2*. Quando o *n* da amostra é superior a 400 pacientes se utiliza o teste do qui-quadrado de Hosmer-Lemeshow<sup>13</sup>.

Para o nosso estudo, o teste do qui-quadrado de aderência detectou que houve diferença entre o número de óbitos esperado e o observado, com  $p$  ou nível de significância  $< 0,001$  (tabela 4), sendo que para as faixas de risco utilizadas o escore PIM2 subestima o prognóstico na amostra. Para uma adequada calibração, nosso teste deveria ter um  $p > 0,05$ , que demonstraria não haver diferença entre o observado e o esperado. O teste calibra mal em todas as faixas de risco estudadas, subestimando o prognóstico ou risco de morte. Uma possível explicação para uma pior calibração do escore seria um número de óbitos reduzido em cada decil de risco. Conforme Shann<sup>13</sup> é preciso cuidado na análise dos números da SMR quando o  $n$  de óbitos é inferior a 50, pois os intervalos de confiança ficam muito amplos, impedindo a detecção de diferenças na mortalidade.

Os autores concluem a partir dos resultados discutidos que a taxa de mortalidade geral identificada foi de 19%. E que os fatores de risco para o pior desfecho, após ajuste por regressão múltipla, foram, em ordem decrescente, choque, FMO, leucopenia e utilização de ventilação mecânica.

Observamos também que o poder discriminatório do escore *PIM2* neste grupo de pacientes foi adequado, com valor da *auc*-ROC de 0,88. Porém a calibração do escore *PIM2* entre as categorias de probabilidade de óbito não foi satisfatória, tendo ocorrido uma estimativa de óbito menor do que a efetivamente ocorrida em todas as categorias; achados confirmados pelos números da taxa de mortalidade padronizada (*SMR*). Em comparação com outros trabalhos com desenho semelhante, verificamos que a maioria dos escores utilizados subestima risco de mortalidade<sup>2,10</sup>

**Tabela 1-** Características gerais da amostra.

---

|   |              |
|---|--------------|
| N (n° de admissões)   | 201          |
| Idade, anos (IQR)   | 6,7 (2,6-10) |
| Gênero masculino, n (%)                                     | 99 (49,2)    |
| Oncológicos, %  |              |
| Clínicos  | 66,2         |
| Pós- operatórios  | 33,8         |
| Mortalidade geral, %  | 18,9         |
| Ventilação mecânica, %                                      | 38           |
| Tempo de permanência ( <b>P50</b> -em dias, <b>óbitos</b> ) | 4,1          |
| Escore PIM2   | 13,5         |

---

*IQR-interquartil range*

**Tabela 2:** Regressão logística com razão de chances (OR) e identificação das principais variáveis relacionadas a óbito.

---

| Variável categórica | <b>OR</b> | <b>IC ( 95%)</b> | <b>p</b> |
|---------------------|-----------|------------------|----------|
| Choque              | 6,79      | 2,18-21,17       | 0,001    |
| FMO                 | 4,94      | 1,33-18,34       | 0,017    |
| Leucopenia          | 4,65      | 1,58-13,6        | 0,005    |
| Ventilação mecânica | 4,1       | 1,11-15,04       | 0,034    |

---

**OR=** *odds-ratio*, ou razão de chances; **IC=** intervalo de confiança; **p=** nível de significância.

**Tabela 3** – Achados gerais da calibração e discriminação do escore *PIM2*.

| N   | OO (%)  | OE (%)  | SMR            | X <sup>2</sup> | p       | <i>auc-ROC</i> (CI 95%) |
|-----|---------|---------|----------------|----------------|---------|-------------------------|
| 201 | 38 (19) | 20 (10) | 1,9 (0,4- 4,7) | 22             | < 0,001 | 0,877 (0,82- 0,94)      |

OO= óbitos observados, OE= óbitos esperados, X<sup>2</sup>= qui-quadrado, p= nível de significância, *auc-ROC*= área sob a curva *ROC*.

**Referências bibliográficas:**

1. Hallahan AR, Shaw PJ, Rowell G, O'Connell A, Schell D, Gillis J. Improved outcomes of children with malignancy admitted to a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28(11):3718-21.
2. Heying R, Schneider DT, Korholz D, Stannigel H, Lemburg P, Gobel U. Efficacy and outcome of intensive care in pediatric oncologic patients. *Crit Care Med* 2001;29(12):2276-80.
3. Ben Abraham R, Toren A, Ono N, Weinbroum AA, Vardi A, Barzilay Z, et al. Predictors of outcome in the pediatric intensive care units of children with malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(1):23-6.
4. Butt W, Barker G, Walker C, Gillis J, Kilham H, Stevens M. Outcome of children with hematologic malignancy who are admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med* 1988;16(8):761-4.
5. Evaluation of morbidity in patients of terciary pediatric intensive care unit in the south region of Brazil. 5th World Congress on Pediatric Critical Care; 2007; Geneve, Switzerland. Wolters Kluwer Health/Lippincot, Williams & Wilkins.
6. Eulmesekian PG, Perez A, Minces PG, Ferrero H. Validation of pediatric index of mortality 2 (PIM2) in a single pediatric intensive care unit of Argentina. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(1):54-7.
7. Garcia PC, Piva JP. Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2)--A prognostic tool for developing countries: Easy, efficient, and free! *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(1):77-8.

8. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med* 2003;29(2):278-85.
9. Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins, 2006.
10. Sivan Y, Schwartz PH, Schonfeld T, Cohen IJ, Newth CJ. Outcome of oncology patients in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 1991;17(1):11-5.
11. Meyer S, Gottschling S, Biran T, Georg T, Ehlayil K, Graf N, et al. Assessing the risk of mortality in paediatric cancer patients admitted to the paediatric intensive care unit: a novel risk score? *Eur J Pediatr* 2005;164(9):563-7.
12. Tamburro RF, Barfield RC, Shaffer ML, Rajasekaran S, Woodard P, Morrison RR, et al. Changes in outcomes (1996-2004) for pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients requiring invasive mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9(3):270-7.
13. Shann F. Are we doing a good job: PRISM, PIM and all that. *Intensive Care Med* 2002;28(2):105-7.