



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

GUACYRA MAGALHÃES PIRES BEZERRA

**SOBREVIDA E FATORES PREDITIVOS RELACIONADOS À AVALIAÇÃO
GERIÁTRICA AMPLA E À RESPOSTA IMUNE INATA PARA A OCORRÊNCIA
DE INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (IRAS) EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS IDOSOS**

Recife
2018

GUACYRA MAGALHÃES PIRES BEZERRA

**SOBREVIDA E FATORES PREDITIVOS RELACIONADOS À AVALIAÇÃO
GERIÁTRICA AMPLA E À RESPOSTA IMUNE INATA PARA A OCORRÊNCIA
DE INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (IRAS) EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS IDOSOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Medicina Tropical do Centro de Ciências da
Saúde da Universidade Federal de Pernambuco,
como parte dos requisitos para a obtenção do
Título de Doutora em Medicina Tropical.

Área de concentração: Medicina Tropical

Orientadora

Prof.^a Dra. Vera Magalhães da Silveira, MD, PhD

Coorientadora

Prof.^a Dra. Maria Júlia Gonçalves de Mello, MD, PhD

Recife

2018

Catalogação na Fonte
Bibliotecário: Mônica Uchôa, CRB4:1010

B574s Bezerra, Guacyra Magalhães Pires.
Sobrevida e fatores preditivos relacionados à avaliação geriátrica ampla e à resposta imune inata para a ocorrência de infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) em pacientes oncológicos idosos / Guacyra Magalhães Pires Bezerra. – 2018.
165 f.; il: 30 cm.

Orientadora: Vera Magalhães da Silveira.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical. Recife, 2018.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Idoso. 2. Neoplasias. 3. Avaliação geriátrica global. 4. Efeitos adversos. 5. Receptores Toll-Like. I. Silveira, Vera Magalhães da (orientadora). II. Título.

616 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2019 - 026)

GUACYRA MAGALHÃES PIRES BEZERRA

**SOBREVIDA E FATORES PREDITIVOS RELACIONADOS À AVALIAÇÃO
GERIÁTRICA AMPLA E À RESPOSTA IMUNE INATA PARA A OCORRÊNCIA
DE INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (IRAS) EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS IDOSOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical.

Aprovada em: 28/02/2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Vera Magalhães da Silveira (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof^a. Dr^a. Jurema Telles de Oliveira Lima (Examinadora Externa)
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP)

Prof. Dr. Luiz Cláudio Santos Thuler (Examinador Externo)
Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Prof^a. Dr^a. Leuridan Cavalcante Torres (Examinadora Externa)
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP)

Prof^a. Dr^a. Suely Arruda Vidal (Examinadora Externa)
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP)

Aos meus filhos, Gustavo e Giovana, pela compreensão e carinho, amor sem limites.

AGRADECIMENTOS

Aos meus filhos, Gustavo e Giovana, pelo estímulo diário e amor, fundamentais para o meu crescimento. Gustavinho, mesmo com minha ausência no esforço de tentar finalizar este projeto, em muitos momentos não me deixou abater pelo cansaço e dizia: mamãe, sai daí (da minha cama, nos raros momentos de descanso), vai estudar, olha o doutorado para acabar, computador, mamãe. Acho que foi em causa própria. Giovana, por entender que até os momentos de lazer estavam contaminados pela tese de doutorado e seu pedido de ficar 100 dias em Japaratinga, pode não se realizar, mas mamãe entendeu que vai ficar com você por muitos e muitos dias. Vocês são meus amores e a razão de tudo. Ao meu esposo, Gustavo, pela compreensão da minha ausência.

À minha amiga Jurema, que vendo a possibilidade de tudo dar errado e eu não conseguir terminar o meu doutorado por causa das amostras de meu projeto anterior, foi generosa em me convidar para fazer parte da enorme família, a Oncogeriatrics do IMIP, onde iniciei um novo projeto e mergulhei. Acreditou que eu daria conta, que seria possível. Nada disso teria se concretizado se não fosse por você. Você deu o estímulo, as ferramentas, mas o mais importante foi ter ficado ao meu lado, compartilhando a todo momento, perdendo feriados, fins de semana, e muitas vezes, o sono. Lutou junto e até o fim. Minha eterna gratidão. Não posso deixar de prolongar o meu agradecimento ao seu esposo, Mozart, aos seus filhos, Letícia, Victor e Larissa, por me receberem sempre com um sorriso no rosto, mesmo sabendo que perderiam momentos com a esposa e mãe, isso se chama generosidade.

À Dra Júlia, apresentada por Jurema, pelo seu acolhimento indescritível, sensação de já lhe ter em minha vida desde sempre. Por toda sua dedicação e paciência, pela presença constante, pelo esforço, pelos ensinamentos diários, foi guerreira até o último dia ao meu lado. Hoje, posso dizer que tenho um modelo de como quero ser “quando crescer”, pessoas assim são raras e especiais, são inesquecíveis. Seu foco e seriedade no que faz são valiosos, só mesmo o fofo do seu neto, Henrique, para lhe tirar do eixo. Mil vezes, meu agradecimento. Faz parte da minha vida. E lembra dos 100 dias pedidos por Giovana, ela amou Japaratinga, sua hospitalidade e eu também, foram dias de estudo pesado, mas a companhia de todos os envolvidos, suavizou a dificuldade.

À Dra Leuridan, mais uma que a vida e Jurema me apresentaram. Trabalhou duro comigo, tornou o complexo e difícil em compreensível. Foi de uma generosidade rara nessa vida, foram muitos dias que se transformavam em noites, sua energia e vontade de continuar

tornavam o cansaço um estímulo. Mais um presente da vida, guardarei sua amizade para sempre.

À Dra Vera, minha orientadora, minha gratidão eterna por acreditar e confiar em mim, sem isso, nada seria possível. Seu dinamismo, seu olhar sobre o que é prioridade, nossas conversas filosóficas, sobre a vida e necessidade de fazer diferente, são inesquecíveis.

Aos meus colegas de trabalho pelo apoio, vocês foram muito importantes na trajetória para essa conquista. Aos gestores, dos meus locais de trabalho, que me ajudaram, vocês são líderes, algo raro.

A Walter, do PPGMEDTROP, UFPE, pela sua dedicação, profissionalismo e eficiência, pessoas como você fazem a diferença. Sem você tudo seria mais difícil.

Aos meus amigos e familiares pela compreensão da minha ausência. Agora, podem me chamar para jantar e para os aniversários, prometo, que será mais fácil. Senti muita falta de vocês.

Aos meus colegas do doutorado, soubemos compartilhar com leveza as nossas angústias. Todos preocupados uns com os outros, na torcida pela conquista que tornamos coletiva. Levarei todos no coração.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse trabalho.

Não, não pares..."Não, não pares. É graça **Divina** começar bem. Graça maior é resistir na caminhada certa, manter o ritmo... Mas a graça das graças é não desistir. Prosseguir firme. Podendo ou não podendo. Caindo embora aos pedaços... **Chegar até o fim.**" (CÂMARA, 2011).

RESUMO

O número crescente de idosos com câncer e a ocorrência de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) requer avaliação mais precisa dessa população. A Avaliação Geriátrica Ampla (AGA) estima a tolerabilidade ao tratamento oncológico e taxa de sobrevida, auxiliando na escolha mais apropriada do tratamento, reduzindo eventos adversos graves. Determinar fatores preditivos relacionados à AGA, aos aspectos clínico-laboratoriais e à resposta imune inata (*Toll like receptors*- TLR2 e 9) para IRAS e óbito em pacientes idosos com câncer. Coorte prospectiva envolvendo idosos com câncer, seguidos por seis meses. Na admissão, avaliadas variáveis sociodemográficas, clínico-laboratoriais e AGA. Os desfechos estudados foram a primeira IRAS e ocorrência de óbito. A análise multivariada de riscos proporcionais de Cox identificou fatores de risco para IRAS e a sobrevida dos pacientes com e sem IRAS pelo Kaplan-Meier foi comparada pelo teste de log-rank. A expressão de TLR 2 e 9 na IRAS e no óbito foi estudada e comparada com grupo controle sem câncer, através dos testes de Mann Withney e Kruskal-Wallis. Foram elegíveis 605 pacientes, idade média de 71,3 (DP $\pm$ 7,4). 29,1% desenvolveram IRAS e 33,0% foram a óbito durante o seguimento do estudo, 14,2% morreram em até três semanas após o diagnóstico da IRAS. Os fatores de risco para IRAS foram: risco de desnutrição/desnutrição pela Miniavaliação Nutricional global (MAN-global $\leq$ 23,5) (HR 2,18 IC95% 1,53-3,11); desempenho funcional $\leq$ 50 pelo Karnofsky (HR 1,69 IC95% 1,14-2,50); disfunção renal grave/falência renal (HR 2,51 IC95% 1,37-4,60); contagem de leucócitos inferior a 4.000/mm³ ou superior a 12.000/mm³ (HR 1,82 IC95% 1,24-2,68); apresentar metástase (HR 1,40 IC 95% 1,01-1,95). As topografias das IRAS mais frequentes foram infecção do trato urinário (ITU) (39,2%), pneumonia (22,7%) e infecção primária da corrente sanguínea (IPCS) (14,8%). A sobrevida foi menor entre os pacientes com IRAS (log rank $<$ 0,001). Cerca de metade dos que tiveram pneumonia (50,0%) ou IPCS (46,2%) morreram em até seis meses, sendo que 30% e 23,1% desses óbitos ocorreram em até 21 dias do diagnóstico da pneumonia ou da IPCS, respectivamente; ITUs foram responsáveis por 5,8% e 26% dos óbitos em até três semanas, e em até seis meses. Valores absolutos elevados de leucócitos com expressão TLR2 e TLR9 relacionaram-se com óbito precoce (p $<$ 0,001), de forma semelhante, nos pacientes idosos com câncer, quando comparados ao grupo controle (p $<$ 0,001). Em pacientes oncológicos idosos, fatores de risco independentes para IRAS foram identificados no momento do diagnóstico através da AGA como o risco de desnutrição avaliado pela MAN-Global e o desempenho funcional Karnofsky além da presença de metástases, contagem anormal de leucócitos e a *clearance* de creatinina

alterados. Pacientes que apresentaram IRAS, tiveram sobrevida menor. A MAN-Global da AGA deveria ser incorporada de forma rotineira na avaliação inicial dos pacientes idosos com câncer. A prevenção de disfunção renal em pacientes idosos é fundamental para diminuição do risco de IRAS. A maior expressão de TLR2 e TLR9 está relacionada com a presença do câncer no idoso, independente da ocorrência de IRAS, confirmando o estado de inflamação crônica.

Palavras-Chave: Idoso. Neoplasias. Avaliação Geriátrica Global. Efeitos adversos. Receptores Toll-Like.

ABSTRACT

The increasing number of elderly people with cancer and the occurrence of health-care associated infections (HCAI) requires a more accurate evaluation of this population. The Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) estimates the tolerability to cancer treatment and survival rate, aiding in the more appropriate choice of treatment, reducing serious adverse events. To determine predictive factors related to CGA, clinical and laboratorial aspects and the innate immune response (Toll like receptors - TLR2 and 9) for the occurrence of HCAI and death in elderly cancer patients. Prospective cohort involving the elderly with cancer, followed by six months. At admission, evaluation of sociodemographic, clinical, laboratory aspects and CGA variables. The outcomes studied were the first HCAI and death. Multivariate Cox proportional hazards analysis identified risk factors for HCAI and survival of patients with and without HCAI by Kaplan-Meier was compared by the log rank test. TLR 2 and 9 expression in HCAI and death was studied and compared with the control group without cancer, by the tests of Mann Withney and Kruskal-Wallis. Sixty-five patients were eligible, mean age 71.3 (SD $\pm$ 7.4). 29.1% developed HCAI and 33.0% died during the study follow-up, 14.2% died within three weeks after the HCAI diagnosis. The risk factors for HCAI were: risk of malnutrition / malnutrition by global nutritional assessment (MNA-global $\leq$ 23.5) (HR 2.18 95% CI 1.53-3.11); functional performance $\leq$ 50 by Karnofsky (HR 1.69 95% CI 1.14-2.50); severe renal dysfunction / final stage (HR 2.51 95% CI 1.37- 4.60); leukocyte count less than 4,000 / mm³ or greater than 12,000 / mm³ (HR 1.82 95% CI 1.24-2.68); metastasis (HR 1.40 95% CI 1.01-1.95). The topographies of the most frequent HCAI were urinary tract infection (UTI) (39.2%), pneumonia (22.7%) and bloodstream infection (BSI) (14.8%). Minor survival among patients with HCAI (log rank <0.001). Approximately half of those with pneumonia (50.0%) or BSI (46.2%) died within six months, with 30% and 23.1% of these deaths occurring within 21 days of the diagnosis of pneumonia or BSI, respectively; UTI accounted for 5.8% and 26% of deaths within three weeks, and within six months. High absolute values of leukocytes with TLR2 and TLR9 expression were associated with early death (p <0.0001), similarly in elderly cancer patients, when compared to the control group (p <0.0001). creatinine clearance of less than 30mL/min/1.73m², risk of malnutrition or malnutrition, functional performance of less than 50 on the Karnofsky scale and presence of metastases were independent risk factors for HCAI, significantly reducing survival in six months of elderly cancer patients. CGA's MAN-Global should be routinely incorporated into the initial assessment of elderly cancer patients. The prevention of renal

dysfunction in elderly patients is fundamental for reducing the risk of HCAI. The higher expression of TLR2 and TLR9 is related to the presence of cancer in the elderly, regardless of the occurrence of HCAI, confirming the state of chronic inflammation.

Keywords: Aged. Neoplasms. Geriatric Assessment. Adverses Events. Toll-Like Receptors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Pirâmides etárias do Brasil em 2000, 2020, 2040, e 2060.....	23
Figura 2 -	Brasil. Distribuição da população segundo grupos de idade, 2010-2060.....	23
Figura 3 -	Número de anos para a porcentagem idosos acima de 65 anos triplicar na população em países selecionados	24
Figura 4 -	Taxas de incidência específicas de idade (Crude) de todos os sítios de câncer invasivos combinados, todas as idades, todas as raças, ambos sexos, 2000-2010, Estados Unidos.....	25
Figura 5 -	Um quadro de saúde pública para o envelhecimento saudável: oportunidades para ação de saúde pública durante o curso da vida.....	27
Figura 6 -	Meios de contaminação dos cateteres vasculares centrais.....	31
Figura 7 -	Diversidade de <i>Toll Like Receptors</i> , ligantes e vias de sinalização envolvidos na defesa contra patógenos.....	38
Figura 8 -	Ativação de <i>Toll Like Receptors</i> e inflamassomas por DAMPs liberados por células apoptóticas e necróticas. Expressão de quimiocinas que leva ao crescimento e metástase do tumor promovendo a angiogênese e a migração de células tumorais.....	39
Figura 9 -	Desenho do estudo - Coorte prospectiva observacional.....	49
Figura 10 -	Procedimentos para coleta dos dados.....	53
Figura 11 -	Fluxograma da Coorte de Idosos com Câncer. IMIP 2015–2016.....	58
Figura 1 -	Sobrevida global em 180 dias de acordo com a ocorrência da primeira infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS). IMIP, 2015-2016.....	91
Figura 2 -	Sobrevida global em 180 dias de acordo com a topografia da primeira infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS). A - Sobrevida (em dias) de pacientes que adquiriram pneumonia; B - Sobrevida (em dias) de pacientes que adquiriram infecção primária da corrente sanguínea; C - Sobrevida (em dias) de pacientes que adquiriram infecção do trato urinário. IMIP, 2015-2016.....	92
Figura 1 -	Análise de TLR2 e TLR9 em leucócitos circulantes em pacientes idosos com câncer (TLR2, n=202; TLR9, n=264) e sem câncer (controles; n=71). Leucócitos/TLR2+: (A e C) valores relativos (%) e	

absolutos (mm³), respectivamente; Leucócitos/TLR9+: (C e D) valores relativos (%) e absolutos (mm³), respectivamente. Os gráficos estão representados em mediana (mínimo e máximo). Foi realizado o teste de Mann Whitney. Foi considerado significativo $p < 0.05$ 110

Figura 2 - Análise de TLR2 e TLR9 em leucócitos circulantes em pacientes idosos com diferentes tipos tumorais: Próstata (TLR2, n=87; TLR9, n=61), Mama (TLR2 e TLR9, n=24), Trato Gastrointestinal (GTI; TLR2 e TLR9, n=42), Trato Genital Feminino (FGT; TLR2 e TLR9, n=18) e sem câncer (controles; n=71). Leucócitos/TLR2+: (A e C) valores relativos (%) e absolutos (mm³), respectivamente; Leucócitos/TLR9+: (C e D) valores relativos (%) e absolutos (mm³), respectivamente. Os gráficos estão representados em mediana (mínimo e máximo). Foi realizado o teste de Kruskal-Wallis. Foi considerado significativo $p < 0.05$. NS: Não significativo..... 111

Figura 3 - Análise de TLR2 e TLR9 em leucócitos circulantes de pacientes idosos com câncer antes de apresentarem infecção durante o acompanhamento clínico, distribuído em dois grupos, com infecção (TLR2, n=76; TLR9, n=57) e sem infecção (TLR2, n=136; TLR9, n=111). Foi realizada a análise de idosos sem câncer e infecção (Controles, n=71). Leucócitos/TLR2+: (A e C) valores relativos (%) e absolutos (mm³), respectivamente; Leucócitos/TLR9+: (C e D) valores relativos (%) e absolutos (mm³), respectivamente. Os gráficos estão representados em mediana (mínimo e máximo). Foi realizado o teste de Kruskal-Wallis. Foi considerado significativo $p < 0.05$. NS: Não significativo 112

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Domínios e instrumentos mais comumente utilizados na avaliação geriátrica ampla (AGA).....	47
Quadro 2 -	Resumo geral das variáveis do estudo.....	59
Quadro 3 -	Classificação, definição operacional e categorização dos eventos adversos graves precoces (desfechos)	60
Quadro 4 -	Classificação, definição operacional e categorização das variáveis sociodemográficas	60
Quadro 5 -	Classificação, definição operacional e categorização das variáveis clínicas e laboratoriais.....	61
Quadro 6 -	Variáveis relativas ao tumor.....	63
Quadro 7 -	Classificação, definição operacional e categorização das variáveis relativas à AGA.....	64
Quadro 8 -	Classificação, definição operacional e categorização das variáveis relacionadas às IRASs, ao óbito.....	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição e análise bivariada das características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais de acordo com a presença ou ausência de infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) em coorte de pacientes oncológicos idosos acompanhados durante 180 dias. IMIP, 2015-2016.....	93
Tabela 2 -	Distribuição e análise bivariada da avaliação geriátrica ampla (AGA) de acordo com a presença ou ausência de infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) em coorte de pacientes oncológicos idosos acompanhados durante 180 dias. IMIP, 2015-2016.....	94
Tabela 3 -	Modelo multivariado de regressão de Cox para primeira IRAS em 180 dias de uma coorte de pacientes oncológicos idosos. IMIP, 2015-2016..	95
Tabela 1 -	Análise categórica das variáveis clínicas óbito e infecção utilizando as medianas dos valores absolutos de leucócitos/TLR2+ e leucócitos/TLR9+ nos pacientes idosos com câncer.....	109

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABVD	Atividades Básicas de Vida Diária, avaliada através da escala de Katz, do inglês <i>Katz Index of Independence in Activities of Daily Living</i>
ACE 27	Avaliação da Comorbidade em Adultos, do inglês <i>Adult Comorbidity Evaluation-27</i>
AGA/CGA	Avaliação geriátrica ampla, do inglês <i>Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)</i>
AIVD	Atividades Instrumentais de Vida Diária, avaliada através da escala de Lawton e Brody, do inglês <i>Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL)</i>
AJCC	Comissão Americana Mista em Câncer, do inglês <i>American Joint Committee on Cancer</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CACON	Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
CID 10	Código Internacional de Doenças, 10ª edição
CIRS e CIRS-G	Escala de Avaliação Cumulativa de Doença e a forma geriátrica, do inglês <i>Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics</i>
DAMPs	Padrões moleculares associados ao dano, do inglês <i>Damage-associated molecular patterns</i>
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DP	Desvio Padrão
DSM-V	Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais - 5ª edição
ECOG	Do inglês <i>Eastern Cooperative Oncology Group the Performance Status Scale</i>
EORTC QLQ-C30 ou QLQ-C30	Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer, do inglês <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire</i>
FDA	Administração de Comidas e Medicamentos, do inglês <i>Food and Drugs Administration</i>
GDS-15	Escala de Depressão Geriátrica Abreviada, do inglês <i>Geriatric Depression Scale</i>

GDS-30	Escala de Depressão Geriátrica, do inglês <i>Geriatric Depression Scale</i>
GUG	Do inglês, <i>Get Up and Go Test</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Índice de Comorbidade de Charlson
IMC	Índice de Massa Corpórea
IMIP	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física, do inglês <i>International Physical Activity Questionnaire</i>
IPCS	Infecção Primária da Corrente Sanguínea
IRAS ou HCAI	Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, do inglês <i>Health-Care Associated Infections</i>
ITU	Infecção do Trato Urinário
KPS	Escala de Desempenho de Karnofsky, do inglês <i>Karnofsky Performance Scale</i>
MAN ou MNA	Miniavaliação Nutricional, do inglês <i>Mini Nutritional Assessment</i> (MNA)
MAN-VR ou MNA-SF	Miniavaliação Nutricional Versão Reduzida, do inglês <i>Mini Nutritional Assessment short form</i>
MASCC	Índice da Associação Multinacional de Cuidados e Assistência ao Câncer, do inglês <i>Multinational Association for Supportive Care of Cancer</i>
MEEM	Miniexame do Estado Mental, do inglês <i>Mini Mental State Exam</i>
NF	Neutropenia Febril
PAMPs	Padrões de reconhecimento de patógenos, do inglês <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PPS	Escala do Desempenho Paliativo, do inglês <i>Palliative Performance Scale</i>
PRRs	Receptores reconhecedores de padrões, do inglês <i>Pattern-recognizing receptors</i>
PAV	Pneumonia associada à ventilação mecânica
RR	Risco Relativo
SEER	Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (EUA), do inglês <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> (USA)

SEVRA	Sistema de Vigilância da Resistência Antimicrobiana Europeia
SG, ou OS	Sobrevida Global, do inglês <i>Overall Survival (OS)</i>
SIOG	Sociedade Internacional de Oncogeriatrics, do inglês <i>International Society of Geriatric Oncology</i>
SIM	Sistema de Informação Médica
SOFA	Do inglês <i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TLR	Receptores toll-like, do inglês <i>Toll-like receptors</i>
TNM	Estadiamento Clínico Tumoral onde T – Tumor, N – Linfonodo, M – Metástase pela AJCC
TUG ou TGUG	Teste do Levantar e Andar, do inglês <i>Timed Up and Go Test</i>
UICC	União Internacional de Controle do Câncer, do inglês <i>Union for International Cancer Control</i>
EUA ou USA	Estados Unidos da América, do inglês <i>United States of America</i>
VEH	Vigilância Epidemiológica Hospitalar
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
WHO (OMS)	Organização Mundial da Saúde, do inglês <i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	22
2.1	O envelhecimento demográfico e o câncer.....	22
2.2	Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS).....	29
2.3	Neutropenia febril e multirresistência bacteriana.....	32
2.4	A importância do sistema imune na carcinogênese e na infecção.....	36
2.5	Avaliação Geriátrica Ampla (AGA) no paciente oncológico.....	39
3	OBJETIVOS.....	48
3.1	Objetivo geral.....	48
3.2	Objetivos específicos.....	48
4	MÉTODO.....	49
4.1	Desenho do estudo.....	49
4.2	População de estudo.....	50
4.3	Período de referência.....	50
4.4	Local do estudo.....	50
4.5	Critérios de elegibilidade.....	51
4.5.1	Critérios de inclusão.....	51
4.5.2	Critérios de exclusão.....	51
4.6	Cálculo amostral.....	52
4.7	Método de coleta de dados.....	52
4.7.1	Procedimentos para seleção dos sujeitos, coleta dos dados e seguimento dos pacientes	52
4.7.2	Exames laboratoriais.....	54
4.7.3	Determinação da expressão de TLR2 e 9 em leucócitos circulantes por citometria de fluxo.....	54
4.8	Definição das variáveis.....	55
4.9	Análise dos dados.....	71
4.10	Considerações éticas.....	72
5	RESULTADOS.....	73
5.1	Artigo 1 - Avaliação geriátrica ampla (AGA) como preditora de	73

	infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) e sobrevida de uma coorte de pacientes oncológicos idosos.....	
5.2	Artigo 2 - Expressão de TLR2 e 9 no sangue de idosos com câncer pode estar associada ao risco de infecção e óbito.....	96
6	CONCLUSÃO.....	113
	REFERÊNCIAS	114
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	136
	APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	140
	APÊNDICE C – FLUXOGRAMA DO ESTUDO.....	141
	ANEXO A – DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA.....	164

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo heterogêneo que não é mensurado apenas pela idade cronológica. Os idosos são hoje a maior parte da população oncológica, recebem menos terapia oncológica por preocupações quanto à sua capacidade de tolerar o tratamento. Dados atuais sugerem que idosos podem se beneficiar da terapia oncológica de forma semelhante ao benefício obtido por pacientes mais jovens, mas o envelhecimento é um fator reconhecido de risco para toxicidade por quimioterapia e suas complicações, especialmente neutropenia e infecção. Há poucos dados na literatura consistentes para nortear o cuidado nesta população.

A Avaliação Geriátrica Ampla (AGA) emprega diferentes instrumentos validados para avaliar vários domínios, como o funcional, cognitivo, psicológico, social, clínico e nutricional, através de um processo de diagnóstico multidisciplinar, sendo recomendada para avaliar a condição de saúde global do idoso. Entre outras contribuições, pode nortear o plano de cuidado a ser realizado, determinando fatores preditivos de morbimortalidade. Estas avaliações não estão rotineiramente incorporadas na prática clínica e de pesquisas do tratamento do câncer no idoso apesar de recomendada por importantes entidades científicas internacionais.

Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS) corresponde ao evento adverso mais limitante e modificador do plano do cuidado oncológico no idoso, traduzindo-se em importante causa de morbimortalidade, de perda de oportunidade de cura e da qualidade de vida destes pacientes, além da elevação de custos e da complexidade dos cuidados ofertados.

Os avanços na terapia antimicrobiana nas últimas décadas têm se dado de forma mais lenta que os avanços na terapia oncológica, trazendo para a comunidade científica, e indo além da oncologia, uma preocupação crescente com a multirresistência bacteriana (MRB).

A imunossenescência é a diminuição contínua da função imune na população idosa, afetando tanto o sistema imune adaptativo como inato. Os *Toll Like Receptors* (TLRs) fazem parte do sistema imune inato. Os TLRs encontram-se relacionados às várias vias de padrões de reconhecimento de patógenos (PAMPs *pathogen-associated molecular patterns*) expressos por um amplo espectro de agentes infecciosos e também de vias de reconhecimento de substâncias endógenas produzidas ou liberadas em situações de dano tecidual (DAMPs – *damage-associated molecular patterns*) associadas ao processo de carcinogênese e também do envelhecimento.

O fenômeno do envelhecimento e de resposta imunológica a um processo infeccioso grave necessita de melhor entendimento na literatura especializada.

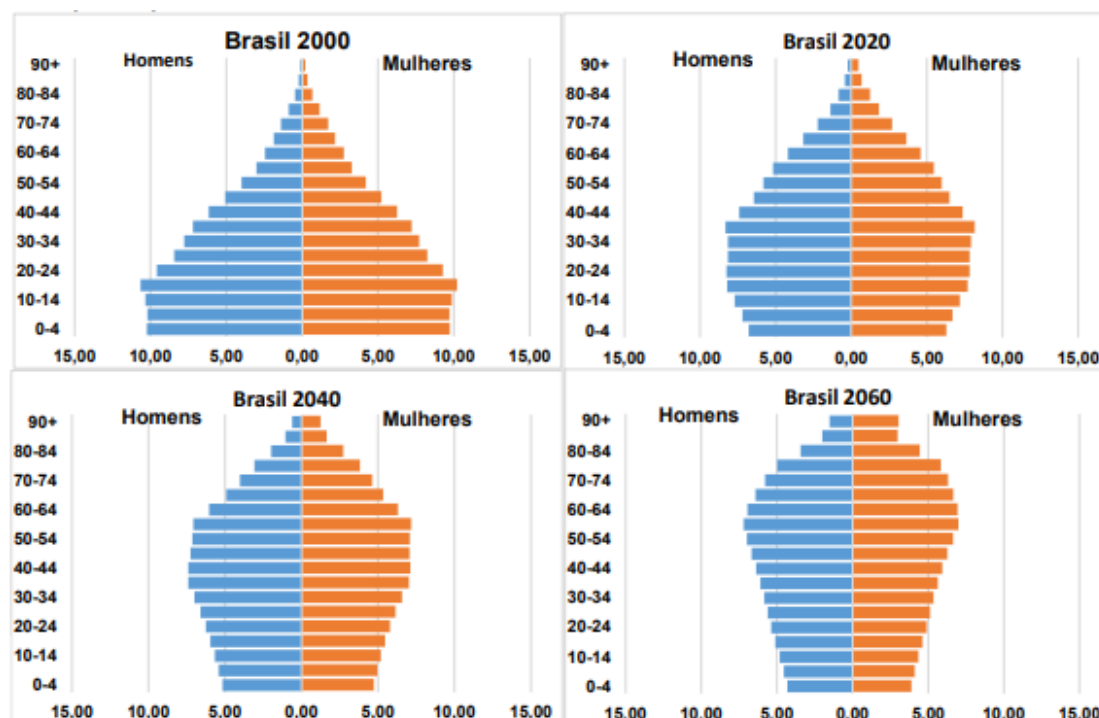
2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O envelhecimento demográfico e o câncer

O envelhecimento demográfico ou envelhecimento populacional é um fenômeno mundial (SWAMINATHAN; SWAMINATHAN, 2015; UNITED NATIONS, 2017), refletindo uma melhoria das condições de vida (SMETANA JR; DVORÁNKOVÁ; LACINA, 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015; BLOOM et al., 2015) e dos cuidados de saúde (EXTERMANN, 2010), sendo considerado um dos melhores indicadores da qualidade de qualquer sistema de saúde (FALANDRY et al., 2014). Em parte, devido ao mais baixo crescimento populacional aliado a menores taxas de natalidade e fecundidade (WHITE et al., 2014; UNITED NATIONS, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017), à diminuição da mortalidade por doenças cardiovasculares (MATHERS et al., 2015), bem como melhoria no tratamento do câncer e de outras doenças não transmissíveis anteriormente consideradas intratáveis (WILMOTH, 2000), também contribuem para o aumento da expectativa de vida (UNITED NATIONS, 2017).

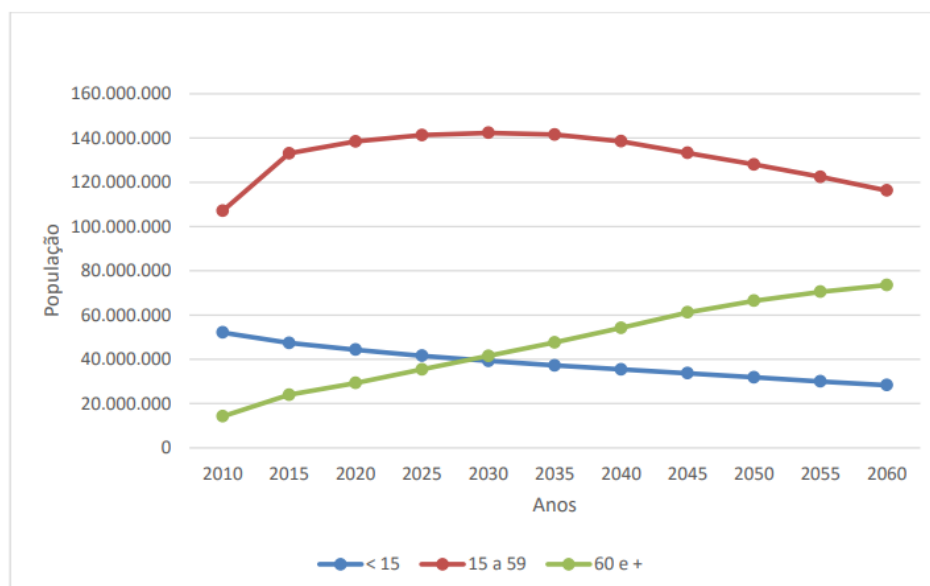
A população está envelhecendo e a proporção de categorias de faixa etária mais elevada está aumentando (PETERA; DUŠEK, 2013) (**Figura 1 e 2**). De acordo com critério da Organização Mundial da Saúde (OMS), é considerado idoso o habitante de país em desenvolvimento com 60 anos ou mais e o habitante de país desenvolvido com ou acima de 65 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). A população idosa pode ser dividida em três categorias: idosos jovens, entre 65-74 anos; idosos, de 75-84 anos; muito idosos, 85 anos ou mais (LITTLE, 2016). Nos Estados Unidos (EUA), os indivíduos com mais de 65 anos, aproximadamente 12% da população (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2018), 87,2% necessitaram de consultas médicas com generalistas nos últimos 12 meses; 90,8% receberam prescrição de pelo menos um medicamento nos últimos 30 dias, entretanto houve declínio na taxa de ocupação hospitalar entre 1975 e 2014 e redução do número de residentes em instituições de longa permanência (NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS, 2017). Foram estudados mais de 68 milhões de beneficiários do *Medicare* nos últimos seis meses de vida nos EUA, entre 1999 e 2013, com redução de 28,2% do número de hospitalizações por 100 óbitos, bem como redução de 13,7% de pacientes que necessitaram de uma ou mais internações (KRUMHOLZ, et al., 2015).

Figura 1 – Pirâmides etárias do Brasil em 2000, 2020, 2040, e 2060.



Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2013 apud FLORES, 2015, p. 94).

Figura 2 – Brasil. Distribuição da população segundo grupos de idade, 2010-2060.

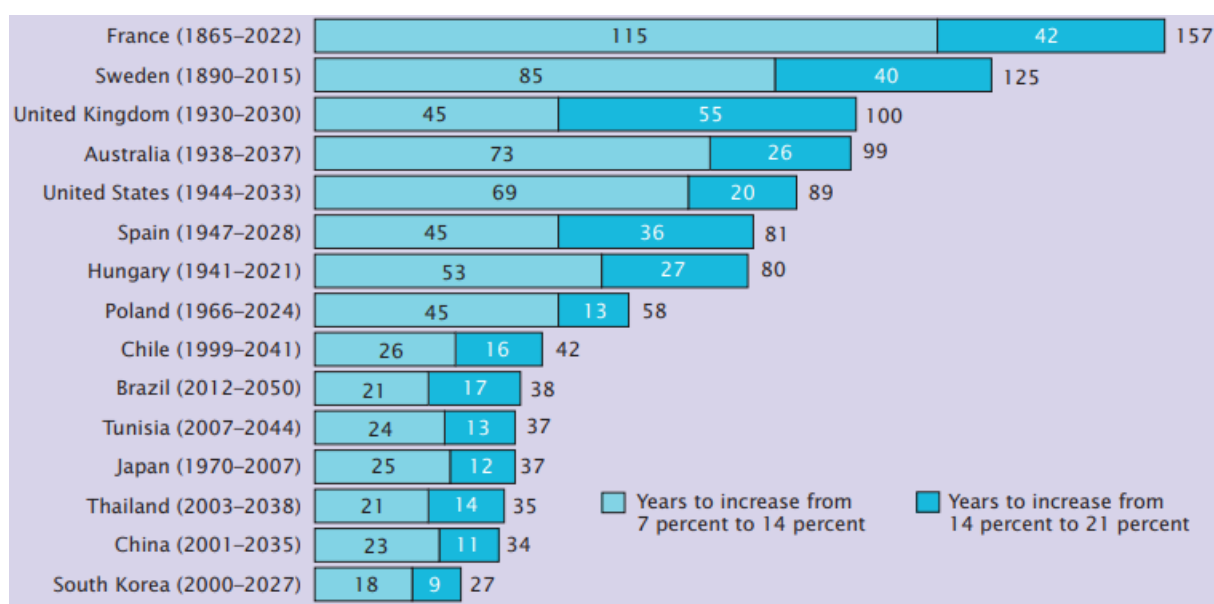


Fonte: IBGE (2013 apud FLORES, 2015, p. 96)

A população mundial acima de 60 anos cresce a uma taxa de cerca de 3% ao ano, com projeção de pessoas idosas de 1,4 bilhão para 2030, e de 2,1 bilhões para 2050, podendo chegar a 3,1 bilhões em 2100 (UNITED NATIONS, 2017). A velocidade desse fenômeno no Brasil e em países em desenvolvimento está ocorrendo de forma significativamente maior que

nas sociedades mais desenvolvidas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). A maioria dos países desenvolvidos teve décadas para se ajustar a essa mudança na estrutura etária. Na França, foram necessários 115 anos para que o percentual de idosos com idade igual ou superior a 60 anos na população, aumentasse de 7% para 14%; na Suécia foram 85 anos; nos Estados Unidos, 69 anos; no Brasil, essa mesma variação demográfica ocorrerá em apenas 25 anos (UNITED NATIONS, 2015) (**Figura 3**). A população idosa no Brasil irá mais do que triplicar nas próximas quatro décadas, de 20 milhões em 2010 para aproximadamente 65 milhões em 2050 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). O percentual da população acima de 80 anos no Brasil irá quadruplicar entre 2010 e 2050 (HE; GOODKIND; KOWAL, 2016). O Brasil e outros países em estágio similar de desenvolvimento socioeconômico estão se tornando mais velhos a uma velocidade preocupante (BANCO MUNDIAL, 2011), com expectativa de que 75% dos idosos viverão nos países em desenvolvimento (BANCO MUNDIAL, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). O Brasil, até 2025, será o sexto país do mundo com o maior número de pessoas idosas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). Mundialmente, o percentual de idosos projetado para 2015 foi de 12,5%, com elevação para 16,6% em 2030 e para 20%, em 2050 (UNITED NATIONS, 2015); nos EUA, estima-se que 20% da população, em 2030, sejam de pessoas acima de 65 anos (ORTMAN; VELKOFF; HOGAN, 2014); com projeção de elevação de 15% para 24%, de 2014 para 2060 (COLBY; ORTMAN, 2014) (**Figura 3**).

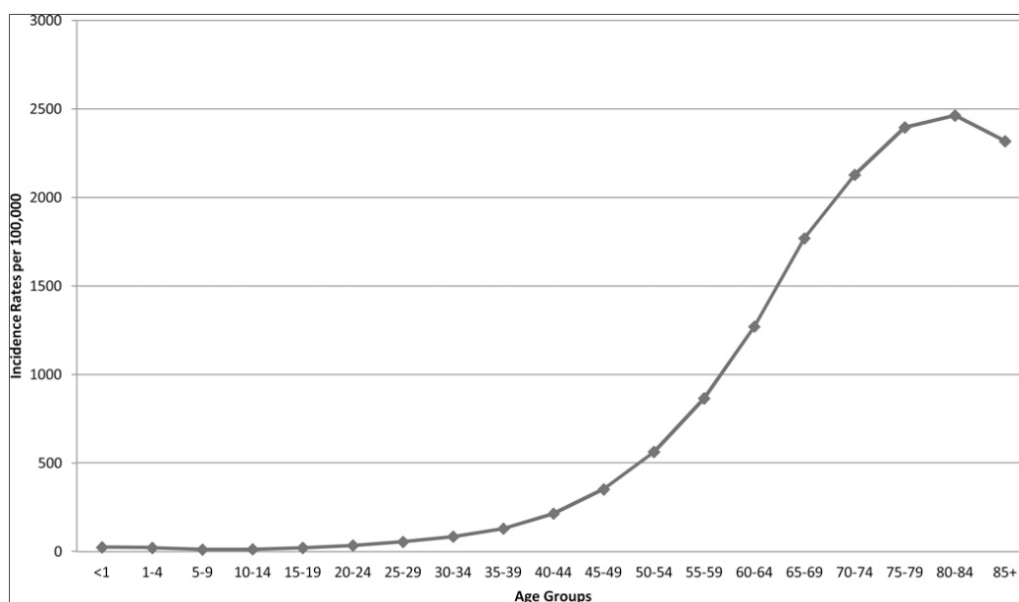
Figura 3 – Número de anos para a porcentagem idosos acima de 65 anos triplicar na população em países selecionados.



Fonte: He, Goodkind e Kowal (2016, p. 12)

O envelhecimento deve ser visto como um dos grandes desafios da saúde pública contemporânea (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016) e o gerenciamento da complexidade relacionada representa um problema cada vez mais comum (BALDUCCI; AAPRO, 2014; WYATT et al., 2014; COHEN, 2016; ZULLIG et al., 2016; VALLET-REGÍ *et al.*, 2017). O avanço da idade está associado a um declínio progressivo na reserva funcional dos diversos órgãos/sistemas do corpo (CAMPISI, 2013; FALANDRY et al., 2014) e a uma maior incidência de doenças crônico-degenerativas, como o câncer (PAWELEC; DERHOVANESSIAN; LARBI, 2010; HORNSBY, 2011; CAMPISI, 2013; FALANDRY et al., 2014; WHITE et al., 2014; HAZELDINE; LORD, 2015; HIGUERA et al., 2016). A idade é o fator de risco mais importante para a carcinogênese (TREMBLAY et al., 2012; SMETANA JR; DVORÁNKOVÁ; LACINA, 2013; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015; PEDERSEN, 2016). Nos Estados Unidos, os pacientes com idade superior a 65 anos representam cerca de 60% de todos os diagnósticos de câncer e 70% das mortes relacionadas ao câncer (HOWLADER, 2015; WILLIAMS et al., 2016) (**Figura 4**).

Figura 4 – Taxas de incidência específicas de idade (Crude) de todos os sítios de câncer invasivos combinados, todas as idades, todas as raças, ambos sexos, 2000-2010, Estados Unidos.



Fonte: Surveillance and Epidemiology End Results (SEER) Incidence. (2012 apud THAKKAR; MCCARTHY; VILLANO, 2014, p. 8)

Essas transições demográficas e epidemiológicas globais contínuas sinalizam uma carga crescente de câncer nas próximas décadas, com estimativa para 2025, de mais de 20

milhões de novos casos (FORMAN et al., 2014; INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015). Os idosos acima de 65 anos apresentam 10-11 vezes mais risco de ter câncer que os pacientes mais jovens (KOWDLEY et al., 2012). Para o biênio 2016-2017, estima-se a ocorrência de cerca de 600 mil novos casos de câncer para o Brasil (INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015); e um aumento de cerca de 70% no número de novos casos de câncer nas próximas duas décadas (GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION et al., 2017).

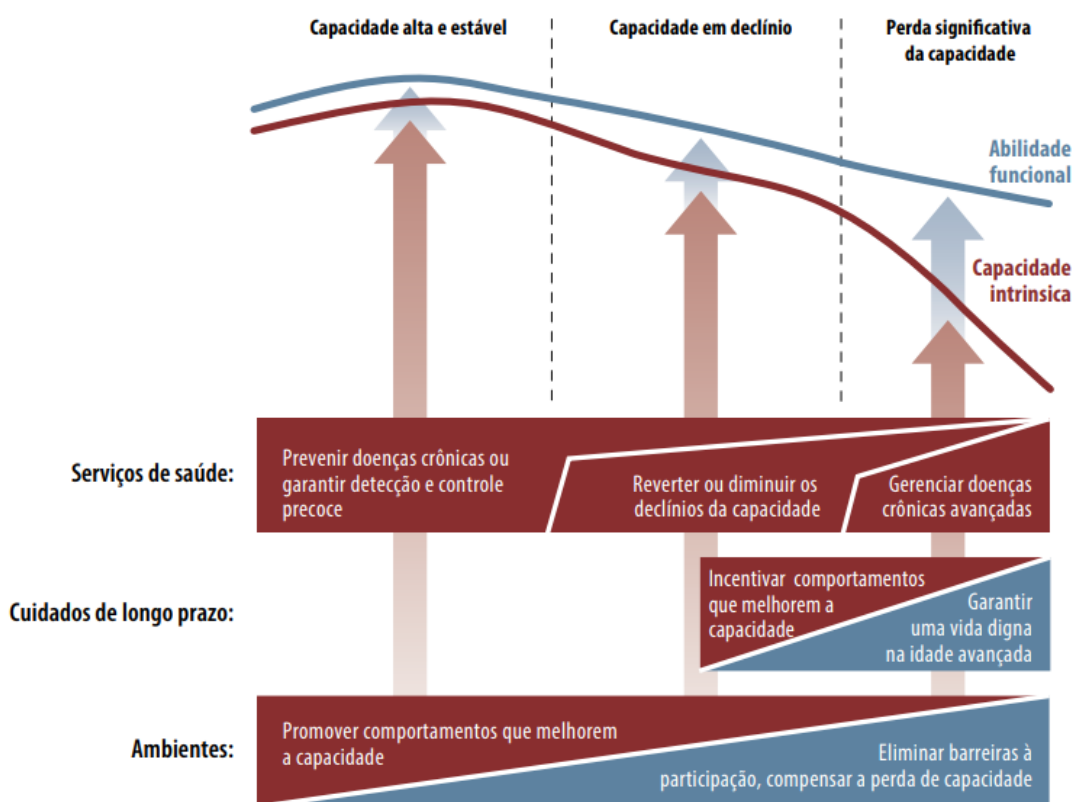
O câncer é destaque em mortalidade, nos Estados Unidos e em diversos outros países (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2018; SADIK et al., 2014; GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION et al., 2017), com perspectiva de ultrapassar as doenças cardiovasculares como primeira causa de morte (FERLAY et al., 2015). Cerca de uma em cada seis mortes no mundo ocorre devido ao câncer (GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION et al., 2017). As taxas de mortalidade específicas por câncer continuam aumentando com a idade, bem como as taxas de incidência específicas pela idade (THAKKAR; MCCARTHY; VILLANO, 2014). O problema da oncogeriatrics é um verdadeiro desafio para as próximas décadas (GUÉRIN; CUDENNEC, 2009; PETERA; DUŠEK, 2013), pois aumenta os custos dos cuidados em saúde e a prevalência de doenças associadas à idade (BRUNOT et al., 2016).

O processo de envelhecimento é altamente individualizado e influenciado por fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, e resultam em uma heterogeneidade significativa entre pessoas com a mesma idade cronológica, representando um grande desafio na prática oncológica diária (PALLIS et al., 2014; UGOLINI et al., 2014; DECKX et al., 2015; VIGANÒ; MORAIS, 2015; MAROSI; KÖLLER, 2016). Muitos fatores, além da simples idade cronológica, contribuirão para a tolerância ao tratamento e a ocorrência de eventos adversos graves provenientes do tratamento dos pacientes idosos com câncer (HOFFE; BALDUCCI, 2012; PALLIS et al., 2014; LI; GLAS; HURRIA, 2016), portanto a idade não deve ser o único fator usado para influenciar as decisões de tratamento (DECKX et al., 2015), não sendo também confiável para estimar a expectativa de vida, a reserva funcional ou o risco de complicações de tratamento (HOFFE; BALDUCCI, 2012; BROUWERS et al., 2016; LI; GLAS; HURRIA, 2016). Pacientes idosos podem ter múltiplas comorbidades com um impacto relevante na tolerabilidade aos principais métodos de tratamento oncológico – cirurgia, radioterapia e quimioterapia (PETERA; DUŠEK, 2013) e, mais recentemente, a

imunoterapia, além de elevação do risco de hospitalização e morte (SALANITRO et. al, 2012).

A diminuição da capacidade física e/ou mental pode ser identificada pela presença de um ou mais dos seguintes indicadores: perda de mobilidade, desnutrição, deficiência visual e perda auditiva, comprometimento cognitivo e sintomas depressivos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Há um aumento de dependência de cuidados em países em todos os níveis de desenvolvimento (DECKX et al., 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017), porém é inversamente proporcional à disponibilidade de pessoas mais jovens que possam prestá-los (HE; GOODKIND; KOWAL, 2016; UNITED NATIONS, 2017). Uma abordagem para prevenir e reverter o declínio funcional e a dependência de cuidados em idade avançada é fundamental e deve ser feita com urgência com a finalidade de melhorar as respostas da saúde pública ao envelhecimento da população (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Figura 5 – Um quadro de saúde pública para o envelhecimento saudável: oportunidades para ação de saúde pública durante o curso da vida



Fonte: World Health Organization (2015, p. 33).

A idade avançada no paciente com câncer pode gerar preconceito em relação à escolha de tratamento (KOWDLEY et al., 2012; WILLIAMS et al., 2016; HIGUERA et al., 2016), tornando essa tarefa desafiadora, apesar da alta prevalência de neoplasias malignas nessa população (MAROSI; KÖLLER, 2016; BROUWERS et al., 2016; VALLET-REGÍ et al., 2017). Em parte, isso se deve também ao fato da ausência de programas de triagem voltados para diagnóstico precoce de câncer em idosos, especialmente acima de 75 anos, culminando com diagnóstico em estágio avançado e, talvez, com outras comorbidades associadas (BELLI et al., 2015), tornando-os menos propensos a receber tratamento padrão que os pacientes mais jovens (VANDERWALDE; HURRIA, 2012; LE SAUX et al., 2015; BRUNOT et al., 2016; HIGUERA et al., 2016). As razões para o elevado percentual de pacientes oncogeriátricos que não recebem tratamento padrão são multifatoriais: idade, expectativa de vida, causa de morte concorrente, comorbidades, autonomia funcional e escolha pessoal (HURRIA et al., 2012; TAN, et al., 2014; LE SAUX et al., 2015; HIGUERA et al., 2016).

São escassas as pesquisas clínicas desenhadas para os idosos ou são sub-representados naqueles que abrangem diversos grupos etários. Os idosos respondem de forma diferente aos tratamentos contra o câncer devido às mudanças fisiológicas, a concomitância com outras comorbidades, bem como o uso de medicações que podem ter interação, entretanto recebem tratamentos oncológicos baseados em extrapolação de estudos realizados em pacientes mais jovens ou são sub-tratados pela incerteza da tolerabilidade ou benefício da quimioterapia (HURRIA et al., 2015). Pelo exposto, percebe-se a necessidade de entendimento de particularidades dos pacientes idosos, especialmente, daqueles com câncer. A Sociedade Americana de Oncologia Clínica, *US Food and Drug Administration (FDA)* e *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* recomendam aumentar a participação dos idosos com câncer na pesquisa clínica para melhorar a base de evidências para o tratamento, garantindo que recebam cuidados baseados em evidências de alta qualidade (KIM et al., 2015; HURRIA et al., 2015; QUINTEN et al., 2015; MAROSI; KÖLLER, 2016), evitando que sejam inadequadamente manejados (TOWNSLEY; SELBY; SIU, 2005). São reconhecidas inúmeras barreiras para a participação dos idosos em estudos clínicos (TOWNSLEY; SELBY; SIU, 2005).

A fragilidade é altamente prevalente com o aumento da idade (FRIED; GURALNIK, 1997), atribuindo alto risco para desfechos desfavoráveis à saúde, incluindo mortalidade, institucionalização, quedas e hospitalização, especialmente quando presentes condições de saúde adversas preexistentes e outras complexidades relacionadas à idade avançada (THAKKAR; MCCARTHY; VILLANO, 2014). Essa perda progressiva da função fisiológica

e cognitiva é bastante variável e considerada relevante para a avaliação de um paciente idoso com câncer, pois as diferentes modalidades de tratamento podem descompensar uma fragilidade subjacente (VALLET-REGÍ et al., 2017), portanto uma avaliação mais abrangente do paciente geriátrico é imperativa (KOWDLEY et al., 2012). Todavia, em estudo francês sobre tratamento adjuvante com quimioterapia para câncer de mama inicial em pacientes idosos, 14% das pacientes deixaram de receber quimioterapia mesmo com avaliação geriátrica ampla favorável (BARTHÉLÉMY, et al, 2011).

2.2 Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS)

A prestação de cuidados de saúde, dentro do ambiente hospitalar ou em regime ambulatorial, está relacionada à transmissão de infecções designadas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). Pode ser adquirida após a admissão hospitalar e se manifestar durante a internação ou, até mesmo, após a alta, quando relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares realizados. Incluem-se também os casos em que, na mesma topografia em que foi diagnosticada infecção comunitária, for isolado um microrganismo diferente, associado ao agravamento das condições clínicas do paciente; ou ainda quando o período de incubação do microrganismo for desconhecido e não houver evidência clínica ou laboratorial de infecção no momento do internamento, mas apenas após as primeiras 72 horas da admissão. Antes de 72 horas, poderá ser considerada IRAS quando associadas a procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos realizados durante este período. Os pacientes internados com infecção provenientes de outro hospital também são considerados como portadores de IRAS, mas o caso é atribuído ao hospital de origem (BRASIL, 1998; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017a).

Apesar das IRAS serem consideradas eventos adversos no cuidado em saúde, ainda são persistentes, elevando custos, tempo de internação hospitalar e morbimortalidade mundialmente (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013c; 2017b). O aumento das condições que induzem à internação de indivíduos cada vez mais graves e imunocomprometidos, somado ao surgimento da resistência a antimicrobianos, conferem às IRAS maior relevância para a saúde pública, em especial, nos países em desenvolvimento que apresentam até 20 vezes mais casos de IRAS que os países desenvolvidos (ALLEGIANZI et al., 2011). O quantitativo insuficiente de profissionais aliado à falta de qualificação adequada e desconhecimento de medidas de controle das IRAS, além da falta de materiais e uma estrutura física inapropriada, contribuem para sua persistência (PADOVEZE; FORTALEZA,

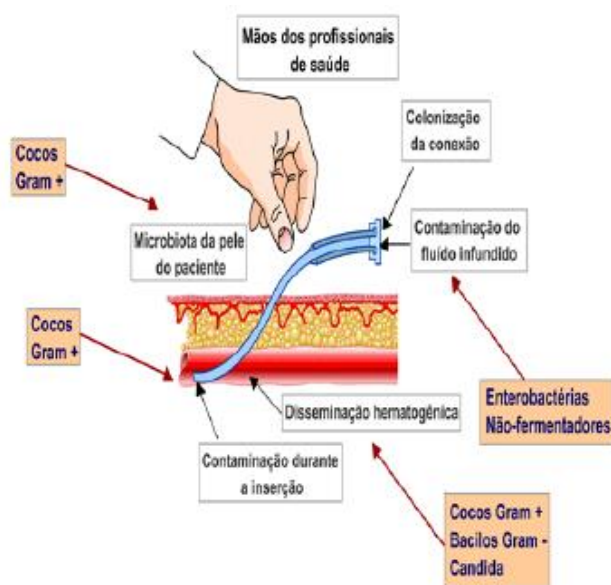
2014). Tais fatos se destacam nos pacientes oncológicos devido as suas proporções epidemiológicas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

São consideradas uma falha no processo de cuidado em saúde (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017a), porém são as mais frequentes e importantes complicações, acometendo cerca de 5-15% dos pacientes hospitalizados, acrescentando, em média, 5 a 10 dias no tempo de internamento, elevando os custos relacionados a procedimentos diagnósticos e na terapêutica para a própria infecção (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). Para cada dia de internamento hospitalar, o risco de infecção aumenta em 3 a 10 %, aproximando-se dos 100 % ao fim de 30 dias (SAINT; LIPSKY; GOOLD, 2002). O esforço dos serviços de saúde para identificação, prevenção e controle das IRAS é fundamental e deve ser contínuo, pois aumenta a segurança do paciente e confere qualidade aos serviços de saúde (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013a; 2013b). As IRAS podem ser evitadas em pelo menos 20% dos casos, com uma taxa de prevenção variando de 10 até 70%, havendo maior sucesso na prevenção da bacteremia relacionada ao uso de cateter vascular (HARBARTH; SAX; GASTMEIER, 2003).

A colonização e a infecção cruzada pela não higienização ou higienização inadequada das mãos dos profissionais de saúde (**Figura 6**) são responsáveis por cerca de 30% a 40% das infecções decorrentes de microrganismos resistentes; o uso prolongado e repetido de antibiótico pode ser responsável por outros 20% a 25% dos casos; em percentual similar, provenientes do contato com microrganismos adquiridos na comunidade; e 20%, têm origem desconhecida (PORTUGAL, 2007). Os principais riscos para IRAS estão associados à presença de dispositivos invasivos e a procedimentos cirúrgicos (GUSTINETTI; MIKULSKA, 2016).

Embora as infecções urinárias sejam as mais frequentes entre as IRAS, as infecções da corrente sanguínea e as pneumonias estão associadas a maior mortalidade e custos. A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é a segunda mais frequente, porém representa maior mortalidade, 20-33% (TABLAN et al., 2004). As infecções primárias da corrente sanguínea (IPCS) estão associadas ao uso de cateter, com mortalidade atribuída de aproximadamente 18%, podendo chegar a 40%, de acordo com o estudo Brazilian SCOPE (MARRA et al., 2011). A infecção do trato urinário (ITU) é a mais frequente (24%), e a cateterização vesical está relacionada com 80% desses episódios (KLEVENS et al., 2007).

Figura 6 – Meios de contaminação dos cateteres vasculares centrais



Fonte: Maki (1992), Safdar e Maki (2004).

A infecção primária de corrente sanguínea (IPCS) pode ser diagnosticada seguindo dois critérios: o primeiro engloba paciente acima de 28 dias de vida com agente patogênico identificado em uma ou mais hemoculturas e o microrganismo identificado não está relacionado a outro foco infeccioso; o segundo, o paciente apresenta pelo menos febre ($>38^{\circ}\text{C}$) e/ou calafrios e/ou hipotensão (pressão sistólica ≤ 90 mmHg), sendo que o microrganismo identificado não está relacionado a outro foco infeccioso e o paciente apresenta duas ou mais hemoculturas, coletadas em locais diferentes no mesmo dia ou no máximo no dia seguinte, positivas para agentes contaminantes de pele. Tais agentes incluem *Corynebacterium spp.* (exclui *C. diphtheriae*), *Bacillus spp.* (exclui *B. anthracis*), *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus coagulase negativa*, *Streptococcus* do grupo *viridans*, *Aerococcus spp.* e *Micrococcus spp.* (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017a).

Os cateteres vasculares centrais, especialmente os de curta permanência se destacam entre os fatores de risco para IRAS (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013c; SCHIFFER et al., 2013; LIPITZ-SNYDERMAN et al., 2014). É a infecção que possui maior potencial preventivo, podendo ser evitada de 65-70% com adoção de medidas adequadas de boas práticas nos cuidados com o cateter e otimização da manutenção dos dispositivos (UMSCHEID et al., 2011). Inicialmente ocorre colonização bacteriana extraluminal do cateter nos primeiros 10-14 dias após sua inserção intravascular, a

seguir tais bactérias da pele se organizam de forma estruturada em uma espécie de película embebida na matriz extracelular e aderida na face externa do dispositivo, formando um biofilme, podendo, dessa forma, adentrar a corrente sanguínea (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013d; GOMINET et al., 2017; DEL POZO, 2018). Após esse período, e principalmente nos cateteres de longa permanência, prevalece a colonização da via intraluminal. Outras vias menos comuns de IPCS são a colonização da ponta do dispositivo por disseminação hematogênica a partir de outro foco e a infusão de soluções contaminadas (MAKI, 1992; SAFDAR; MAKI, 2004). O padrão de agentes patogênicos que causam IPCS tem mudado ao longo dos anos, com um número crescente de infecções Gram-negativas (MONTASSIER et al., 2013) e, em especial, fúngicas (*C. albicans* e não *albicans*), entretanto a mudança mais importante ocorreu na resistência aos antibióticos, especialmente dos microrganismos Gram-negativos (CARLET; PULCINI; PIDDOCK, 2014; GUSTINETTI; MIKULSKA, 2016; VISCOLI, 2016). A IPCS suscita atraso no tratamento quimioterápico, bem como redução de dose e prolonga a hospitalização (MARÍN et al., 2014).

A principal causa da pneumonia relacionada à assistência à saúde é de origem aspirativa das secreções das vias aéreas superiores, proveniente da inoculação exógena de material contaminado ou por refluxo proveniente do trato gastrointestinal (HEPPNER et al., 2013; EVANS; OST, 2015; XU et al., 2015). É a principal causa de morte entre os pacientes neutropênicos (EVANS; OST, 2015). Em sua definição, ocorre após 48 horas da admissão, aumenta o tempo de internamento hospitalar em sete a nove dias, sendo mais frequente entre os pacientes submetidos ao uso de ventilação mecânica, podendo levar à morte. Sua prevalência oscila entre 10-65%, com mortalidade de 13-55% (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013d). A pneumonia bacteriana pode complicar com derrame pleural parapneumônico e com empiema, especialmente na presença de bactérias multirresistentes; o atraso do tratamento adequado da pneumonia pode alterar de forma significativa o prognóstico desses pacientes (ISLAM et al., 2012).

2.3 Neutropenia febril e multirresistência bacteriana

A neutropenia e suas complicações, incluindo a neutropenia febril (NF) e a infecção, continuam sendo as principais toxicidades associadas à quimioterapia mielossupressora (BENNETT et al., 2013; CULAKOVA, 2014; WEYCKER et al., 2015), particularmente naqueles pacientes com câncer metastático (WEYCKER et al., 2015).

A neutropenia febril é definida pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas como a contagem de neutrófilos < 500 células/mm³ ou < 1.000 células/mm³ com tendência à queda no nadir, associada à febre (NATIONAL CANCER COMPREHENSIVE NETWORK, 2017b). Ocorre em 10-50% dos pacientes com câncer com tumores sólidos e acima de 80% dos portadores de neoplasias hematológicas, sendo a complicação mais comum da terapia antitumoral (KLASTERSKY et al., 2000; FLOWERS et al., 2013).

O maior fator de risco para neutropenia febril é o tratamento com quimioterapia, porém também merece destaque o uso de corticosteroides (NATIONAL CANCER COMPREHENSIVE NETWORK, 2017b; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011; VISCOLI, 2016), anticorpos monoclonais, a exemplo do cetuximabe (QI, et al., 2014) e outras terapias atuais que agravam ainda mais a imunossupressão dos pacientes oncológicos, elevando criticamente o risco de infecção (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011; VISCOLI, 2016; NATIONAL CANCER COMPREHENSIVE NETWORK, 2017b).

Outros fatores de risco para o desenvolvimento da neutropenia febril são idade ≥ 65 anos, doença oncológica avançada, uso prévio de quimioterapia ou radioterapia, envolvimento da medula óssea pelo câncer, neutropenia prévia, presença de comorbidades, risco nutricional elevado e baixa funcionalidade (LYMAN; ABELLA; PETTENGELL, 2014; SMITH et al., 2015; ROLSTON, 2017), feridas abertas ou cirurgia recente, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (LYMAN; ABELLA; PETTENGELL, 2014).

São considerados fatores preditivos para ocorrência de eventos graves associados à NF com instalação de sepse: idade ≥ 65 anos, demora do início da antibioticoterapia empírica, severidade da neutropenia (contagem de neutrófilos inferior a 100 células/mm³), duração prolongada da neutropenia (acima de 10 dias), episódio anterior de NF, infecção fúngica sistêmica, pneumonia, hospitalização no momento da febre (WEYCKER et al., 2015; SIPSAS; KONTOYIANNIS, 2012; ROSA; GOLDANI; SANTOS, 2014). O câncer aumenta o risco de sepse mais que qualquer outra comorbidade, especialmente quando presente na população idosa (MAYR; YENDE; ANGUS, 2014). As infecções fúngicas sistêmicas conferem alta mortalidade em pacientes oncológicos, em especial, os com doença hematológica (SIPSAS; KONTOYIANNIS, 2012); de forma semelhante, infecção polimicrobiana é fator de risco independente para mortalidade (TORRES et al., 2015).

Considerada emergência clínica, a NF necessita de início imediato de antibioticoterapia (SMITH et al., 2015; SINGER et al., 2016) dentro da primeira hora após o diagnóstico, sendo a escolha empírica e de amplo espectro (PENACK et al., 2014; RHODES et al., 2015, 2017), sob risco de aumento de risco de desfecho desfavorável. O tempo de início do antibiótico é um fator associado de forma independente com a mortalidade (KENG et al., 2015) por todas as causas em 28 dias no contexto de NF após quimioterapia citotóxica, com aumento do risco de morte para cada hora de atraso em 18%; pacientes com tempos inferiores a 30 minutos para iniciarem o antibiótico apresentam taxas de mortalidade mais baixas que aqueles que iniciaram entre 31 e 60 minutos (ROSA; GOLDANI, 2014).

O diagnóstico tardio de infecção grave e da neutropenia febril em idosos ocorre, muitas vezes, pela apresentação atípica do quadro clínico, com consequente maior morbimortalidade no idoso em comparação à população mais jovem (CAGATAY et al., 2010). A utilização de escores de gravidade, tais como o *Sepsis-related Organ Failure Assessment* - SOFA (VINCENT et al., 1996) e o *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* - APACHE (KNAUS, et al., 1985; DEL BUFALO et al., 1995) é fundamental na avaliação de previsão de mortalidade na unidade de terapia intensiva (UTI) (HISSA; HISSA; ARAÚJO, 2013; SOARES; DONGELMANS, 2017), ressaltando-se que a idade acima de 65 anos está entre os itens avaliados no APACHE que elevam a pontuação deste escore, inferindo pior prognóstico. Tal fato se repete para a avaliação da toxicidade por tratamento quimioterápico no Índice da Associação Multinacional de Cuidados e Assistência ao Câncer (*Multinational Association for Supportive Care of Cancer* – MASCC) (KLASTERSKY et al., 2002; KLASTERSKY; PAESMANS, 2013).

A antibioticoprofilaxia e a terapia preemptiva, com antibiótico de amplo espectro, direcionadas contra os patógenos mais comuns, são usadas em pacientes com câncer com alto risco de infecção, bem como estratégias de vacinação e de diminuição de risco de exposição a patógenos oportunistas (NATIONAL CANCER COMPREHENSIVE NETWORK, 2017b). A antibioticoprofilaxia deve ser usada após avaliação do risco individual de infecção, não sendo indicada de forma indiscriminada, pois poderá contribuir para o surgimento de patógenos multirresistentes (NATIONAL CANCER COMPREHENSIVE NETWORK, 2017b). A incorporação de medidas preventivas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2016), a identificação precoce e tratamento agressivo de infecções em atividade são essenciais para o melhor resultado no tratamento dos pacientes oncológicos (NATIONAL CANCER

COMPREHENSIVE NETWORK, 2017b). Por conseguinte, há necessidade de treinamento periódico para atualização e padronização de conhecimento sobre neutropenia febril entre oncologistas (WOJTUKIEWICZ et al., 2014), com implantação de princípios e práticas, seguindo protocolos para reduzir as IRAS (STORR et al., 2017). As internações hospitalares e os altos custos relacionados com a neutropenia entre pacientes com câncer justificam também os esforços para prevenir e minimizar suas complicações (TAI et al., 2017).

O manejo da NF em paciente oncológico apresentou constantes mudanças nas últimas décadas, com uso de antibioticoterapia empírica de amplo espectro e de fatores estimulantes de colônia de granulócitos, com mudança de perfil bacteriano e de sensibilidade antibiótica (FREIFELD et al., 2011; FLOWERS et al., 2013; ROSA; GOLDANI; SANTOS, 2014b). A profilaxia primária da NF através do uso profilático de fatores estimulantes de colônia de granulócitos é indicada quando o risco de sua ocorrência é de aproximadamente 20% ou mais e nenhum outro protocolo de tratamento oncológico igualmente eficaz e seguro que não necessite de seu uso estiver disponível. Deve ser usada apenas em pacientes com alto risco baseado na idade, história médica, características da doença e mielotoxicidade do regime de quimioterapia (SMITH et al., 2015). A NF está relacionada ainda com a redução de dose e atraso no tratamento específico com quimioterapia, especialmente em pacientes em tratamento com quimioterapia paliativa (DE CASTRO CARPEÑO et al., 2015).

A taxa de mortalidade da NF, na presença de múltiplas comorbidades, pode chegar a 58% (KUDERER, 2006); e o risco ajustado de mortalidade em pacientes que apresentaram NF, decorrente de quimioterapia mielossupressora, foi pelo menos 15% maior quando comparados aos que não tiveram NF (LYMAN; ABELLA; PETTENGELL, 2014). A mortalidade hospitalar em 28 dias dos pacientes com câncer na vigência de sepse foi quase 90% maior que naqueles com sepse, mas sem câncer; o uso de droga vasoativa foi 32% maior também nos pacientes oncológicos com sepse (ABOU DAGHER, et al. 2017). O tipo de câncer subjacente, bem como a gravidade da infecção e suas características estão associadas a um pior prognóstico (ABOU DAGHER, et al. 2017), entretanto, outros achados clínicos, tais como, estado funcional prévio do paciente, presença de doença hematológica e infecção polimicrobiana, também influenciam de forma negativa o prognóstico dos pacientes com sepse e câncer (TORRES et al., 2015). Ademais, os sobreviventes de um episódio de sepse apresentam um risco elevado de morte por um período prolongado, mesmo após a resolução

da sepse (PRESCOTT et al., 2016), além de outras dificuldades enfrentadas pelos pacientes e por suas famílias (BRETT, 2016).

Os estafilococos coagulase negativos são os mais encontrados atualmente em hemoculturas de paciente com NF, com uma crescente elevação no encontro de Gram-negativos resistentes à antibioticoterapia (FLOWERS et al., 2013; ROSA; GOLDANI; SANTOS, 2014). A mudança mais significativa na etiologia da IPCS, nas últimas duas décadas, não foi o tipo de microrganismo, mas, sim, a sua resistência aos antibióticos, em especial dos Gram-negativos, segundo dados do Sistema de Vigilância da Resistência Antimicrobiana Europeia (SEVRA) (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2013).

A ampla resistência bacteriana aos antimicrobianos adiciona gravidade ao evento, tendo em vista as limitações terapêuticas inerentes a estes microrganismos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2013; GUSTINETTI; MIKULSKA, 2016). A colonização e a infecção cruzada pela não higienização ou higienização inadequada das mãos dos profissionais de saúde (**Figura 6**) são responsáveis por cerca de 30% a 40% das infecções decorrentes de microrganismos resistentes; o uso prolongado e repetido de antibiótico pode ser responsável por outros 20% a 25% dos casos; em percentual similar, provenientes do contato com microrganismos adquiridos na comunidade; e 20% têm origem desconhecida (PORTUGAL, 2007). A multirresistência bacteriana (MRB) e suas consequências têm preocupado a comunidade científica que vai além da oncologia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014), ademais a antibioticoprofilaxia repetida ao longo do tratamento oncológico tem importante contribuição para sua ocorrência (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Encontramos em lados opostos, o avanço do tratamento do câncer e uma crescente redução da efetividade da terapia contra infecções por provável aumento da resistência bacteriana, aliada ao relativo escasso desenvolvimento de novas moléculas com atividade antimicrobiana (THE LANCET ONCOLOGY, 2013; GUDIOL; CARRATALÀ, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

2.4 A importância do sistema imune na carcinogênese e na infecção

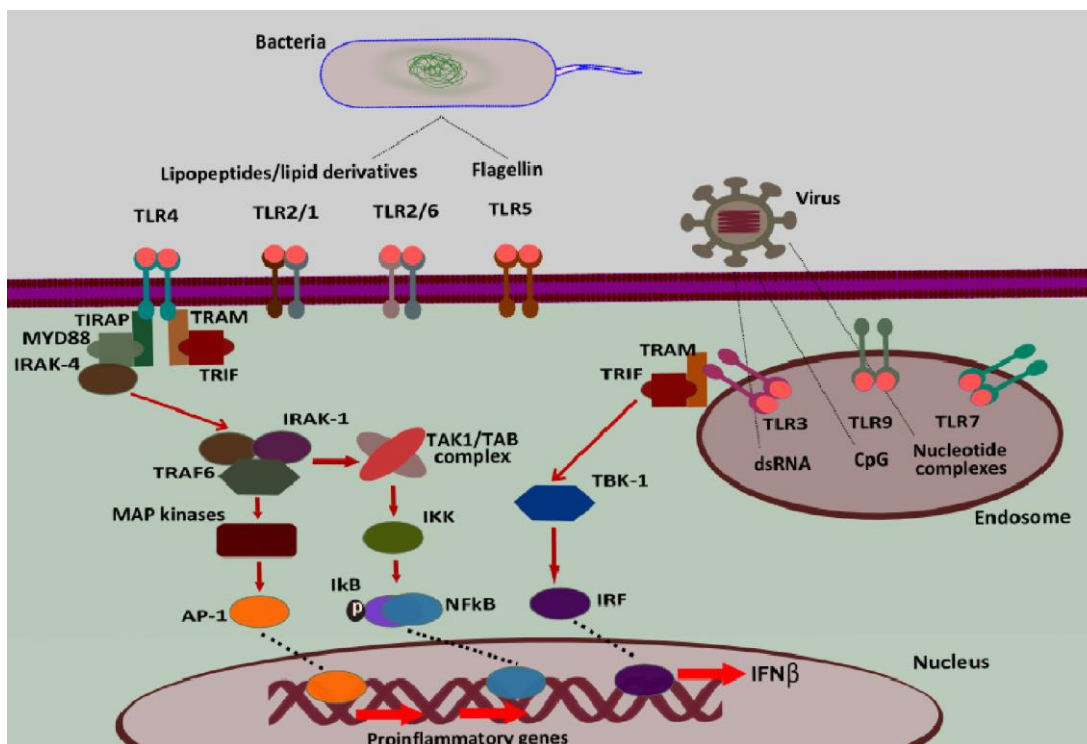
A imunidade inata está envolvida com a resposta inicial a alterações tissulares, porém além de proteger o indivíduo do desenvolvimento de tumores e sua progressão, pode, por outro lado, facilitar a transformação celular e o desenvolvimento do câncer. Os componentes

celulares da imunidade inata são monócitos/macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células linfoides inatas (HAGERLING; CASBON; WERB, 2015). Nessas células, existem receptores conhecidos como *Toll Like Receptors* (TLRs), que apesar de seu pequeno repertório, são capazes de reconhecer uma combinação ilimitada de padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs – *pathogen-associated molecular pattern*) (FAIX, 2013; ODENDALL; VOAK; KAGAN, 2017), essas moléculas são altamente conservadas e essenciais à sobrevivência das bactérias (FAIX, 2013), fungos, vírus e parasitas (GAMBARA et al, 2013). Instala-se, inicialmente, um estado pró-inflamatório em resposta aos PAMPs. Pode haver também reconhecimento de substâncias endógenas produzidas ou liberadas em situações de dano tecidual (DAMPs – *damage-associated molecular patterns*). Todos esses receptores de reconhecimento de padrões (RRPs) geram respostas imunes inatas, agindo sozinhos ou em combinação com outros receptores (ARAVALLI, 2013).

A estimulação dos TLRs está relacionada com a morte de células malignas, mas também com sua proliferação e resistência à quimioterapia através de mecanismos anti ou pró-tumorais (DAJON; IRIBARREN; CREMER, 2017). O TLR9 expresso em células tumorais foi associado com o aumento da proliferação celular e potencial de invasão (TANAKA, 2010; REN et al., 2007), entretanto o impacto no prognóstico parece depender do tipo de câncer. A redução da ativação de TLR2 levou a um aumento da proliferação celular e diminuição da apoptose em um modelo de camundongos com câncer colorretal (LOWE et al., 2010). A ativação dos TLR2 presentes na superfície de células dendríticas do microambiente tumoral pode ser mediada por meio dos DAMPs, derivados da apoptose das próprias células tumorais, e pode induzir à supressão do tumor (CURTIN et al., 2009). Além disso, os receptores TLRs participam do processo de *clearance* bacteriano.

Um dos mecanismos imunes mais importantes contra as infecções é a fagocitose e ocorre via cascata de sinalização intracelular, levando à produção de mediadores inflamatórios através de TLRs presentes na superfície de fagócitos (neutrófilos e macrófagos), responsáveis pelo infiltrado fagocítico no tecido no início da infecção (KUMAR; KAWAI; AKIRA, 2009). Na sepse, há uma desregulação da expressão de TLR com alteração na função dos neutrófilos (SHEN et al., 2017), alterando o equilíbrio entre a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias com efeito sobre o risco de infecção, inflamação crônica. Tal desregulação também está envolvida com a carcinogênese (ARAVALLI, 2013).

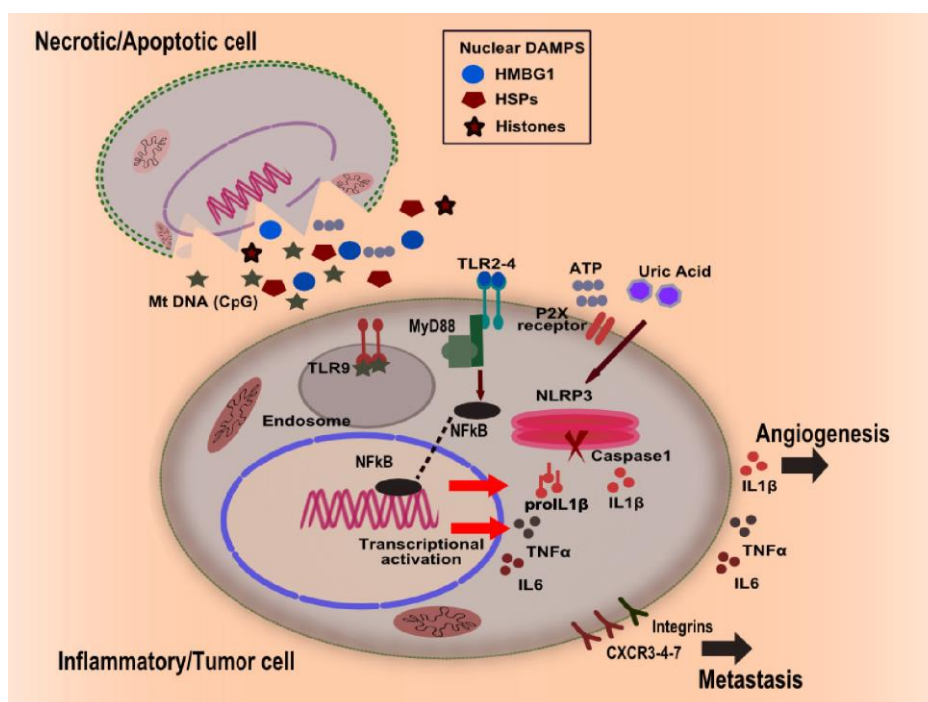
Figura 7 – Diversidade de *Toll Like Receptors*, ligantes e vias de sinalização envolvidos na defesa contra patógenos.



Fonte: Pawelec (2017) e Michaud et al. (2013).

A imunossenescência é a diminuição contínua da função imune na população idosa (DASTE et al., 2017), afetando tanto o sistema imune adaptativo como inato (CHAKHTOURA; BONOMO; JUMP, 2017). Há também involução tímica com redução expressiva na produção de células T *naïve* (DOOLEY; LISTON, 2012; PALMER, 2013). Tais alterações, trazidas com envelhecimento, contribuem para um risco aumentado de infecção (CHAKHTOURA; BONOMO; JUMP, 2017). A desregulação do sistema imune provocada pelo envelhecimento contribui para uma diminuição no reconhecimento de patógenos invasivos (FUENTES et al., 2017), dessa forma, justificando o aumento da incidência de infecções. A imunossenescência também pode provocar alterações dos genes supressores do tumor e menor proteção ao processo de carcinogênese ou a combinação de vários mecanismos que levam à perda da homeostase e ao dano do DNA (FALANDRY et al., 2014). A estimulação antigênica crônica leva deterioração progressiva da imunidade protetora, com redução da imunovigilância, aumentando a incidência de infecções e de câncer (DASTE et al., 2017), este último, pela contribuição para iniciação, promoção, crescimento e invasão tumoral (FERNANDES et al., 2015).

Figura 8 – Ativação de *Toll Like Receptors* e inflamassomas por DAMPs liberados por células apoptóticas e necróticas. Expressão de quimiocinas que leva ao crescimento e metástase do tumor promovendo a angiogênese e a migração de células tumorais.



Fonte: Pawelec (2017) e Michaud et al. (2013).

O paciente idoso tem maior probabilidade de adquirir IRAS explicada, em parte, pela deficiência imunológica própria para a idade através de alterações da resposta imune inata e humoral com redução da função das células T e neutrófilos, além de alterações das barreiras naturais contra a infecção (como atrofia de pele e mucosa) e do metabolismo oxidativo (PADGETT; DOBBS; SHERIDAN, 2014). A diminuição do reflexo da tosse em idosos, o comprometimento cognitivo, a diminuição dos hormônios tireoidianos circulantes, a desnutrição, além da diminuição da reserva cardiopulmonar, do declínio orgânico relacionado à idade também são fatores de risco para infecção/seps e aumento de mortalidade nos idosos (CLIFFORD et al., 2016).

2.5 Avaliação Geriátrica Ampla (AGA) no paciente oncológico

A heterogeneidade dos pacientes idosos torna imprecisa uma avaliação desse grupo baseada apenas na idade cronológica (TREMBLAY *et al.*, 2012; VIGANÒ; MORAIS, 2015); e naqueles que desenvolvem câncer, o uso de instrumentos que avaliem de forma objetiva sua condição de saúde/funcionalidade é fundamental (KENIS; WILDIERS, 2011). O uso da AGA é recomendado pelos geriatras (VIGANÒ; MORAIS, 2015) para avaliar as

condições de saúde do idoso, através de equipe multidisciplinar, utilizando diferentes instrumentos já validados (DECOSTER et al., 2015; SONG; GIOVANNUCCI, 2016), possibilitando uma escolha de tratamento oncológico mais personalizada (KENIS; WILDIERS, 2011; UGOLINI et al., 2014; NATIONAL CANCER COMPREHENSIVE NETWORK, 2017a). Alguns desses domínios, merecem destaque, como a funcionalidade, a cognição, o estado nutricional, o humor, as comorbidades apresentadas, a quantidade de medicamentos usados, o risco de queda, a capacidade de mobilidade, o grau de atividade física (KENIS; WILDIERS, 2011; WILDIERS et al., 2014; DECOSTER et al., 2015). Permite separar os pacientes idosos com câncer que têm boas condições de saúde, também denominados de idosos robustos, para que sejam tratados de forma semelhante aos pacientes jovens, recebendo tratamento padrão; os parcialmente incapacitados ou vulneráveis, com funcionalidade reduzida, que se favoreceriam de outras intervenções geriátricas antes ou concomitantemente ao tratamento oncológico; e aqueles considerados frágeis, com benefício apenas de cuidados paliativos por terem sua condição de saúde global comprometida (BALDUCCI, EXTERMANN, 2000; RAMJAUN et al., 2013; CORRE et al., 2016; PAMOUKDJIAN et al., 2017; VALLET-REGÍ et al., 2017). Portanto, a AGA pode ter influência importante na escolha plano terapêutico inicial mais apropriado (CAILLET et al., 2011, 2014; VERGNENEGRE et al., 2013; PAMOUKDJIAN et al., 2017), evitando sobretratamento ou subtratamento (TREMBLAY et al., 2012; UGOLINI et al., 2014; PAMOUKDJIAN et al., 2017). A presença de comorbidades em pacientes idosos com câncer pode contribuir para o não seguimento dos protocolos de tratamento pela dificuldade na escolha do tratamento ideal (BRUNOT et al., 2016). Farcet e colaboradores concluíram que o uso de marcadores de fragilidade poderia ajudar oncologistas e geriatras na tomada de decisões (FARCET et al., 2016). Outros dois escores foram utilizados para estimar o risco de toxicidade severa (grau 3 ou superior), durante o tratamento com quimioterapia, em pacientes idosos, a saber, o *Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients* – CRASH (EXTERMANN et al., 2012) e o *Cancer and Aging Research Group* - CARG (HURRIA et al., 2011).

Apesar da importância da AGA em estimar a sobrevida e a potencial toxicidade ao tratamento (LI; GLAS; HURRIA, 2016), sua utilização não foi incorporada na prática clínica oncológica diária para decisão da escolha de tratamento oncológico, por conseguinte, possibilitando a maior ocorrência de eventos adversos graves, bem como complicações, com alteração na qualidade de vida do paciente por intolerância à

terapêutica, possivelmente evitáveis (PUTS et al., 2012; SOUBEYRAN et al., 2012), especialmente nos países em desenvolvimento (DECOSTER et al., 2015).

No **Quadro 1**, alguns domínios e instrumentos da AGA estão referenciados visando os pacientes idosos oncológicos (DECOSTER et al., 2015).

O maior risco de morte e de eventos adversos, além de uma chance inferior de benefício de determinadas tratamentos oncológicos podem ser demonstrados através da escala de desempenho funcional de Karnofsky (*Karnofsky Performance Scale* - KPS), um indicador global funcional. Sua pontuação vai de 100 (normal) a zero (morte), divididos em intervalos de 10, sem valores intermediários (KARNOFSKY; BURCHENAL, 1948). A identificação de déficits importantes da AGA em pacientes classificados como funcionalmente normais pela KPS, demonstrou afetar a tolerância ao tratamento e os resultados dessas terapias (JOLLY et al., 2015). Portanto na avaliação da funcionalidade de pacientes idosos não usar a KPS de forma isolada, sendo considerada insuficiente e inferior como preditora de risco de toxicidade à quimioterapia, quando comparadas com outros domínios da AGA e pela AGA avaliada globalmente (JOLLY et al., 2015).

A escala de Katz (Atividades Básicas da Vida Diária – ABVD) foi desenvolvida para avaliação do prognóstico de idosos e de doentes crônicos, sendo umas das mais usadas (KENIS; WILDIERS, 2011; RAMJAUN et al., 2013). A condição funcional do idoso (KATZ et al., 1963) é avaliada através do desempenho do indivíduo em relação a seis atividades básicas e habituais de autocuidado: tomar banho, vestir-se, alimentar-se, ter controle esfincteriano, capacidade de transferência do leito e capacidade de usar o vaso sanitário. O idoso, então, é classificado como dependente (0) ou independente (1), e a pontuação final varia de zero (dependente em todas as seis funções) a seis (independente em todas as seis funções). O questionário pode ser aplicado por um profissional de saúde (com a ajuda da família, se necessário), e o tempo para preenchê-lo é de 5 a 10 minutos (KENIS; WILDIERS, 2011).

A mobilidade, outro aspecto da funcionalidade, tem sido amplamente utilizada para avaliação do idoso. Inicialmente, foi utilizado o *Get Up and Go* (GUG) (MATHIAS; NAYAK; ISAAC, 1986), teste que avalia a velocidade de execução em levantar de uma cadeira com braços, caminhar três metros à frente, virar, caminhar de volta e sentar na cadeira, caracterizando, assim, um conjunto de ações tipicamente rotineiras, fundamentais para a mobilidade independente. Por sua subjetividade, foi substituído pelo TUG (*Timed Up and Go*) que mede, em segundos, o tempo demorado por um indivíduo para se levantar de uma cadeira de braços padrão, altura aproximada do assento de 46 cm, caminhar uma

distância de três metros, virar, voltar para a cadeira, e sentar-se novamente. É um teste rápido de triagem e mobilidade, validado em idosos (PODSIADLO; RICHARDSON et al., 1991), contribui para a avaliação do domínio funcional e para a predição de eventos adversos em pacientes oncológicos idosos (HUISMAN et al., 2014). Idosos acima de 70 anos com câncer em tratamento oncológico inicial, com TUG longo, tiveram maior risco de morte prematura, quando controlados pela avaliação nutricional (OR = 2,55, IC95%, 1,32-4,94) (SOUBEYRAN et al., 2012).

Independente de outras mudanças no estilo de vida, a atividade física diminui o risco de morbimortalidade na população em geral. Nos indivíduos mais idosos e com mobilidade reduzida, a realização de atividade física três ou mais dias por semana melhora o equilíbrio e evita quedas, além de trabalhar a massa muscular (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

A inatividade física tem sido associada ao câncer (HASKELL et al., 2007), à tolerabilidade ao tratamento oncológico, além da ocorrência de eventos adversos graves (AREM et al., 2015; LEITZMANN et al., 2015; MOORE et al., 2016), sendo o quarto fator de risco para mortalidade no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

O Questionário Internacional de Atividade Física, do inglês *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) é um instrumento para monitorização da atividade e inatividade física em adultos, já validado no Brasil e considerado de boa reprodutibilidade em homens idosos (BENEDETTI et al., 2007). Avalia o histórico de uma semana usual ou da última semana, podendo ser aplicado por telefone, auto administrado ou por um profissional da área de saúde (CRAIG et al., 2003). Classifica o indivíduo entre muito ativo, ativo, irregularmente ativo e sedentário.

A avaliação nutricional é extremamente importante dentro AGA, pois o maior risco nutricional está associado a um maior risco morte, sobrevida global inferior, além de piora na qualidade de vida (LIS et al., 2012), sendo maior entre aqueles idosos internados e naqueles com câncer (HA et al., 2010). Em pacientes com câncer, a desnutrição é o diagnóstico secundário mais comum e sua presença pode agravar ainda mais o quadro clínico. A presença de depressão, infecção, dor, uso de medicamentos ou condições mecânicas relacionadas ao sítio tumoral influenciam no aumento do risco nutricional no idoso oncológico (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015).

Entre os parâmetros utilizados na avaliação do risco nutricional, está a perda recente não intencional de 10% do peso corporal normal, a perda de massa muscular, a menor

espessura das dobras cutâneas, a redução da massa gorda, o Índice de Massa Corpórea (IMC) inferior a $18,5 \text{ kg/m}^2$ e um nível de albumina sérica baixa ($\leq 3,7 \text{ g/dL}$) (SANTARPIA; CONTALDO; PASANISI, 2011; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015).

Por Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Próprio Paciente (ASG-PPP), 4.822 pacientes oncológicos internados em 45 instituições brasileiras foram avaliados no Inquérito Brasileiro de Nutrição Oncológica (IBNO); 1.397 estavam acima de 65 anos, sendo que 778 (55,6%) foram identificados como desnutridos ou em risco nutricional, revelando a maior vulnerabilidade dessa população (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA, 2013). Intervenções e plano de cuidados individualizados podem ser benéficos para melhoria da condição de risco nutricional (SANTARPIA; CONTALDO; PASANISI, 2011; VIGANÒ; MORAIS, 2015).

A Miniavaliação Nutricional (MAN) (GUIGOZ et al., 2006) é uma das avaliações do risco nutricional mais utilizada em idosos com ou sem câncer (KENIS; WILDIERS, 2011; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015), é considerada sensível, específica e precisa na identificação de risco nutricional e da desnutrição. A versão reduzida (MAN-VR) compreende a parte inicial da MAN e foi desenvolvida e validada como ferramenta de triagem, sendo de aplicação rápida (KAISER et al., 2009). Possui seis questões: diminuição da ingesta, perda de peso, mobilidade, problemas psicológicos, problemas neuropsicológicos e dados antropométricos para o cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC). A pontuação da MAN-VR varia de 0-14 pontos: estado nutricional anormal quando a pontuação for inferior a 11 pontos (em risco de desnutrição, 8 a 11 pontos; desnutrido, 0 a 7 pontos). A segunda parte do questionário é realizada quando a pontuação da triagem é inferior a 11 pontos, em cerca de 10 minutos, completando toda a avaliação, ou seja, a MAN Global com acréscimo de 12 questões. A cada questão é atribuída uma pontuação, permitindo identificar três categorias: estado nutricional normal (24 a 30 pontos), em risco de desnutrição (17 a 23,5) e desnutrição (inferior a 17 pontos) (GUIGOZ et al., 2006). Um maior risco de morte em seis meses do início do tratamento oncológico foi identificado naqueles pacientes com baixa pontuação na MAN (SOUBEYRAN et al., 2012); o mesmo se repete em relação ao aumento na ocorrência de adversos graves para pacientes em risco de desnutrição (ZHANG et al., 2013), além de um maior risco de não concluir o tratamento quimioterápico (AALDRIKS et al., 2010). Através da aplicação da MAN-VR, verificou-se que 73% dos pacientes oncológicos idosos

no Brasil e em Portugal, estavam em risco de desnutrição e 39,8%, já estavam desnutridos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015).

O Miniexame do Estado Mental (MEEM) é uma ferramenta de triagem para demência considerada adequada em avaliar o domínio cognitivo através das questões: orientação, memória imediata e recente, capacidade de atenção e cálculo, linguagem e capacidade construtiva (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975), levando entre 5 e 10 minutos para o preenchimento de seu formulário. O baixo nível educacional, a afasia, a disacusia ou a baixa visual podem reduzir sua validade (KENIS; WILDIERS, 2011). Uma pontuação inferior ou igual a 23 é indicativa de deficiência cognitiva; porém a interpretação da pontuação final depende do nível educacional do idoso.

A escala de depressão geriátrica, do inglês *Geriatric Depression Scale* (GDS) é uma das mais usadas para avaliar o domínio emocional (KENIS; WILDIERS, 2011), seu objetivo é avaliar o risco de depressão em pessoas idosas, com sensibilidade de 67% e especificidade de 73%. Não pode ser usada para diagnóstico de depressão que continua baseado no Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-V). Há a versão inicial da GDS, a GDS-30, bem como a versão reduzida ou abreviada, a GDS-15. Esta última possui apenas 15 questões relativas à visão geral da vida, a sentimentos, motivação, orientação passada e futura, autoimagem, perdas, agitação, traços obsessivos e humor (YESAVAGE et al., 1982). No Brasil, o profissional de saúde é quem preenche o questionário de avaliação (PARADELA; LOURENÇO; VERAS, 2005), em aproximadamente de 5 a 10 minutos (KENIS; WILDIERS, 2011). Em revisão sistemática sobre o uso da AGA (RAMJAUN et al., 2013), o risco de depressão foi um fator preditor significativo de mortalidade.

A presença de comorbidades é mais comum entre os idosos e sua avaliação representa outro domínio fundamental na AGA do paciente oncológico. A quantidade de comorbidades e a gravidade de cada uma devem participar na escolha para o melhor cuidado do paciente (MARENGONI et al., 2011). Cerca de 40% dos pacientes oncológicos, com 65 anos ou mais, possuem pelo menos uma condição crônica grave e 15% têm duas ou mais comorbidades (EDWARDS et al., 2014).

O Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) estima o risco de morte em um ano, baseado na avaliação da presença e gravidade de 19 condições clínicas. Determina a carga de morbidade do paciente, independentemente do diagnóstico principal, ponderando seu efeito sobre o prognóstico. Então, cada comorbidade possui peso diferente, de acordo com o tipo e

a gravidade (1, 2, 3 e 6), gerando um escore final de 0 a 37 (CHARLSON et al., 1987). Para o cálculo do ICC soma-se um ponto para cada uma das seguintes doenças: infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, insuficiência vascular periférica, acidente vascular cerebral, demência, doença pulmonar obstrutiva crônica, colagenose, úlcera péptica, hepatopatia leve e diabetes mellitus; dois pontos se houver hemiplegia, doença renal moderada ou grave, diabetes mellitus com lesão de órgão-alvo e qualquer tumor primário outro (não pontuando o tumor primário não metastático no grupo de pacientes oncológicos); três pontos se doença hepática moderada ou grave; e, finalmente, seis pontos para síndrome da imunodeficiência adquirida ou câncer metastático. Recomenda-se adicionar um ponto a partir dos 50 anos para cada década de vida à pontuação do ICC, pois a idade é um importante fator prognóstico em relação ao óbito (KENIS; WILDIERS, 2011).

O ICC demonstrou sua associação com o aumento da mortalidade (CHARLSON et al., 1987; MARCHENA-GOMEZ et al., 2009), com incapacidades (TESSIER et al., 2008), com número de reinternações (LIBRERO; PEIRÓ; ORDIÑANA, 1999; WANG et al., 2007) e com o tempo de internação (ROCHON et al., 1996; THOMBS et al., 2007). A comorbidade se associa a maior ocorrência do diagnóstico do câncer, do estadiamento avançado no momento inicial e de piores resultados terapêuticos oncológicos, além de uma sobrevida menor, uma qualidade de vida mais baixa e custos mais elevados de cuidados de saúde. Apesar da associação entre comorbidade e câncer, há evidência limitada sobre como interpretar ou gerenciar comorbidade no contexto de câncer por causa da frequente exclusão de pacientes oncológicos com comorbidades de ensaios controlados randomizados (KRISTJANSSON et al., 2010; RAMJAUN et al., 2013; SARFATI; KOCZWARA; JACKSON, 2016).

A polifarmácia é considerada quando ocorre a utilização regular de quatro ou mais medicamentos; outros consideram a partir de cinco; e, mais raramente, dez ou mais medicamentos. É outro importante domínio da AGA, e tem sido associada à presença de um maior número de morbidades em idosos com câncer (JORGENSEN et al., 2010; MAGGIORE; GROSS; HURRIA, 2010; GNJIDIC et al., 2012). Foi demonstrado que o uso de 5 ou mais medicamentos tem o poder de estimar efeitos adversos relacionados à fragilidade, incapacidade, mortalidade e risco de quedas (GNJIDIC et al., 2012).

Em revisão sistemática sobre a utilização da AGA, no período de 1997 a 2012, o estado nutricional, presença de síndromes geriátricas e um estado funcional reduzido foram fatores preditivos de mortalidade (RAMJAUN et al., 2013).

A maioria dos estudos investigando a AGA em pacientes idosos oncológicos incluiu uma população muito heterogênea, e até o momento nenhum estudo controlado randomizado avaliou a eficácia da AGA no cenário da Oncologia comparada com o cuidado habitual (PUTS et al., 2012). Um próximo passo importante em Oncologia Geriátrica requer estudos de intervenção com base na AGA e na sua influência sobre o resultado e a qualidade de vida (DECOSTER et al., 2015), bem como relacionar com a ocorrência de infecção e desfechos relacionados.

Quadro 1 – Domínios e instrumentos mais comumente utilizados na avaliação geriátrica ampla (AGA).

Domínio	Instrumento	Tempo médio utilizado
Dados sociodemográficos	- Situação de vida, estado civil, condição financeira e social, relações familiares - Nível educacional - Necessidade de cuidador - Suporte familiar - Facilidade de deslocamento/transporte - MOS — <i>Social Support Survey</i> — questionário de apoio social	15 minutos
Comorbidades	- ICC - Índice de Comorbidade de Charlson - CIRS - <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> - CIRS-G - <i>Cumulative Illness Rating Scale Geriatric</i> - ACE 27 - Avaliação da Comorbidade em Adultos, do inglês <i>Adult Comorbidity Evaluation-27</i>) - Escore simplificado de comorbidade	10 a 15 minutos
Funcionalidade	- Índice de Katz – Atividades Básicas da Vida Diária (ABVD) - AIVD – Atividades Instrumentais da Vida Diária (escala de Lawton-Brody) - Índice de funcionalidade/<i>performance status</i> (PS) pela escala de desempenho de Karnofsky ou do ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) - Índice de Barthel - Relato de queda - MOS Saúde Física (qualquer versão) - Problema de Mobilidade (ajuda ou apoio para caminhar) - Teste do <i>Timed Get Up and Go</i> - <i>Strength Battery</i> — aperto de mão curto — teste de força de pressão manual (<i>handgrip</i>) - IPAQ (Questionário Internacional de Atividade Física)	10 minutos
Cognição	- Miniexame do Estado Mental (MEEM)	10 minutos
Depressão	- GDS 15 – Escala de Depressão Geriátrica abreviada - Termômetro de estresse	10 minutos
Nutrição	- Avaliação do risco nutricional - Miniavaliação nutricional (MAN) - Miniavaliação nutricional versão reduzida (MAN-VR) - Perda involuntária de peso nos últimos seis meses - IMC (Índice de Massa Corpórea) - Índice de sarcopenia	
Polifarmácia	- Número de medicações e adequação do seu uso - Interações medicamentosas	3 minutos
Outras síndromes geriátricas	- Demência - Quedas - Osteoporose - Distúrbio de sono	15 minutos
Outras	- Qualidade de vida - EORTC C30 (<i>30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire</i>) - EORTC ELD 14 (<i>Questionnaire for assessment of health-related quality of life elderly patients with cancer</i>)	10 minutos

Fonte: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) - consensus on geriatric assessment in older patients with cancer (KENIS; WILDIERS, 2011; WILDIERS et al., 2014).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Identificar na Avaliação Geriátrica Ampla, clínico-laboratorial e na resposta imune inata, os fatores preditivos para a ocorrência, em até 180 dias, da Infecção Relacionada à Assistência à Saúde em pacientes idosos com câncer e determinar a sobrevida livre de IRAS.

3.2 Objetivos específicos

Em pacientes idosos com câncer:

- Determinar a incidência cumulativa, densidade de incidência e principais sítios topográficos (ITU, Pneumonia e IPCS) das IRAS ocorridas em até 180 dias de admissão no estudo;
- Identificar na admissão no estudo, quais os fatores avaliados na AGA, na avaliação clínico-laboratorial são preditivos para a ocorrência de IRAS em até 180 dias da admissão no estudo;
- Avaliar a expressão de *Toll Like Receptor 2* e *9* em leucócitos circulantes e a sua associação com os fatores clínicos relacionados à primeira IRAS e o óbito;
- Analisar o risco cumulativo e a sobrevida livre de IRAS e a letalidade associada à topografia de infecção.

4 MÉTODO

4.1 Desenho do estudo

Coorte prospectiva observacional, longitudinal, tipo coorte (**Figura 9**), inserida no projeto-âncora de Doutorado Interinstitucional em Oncologia – DINTER INCA/IMIP intitulado: “Fatores de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) em pacientes oncológicos idosos: um estudo de coorte prospectivo”, da professora Jurema Telles de Oliveira Lima. Os pacientes foram arrolados na coorte do projeto-âncora a partir de janeiro de 2015 e os dados coletados estão disponíveis para os pesquisadores no site <http://www.cpqam.fiocruz.br/iras/>. Financiamento obtido através da FACEPE (Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco, sob número APQ-0240-4.01/13, com o projeto intitulado: “Fatores de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e avaliação da efetividade e segurança das terapias antineoplásicas utilizadas em pacientes oncológicos idosos no Sistema Único de Saúde (SUS)”, da professora Dra. Maria Júlia Goncalves de Mello.

Figura 9 – Desenho do estudo - Coorte prospectiva observacional



Fonte: dos autores.

4.2 População de estudo

Pacientes com idade igual ou superior a 60 anos no momento da admissão no estudo, com diagnóstico recente confirmado de câncer. Foram incluídos todos os pacientes elegíveis que concordaram em participar do estudo. Para a avaliação da resposta imune (Artigo 2), foi acrescentado um grupo controle, formado por idosos saudáveis e sem antecedentes oncológicos.

4.3 Período de referência

Pacientes foram arrolados na coorte e a coleta dos dados foi realizada no período compreendido entre janeiro de 2015 a julho de 2016.

4.4 Local do estudo

O estudo foi realizado no Serviço de Oncogeriatria do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). O hospital atua na assistência médico-social, no ensino, na pesquisa e extensão comunitária na cidade do Recife, em Pernambuco, Brasil. O IMIP atende exclusivamente pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), oriundos principalmente do Estado de Pernambuco. Possui em seu complexo hospitalar 1.046 leitos, sendo 146 exclusivos para o atendimento oncológico de adultos.

O IMIP é credenciado como hospital de ensino pelos Ministérios da Educação e da Saúde e como centro de referência nacional e estadual nas diversas áreas de especialidades médicas e afins, sendo o único serviço habilitado como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) em Pernambuco.

O Serviço de Oncologia atende a todos os tipos de tumores malignos, inclusive tumores infantis e neoplasias hematológicas oriundos de oito hospitais públicos da rede pública estadual, além de sua rede própria e demanda espontânea. Admite cerca de seis mil pacientes oncológicos novos por ano, sendo responsável por cerca de 30% do cuidado oncológico do estado (DATASUS, 2013). Foi considerado o sexto hospital do país em volume de cirurgia oncológica (BRASIL, 2012) e disponibiliza o maior número de vagas de residência médica e de saúde na área de Oncologia e afins no Nordeste do Brasil. Em 2016, a maior causa de morte na instituição foi neoplasia, com o total de 731 casos (39,9%); destes, morreram 344 (47%) com idade igual ou maior que 60 anos (SIM/VEH/IMIP).

O Laboratório Multiusuário de Pesquisa Translacional em Saúde inaugurado em 2009 faz parte do Centro de Pesquisas Clínicas do IMIP, somando-se à Pesquisa Clínica-Epidemiológica que possui infraestrutura para pesquisa básica e aplicada com plataformas tecnológicas compartilhadas, de caráter multiusuário. O laboratório tem estrutura adequada para a manipulação de agentes biológicos, assim como para a realização de testes sorológicos e de Biologia Celular e Molecular.

O Serviço de Oncogeriatria do IMIP foi pioneiro no Nordeste e iniciou suas atividades em março de 2015, sendo destinado à população idosa oncológica. A parceria envolveu os Serviços de Oncologia, de Geriatria, dos Cuidados Paliativos, além do Centro de Pesquisa Clínica da Instituição. São oferecidas atividades assistenciais (consultas, interconsultas) com médicos oncologistas, geriatras, equipe de cuidados paliativos e equipe interdisciplinar (fisioterapia, enfermagem, serviço social, psicologia, educador físico, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional e nutricionista), atividades educacionais e culturais para pacientes e familiares, atividades de capacitação permanente para profissionais de saúde envolvidos no cuidado e a sociedade em geral, além da produção de conhecimento científico que norteia a melhoria de cuidados nesta população.

4.5 Critérios de elegibilidade

4.5.1 Critérios de inclusão

- Idade igual ou superior a 60 anos no momento de admissão;
- Diagnóstico de câncer confirmado por histologia, citologia ou imunoistoquímica;
- Para o grupo controle do estudo que envolve a resposta imune (Artigo 2) foram incluídos idosos saudáveis

4.5.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com câncer de pele, tipo carcinoma basocelular ou epidermoide não metastáticos;
- Pacientes submetidos a tratamento oncológico prévio, exceto cirúrgico.
- Para o grupo controle do estudo que envolve a resposta imune (Artigo 2) foram excluídos entre os idosos considerados saudáveis aqueles que fizeram ou faziam uso

prolongando de imunossupressores, história clínica de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana 1 e 2 (HIV 1 e 2), vírus linfotrópico humano 1 e 2 (HTLV 1 e 2), sinais clínicos de infecção no momento da coleta da amostra de sangue, história clínica de hepatites virais ou de doença autoimune, história prévia de câncer.

4.6 Cálculo amostral

O tamanho da amostra foi calculado inicialmente para uma prevalência estimada entre os expostos de 30 a 50%, considerando os diversos fatores de risco estudados com um risco relativo 1,5, gerando a necessidade de incluir 272 a 460 respectivamente com um poder de 80% e nível de significância de 5% (LWANGA; LEMESHOW, 1991). Foi estimado um aumento de 30% no tamanho da amostra inicial para correção de possíveis perdas e erros amostrais (MOURÃO JÚNIOR, 2009; MIOT, 2011). Para o artigo 2, dentre os pacientes da coorte reportada, foi selecionada uma amostragem por conveniência.

4.7 Método de coleta de dados

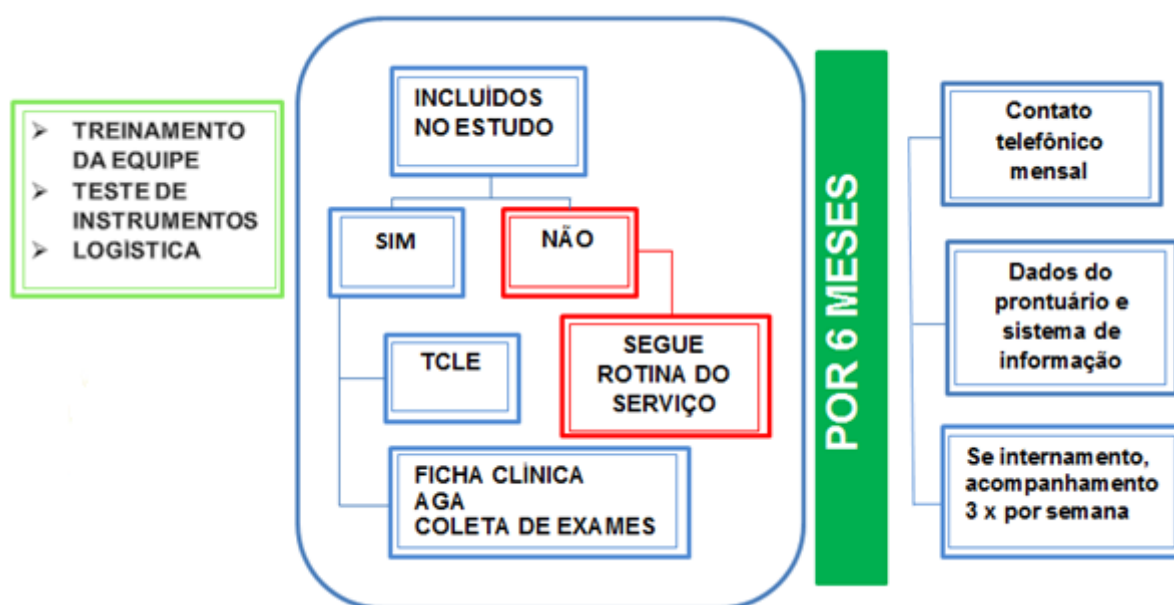
4.7.1 Procedimentos para seleção dos sujeitos, coleta dos dados e seguimento dos pacientes

Realizado inicialmente treinamento da equipe para uniformização do protocolo de atendimento dos pacientes e coleta de dados, de acordo com rotina estabelecida no Ambulatório de Oncogeriatria do IMIP. Pacientes foram contatados no momento da admissão no Serviço para verificar a elegibilidade, informados sobre os objetivos do estudo e convidados a participar. A pesquisadora principal e/ou auxiliar de pesquisa procedeu a leitura e tomada da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Apêndice A**). Prosseguiu com avaliação basal por uma equipe multidisciplinar composta por oncologista clínico, geriatra e equipe multidisciplinar (fisioterapeuta, educador físico, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional e nutricionista). Nesse momento, eram coletados as variáveis sociodemográficas, antecedentes e hábitos, dados relacionados ao tipo de tumor, e realizada a avaliação geriátrica ampla (**Apêndice B e C**), que envolvia a escala de desempenho funcional de Karnofsky (KPS), o Índice de Comorbidade de Charlson (ICC), o Miniexame do Estado Mental (MEEM), polifarmácia, Teste *Timed Get Up and Go* (TUG) para risco de queda, Teste *Timed Up and Go* (TUG) para mobilidade, Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), Índice de Katz para as atividades básicas da vida

diária (ABVD), Miniavaliação Nutricional Versão Reduzida (MNA-VR), Miniavaliação Nutricional (MNA), escala de depressão geriátrica (GDS-15). Os quatro primeiros instrumentos da AGA foram aplicados pela equipe médica; e os demais, pela equipe multidisciplinar. Foi ainda coletada amostra de sangue periférico (20 mL) em tubo com anticoagulante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA, do inglês, *ethylenediamine tetraacetic acid*) e com heparina sódica dos pacientes e dos controles saudáveis, em seguida, foi encaminhada ao Laboratório de Pesquisa Translacional do IMIP para análise.

De acordo com o protocolo de acompanhamento, cada participante foi contatado pelos pesquisadores pelo menos uma vez por mês durante o período de seis meses ou até a ocorrência de óbito. Por meio de telefonemas ou contatos presenciais, realizou-se o monitoramento de informações relacionadas à evolução da doença, a eventos adversos e à terapia oncológica realizada através de instrumento padronizado (**Apêndice B e C**). Os pacientes foram estimulados a realizar contato com o Serviço de Oncogeriatria em caso de intercorrências, e uma linha telefônica estava permanentemente disponível para este fim. Foi ainda planejada e realizada a avaliação periódica do prontuário e do sistema de informação ao final do primeiro mês, do terceiro e ao final do sexto mês do seguimento. Havia ainda uma ficha padronizada para registros caso ocorresse a IRAS. Os pacientes hospitalizados foram visitados três vezes por semana. Informações complementares foram obtidas dos prontuários físicos e eletrônicos (**Figura 10**).

Figura 10 – Procedimentos para coleta dos dados



Fonte: dos autores

4.7.2 Exames laboratoriais

Realizados exames laboratoriais de rotina com amostra de sangue periférico no Laboratório de Análises Clínicas do IMIP.

4.7.3 Determinação da expressão de TLR2 e 9 em leucócitos circulantes por citometria de fluxo

Um volume de 4 mL de sangue foi colhido em tubo com anticoagulante, ácido etilenodiamino tetra-acético - EDTA (BD Vacutainer®) para realização da imunofenotipagem dos leucócitos.

Foi inicialmente realizada a marcação de superfície celular com os anticorpos monoclonais anti-TLR2 (CD282; BD, Pharmigen®, San Diego, CA). Após incubação de 20 minutos à temperatura ambiente e protegida da luz, as células foram permeabilizadas com 750 µL de Perm Buffer III a 4°C e incubadas por 30 minutos no gelo, protegidas da luz. Em seguida, as células foram lavadas com 3 mL de PBS, centrifugadas à 250 x g por 8 minutos e o sobrenadante foi descartado. Duas etapas de lavagem foram realizadas. Após a etapa de permeabilização, foi adicionado anti-TLR9 (CD289; BD Pharmigen®, San Diego, CA) e incubado a 4°C por 30 min e protegido da luz. Após a incubação, adicionando-se 2 mL de *Perm/Wash* 1 x concentrado (BD, Cytotfix/Cytoperm™ Becton Dickinson, Sunnyvale, CA) e centrifugado a 300 x g por 5 min a 20°C. Após a lavagem, o sobrenadante foi descartado e as células foram ressuspensas em 300 µL de *Stain Buffer* e realizada aquisição no citômetro de fluxo (FACSVERSE®, Becton Dickinson, Sunnyvale, CA). Foram adquiridos 50.000 eventos celulares e as análises dos resultados foram realizadas no programa *FACSSUÍTE* (Becton Dickinson, Sunnyvale, CA) e expressas em valores percentuais. Os resultados dos valores relativos e absolutos de leucócitos totais com expressão de TLR2 e TLR9 foram analisados nos pacientes e controles. Todas as análises foram realizadas nas amostras coletadas no momento da admissão no estudo. Não foi realizada coleta de sangue dos pacientes durante ou após o processo infeccioso para este trabalho. Para calcular os valores absolutos, foi realizada a multiplicação do valor percentual de leucócitos/TLR2+ pelo número absoluto de leucócitos totais (células/mm³) que constava no leucograma realizado no mesmo dia que foram realizadas as imunofenotipagens de cada paciente e controle; de forma similar para os leucócitos/TLR9+.

4.8 Definição das variáveis

Variáveis do estudo

A classificação das variáveis, suas definições operacionais e categorizações são apresentadas nos **Quadros 2 a 8**.

O desfecho estudado foi a Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS) e óbito. A IRAS foi definida pelo conjunto de dados clínicos e laboratoriais estabelecidos, sendo considerada aquela diagnosticada e tratada pela equipe médica e ocorrida até 180 dias da admissão no estudo. A topografia da infecção foi confirmada pela revisão do prontuário no seguimento do evento adverso e classificada de acordo com os critérios da ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017a) e do *Center for Disease Control and Prevention* (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011). Para caracterização do desfecho foram consideradas as seguintes IRAS bacterianas: infecção do trato urinário, pneumonia, infecção primária da corrente sanguínea e outras. Para avaliar o controle microbiológico foi verificado se houve a solicitação de culturas e o percentual de positividade. Foram avaliados os principais microrganismos isolados de acordo com o espécime cultivado e a sensibilidade aos antimicrobianos testados. Foi avaliado o óbito precoce, considerado como ocorrência de morte por qualquer causa ocorrida até 180 dias de admissão no estudo — fato conhecido pelo contato com familiares ou cuidadores e confirmado em prontuário e no sistema de informação hospitalar.

As variáveis estão descritas no Quadro 2. A idade da amostra do estudo foi descrita por meio da média e desvio padrão (DP), as demais variáveis foram categorizadas em: sexo (masculino ou feminino), tabagismo (atual/ex-tabagista ou nunca fumou), uso de álcool (atual/ex-etilista ou nunca foi etilista), topografia primária do tumor (próstata, sistema digestivo, mama, sistema genital feminino, sistema urinário, pulmão e outros), doença metastática (metástase presente ou ausente).

Os domínios avaliados pelos instrumentos validados da AGA, de acordo com as recomendações internacionais (KENIS; WILDIERS, 2011) foram considerados os fatores prognósticos a serem estudados; os dados são considerados em termos de escores normais ou anormais. Foram selecionados para nosso estudo os instrumentos com os seguintes escores anormais: ICC > 2 (CHARLSON et al., 1987), KPS ≤ 50 (KARNOFSKY;

BURCHENAL, 1948), GDS > 5 (YESAVAGE et al., 1982), TUG queda > 20 segundos (PODSIADLO; RICHARDSON et al., 1991), IPAQ ≥ 4 (sedentário) (BENEDETTI et al., 2007), Índice de Katz (ABVD) > 1 (KATZ et al., 1963), MNA-VR < 12 (RUBENSTEIN et al., 2001), MAN < 24 (VELLAS et al., 2006). Pacientes que apresentavam a MAN-VR anormal (< 12) eram submetidos de forma complementar à MAN global (RUBENSTEIN et al., 2001). Esta última foi estratificada em pacientes com risco de desnutrição e desnutridos (pontuação $\leq 23,5$) e sem risco nutricional (≥ 24). Polifarmácia foi definida como a utilização de cinco ou mais medicamentos (GNJIDIC et al., 2012); e o MEEM (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975) foi analisado como variável contínua e categorizada como anormal se escore ≥ 22 com instrução escolar, ou > 17, se analfabeto) (LOURENÇO; VERAS, 2006).

As variáveis laboratoriais avaliadas foram o nível hemoglobina, categorizada em normal em homens, quando superior a 13g/dL, e em mulheres, quando superior a 12g/dL; e anormal, quando inferiores a estes valores (PATEL, 2008; VAJPAYEE; GRAHAM; BEM, 2011; GOODNOUGH; SCHRIER, 2014). A contagem de leucócitos da coleta de admissão no estudo foi considerada anormal quando foram encontrados valores abaixo de 4.000 ou superiores a 12.000 leucócitos/mm³ (BONE, 1992).

Em adultos, a taxa de filtração glomerular normal é superior a 60 mL/min/1.73 m² se sem presença de microalbuminúria e 90 mL/min/1.73 m² se microalbuminúria presente; e diminui com a idade, mesmo em pessoas sem doença renal (INKER et al., 2014). Estimamos a TFG através da Equação CKD-EPI (LEVEY, 2009), a saber:

- se mulher com creatinina $\leq 0,7$, $TFG = 144 \times (creatinina/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{Idade \text{ em anos,}}$
- se mulher com creatinina > 0,7, $TFG = 144 \times (creatinina/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{Idade \text{ em anos,}}$
- se homem com creatinina $\leq 0,9$, $TFG = 141 \times (creatinina/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{Idade \text{ em anos,}}$
- se homem com creatinina $\leq 0,9$, $TFG = 141 \times (creatinina/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{Idade \text{ em anos.}}$

A doença renal crônica é dividida em 5 estágios, de acordo com a TFG em mL/min/1,73m²:

- estágio 1 (TFG > 90),
- estágio 2 (TFG = 60-89),
- estágio 3 (TFG = 30-59),
- estágio 4 (TFG = 15-29)
- estágio 5 (TFG < 15).

Na ausência de evidência de danos nos rins, os estágios 1 e 2 não cumprem os critérios para doença renal crônica, sendo o paciente considerado como tendo função renal normal (INKER et al., 2014). Categorizamos os resultados da TFG, em mL/min/1,73m², para o estudo em 3 grupos:

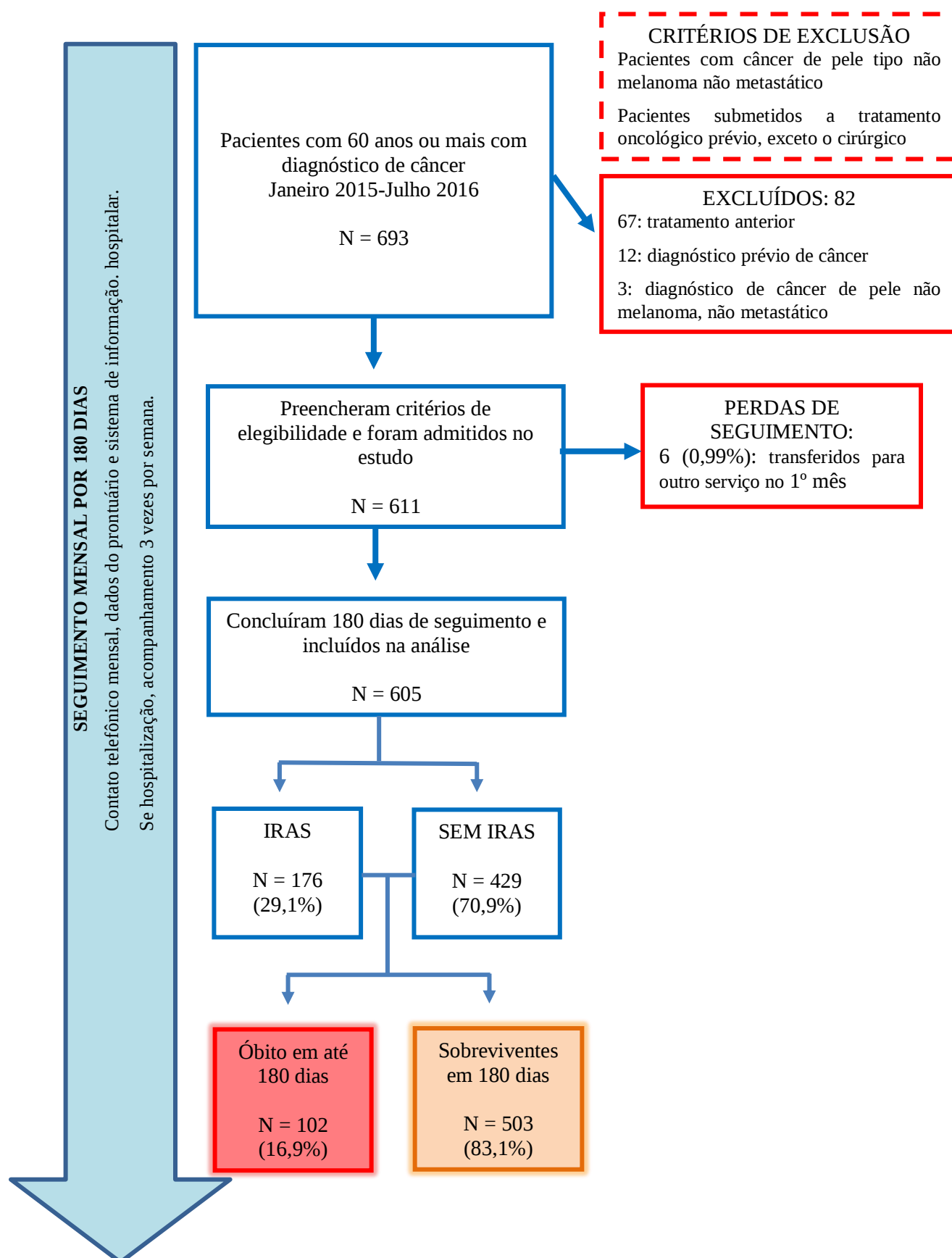
- função renal normal/alteração leve, TFG >90/TFG=60-89;
- alteração moderada, TFG=30-59;
- alteração grave/falência renal, TFG=15-29/TFG< 15 (INKER et al., 2014).

A equação de creatinina CKD-EPI é mais precisa do que a equação do estudo MDRD e pode substituí-la para uso clínico rotineiro (LEVEY, 2009).

Para a análise de sobrevida livre de infecção será considerado o tempo decorrido entre a admissão na coorte até o desfecho (primeira IRAS) ou até a censura (óbito por causa não infecciosa ou final do seguimento - 180 dias).

Para avaliação da imunidade inata, avaliamos a expressão de *Toll Like Receptor 2* e 9 em leucócitos circulantes em idosos com câncer na admissão no estudo e sua associação com os fatores clínicos relacionados à primeira infecção relacionada à assistência à saúde e o óbito.

Figura 11 – Fluxograma da Coorte de Idosos com Câncer. IMIP 2015–2016.



Quadro 2 – Resumo geral das variáveis do estudo

DESFECHOS	POSSÍVEIS FATORES DE RISCO			
EVENTOS ADVERSOS	VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS	VARIÁVEIS CLÍNICO-LABORATORIAIS	VARIÁVEIS RELATIVAS AO TUMOR	VARIÁVEIS RELATIVAS À AGA*
INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE (IRAS)	Idade	Peso	Topografia do tumor (CID 10)	Índice de Charlson (ICC)
Topografia da 1ª IRAS	Sexo	Altura	Estadiamento tumoral	Índice de KATZ - Atividades Básicas da Vida Diária (ABVD)
Data da 1ª IRAS		Índice de Massa Corpórea	Sítios de metástases	Escala de Performance Karnofsky
Controle microbiológico		Fumante/ Ex-fumante Nunca fumou		Teste do Time Up and Go (TUG) – “Risco de queda”
Espécimes isolados		Etilista/Ex-etilista Nunca foi etilista		Escore do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), versão curta
Resistência aos antimicrobianos		Hemoglobina (Hb)		Teste do Time Up and Go (TUG) – “Teste de levantar e caminhar”
ÓBITO		Leucócitos		Escore da versão reduzida da Miniavaliação Nutricional (MAN-VR)
Tempo para ocorrência do óbito		Creatinina sérica		Escore global da Miniavaliação Nutricional (MAN Global)
Causa básica do óbito		<i>Toll like receptors 2 e 9</i>		Escore da escala de depressão geriátrica abreviada (GDS-15)
				Escore do Miniexame do Estado Mental (MEEM)
				Polifarmácia

*AGA (avaliação geriátrica ampla)

Momento da coleta: Avaliação basal Seguimento Ambos

Quadro 3 – Classificação, definição operacional e categorização dos eventos adversos graves precoces (desfechos)

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS)	Infecção relacionada à assistência à saúde é qualquer infecção adquirida quando os pacientes recebem tratamento de saúde (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011). Foi considerada no presente estudo aquela diagnosticada e tratada pela equipe médica assistente pelo conjunto de dados clínicos e laboratoriais estabelecidos (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017a). Informação obtida através de contato com o paciente ou cuidadores e confirmada em prontuário e no sistema de informação hospitalar.	Variável nominal dicotômica 1. Sim 2. Não
Óbito precoce	Ocorrência de morte por qualquer causa ocorrida até 180 (cento e oitenta) dias de admissão no estudo. Informação obtida por contato com cuidadores e confirmada em prontuário e no sistema de informação hospitalar.	Variável nominal dicotômica 1. Sim 2. Não
	Ocorrência de óbito em até 21 dias da data da primeira IRAS	Variável nominal dicotômica 1. Sim 2. Não

Quadro 4 – Classificação, definição operacional e categorização das variáveis sociodemográficas

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Idade	Calculada a partir da data de nascimento até o dia da admissão no estudo.	Variável numérica contínua expressa em anos
Sexo	Coletado pelo Registro Hospitalar no momento da admissão.	Variável nominal dicotômica 1. Masculino 2. Feminino

Quadro 5 – Classificação, definição operacional e categorização das variáveis clínicas e laboratoriais.

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Peso	Peso medido na admissão no estudo em quilogramas.	Variável numérica contínua em quilogramas
Altura	Variável numérica contínua; altura atual medida ou estimada (se impossível medição) em metros na admissão no estudo.	Variável numérica contínua em metros
Índice de Massa Corpórea (IMC)	Variável numérica contínua determinada pela razão entre o peso (em quilogramas) e o quadrado da altura (em metros) no momento da admissão no estudo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).	Variável categórica policotômica 1. Baixo peso (<22) 2. Eutrófico (22–27) 3. Sobrepeso (>27)
	A variável foi estratificada como: adequado e inadequado.	Variável categórica dicotômica 1. IMC adequado (22-27) 2. IMC inadequado (< 22 ou > 27)
Fumante	Foi considerado fumante o indivíduo que respondeu, no momento da admissão no estudo, positivamente à questão “O(A) Sr.(a) fuma?”, independentemente do número de cigarros, da frequência e da duração do hábito de fumar (BRASIL, 2013).	Variável categórica dicotômica 1. Sim 2. Não
	Se sim, foi ainda questionada a quantidade de cigarros: “O(A) Sr.(a) fuma por dia ou por semana?”; e em que idade começou a fumar regularmente em anos, para posterior categorização na análise (BRASIL, 2013).	
Ex-fumante	Foi considerado ex-fumante o indivíduo não fumante que respondeu, no momento da admissão no estudo, positivamente a questão “O(A) Sr.(a) já fumou?”, independentemente do número de cigarros e da duração do hábito de fumar (BRASIL, 2013).	Variável categórica dicotômica 1. Sim 2. Não
Tabagismo	Pacientes fumantes e ex-fumantes foram reunidos em uma só categoria e a variável tabagismo foi considerada categórica nominal dicotômica para análise estatística.	Variável categórica dicotômica 1. Fumante/Ex-fumante 2. Nunca fumou
Etilista	Foi considerado etilista o paciente que respondeu, no momento da admissão no estudo, positivamente à questão “O(A) Sr.(a) consome bebida alcoólica?” (BRASIL, 2013).	Variável categórica dicotômica 1. Sim 2. Não
	Foi ainda perguntado com que frequência e por quanto tempo e tipo de bebida, para posterior categorização.	
Ex-etilista	Foi considerado ex-etilista o paciente que respondeu, no momento de admissão no estudo, positivamente à questão “O(A) Sr.(a) já consumiu bebida alcoólica?” (BRASIL, 2013).	Variável categórica dicotômica 1. Sim 2. Não
	Foi ainda perguntado “Há quanto tempo parou e quanto tempo bebeu”, tipo de bebida e quantidade por dia, para posterior categorização.	
Etilismo	Pacientes etilistas e ex-etilistas foram reunidos em uma só categoria e a variável etilismo foi considerada categórica nominal dicotômica para análise estatística.	Variável categórica dicotômica 1. Etilista/Ex-etilista 2. Nunca foi etilista

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Hemoglobina	Nível de hemoglobina na admissão no estudo, de acordo com o método automatizado realizado no Laboratório de Análises Clínicas do IMIP em g/dL.	Variável numérica contínua expressa em g/dL
	Estratificada em variável categórica dicotômica para análise estatística (BROOKS et al., 2015). Normal: se mulher, ≥ 12 g/dL; se homem, ≥ 13 g/dL Anemia: se mulher, < 12 g/dL; se homem, < 13 d/dL	Variável categórica dicotômica 1. Normal 2. Anemia
Leucócitos	Número de leucócitos totais por mm^3 de sangue (células/ mm^3) na admissão no estudo, de acordo com o resultado do método automatizado realizado no Laboratório de Análises Clínicas do IMIP.	Variável numérica contínua expressa em células/ mm^3
	Estratificada em variável categórica dicotômica para análise estatística (BROOKS et al., 2015). Normal: se entre 4.000/ mm^3 e 12.000/ mm^3 , incluindo-os. Anormal: A contagem de leucócitos da coleta de admissão no estudo foi considerada anormal quando foram encontrados valores abaixo de 4.000 ou superiores a 12.000 leucócitos/ mm^3 (BONE, 1992).	Variável categórica dicotômica 1. Normal 2. Anormal
Taxa de Filtração Glomerular (TFG)	Calculada a partir da creatinina sérica em mg/dL, na admissão no estudo, de acordo como resultado do método automatizado realizado no laboratório de análises clínicas do IMIP.	Variável numérica contínua expressa em mg/dL
	Estimamos a TFG através da Equação CKD-EPI (LEVEY, 2009), a saber: se mulher com creatinina $\leq 0,7$, $\text{TFG} = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Idade em anos}}$; se mulher com creatinina $> 0,7$, $\text{TFG} = 144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Idade em anos}}$; se homem com creatinina $\leq 0,9$, $\text{TFG} = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Idade em anos}}$; se homem com creatinina $\leq 0,9$, $\text{TFG} = 141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Idade em anos}}$	Variável numérica contínua expressa em mL/min/1.73 ²
	Estratificamos em 5 estágios, de acordo com a TFG em mL/min/1,73m ² : estágio 1 (TFG> 90), estágio 2 (TFG= 60-89), estágio 3 (TFG= 30-59), estágio 4 (TFG= 15-29) e estágio 5 (TFG< 15). Na ausência de evidência de danos nos rins, os estágios 1 e 2 não cumprem os critérios para doença renal crônica, sendo o paciente considerado como tendo função renal normal (INKER et al., 2014).	Variável categórica policotômica 1. estágio 1 (TFG> 90) 2. estágio 2 (TFG= 60-89) 3. estágio 3 (TFG= 30-59) 4. estágio 4 (TFG= 15-29) 5. estágio 5 (TFG< 15).
	Categorizamos os resultados da TFG, em mL/min/1,73m ² , para o estudo em 3 grupos: função renal normal/alteração leve, TFG >90/TFG=60-89; alteração moderada, TFG=30-59; alteração grave/falência renal, TFG=15-29/TFG< 15 (INKER et al., 2014).	Variável categórica policotômica 1. função renal normal/alteração leve TFG >90/TFG=60-89 2. alteração moderada, TFG=30-59 3. alteração grave/falência renal, TFG=15-29/TFG< 15
Expressão do Toll Like Receptor	Avaliamos a expressão do <i>Toll Like Receptor</i> 2 e 9 em membrana de leucócitos circulantes. Categorizada como valores percentuais de TLR2 e TLR9 menor e igual ou acima do percentil 50.	Variável categórica dicotômica: ≤ 50 > 50

Quadro 6 – Variáveis relativas ao tumor

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Topografia do tumor (CID 10)	Topografia anatômica do sítio primário da doença oncológica, conforme dados obtidos em prontuário médico e conforme a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde, designada pela sigla CID; fornece códigos relativos à classificação de doenças e de uma grande variedade de estados relativos à saúde. A cada estado de saúde é atribuída uma categoria única, à qual corresponde um código, que contém até seis caracteres. Encontra-se na sua 10ª edição publicada pela OMS. As neoplasias são categorizadas no capítulo II da CID 10. Utilizamos neste estudo a classificação utilizando a letra C e os dois primeiros dígitos da classificação C xx (por ex.: C 61 – câncer de próstata).	Variável categórica policotômica, de acordo com topografia da neoplasia maligna: 1. (C00-C14) do lábio, cavidade oral e faringe 2. (C15-C26) dos órgãos digestivos 3. (C30-C39) do aparelho respiratório e dos órgãos intratorácicos 4. (C40-C41) dos ossos e cartilagens articulares 5. (C45-C49) do tecido mesotelial e tecidos moles 6. (C50) da mama 7. (C60-C63) dos órgãos genitais masculinos 8. (C64-C68) do trato urinário 9. (C69-C72) dos olhos, do encéfalo e de outras partes do sistema nervoso central 10. (C73-C75) da tireoide e de outras glândulas endócrinas 11. (C76-C80) de localizações mal definidas, secundárias e de localizações não especificadas 12. (C81-C96) declarada ou presumida como primária, dos tecidos linfáticos, hematopoético e tecidos correlatos 13. (C97) de localizações múltiplas independentes (primária)
	Posteriormente agrupada para a análise estatística por topografias tumorais mais significativas/ incidentes.	Variável nominal categórica policotômica 1. Próstata 2. Trato gastrintestinal 3. Mama 4. Trato genital feminino 5. Sistema urinário 6. Pulmão 7. Outros
Metástase	Baseada em dados coletados no prontuário considerando histopatológico, dados clínicos e exames de imagem, sendo classificada pela equipe médica assistente em: 0, I, II, III e IV, conforme o estadiamento TNM instituído pela União Internacional de Controle do Câncer na sua sétima edição. Refere-se a um conjunto de características (T - tamanho do tumor, N - comprometimento de linfonodos regionais e M - presença/ausência de metástases à distância) agrupadas conforme padronização do Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos UICC/TNM para cada sítio primário tumoral (SOBIN; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND, 2011). Para a análise uni e multivariada, essa variável foi classificada em duas categorias.	Variável categórica nominal dicotômica 1. Ausência de metástase 2. Presença de metástase

Quadro 7 – Classificação, definição operacional e categorização das variáveis relativas à AGA

DOMÍNIO COMORBIDADE		
VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Índice de Comorbidade de Charlson (ICC)	Índice obtido no momento da admissão pela aplicação do instrumento de forma presencial por membro da equipe interdisciplinar. O índice calcula a carga de morbilidade do paciente a partir de 19 condições clínicas, o diagnóstico da doença, sua gravidade e pondera seu efeito sobre o prognóstico do paciente (CHARLSON et al., 1987).	Variável numérica contínua de 0–37 pontos, com acréscimo de até 5 pontos por faixa etária.
	Após o escore, é estratificada em variável categórica ordinal.	Variável categórica ordinal categorizada em: 1. ausência de comorbidades (0–1) 2. comorbidade baixa (2) 3. alta comorbidade (≥ 3).
	Na análise estatística, foi estratificada em variável categórica nominal dicotômica.	Variável categórica dicotômica: 1. ≤ 2 comorbidades 2. > 2 comorbidades
DOMÍNIO FUNCIONAL		
VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Índice de KATZ – Atividades Básicas da Vida Diária (ABVD)	Escala desenvolvida para avaliação objetiva do estado funcional em idosos e doentes crônicos, através da medição da autonomia para as atividades diárias. Os seis itens que compõem a escala avaliam o desempenho do indivíduo em comportamentos básicos e habituais de autocuidado: asseio corporal, capacidade para se vestir, higiene pessoal, controle esfinteriano, capacidade de transferência do leito e capacidade de alimentar-se (KATZ et al., 1963). Possui versão brasileira adaptada transculturalmente (LINO et al., 2008). Para cada domínio, recebe pontuação específica, que varia de zero, para a independência, a três, para dependência total, pontuada no formato escala de Likert.	Variável numérica contínua: Escore de 0 a 6
	Na análise estatística, foi estratificada em variável categórica policotômica ordinal: 0- Independente em todas as seis funções 1- Independente em cinco funções e dependente em uma 2- Independente em quatro funções e dependente em duas 3- Independente em três funções e dependente em três 4- Independente em duas funções e	Variável categórica nominal dicotômica 1. Independente ou dependente em uma função 2. Dependente em duas ou mais funções

	dependente em quatro 5- Independente em uma função e dependente em cinco 6- Dependente em todas as seis funções 99- Sem informações Na análise uni e multivariada, foi estratificada em uma variável categórica nominal dicotômica.	
Escala de desempenho funcional de Karnofsky	Variável Categórica Policotômica. Avaliação funcional global utilizando a escala de desempenho funcional de Karnofsky. Variável numérica contínua (KARNOFSKY; BURCHENAL, 1948). Posteriormente categorizada para análise.	Variável contínua expressa em número, iniciando no zero, com intervalos de 10, até o valor máximo de 100 (11 níveis)
	Estratificada em variável categórica dicotômica	Variável categórica dicotômica 1. ≤ 50 2. >50
Escore do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), versão curta	Variável categórica ordinal policotômica (CRAIG et al., 2003).	Variável categórica policotômica 1. Sedentário; 2. Insuficientemente ativo; 3. Moderadamente ativo; 4. Ativo 5. Muito ativo
	Posteriormente classificada em duas categorias.	Variável categórica dicotômica 1. Ativo 2. Sedentário ou inativo
Teste do <i>Timed Up and Go</i> (TUG) – “Teste de levantar e caminhar”	Teste de mobilidade. Variável numérica contínua medida em segundos. E depois estratificada em variável categórica policotômica, quanto ao risco de queda: baixo risco (menos de 20 segundos), risco médio (de 20 a 29 segundos) e alto (30 segundos ou mais) (PODSIADLO; RICHARDSON et al., 1991).	Variável numérica contínua medida em segundos
	Posteriormente, o teste de mobilidade foi classificado em duas categorias.	Variável categórica dicotômica 1. Normal ou anormalidade leve 2. Anormalidade moderada ou severa
	Teste de risco de queda, classificado em três categorias.	Variável categórica policotômica 1. Baixo risco 2. Risco médio 3. Alto risco

DOMÍNIO NUTRICIONAL		
VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Escore da versão reduzida da Miniavaliação Nutricional (MAN- VR)	É constituída de uma parte inicial de triagem do risco nutricional, formada por seis questões que classificam conforme pontuação obtida em estado nutricional normal, em risco de desnutrição e desnutridos. Caso a pontuação da triagem seja sugestiva da presença ou do risco de desnutrição, é realizada a segunda parte do questionário, avaliação global, que é aprofundada por meio de 12 questões adicionais.	Variável numérica contínua: 0 a 14 pontos
	Estratificada posteriormente em variável categórica em 3 categorias (VELLAS et al., 2006).	Variável categórica policotômica 1. 12–14 pontos: estado nutricional normal 2. 8–11 pontos: em risco de desnutrição 3. 0–7 pontos: desnutrido
	Estratificada posteriormente em variável categórica dicotômica em risco de desnutrição (≤ 11 pontos) ou normal (≥ 12 pontos) (KAISER et al., 2009).	Variável categórica dicotômica 1. Em risco de desnutrição (≤ 11 pontos) 2. Normal (≥ 12 pontos).
Escore global da Miniavaliação Nutricional (MAN)	A Miniavaliação Nutricional (MAN) é um instrumento constituído por duas partes, uma voltada para o rastreamento de problemas nutricionais e outra para a avaliação da condição nutricional, que é utilizada sempre que for detectada possível alteração na primeira parte (triagem).	Variável numérica contínua 0 a 30 pontos
	Estratificada posteriormente em variável categórica policotômica: desnutrido (menos de 17), risco de desnutrição (17–23,5) e nutrição normal (> 24). (GUIGOZ et al., 1994).	Variável categórica policotômica 1. Desnutrido (< 17) 2. Risco de desnutrição (17–23,5) 3. Nutrição normal (> 24)
	Estratificada posteriormente em variável categórica dicotômica: Risco de desnutrição/desnutrição e estado nutricional normal	Variável categórica dicotômica 1. Em risco de desnutrição/desnutrição (≤ 23 pontos) 2. Normal (≥ 24 pontos)

DOMÍNIO AFETIVO		
VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Escore da Escala de Depressão Geriátrica abreviada (GDS-15)	É constituída de 15 questões, cujas respostas são do tipo dicotômicas classificadas em sim ou não, que mais fortemente se correlacionavam com o diagnóstico de depressão na versão completa (YESAVAGE et al., 1982).	Variável numérica contínua 0 a 15
	Após o escore, é estratificada em variável categórica.	Variável categórica ordinal 0. Normal (0–5) 1. Risco leve de depressão (5–10) 2. Risco severo de depressão (≥ 11)
	Na análise uni e multivariada, foi agrupada em categorias e analisada como variável categórica nominal dicotômica.	Variável categórica dicotômica 1. Normal (escore 0–5) 2. Risco de depressão (escore >5)
DOMÍNIO COGNITIVO		
VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Escore do Miniexame do Estado Mental (MEEM)	O Miniexame do Estado Mental (MEEM) é o instrumento mais utilizado para a mensuração da função cognitiva de indivíduos adultos. Composto de 30 questões, abrangendo diversas áreas: orientação no tempo e espaço, registro, atenção e cálculo, memória de evocação e linguagem. (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975). Possui versão brasileira adaptada transculturalmente (LOURENÇO; VERAS, 2006).	Variável numérica contínua 0 a 30 pontos
	Estratificada posteriormente para a análise estatística em variável categórica nominal policotômica. Ajustada conforme nível educacional. Apresenta pontos de corte para idosos analfabetos de 18–19 pontos (ausência/presença de comprometimento cognitivo) e para indivíduos escolarizados de 24–25 pontos (ausência/presença de comprometimento cognitivo).	Variável categórica policotômica 1. Nível cognitivo normal (24–30) 2. Nível cognitivo médio (18–23) 3. Nível de declínio cognitivo severo (0–17)

	Na análise uni e multivariada, foi agrupada em categorias e analisada como variável categórica nominal dicotômica.	Variável categórica dicotômica 1. Normal (escore ≥ 22) 2. Anormal: < 22 , se escolarizados e < 18 , se analfabeto.
OUTROS DOMÍNIOS/MISCELÂNEA		
VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Polifarmácia	Refere-se ao uso regular de medicamentos. Foi considerada polifarmácia a utilização de 5 ou mais medicamentos (GNJIDIC et al., 2012).	Variável categórica dicotômica 1. Não (< 5 medicamentos) 2. Sim (≥ 5 medicamentos)

Quadro 8 – Classificação, definição operacional e categorização das variáveis relacionadas às IRASs, ao óbito

VARIÁVEIS	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Topografia da 1ª infecção (IRAS)	Topografia da primeira infecção conforme descrita pela equipe de saúde e por dados obtidos em prontuários e no sistema de informação hospitalar.	Variável categórica policotômica 1. Pulmonar 2. Corrente sanguínea 3. Urinária 4. Outras (sítio cirúrgico, sinusite, otite, partes moles, gastroenterite, colangite e pênis)
Tempo para ocorrência da 1ª IRAS	Calculada a partir da data da admissão no estudo até a data de diagnóstico da primeira IRAS, conforme dados obtidos com paciente e confirmado em prontuário e no sistema de informação.	Variável numérica contínua expressa em dias
Culturas realizadas	Se, conforme prontuário e sistema de informação, foram coletadas amostras para cultura.	Variável categórica dicotômica 1. Não 2. Sim
	Posteriormente categorizada conforme sítio de coleta de material para cultura.	Variável categórica policotômica 1. Hemocultura 2. Urocultura 3. Cultura de LCR 4. Cultura de líquido pleural 5. Outros
Microrganismo isolado	Identificação dos microrganismos realizada de acordo com as recomendações dos procedimentos padrões de diagnóstico laboratorial do IMIP.	Variável categórica policotômica Nome do microrganismo isolado, sendo os mais frequentes: 1. <i>Echerichia coli</i> 2. <i>Staphylococcus</i> coagulase negativo 3. <i>Staphylococcus</i> coagulase positivo 4. <i>Klebsiella sp.</i> 5. <i>Pseudomonas sp.</i> 6. <i>Candida sp.</i> 7. Negativo 8. Outros
Sensibilidade a antimicrobianos	Para cada antimicrobiano de acordo como microrganismo, será categorizada conforme resultado fornecido no antibiograma para cada antibiótico testado.	Variável categórica policotômica Classificado em 3 categorias: 1. Intermediário ou resistente 2. Sensível 3. Não testado
Tempo de ocorrência para óbito	Calculada a partir da data da admissão no estudo até a data da morte, conforme dados obtidos em prontuário e no sistema de informação.	Variável numérica contínua expressa em dias
Causa básica do óbito	Causa da morte conforme dados na declaração de óbito, em prontuário e no sistema de informação hospitalar. Categorizada posteriormente. Se paciente com data do óbito em até 21 dias da data do diagnóstico de IRAS, foi considerado como óbito decorrente	Variável categórica dicotômica Infecção foi a causa do óbito: 1. Sim 2. Não

	de IRAS - sim. Caso o óbito fosse após 21 dias do diagnóstico de IRAS ou em paciente que não apresentou IRAS em nenhum momento durante o período de seguimento - não.	
--	---	--

4.9 Análise dos dados

Antes de serem analisados, os formulários e instrumentos de coleta de dados preenchidos foram revisados para identificar possíveis lacunas e/ou incoerências nos dados coletados. Todos os dados coletados foram digitados em um banco de dados online¹ desenvolvido para esta pesquisa no sistema ASPX, utilizando a ferramenta geneXus versão XEv2MSSQLSERVER versão2008 R2 (MicrosoftCorp.), e disponibilizado no site. Esse servidor é mantido em CPqAM/Fiocruz. O sistema permite a exportação de planilhas previamente determinadas em formato Excel, que foram posteriormente exportadas para análise no Stata (do inglês: *Data Analysis and Statistical Software*), versão 15.

A análise descritiva da população do estudo foi realizada por meio das medidas de dispersão e de tendência central, para as variáveis contínuas, e frequência absoluta e relativa, para as variáveis categóricas. A letalidade por IRAS foi calculada a partir dos óbitos entre os pacientes que tiveram infecção.

A sobrevida global (SG) foi calculada a partir da data de admissão neste estudo até a data do óbito (evento) ou censura. O dado foi censurado na data do último acompanhamento do estudo (180 dias). A sobrevida global e seu respectivo intervalo de confiança a 95% foram estimados pelo método de Kaplan-Meier, e as curvas de sobrevida foram comparadas utilizando-se o teste Log rank.

Um modelo bivariado de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para selecionar fatores de risco para ocorrência de IRAS. As variáveis com $p < 0,20$ foram selecionadas para análise multivariada de Cox. O modelo final da análise multivariada foi controlado pela idade e pela topografia primária tumoral.

Para os dados laboratoriais do perfil imune, a estatística descritiva foi representada por tabelas de distribuição de frequência com medidas de tendência central e de dispersão (mediana e intervalo interquartil). As variáveis categóricas foram apresentadas com suas respectivas frequências absolutas e relativas. Para verificação da existência de associação entre variáveis categóricas foi considerado como ponto de corte os valores percentuais de TLR2 e TLR9 menor e igual ou acima do percentil 50, sendo utilizado o teste Exato de Fisher. Para as variáveis numéricas, foram utilizados o teste de Normalidade de *Shapiro Wilk* e o teste de *Mann-Whitney* (distribuição não normal) para comparação entre dois grupos. Para comparação de variáveis numéricas de três grupos ou mais, foi utilizado o teste de *Kruskal-*

¹ <http://www.cpqam.fiocruz.br/iras/>

Wallis (distribuição não normal). Foi considerado com significância estatística um $p < 0,05$. Para análise estatística foi utilizado o programa *Graphpad Prism v7.0*.

4.10 Considerações éticas

O estudo obedeceu às normas da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP em 25/06/2014, sob o número CAEE 14925113.9.0000.5201 (**Anexo A**). Todos os participantes da pesquisa foram devidamente esclarecidos sobre os objetivos do estudo e somente foram incluídos após concordarem voluntariamente em participar, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Apêndice A**).

Os pesquisadores declaram não possuir conflitos de interesse.

5 RESULTADOS

Esta tese será apresentada em formato de artigos.

5.1 Artigo 1 - Avaliação geriátrica ampla (AGA) como preditora de infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) e sobrevida de uma coorte de pacientes oncológicos idosos

Submetido à revista PLOS ONE, ISSN: 1932-6203

Resumo

Introdução: O número crescente de idosos com câncer e a ocorrência de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) requer uma avaliação mais precisa dessa população. A Avaliação Geriátrica Ampla (AGA) estima a tolerabilidade ao tratamento oncológico e taxa de sobrevida, auxiliando na escolha mais apropriada do tratamento, reduzindo eventos adversos graves. **Objetivos:** determinar fatores preditivos relacionados à AGA, aos aspectos clínico-laboratoriais para a ocorrência de IRAS e óbito em pacientes idosos com câncer. **Métodos:** Coorte prospectiva envolvendo idosos com câncer, seguidos por 180 dias. Na admissão, avaliação das variáveis sociodemográficas, clínico-laboratoriais e AGA. Os desfechos estudados foram a primeira IRAS e ocorrência de óbito em até 180 dias. A análise multivariada de riscos proporcionais de Cox identificou fatores de risco para IRAS e a sobrevida dos pacientes com e sem IRAS pelo Kaplan-Meier foi comparada pelo teste de log rank. **Resultados:** Foram elegíveis 605 pacientes com idade média 71,3 (DP $\pm$ 7,4) anos; 29,1% desenvolveram IRAS e 33,0% foram a óbito durante o seguimento do estudo, 14,2% morreram em até três semanas após o diagnóstico da IRAS. Os fatores de risco para IRAS foram: risco de desnutrição/desnutrição pela Miniavaliação Nutricional global (MAN-global $\leq$ 23,5) (HR 2,18 IC95% 1,53-3,11); desempenho funcional $\leq$ 50 pelo Karnofsky (HR 1,69 IC95% 1,14-2,50); disfunção renal grave/estágio final (HR 2,51 IC95% 1,37-4,60); contagem de leucócitos inferior a 4.000/mm³ ou superior a 12.000/mm³ (HR 1,82 IC95% 1,24-2,68) e apresentar metástase (HR 1,40 IC 95% 1,01-1,95), As topografias das IRAS mais frequentes foram infecção do trato urinário (ITU) (39,2%), pneumonia (22,7%) e infecção primária da corrente sanguínea (IPCS) (14,8%). Sobrevida menor entre os pacientes com IRAS (log rank $< 0,001$). Cerca de metade dos que tiveram pneumonia ou IPCS morreram em até seis meses, sendo que 30,0% e 23,1% desses óbitos ocorreram em até 21 dias do diagnóstico da

pneumonia ou da IPCS, respectivamente; ITUs foram responsáveis por 5,8% e 26% dos óbitos em até três semanas, e em até seis meses. **Conclusões:** A AGA deveria ser incorporada de forma rotineira na avaliação inicial dos pacientes idosos com câncer, pois o risco de desnutrição ou desnutrição avaliado pela MAN, o baixo desempenho funcional na escala de Karnofsky assim como contagem anormal do número de leucócitos, *clearance* de creatinina alterado associado à presença de metástases, foram fatores de risco independentes para IRAS, reduzindo de forma significativa a sobrevida em seis meses dos pacientes oncológicos idosos. DeCs: idosos; câncer; avaliação geriátrica global; infecção hospitalar

Introdução

O acelerado processo de envelhecimento populacional mundial associa-se ao aumento significativo da ocorrência de câncer, particularmente em países de baixo e médio desenvolvimento [1]. Idosos já concentram a maioria dos casos novos e mortes por câncer, mas apesar disto, idosos são historicamente sub-representados, quali e quantitativamente nos estudos que estabeleceram o cuidado padrão tornando o planejamento do cuidado desafiador para o sistema de saúde [2-4]. As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) neste grupo de pacientes são os eventos adversos mais limitantes e modificadores do plano do cuidado oncológico reduzindo de maneira significativa a sobrevida destes pacientes [5].

Envelhecer é um processo complexo e individual, que vai além de um fenômeno cronológico. [6]. Planejar o cuidado oncológico no idoso de forma personalizada é ainda mais necessário, e para isso, é fundamental observar as condições relacionadas à sua saúde global. A AGA tem sido amplamente recomendada para esta finalidade, mas não é rotineiramente utilizada em ensaios clínicos ou mesmo na prática clínica [7]. Fatores observados nos domínios da AGA e na avaliação clínico-laboratorial podem ser preditores da morbidade e da mortalidade em idosos com câncer [2].

Os fatores preditivos de risco para a ocorrência de eventos adversos na população idosa com câncer ainda são difíceis de serem reconhecidos. Dados atuais sugerem que idosos podem se beneficiar da terapia oncológica de forma semelhante ao benefício obtido por pacientes mais jovens, mas a idade avançada é um fator reconhecido de risco para toxicidade por quimioterapia e suas complicações [4].

Idosos nem sempre manifestam os sinais e sintomas típicos de infecção. Os quadros infecciosos podem ser atípicos e com poucos sinais de localização. Atraso no reconhecimento dos quadros infecciosos graves e da neutropenia febril (NF) têm contribuído para uma maior

morbimortalidade no idoso em comparação a população em geral [5]. Outrora denominada infecção hospitalar, a IRAS é uma denominação especialmente adequada para o paciente oncológico, submetido a muitos procedimentos ambulatoriais, ou mesmo domiciliares, que implicam em situações de risco potenciais inerentes e significativos para a ocorrência desse evento adverso. Pacientes idosos são um grupo reconhecidamente de maior risco para sua ocorrência [8] e representam importante causa de morbimortalidade, de perda de oportunidade de cura e da qualidade de vida destes pacientes, além da elevação de custos e da complexidade dos cuidados [5].

Os avanços na terapia antimicrobiana nas últimas décadas têm se dado de forma mais lenta que os avanços na terapia oncológica, trazendo para a comunidade científica, indo além da oncologia, uma preocupação crescente com a multirresistência bacteriana (MRB) e suas consequências, particularmente na população que concentra a maioria dos pacientes oncológicos e considerada mais susceptível a desenvolver infecção [9]. Os avanços na terapia oncológica permitem que pacientes se submetam a sucessivas terapias e desenvolvam múltiplos eventos infecciosos no curso da doença, associado ao uso de profilaxia antimicrobiana em vários momentos contribui de forma importante para a MRB [9, 10-11].

Para melhor personalizar as decisões terapêuticas para os pacientes oncológicos idosos é importante desenvolver modelos preditivos para reconhecimento precoce dos fatores relacionados à ocorrência de IRAS e à sobrevida, indo além da idade cronológica e características relacionadas ao tumor, considerando as características clínico-laboratoriais e as dimensões da AGA. O objetivo deste trabalho é contribuir com este desafio.

Método

Cenário

O Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, Pernambuco, que atende exclusivamente pacientes usuários do sistema único de saúde, é um centro de referência para o câncer envolvendo oito hospitais da região nordeste do Brasil.

Desenho do estudo e participantes

Estudo de coorte prospectiva, envolvendo idosos (60+ anos) com diagnóstico recente de câncer. Os participantes foram identificados no ambulatório de Oncogeriatria do IMIP durante a primeira consulta médica no período de janeiro de 2015 a julho de 2016. Foram incluídos de forma consecutiva os pacientes com tumores recém-diagnosticados confirmados histologicamente e que não tinham iniciado um tratamento oncológico específico. Foram excluídos os pacientes com câncer de pele não melanoma não metastático; aqueles com diagnóstico prévio de outro câncer; ou submetidos a tratamento oncológico prévio, exceto cirúrgico.

Um questionário foi desenvolvido para a coleta de dados e os profissionais receberam treinamento para a aplicação adequada das escalas propostas, garantindo, assim, a coleta homogênea. Depois de avaliados os critérios de elegibilidade e assinatura do TCLE, os pacientes foram avaliados por uma equipe multidisciplinar composta por geriatra, oncologista, enfermeiro, fisioterapeuta, fonoaudióloga, terapeuta ocupacional e educador físico. Foram coletados dados sociodemográficos (idade, sexo, tabagismo, etilismo) e clínicos relacionados ao tumor (topografia do tumor, estadiamento).

De acordo com o protocolo de acompanhamento da coorte, cada participante foi contatado pelos investigadores através de chamadas telefônicas ou de forma presencial pelo menos uma vez por mês durante o período de seis meses, ou até a ocorrência do óbito, visando monitorar a evolução da doença, ocorrência de eventos adversos e a terapia oncológica. Os pacientes foram estimulados a entrar em contato com a equipe de pesquisa se tivessem algum incidente de saúde, e uma linha telefônica estava permanentemente disponível para esse fim. A avaliação periódica do registro médico e do sistema de informação (no final do primeiro mês, do terceiro e no final do sexto mês de acompanhamento) também foi planejada e realizada. Havia também um formulário de registro padronizado para registros de IRAS. Pacientes hospitalizados foram visitados três vezes por semana. Informações adicionais foram obtidas a partir de registros médicos físicos e eletrônicos.

Desfechos e possíveis fatores de risco para IRAS

Para este estudo, os pacientes foram acompanhados durante 180 dias e os desfechos estudados foram o primeiro episódio de IRAS e/ou óbito no período do seguimento.

Os critérios para IRAS e a topografia da infecção foram baseados nos critérios da ANVISA [8, 12] e/ou determinados pela equipe médica. As IRAS foram agrupadas de acordo com a topografia em Infecção do Trato Urinário (ITU), Pneumonia (PNEU), Infecção Primária da Corrente Sanguínea (IPCS) e outras (outros sítios exceto os anteriores). O óbito foi definido como aquele ocorrido por qualquer causa nos primeiros seis meses após a inclusão no estudo.

Informações sobre fatores de risco foram coletadas antes do início do primeiro episódio de IRAS ou da morte. As variáveis sociodemográficas, antecedentes e hábitos e características tumorais foram consideradas da seguinte forma: idade (variável contínua), sexo (masculino ou feminino), tabagismo (atual/ex-fumante ou nunca fumou), etilismo (atual/ex-etilista ou nunca foi etilista), local do tumor (próstata, mama, trato gastrointestinal, trato genital feminino, sistema urinário, pulmão e outros) e estadiamento (presença ou ausência de metástase).

As variáveis laboratoriais: hemoglobina (normal, se $\geq 13\text{g/dL}$, se masculino e $\geq 12\text{g/dL}$, se feminino; anemia se $< 13\text{g/dL}$, se masculino e $< 12\text{g/dL}$, se feminino), a contagem de leucócitos foi considerada normal se entre $4.000/\text{mm}^3$ e $12.000/\text{mm}^3$. A taxa de filtração glomerular (TFG) em $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ foi calculada com base na equação de CKD-EPI [13], que usa o resultado da creatinina do sangue periférico coletado na admissão do estudo e foi estratificada: função normal/disfunção leve, se $\text{TFG} \geq 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$; disfunção moderada, se $\text{TFG} 30\text{-}59\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$; e disfunção grave, se $\leq 29\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

A AGA [14-15] foi realizada usando os seguintes instrumentos e pontos de cortes: a escala de desempenho funcional de Karnofsky (KPS), ≤ 50 ou > 50 [16]; índice de comorbidade de Charlson (ICC), ≤ 2 ou > 2 [17]; o miniexame de estado mental (MEEM) [18-19] foi analisado como uma variável contínua; polifarmácia [20-21], uso regular de ≥ 5 medicamentos ou não; *Timed Get Up and Go Test* (TUG) [22] para risco de queda de risco baixo, médio ou alto; *Timed Up and Go Test* (TUG) para mobilidade, agrupado em dois, normal/anormalidade leve, anormalidade moderada/grave; Questionário de Atividade Física Internacional (IPAQ) [23-24] dividido em dois grupos, atividade moderada/alta e inatividade/atividade baixa; Índice de Katz para atividades básicas de vida diária (ABVD) [25], independente/dependente em uma função ou dependente em duas ou mais funções. O estado nutricional foi avaliado usando a *Mini Nutritional Assessment-Short Form* (MNA®-SF) e foi classificado como estado nutricional normal (≥ 12) ou com risco de desnutrição (< 12), incluindo pacientes com risco de desnutrição (8-11 pontos) e desnutrido (≤ 7), mas quando o escore foi inferior a 12, a *Mini Nutritional Assessment* (MNA®) [26-27] foi

realizada (pontuação 17 a $\leq 23,5$ = risco de desnutrição, pontuação <17 = desnutrição). A Escala de Depressão Geriátrica abreviada (GDS-15) [28] foi realizada e classificada em dois grupos: pontuação 0 a 5, risco normal de depressão, pontuação > 5 , risco de depressão.

Análise estatística

Utilizou-se o pacote estatístico STATA, versão 15. A análise descritiva dos dados categóricos foi apresentada como frequências e porcentagens e das variáveis contínuas como médias e desvios padrão. Calcularam-se a incidência cumulativa e a densidade de incidência da IRAS.

Foram realizadas análise univariada e multivariada de Cox para estimar a taxa de risco (*hazard ratio* - HR) entre os diferentes grupos de pacientes e a ocorrência de IRAS e/ou óbito precoce. Considerou-se o tempo decorrido entre a admissão na coorte até o diagnóstico (primeira IRAS) ou até a censura (morte por causa não infecciosa ou final de seguimento - 180 dias). Todas as variáveis da AGA foram incluídas no modelo de regressão multivariada de Cox ($p < 0,20$). Permaneceram no modelo final apenas aquelas com $p < 0,05$. Os resultados foram ajustados pela idade e sítio primário tumoral pela plausibilidade biológica.

A sobrevida global (SG) foi definida a partir da data de admissão neste estudo até a data do óbito. O dado foi censurado na data do último acompanhamento do estudo (seis meses ou 180 dias). A SG foi estimada utilizando o método de Kaplan-Meier para o grupo de pacientes que apresentassem IRAS ou não; e o teste de Log-rank foi empregado para comparação das curvas de sobrevida, adotando um nível de significância de 5%. Também foi estimada a sobrevida do paciente de acordo com a topografia da IRAS considerando o tempo decorrido entre o diagnóstico da infecção e o óbito.

Cálculo da amostra

O cálculo inicial do tamanho da amostra baseou-se em uma incidência de IRAS em torno de 30 a 50% entre os expostos e um risco relativo de 1.5. Com estes parâmetros seria necessária a inclusão no estudo de 460 a 272 participantes, com um poder de 80% e nível de significância de 5% [29]. Foi estimado um acréscimo de 30% para correção de perdas e erros amostrais [30].

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da instituição, sob o nº CAEE 14925113.9.0000.5201, em 11 de junho de 2014. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

Resultados

Os critérios de elegibilidade no estudo foram preenchidos por 605 pacientes que foram acompanhados durante os 180 dias do estudo perfazendo um total de 84289 pacientes-dia. Desses, 176 (29,1%) apresentaram pelo menos um episódio de IRAS com taxa de densidade de incidência correspondente a 2,09 por 1000 pacientes-dia. Ocorreram 102 (16,8%) óbitos, 58 (33,0%) entre os que apresentaram IRAS, sendo que 25 pacientes (14,2%) morreram em até 21 dias após o diagnóstico de IRAS.

As características sociodemográficas e clínico-laboratoriais dos participantes da pesquisa, distribuídas de acordo com a presença ou não de IRAS, estão resumidas na **Tabela 1**. Os extremos de idade foram 60 e 95 anos, sendo a mediana 71 anos, com predomínio de homens (51,1%). Próstata, mama e tumores do trato gastrointestinal foram os sítios tumorais primários mais frequentes e cerca de 30% apresentavam doença metastática ao diagnóstico. Na admissão no estudo, foi demonstrado que 42,8% dos pacientes tinham anemia; 13,6%, contagem anormal de leucócitos; e 23,8%, comprometimento moderado/grave da TFG ou falência renal.

Na **tabela 2** estão descritas as variáveis concernentes aos testes da AGA relacionadas ou não à IRAS. Na avaliação do índice de comorbidade de Charlson, 75% dos pacientes tinham duas ou menos comorbidades; 87,3%, avaliação superior a 50 na escala de desempenho funcional de Karnofsky (KPS); 42,6% possuíam risco de desnutrição ou foram considerados desnutridos na miniavaliação nutricional global; 36% estavam sob risco médio ou severo de depressão na escala de depressão geriátrica abreviada; 57,9% foram considerados ativos na avaliação de realização de atividade física. A mobilidade normal ou anormalidade leve, no teste TUG mobilidade, foi observada em 76,2% dos pacientes e no teste TUG queda, 41,7% tinham médio e alto risco para queda. Pelo índice de Katz, 86,8% dos pacientes foram considerados independentes ou dependentes em apenas uma função. Na avaliação de polifarmácia, o uso de 5 ou mais medicamentos ocorreu em 22,5% dos pacientes. A média obtida no MEEM foi 22,6 com desvio padrão 4,8.

Os fatores analisados na bivariada que foram incluídos na análise multivariada estão demonstrados nas **tabelas 1 e 2**.

Permaneceram no modelo multivariado de regressão de Cox, como fatores de risco para IRAS durante os 180 dias do acompanhamento (**Tabela 3**): estar sob risco de desnutrição ou desnutrido (MAN-global $\leq 23,5$) (HR 2,18 IC95% 1,53-3,11); ter desempenho funcional ≤ 50 pelo Karnofsky (HR 1,69 IC95% 1,14 -2,50); ter disfunção renal grave ou o estágio final da disfunção renal avaliado pela TFG (HR 2,51 IC95% 1,37-4,60); ter contagem de leucócitos inferior a 4.000 ou superior a 12.000 na coleta de sangue periférico no início do estudo (HR 1,82 IC95% 1,24-2,68); e apresentar metástase (HR 1,40 IC 95% 1,01 -1,95), controlado pela idade e sítio primário tumoral.

Entre os 176 pacientes que apresentaram IRAS, a topografia mais frequente foi a infecção do trato urinário (39,2%), seguida da pneumonia (22,7%) e infecção da corrente sanguínea (14,8%). Pacientes que tiveram infecção de pele, infecção de via aérea superior, gastroenterite e de ferida operatória corresponderam a 23,3% dos casos e foram agrupados como “outra” topografia.

Pacientes que adquiriram IRAS tiveram uma sobrevida menor e as curvas de sobrevida em 180 dias pela ocorrência ou não do primeiro episódio de IRAS encontram-se representadas na **Figura 1** (log rank $<0,001$). Nas **figuras 2B, 2C e 2D** estão demonstradas as sobrevidas dos pacientes que adquiriram pneumonia, infecção da corrente sanguínea e do trato urinário, respectivamente. Durante os 180 dias de estudo, 50,0% e 46,2% dos pacientes que tiveram pneumonia ou IPCS morreram, sendo que 30,0% e 23,1% desses óbitos ocorreram em até 21 dias do diagnóstico da pneumonia ou da IPCS, respectivamente; as infecções do trato urinário foram responsáveis por 5,8% dos óbitos em até 21 dias, e 18 (26,0%) óbitos ocorreram durante os 180 dias entre os pacientes que tiveram ITU em algum momento do estudo.

Discussão

As IRAS representam um grande problema para a segurança e qualidade de vida do paciente oncológico idoso. Seu impacto pode resultar em modificação do planejamento da terapia oncológica, redução da dose da quimioterapia antineoplásica e sua efetividade, hospitalização prolongada, incapacidade a longo prazo ou mesmo a morte gerando grande encargo financeiro às instituições de saúde, sofrimento e custo elevado global para o paciente e seus familiares [32-33]. Neste estudo, cerca de 1/3 dos pacientes adquiriram IRAS com redução significativa da sobrevida. Aproximadamente metade dos pacientes que evoluiu para

o óbito apresentou infecção e este óbito ocorreu principalmente nos primeiros 21 dias após o diagnóstico do quadro infeccioso (**Figura 2**). As topografias das IRAS mais frequentes foram infecção do trato urinário, pneumonia e infecção primária da corrente sanguínea, com probabilidade de sobrevida menor nessas duas últimas.

Dados epidemiológicos sobre as IRAS em pacientes oncológicos idosos são de difícil obtenção e comparação devido principalmente às diferentes metodologias utilizadas nos estudos e às características dos pacientes estudados e dos serviços hospitalares. Países em desenvolvimento têm maior incidência de IRAS até 20 vezes superior aos países desenvolvidos [34]. A quantidade insuficiente de profissionais, de qualificação adequada, de material, estrutura física inapropriada, associado ao desconhecimento de medidas de controle de IRAS, contribuem para sua persistência [35].

No Brasil, uma avaliação de amplitude nacional em 1994 identificou uma prevalência de 15,0% de IRAS em 99 hospitais terciários [35]. Dados ainda envolvendo várias regiões brasileiras, a prevalência global foi 10,8%. Os sítios mais frequentes foram pneumonia, IPCS e infecção de sítio cirúrgico [36].

A topografia das IRAS em pacientes oncológicos idosos varia de acordo com as características tumorais, procedimentos realizados e o ambiente de cuidados, no entanto, os sítios mais frequentemente relatados são semelhantes aos descritos na população em geral: o trato respiratório, trato urinário, infecção do sítio cirúrgico e IPCS [8]. Sem dúvida, a topografia da infecção pode contribuir para um prognóstico desfavorável, principalmente a pneumonia e a IPCS, porém um evento infeccioso é sempre considerado mais grave na população idosa oncológica que na população em geral e em especial em determinados subtipos tumorais [38] devendo ser alvo de esforços contínuos visando reduzir o risco infeccioso [8].

Com este objetivo foi realizado este estudo visando identificar precocemente os fatores de risco para IRAS e na regressão de Cox permaneceram dois domínios da AGA (baixo desempenho e risco de desnutrição/desnutrição), disfunção renal grave/estágio final, contagem de leucócitos anormal e doença metastática.

A previsão da toxicidade à quimioterapia em idosos com câncer diferencia os pacientes com risco elevado de complicações decorrentes do tratamento [38]. Alguns domínios da AGA têm sido relacionados ao maior risco de morte e de desenvolver complicações/eventos adversos graves como a IRAS [39-40]. Alguns fatores potencialmente modificáveis precisam ser reconhecidos para garantir um cuidado personalizado [15, 41-43]. De fato, como a AGA demanda maior tempo dos profissionais envolvidos e

consequentemente maior custo, estudos baseados na AGA, têm como objetivo desenvolver para os idosos com câncer, ferramentas de triagem, cuja aplicação seria de mais rápida execução. Essas novas ferramentas identificariam um grupo específico onde seria realizada a AGA [6, 41, 43-47]. Porém, há de se ponderar que procedimentos mais complexos, demorados e caros são incorporados à prática oncológica algumas vezes com menor benefício potencial para o planejamento do cuidado personalizado e seus resultados que a realização da AGA [48].

A escala de desempenho funcional de Karnofsky (KPS) demonstrou ser outro fator de risco independente para IRAS em pacientes idosos com câncer, elevando esse risco em 2,18 vezes naqueles pacientes com escores iguais ou inferiores a 50 em nosso estudo. A avaliação do KPS é subjetiva, podendo ser discordante entre os avaliadores e resultar em diferenças de sobrevida global e de resposta a terapias oncológicas [40], quando usada isoladamente. Porém é uma escala de simples aplicação e de uso consagrado na prática oncológica diária e que permaneceu no modelo preditor, mesmo com a utilização de outras avaliações mais sofisticadas do domínio funcional.

Em nosso estudo, o risco de desnutrição/desnutrição de acordo com a MAN elevou o risco de infecção de forma independente em 2,18 vezes. Tal associação com a elevação do risco de infecção também foi reportada em revisão por Chapman, em 2011. No Inquérito Luso-Brasileiro de Nutrição Oncológica do Idoso, 2015, dos 3.257 idosos com câncer, 39,8% estavam sob risco de desnutrição e 33,2% já estavam desnutridos, ratificando a importância do estado nutricional mais uma vez nesses pacientes. A desnutrição foi considerada também como fator de risco independente para o óbito e/ou eventos adversos em pacientes acima de 60 anos [38, 49-53].

Apesar de evidências robustas, o risco nutricional, muitas vezes, não é considerado na tomada de decisões terapêuticas oncológicas no idoso. Reconhecer este grupo de maior vulnerabilidade pode permitir intensificação das medidas profiláticas, personalização do cuidado ofertado, além de intervenções para melhora do domínio nutricional.

Níveis alterados de creatinina, hemoglobina, leucócitos e plaquetas foram estudados, entre outros como fatores preditores de toxicidade [54-56] e de mortalidade precoce (< 180 dias) em pacientes oncológicos idosos em quimioterapia [57].

Em nosso estudo, uma TFG abaixo de 30mL/min/1,73m² antes do início do tratamento oncológico elevou em 2,51 vezes o risco de IRAS em idosos com câncer. Há um percentual anual de declínio da função renal com a idade, sendo variável entre as pessoas [58], portanto o envelhecimento é um importante fator de risco para a doença renal crônica, com prevalência

estimada entre idosos acima de 60 anos nos Estados Unidos de cerca de 40% [59]. A creatinina sérica no idoso sofre influência da massa muscular, geralmente diminuída nos idosos, da ingestão proteica da dieta, medicações prescritas, sexo, etnia, comprometimento do estado nutricional [60], não podendo isoladamente ter uma relação linear com a alteração da TFG [61]. O cálculo estimado da TFG pelas equações de CKD-EPI [13] é recomendado desde o 2012 KDIGO *clinical practice guidelines* por apresentar melhor acurácia [62]. Uma TFG inferior a 34mL/min/1,73m² foi identificado como fator de risco para toxicidade à quimioterapia em estudo prévio [38]. Independente da presença de outras comorbidades, no idoso, a doença renal crônica aumenta o risco para pneumonia [63-64], para infecção da corrente sanguínea e morte [65-67]. Outro modelo prognóstico amplamente utilizado, o SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) [66], desenvolvido originalmente para o contexto de infecção grave/sepsis, considera também a disfunção renal como fator de risco para morte. A triagem para doença renal crônica deve ser oferecida para os idosos acima de 60 anos com fatores de risco [59].

Níveis anormais de leucometria à admissão podem estar associados a alterações da resposta imune inata de forma quantitativa e qualitativa relacionadas à atividade tumoral, envelhecimento e/ou imunossenescência levando a um maior risco de desenvolver infecção [38, 69-70]. Modelos prognósticos como o APACHE - *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* [69-70] e o Índice da Associação Multinacional de Cuidados e Assistência ao Câncer (*Multinational Association for Supportive Care of Cancer* - MASCC) [71] consideram a leucometria anormal como um fator de maior risco para mortalidade e complicações relacionadas à neoplasia/terapia oncológica, bem como ser considerado idoso.

Em estudo multicêntrico envolvendo uma coorte de 3638 pacientes com câncer em diversas topografias, onde 38% dos pacientes tinham a idade ≥ 65 anos, a incidência de neutropenia febril foi 6%. Demonstrando ser um evento adverso precoce, a maioria dos eventos de neutropenia e infecção ocorreram após o primeiro ciclo da quimioterapia. Foi observada uma associação inversa significativa entre a redução da ocorrência de eventos neutropênicos e infecciosos com o aumento da utilização de medidas para reduzir estas complicações nos ciclos subsequentes. Mais de 60% dos pacientes com tumores sólidos metastáticos sofreu reduções da intensidade da dose quimioterápica, o que pode reduzir também a eficácia do protocolo utilizado [72].

O estudo apresenta algumas limitações e também forças. A coorte revela aspectos um grupo de pacientes com um grupo heterogêneo de sítios primários tumorais, mas essa variável foi utilizada como ajuste da análise multivariada. Realizado em um único centro regional e

aspectos locais e de organização do serviço precisam ser considerados na interpretação dos resultados, porém este fato permitiu capacitar a equipe para coleta de dados, sendo utilizados na AGA instrumentos validados e utilizados na prática da oncogeriatría mundial. Os fatores de risco foram identificados na admissão no serviço de oncologia. Houve ainda uma baixa perda de seguimento.

Em conclusão, a IRAS apresentou-se como um precoce evento adverso grave com importante morbimortalidade para os pacientes idosos oncológicos. Por identificar, na admissão, fatores de risco independentes para IRAS, a AGA e a realização de exames laboratoriais simples como hemograma e avaliação da função renal devem ser incorporadas à rotina clínica na avaliação inicial destes pacientes permitindo planejar um cuidado personalizado.

Referências

1. World Health Organization. World report on ageing and health [Internet]. Luxembourg: World Health Organization; 2015 [cited 2016 Apr 20]. 246 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf?ua=
2. Hurria A, Naylor M, Cohen HJ. Improving the quality of cancer care in an aging population: recommendations from an IOM report. *JAMA*. 2013;310(17): 1795-6.
3. Luo J, Kesselheim AS. Underrepresentation of older adults in cancer trials. *JAMA*. 2014;311(9): 965-6.
4. Zeng C, Wen W, Morgans AK, Pao W, Shu XO, Zheng W. Disparities by race, age, and sex in the improvement of survival for major cancers: results from the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program in the United States, Program in the United States, 1990 to 2010. *JAMA Oncol*. 2015;1(1): 88-96.
5. Cagatay AA, Tufan F, Hindilerden F, Aydin S, Elcioglu OC, Karadeniz A, *et al*. The causes of acute fever requiring hospitalization in geriatric patients: comparison of infectious and noninfectious etiology. *J Aging Res*. 2010;380892.
6. Hentschel L, Rentsch A, Lenz F, Hornemann B, Schmitt J, Baumann M, *et al*. Questionnaire Study to Assess the Value of the Vulnerable Elders Survey, G8, and Predictors of Toxicity as Screening Tools for Frailty and Toxicity in Geriatric Cancer Patients. *Oncol Res Treat*. 2016;39: 210-16.

7. Hurria A, Levit LA, Dale W, Mohile SG, Muss HB, Fehrenbacher L, *et al.* Improving the evidence base for treating older adults with cancer: American Society of Clinical Oncology statement. *J Clin Oncol.* 2015;33(32): 3826-33.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Basic infection control and prevention plan for outpatient oncology settings [Internet]. [Atlanta]: CDC; 2011 [cited 2018 Jan 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/hai/pdfs/guidelines/basic-infection-control-prevention-plan-2011.pdf>
9. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance [Internet]. Geneva: WHO; 2014 [cited 2015 Apr 14. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf
10. The Lancet Oncology. Cancer treatment and antimicrobial resistance. *Lancet Oncol.* 2013;14(4): 265.
11. Gudiol C, Carratalà J. Antibiotic resistance in cancer patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(8): 1003-16.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde. Brasília: Anvisa, 2017. 135 p.
13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9): 604-612.
14. Kenis C, Wildiers H, org. Practice guideline: Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) in oncological patients [Internet]. [Geneva]: SIOG, 2011 [cited 2015 Apr 21]. Available from: http://siog.org/files/public/cga_practice_guideline_wildiers_jul2011.pdf
15. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, *et al.* International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(24): 2595-603.
16. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Macleod CM, editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents.* New York: Columbia University Press; 1948. p. 191-205.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40: 373-83.

18. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State. A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3): 189-98.
19. Lourenço RA, Veras RP: Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. *Rev Saúde Pública.* 2006;40(4): 712-719.
20. Tam-McDevitt J. Polypharmacy, aging, and cancer. *Oncology (Williston Park).* 2008;22(9): 1052-5.
21. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, *et al.* Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(9): 989-95.
22. Podsiadlo D, Richardson S: The timed “Up and Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39: 142-148.
23. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, *et al.* The IPAQ Consensus Group and the IPAQ Reliability and Validity Study Group. International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(8): 1381-95.
24. Benedetti T, Antunes P, Rodriguez-Añez C, Mazo GZ, Petroski EL. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em homens idosos. *Rev Bras Med Esporte.* 2007;13(1): 11-6.
25. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963;185: 914-9.
26. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, *et al.* The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition.* 1999;15(2): 116-22.
27. Vellas B, Villars H, Abellan G, Soto ME, Rolland Y, Guigoz Y, *et al.* Overview of the MNA® - Its History and Challenges. *J Nutr Health Aging.* 2006;10(6): 456-465.
28. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, *et al.* Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17(1): 37-49.
29. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies: a practical manual. Geneva: World Health Organization; 1991.

30. Mourão CA Júnior. Questões em bioestatística: o tamanho da amostra. *Rev. Interdisciplin. Estud. Exp.* 2009;1(1): 26-8.
31. Miot HA. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. *J Vasc Bras.* 2011;10(4): 275-8.
32. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Italy: World Health Organization; 2011. 162 p.
33. Ruhnke M. Antifungal stewardship in invasive *Candida* infections. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 6: 11-8. doi: 10.1111/1469-0691.12622.
34. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, *et al.* Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011;377(9761): 228-41.
35. Padoveze MC, Fortaleza CM. Healthcare-associated infections: challenges to public health in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2014;48(6): 995-1001.
36. Padoveze MC, Fortaleza CM, Kiffer C, Barth AL, Carneiro IC, Giamberardino HI. Structure for prevention of health care-associated infections in Brazilian hospitals: a countrywide study. *Am J Infect Control.* 2016;44(1): 74-9. doi: 10.1016/j.ajic.2015.08.004.
37. Khan AA, Khan Z, Warnakulasuriya S. Cancer-associated toll-like receptor modulation and insinuation in infection susceptibility: association or coincidence?. *Ann of Oncol.* 2016;27(6): 984-97. doi: 10.1093/annonc/mdw053.
38. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, *et al.* Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J ClinOncol* 2011;29(25): 3457-65.
39. Caillet P, Laurent M, Bastuji-Garin S, Liuu E, Culine S, Lagrange JL, *et al.* Optimal management of elderly cancer patients: usefulness of the Comprehensive Geriatric Assessment. *Clin Interv Aging.* 2014;9: 1645-60.
40. Kelly, CM; Shahrokni A. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies. *J Oncol.* 2016;2016: 6186543.
41. Chiang LY, Liu J, Flood KL, Carroll MB, Piccirillo JF, Stark S, *et al.* Geriatric assessment as predictors of hospital readmission in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2015;6(4): 254-61.
42. Sattar S, Alibhai SM, Wildiers H, Puts MT. How to Implement a Geriatric Assessment in Your Clinical Practice. *Oncologist.* 2014;19(10): 1056-68.

43. Lim YK, Jackson C, Dauway EL, Richter KK. Risk Factors for Adverse Outcome for Elderly Patients undergoing Curative Oncological Resection for Gastrointestinal Malignancies. *Visc Med.* 2017;33(4): 254-61.
44. Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P, *et al.* Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol.* 2013;24(5): 1306-12.
45. Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, De Grève J, Conings G, Milisen K, *et al.* Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(1): 19-26. doi: 10.1200/JCO.2013.51.1345.
46. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, *et al.* Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One.* 2014;9(12): e115060.
47. Droz JP, Albrand G, Gillessen S, Hughes S, Mottet N, Oudard S *et al.* Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *Eur Urol.* 2017;72(4): 521-31.
48. Hamaker ME, Wildes TM, Rostoft S. Time to Stop Saying Geriatric Assessment Is Too Time Consuming. *J Clin Oncol.* 2017;35(25): 2871-4.
49. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stays and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr.* 2003;22(3): 235-9.
50. Söderström L, Rosenblad A, ThorsAdolfsson E, Bergkvist L. Malnutrition is associated with increased mortality in older adults regardless of the cause of death. *Br J Nutr.* 2017;117(4): 532-40.
51. Aaldriks AA, Maartense E, Nortier HJWR, van der Geest LG, le Cessie S, Tanis BC, *et al.* Prognostic factors for the feasibility of chemotherapy and the Geriatric Prognostic Index (GPI) as risk profile for mortality before chemotherapy in the elderly. *Acta Oncol.* 2016;55(1): 15-23.
52. Bourdel-Marchasson I, Diallo A, Bellera C, Blanc-Bisson C, Durrieu J, Germain C, *et al.* One-Year Mortality in Older Patients with Cancer: Development and External Validation of an MNA-Based Prognostic Score. *PLoS ONE.* 2016;11(2): e0148523. doi: 10.1371/journal.pone.0148523.
53. Martucci RB, Barbosa MV, D'Almeida CA, Rodrigues VD, Bergmann A, de Pinho NB, *et al.* Undernutrition as independent predictor of early mortality in elderly cancer patients. *Nutrition.* 2016;34: 65-70. doi: 10.1016/j.nut.2016.09.011.

54. Montazeri A, Milroy R, Hole D, McEwen J, Gillis CR. Quality of life in lung cancer patients: as an important prognostic factor. *Lung Cancer*. 2001;31(2-3): 233-40.
55. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, *et al*. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012;118(13): 3377-86. doi: 10.1002/cncr.26646.
56. Brooks GA, Kansagra AJ, Rao SR, Weitzman JI, Linden EA, Jacobson JO. A clinical prediction model to assess risk for chemotherapy-related hospitalization in patients initiating palliative chemotherapy. *JAMA Oncol*. 2015;1(4): 441-7. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0828.
57. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, *et al*. Predictors of early death risk in older patients treated with first- line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(15): 1829-34. doi: 10.1200/JCO.2011.35.7442.
58. Chung SM1, Lee DJ, Hand A, Young P, Vaidyanathan J, Sahajwalla C. Kidney function changes with aging in adults: comparison between cross-sectional and longitudinal data analyses in renal function assessment. *Biopharm Drug Dispos*. 2015;36(9): 613-21. doi: 10.1002/bdd.1988.
59. Mallappallil M, Friedman EA, Delano BG, McFarlane SI, Salifu MO. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clin Pract (Lond)*. 2014;11(5): 525-35. doi: 10.2217/cpr.14.46.
60. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(11): 1979-88. doi: 10.1007/s11255-017-1682-z.
61. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. 1985;28(5):830-838.
62. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, *et al*. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney IntSuppl*. 2012;2(1): 1-138.
63. Chou C-Y, Wang S-M, Liang C-C, Chang CT, Liu JH, Wang IK, *et al*. Risk of pneumonia among patients with chronic kidney disease in outpatient and inpatient settings: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(27): e174. doi: 10.1097/MD.0000000000000174.
64. McDonald HI, Thomas SL, Millett ERC, Nitsch D. CKD and the Risk of Acute, Community-Acquired Infections Among Older People With Diabetes Mellitus: A

- Retrospective Cohort Study Using Electronic Health Records. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(1): 60-68. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.027.
65. James MT, Laupland KB, Tonelli M, Manns BJ, Culleton BF, Hemmelgarn BR, *et al*. Risk of bloodstream infection in patients with chronic kidney disease not treated with dialysis. *Arch Intern Med*. 2008;168(21): 2333-9. doi: 10.1001/archinte.168.21.2333.
 66. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, *et al*. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7): 707-10.
 67. Stosor V. Zembower TR, editors. Infectious complications in cancer patients. [place unknown]: Springer International Publishing; 2014.
 68. Li D, De Glas NA, Hurria A. Cancer and aging: general principles, biology, and geriatric assessment. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(1): 1-15. doi: 10.1016/j.cger.2015.08.003.
 69. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10): 818-29.
 70. Del Bufalo C, Morelli A, Bassein L, Fasano L, Quarta CC, Pacilli AM, *et al*. Severity scores in respiratory intensive care: APACHE II predicted mortality better than SAPS II. *Respir Care*. 1995;40(10): 1042-7.
 71. Klastersky J, Paesmans M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(5): 1487-95. doi: 10.1007/s00520-013-1758-y.
 72. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, Kuderer NM, Wogu AF, Dale DC, *et al*. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study. *Cancer Med*. 2014;3(2): 434-44. doi: 10.1002/cam4.200.

Figura 1 - Sobrevida global em 180 dias de acordo com a ocorrência da primeira infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS). IMIP, 2015-2016.

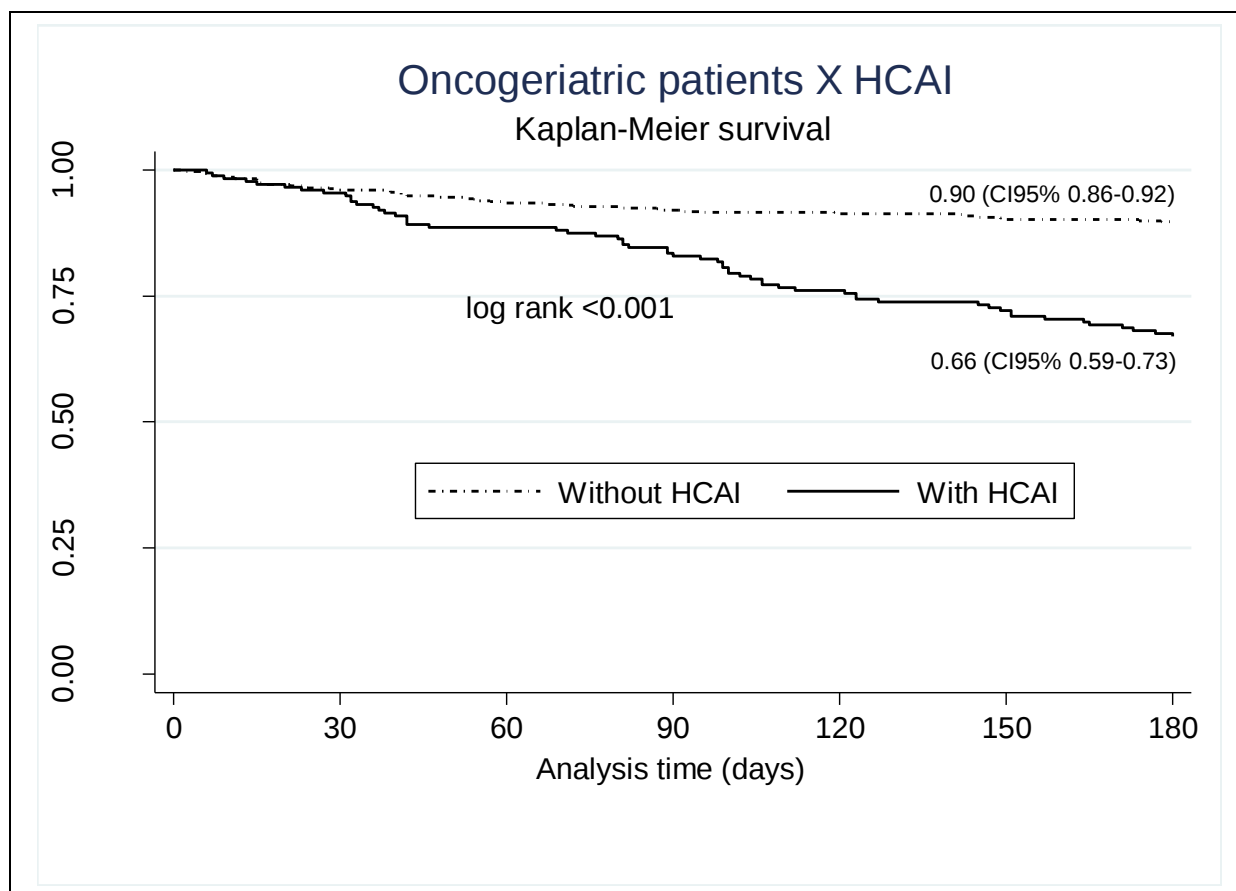


Figura 2 - Sobrevida global em 180 dias de acordo com a topografia da primeira infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS). A - Sobrevida (em dias) de pacientes que adquiriram pneumonia; B - Sobrevida (em dias) de pacientes que adquiriram infecção primária da corrente sanguínea; C - Sobrevida (em dias) de pacientes que adquiriram infecção do trato urinário. IMIP, 2015-2016.

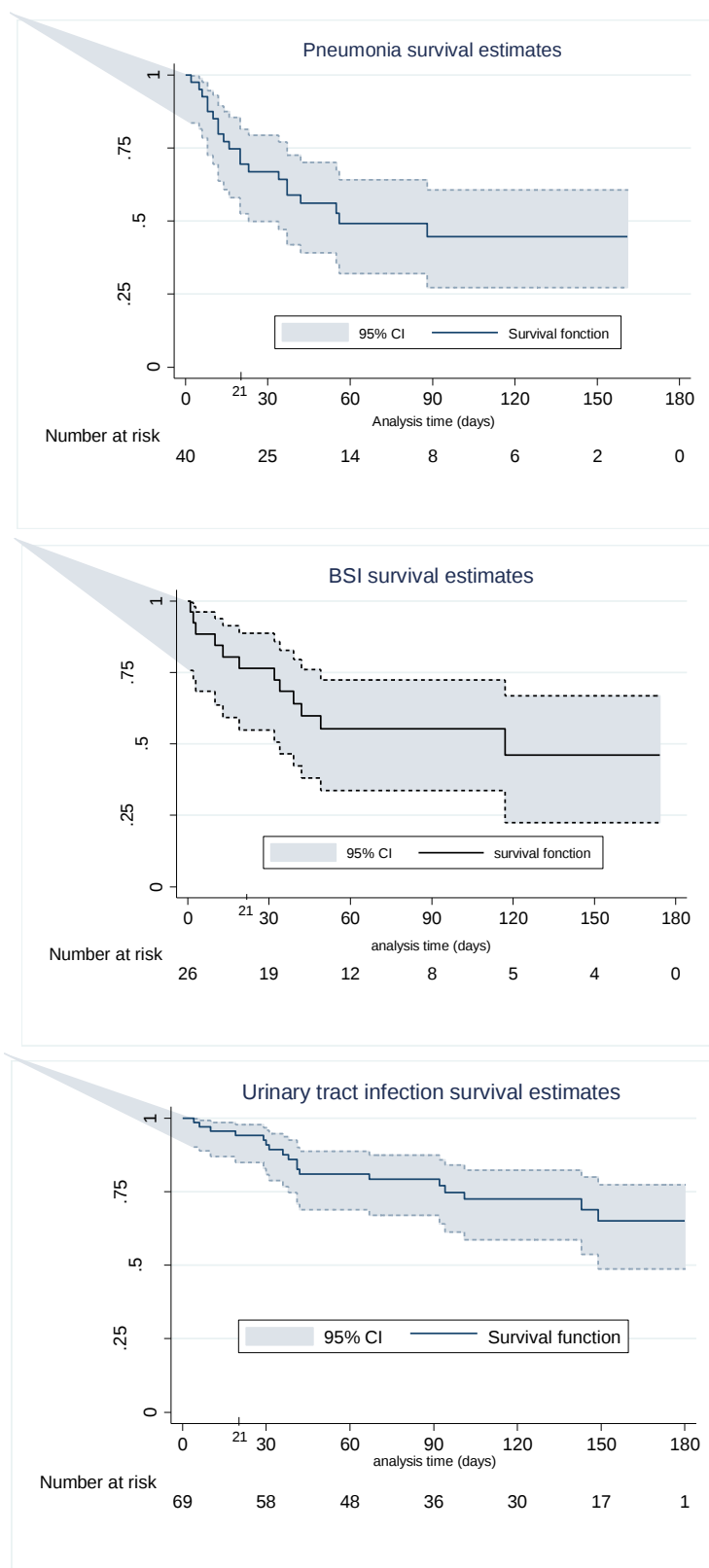


Tabela 1. Distribuição e análise bivariada das características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais de acordo com a presença ou ausência de infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) em coorte de pacientes oncológicos idosos acompanhados durante 180 dias. IMIP, 2015-2016.

VARIÁVEL	N (%)	IRAS		Hazard Ratio	IC*95%	p valor
		Sim N (%)	Não N (%)			
Número de pacientes	605	176 (29,1)	429 (70,9)			
Idade (anos) média ± DP	71,3 ± 7,4	71,4 ± 7,7	71,3 ± 7,3	1	0,98-1,02	0,681
Sexo						0,451
Masculino	309 (51,1)	87 (28,2)	222 (71,8)	0,89	0,66-1,2	
Feminino	296 (48,9)	89 (30,1)	207 (69,9)	1		
Tabagismo						
Atual ou ex-tabagista	343 (56,7)	110 (32,1)	233 (67,9)	1,33	0,98-1,81	0,065
Nunca fumou	262 (43,3)	66 (25,2)	196 (74,8)	1		
Ingesta alcoólica						
Atual ou ex-etilista	324 (53,6)	96 (29,6)	228 (70,4)	1,03	0,76-1,38	0,854
Nunca ingeriu bebida alcoólica	281 (46,4)	80 (28,5)	201 (71,5)	1		
Sítio primário do câncer						<0,001
Próstata	178 (29,4)	31 (17,4)	147 (82,6)	1		
Trato gastrointestinal	155 (25,6)	53 (34,2)	102 (65,8)	2,49	1,60-3,89	<0,001
Mama	97 (16,0)	24 (24,7)	73 (75,3)	1,49	0,88-2,55	0,139
Trato genital feminino	71 (11,7)	19 (26,8)	52 (73,2)	1,65	0,93-2,92	0,085
Sistema urinário	34 (5,6)	15 (44,1)	19 (55,9)	3,46	1,86-6,42	<0,001
Pulmão	33 (5,5)	16 (48,5)	17 (51,5)	4,19	2,29-7,67	<0,001
Outros	37 (6,1)	18 (48,7)	19 (51,3)	3,73	2,09-6,68	<0,001
Doença metastática ao diagnóstico						
Sim	178 (29,4)	69 (38,8)	109 (61,2)	1,89	1,40-2,56	<0,001
Não	427 (70,6)	107 (25,1)	320 (74,9)	1		
Hemoglobina^a						
Normal	346 (57,2)	83 (24,0)	263 (76,0)	1		
Anemia	259 (42,8)	93 (35,9)	166 (64,1)	1,78	1,32-2,40	<0,001
Leucócitos^b						
Normal	523 (86,5)	141 (27,0)	382 (73,0)	1		
Anormal	82 (13,6)	35 (42,7)	47 (57,3)	2,1	1,45-3,03	<0,001
Taxa de Filtração Glomerular^{cd}						0,001
≥ 60 mL/min/1.73m ²	461 (76,2)	122 (26,5)	339 (73,5)	1		
30 -59 mL/min/1.73m ²	121 (20,0)	42 (34,7)	79 (65,3)	1,39	0,97-1,97	0,068
< 30 mL/min/1.73m ²	23 (3,8)	12 (52,2)	11 (47,8)	2,83	1,56-5,13	0,001

*IC= intervalo de confiança

^aHemoglobina: normal em homens > 13g/dL, e em mulheres > 12 g/dL; e anemia, quando inferiores a estes valores

^bLeucócitos: normal, valores entre 4.000/mm³ e 12.000/mm³; anormal, valores < 4.000/mm³ e > 12.000/mm³.

^cEquação CKD-EPI usada para estimar a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) em escala natural [13]:

Se mulher com creatinina ≤ 0,7 TFG = 144 x (creatinina/0,7)^{-0,329} x (0,993)^{Idade em anos}

Se mulher com creatinina > 0,7 TFG = 144 x (creatinina/0,7)^{-1,209} x (0,993)^{Idade em anos}

Se homem com creatinina ≤ 0,9 TFG = 141 x (creatinina/0,9)^{-0,411} x (0,993)^{Idade em anos}

Se homem com creatinina > 0,9 TFG = 141 x (creatinina/0,9)^{-1,209} x (0,993)^{Idade em anos}

^dTaxa de Filtração Glomerular:

≥ 60 mL/min/1.73m²: função renal normal/alteração leve

30-59 mL/min/1.73m²: alteração moderada

< 30 mL/min/1.73m²: alteração grave/falência renal

Tabela 2. Distribuição e análise bivariada da avaliação geriátrica ampla (AGA) de acordo com a presença ou ausência de infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) em coorte de pacientes oncológicos idosos acompanhados durante 180 dias. IMIP, 2015-2016.

Avaliação Geriátrica Ampla (AGA)	N (%)	IRAS		Risco de IRAS		
		Sim N (%)	Não N (%)	Hazard Ratio	IC* 95%	p valor
Índice de Comorbidade de Charlson						<0,001
≤ 2 comorbidades	454 (75,0)	117 (25,8)	337 (74,2)	1		
> 2 comorbidades	151 (25,0)	59 (39,1)	92 (60,9)	1,78	1,30-2,44	
Escala de desempenho funcional de Karnofsky (KPS)						<0,001
≤ 50	77 (12,7)	36 (46,8)	41 (53,2)	2,95	2,04-4,27	
> 50	528 (87,3)	140 (26,5)	388 (73,5)	1		
Miniavaliação nutricional versão reduzida (MAN-VR)						<0,001
Normal (≥ 12)	301 (49,8)	58 (19,3)	243 (80,7)	1		
Risco de desnutrição (< 12)	304 (50,2)	118 (38,8)	186 (61,2)	2,6	1,87-3,51	
Miniavaliação nutricional (MAN Global)						<0,001
Risco de desnutrição/desnutrição (≤ 23,5)	258 (42,6)	110 (42,6)	148 (57,4)	3,0	2,23-4,11	
Normal (≥ 24)	347 (57,4)	66 (19,0)	281 (81,0)	1		
Minixame do estado mental (MEEM)**						0,476
Média ± DP	22,6±4,8	22,6 ± 4,9	22,7 ± 4,8	0,99	0,96-1,02	
Escala de depressão geriátrica abreviada (GDS-15)						0,002
Risco normal de depressão (0-5)	387 (64,0)	100 (25,8)	287 (74,2)	1		
Risco de depressão (>5)	218 (36,0)	76 (34,9)	142 (65,1)	1,6	1,18-2,14	
IPAQ (atividade física)						<0,001
Ativo	350 (57,9)	80 (22,9)	270 (77,1)	1		
Sedentário ou inativo	255 (42,1)	96 (37,6)	159 (62,4)	1,99	1,47-2,68	
Timed Up and Go (TUG)–Mobilidade						<0,001
Normal e Anormalidade leve	461 (76,2)	115 (24,9)	346 (75,1)	1		
Anormalidade moderada e Severa	144 (23,8)	61 (42,4)	83 (57,6)	2,28	1,67-3,12	
Timed Up and Go (TUG)–Risco de queda						
Baixo risco	353 (58,3)	90 (25,5)	263 (74,5)	1		
Médio risco	150 (24,8)	41 (27,3)	109 (72,7)	1,1	0,79-1,64	0,498
Alto risco	102 (16,9)	45 (44,1)	57 (55,9)	2,5	1,76-3,61	<0,001
Índice de Katz (ABVD – atividades básicas da vida diária)						<0,001
Independente ou dependente em uma função	525 (86,8)	143 (27,2)	382 (72,8)	1		
Dependente em duas ou mais funções	80 (13,2)	33 (41,2)	47 (58,7)	2,28	1,56-3,33	
Polifarmácia						0,013
< 5 medicamentos ao dia	469 (77,5)	126 (26,9)	343 (73,1)	1		
≥ 5 medicamentos ao dia	136 (22,5)	50 (36,8)	86 (63,2)	1,51	1,09-2,10	

*IC= intervalo de confiança

**Teste t de Student: p = 0,768

Tabela 3. Modelo multivariado de regressão de Cox para primeira IRAS em 180 dias de uma coorte de pacientes oncológicos idosos. IMIP, 2015-2016.

	Hazard Ratio*	IC**95 %	p valor
Disfunção renal grave/falência renal ^{a,b}	2,51	1,37 4,60	0,003
Risco de desnutrição/desnutrição (MAN-global) $\leq 23,5$	2,18	1,53 3,11	<0,001
Leucócitos $< 4.000/\text{mm}^3$ ou $> 12.000/\text{mm}^3$	1,82	1,24 2,68	0,002
Desempenho funcional ≤ 50 (Karnofsky)	1,69	1,14 2,50	0,009
Presença de metástase(s)	1,40	1,01 1,95	0,045

*Controlado pela idade e sítio primário tumoral.

**IC= intervalo de confiança

^a Equação CKD-EPI usada para estimar a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) em escala natural [13]:

Se mulher com creatinina $\leq 0,7$ TFG = $144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Idade em anos}}$

Se mulher com creatinina $> 0,7$ TFG = $144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Idade em anos}}$

Se homem com creatinina $\leq 0,9$ TFG = $141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Idade em anos}}$

Se homem com creatinina $\leq 0,9$ TFG = $141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Idade em anos}}$

^b Taxa de Filtração Glomerular:

≥ 60 : função renal normal/alteração leve

30-59: alteração moderada

< 30 : alteração grave/falência renal

^c Leucócitos: normal, valores entre $4.000/\text{mm}^3$ e $12.000/\text{mm}^3$; alterado, valores $< 4.000/\text{mm}^3$ e $> 12.000/\text{mm}^3$.

5.2 Artigo 2 - Expressão de TLR2 e 9 no sangue de idosos com câncer pode estar associada ao risco de infecção e óbito.

Submetido à revista *Cancer Immunology, Immunotherapy*, ISSN: 0340-7004

RESUMO

Os *Toll-Like Receptors* (TLRs) são receptores da resposta imune inata e estão relacionados à imunossenescência, carcinogênese e infecção. Foi realizado um estudo prospectivo de coorte com 264 idosos com câncer ($71 \pm 7,42$ anos) tendo como desfecho a infecção relacionada à assistência à saúde. Para comparação dos valores de base foi incluído um grupo controle de 71 idosos saudáveis ($71,1 \pm 7,5$ anos). A amostra de sangue periférico foi coletada durante a admissão do paciente, antes do tratamento oncológico e início do primeiro episódio de infecção. Foram observados níveis elevados de leucócitos TLR2 + e TLR9 + em comparação com o grupo controle ($p < 0,0001$); níveis elevados de leucócitos TLR2 + e TLR9 + em pacientes com e sem infecção em relação ao grupo controle ($p < 0,0001$); níveis elevados de leucócitos TLR9 + em pacientes com infecção quando comparados sem infecção ($p = 0,008$); aumento dos níveis de leucócitos TLR2 + e TLR9 + nos pacientes que morreram durante os primeiros seis meses em comparação com aqueles que sobreviveram ($p < 0,0001$). A maioria dos pacientes que morreram em seis meses apresentou níveis de leucócitos TLR2 + e TLR9 + em $>$ percentil 50 em comparação com aqueles que sobreviveram ($p < 0,0001$). Os níveis de leucócitos TLR2 + e TLR9 + foram $>$ percentil 50 comparados aos que não apresentaram infecção ($p < 0,0001$). Os pacientes que morreram e tiveram um episódio de infecção nos primeiros seis meses apresentaram níveis de TLR2 + e TLR9 + em leucócitos $>$ percentil 50 ($p = 0,0001$ e $p = 0,03$, respectivamente). Todos os pacientes que morreram no prazo de 21 dias após o diagnóstico da infecção apresentaram valores de leucócitos TLR2 + $\leq 50^\circ$ ($p < 0,0001$). TLR2 e TLR9 poderiam ser possíveis biomarcadores para infecção e risco de morte em idosos com câncer

Palavras-chaves: idoso, cancer, TLR2, TLR9, leucócitos, biomarcadores

INTRODUÇÃO

A população mundial acima de 60 anos cresce a uma taxa de cerca de 3% por ano, com estimativa de 1,4 bilhão de pessoas idosas para 2030, 2,1 bilhões em 2050, podendo chegar a 3,1 bilhões em 2100 [1]. O avanço da idade está associado a um declínio progressivo na reserva funcional de múltiplos sistemas e órgãos [2-3] e a uma maior incidência de doenças crônico-degenerativas, como o câncer [2-6]. A idade é o fator de risco mais importante para desenvolver câncer [7-10]. Nos Estados Unidos, os pacientes com idade superior a 65 anos representam cerca de 60% de todos os diagnósticos de câncer e 70% das mortes relacionadas ao câncer [11-12].

A prestação de cuidados de saúde, dentro do ambiente hospitalar ou em regime ambulatorial, está relacionada à transmissão de infecções designadas Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) [13]. As IRAS podem ser evitadas em pelo menos 20% dos casos, com uma taxa de prevenção variando de 10 até 70%, havendo maior sucesso na prevenção da bacteremia relacionada ao uso de cateter [14]. A ampla resistência bacteriana aos antimicrobianos adiciona gravidade ao evento, tendo em vista as limitações terapêuticas inerentes a estes microrganismos [15]. O paciente idoso tem maior probabilidade de adquirir IRAS explicada, em parte, pela imunossenescência, com alterações das barreiras naturais contra a infecção, como atrofia de pele e mucosa, alterações da resposta imune inata e humoral, do metabolismo oxidativo, alterações da função das células T e neutrófilos [16-17]. O câncer aumenta o risco de sepse mais que qualquer outra comorbidade, especialmente quando presente na população idosa [18].

A imunidade inata está envolvida com a resposta inicial a alterações tissulares, porém além de proteger o indivíduo do desenvolvimento de tumores e sua progressão, pode, por outro lado, facilitar a transformação celular e o desenvolvimento do câncer. Os componentes celulares da imunidade inata são monócito/macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células linfoides inatas [19]. Nessas células, existem receptores conhecidos como *Toll Like Receptors* (TLRs), que apesar de seu pequeno repertório, são capazes de reconhecer uma combinação ilimitada de padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs - *pathogen-associated molecular pattern*) [20-21], essas moléculas são altamente conservadas e essenciais à sobrevivência das bactérias [20], fungos, vírus e parasitas [22]. Pode haver também reconhecimento de substâncias endógenas produzidas ou liberadas em situações de dano tecidual (DAMPs - *damage-associated molecular patterns*). Todos esses receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) participam da resposta imune inata, sendo uma das

principais vias de sinalização intracelular responsável pela produção de mediadores inflamatórios que promovem crescimento e proliferação celular [23]. A estimulação dos TLRs está relacionada com a morte de células malignas, mas também com sua proliferação e resistência à quimioterapia através de mecanismos anti ou pró-tumorais [24].

O TLR9 expresso em células tumorais foi associado com o aumento da proliferação celular e potencial de invasão [25-26], entretanto o impacto no prognóstico parece depender do tipo de câncer. A redução da ativação de TLR2 levou a um aumento da proliferação celular e diminuição da apoptose em um modelo de camundongos com câncer colorretal [27]. O mecanismo pelo qual o TLR2 induz a supressão do tumor é sugerido ser mediado por meio dos DAMPs derivado do apoptose de células tumorais, no qual ativa TLR2 presentes na superfície de células dendríticas do microambiente tumoral, levando à regressão do tumor [28].

Além disso, os receptores TLRs participam do processo de *clearance* bacteriano. Um dos mecanismos imunes mais importantes contra as infecções é a fagocitose e ocorre via cascata de sinalização através de TLRs presentes na superfície de fagócitos (neutrófilos e macrófagos). De forma geral, a ativação dos fagócitos através dos TLRs promove uma cascata de sinalização intracelular que leva à produção de mediadores inflamatórios, sendo responsáveis pelo infiltrado fagocítico no tecido no início da infecção [29], entretanto, na sepse, há uma desregulação na função dos neutrófilos [30].

No presente estudo, avaliamos a expressão de *Toll Like Receptor 2* e 9 em leucócitos circulantes em idosos com câncer na admissão no estudo e sua associação com os fatores clínicos relacionados à primeira infecção relacionada à assistência à saúde e o óbito.

MATERIAIS E MÉTODOS

Participantes

Foi realizado estudo longitudinal, exploratório e translacional no Serviço de Oncogeriatria, Centro de Pesquisa Clínica e Laboratório de Pesquisa Translacional do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Foram incluídos 264 participantes idosos (≥ 60 anos) com câncer que fizeram parte de uma coorte da oncogeriatria. A coleta da amostra de sangue periférico foi realizada durante admissão do paciente no estudo, antes do tratamento e do aparecimento do primeiro episódio de infecção. Foram excluídos os pacientes com câncer de pele, tipo carcinoma basocelular ou epidermoide, não

metastáticos e os pacientes submetidos a tratamento oncológico prévio. Nenhum dos pacientes havia sido submetido à radioterapia ou quimioterapia antes da coleta do sangue periférico. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

De acordo com o protocolo de acompanhamento, cada participante foi contatado através de chamadas telefônicas ou pessoalmente pelos investigadores pelo menos uma vez por mês durante o período de seis meses ou até a morte para monitorar a evolução da doença, eventos adversos e terapia oncológica. Os pacientes foram estimulados a entrar em contato com a equipe de pesquisa em caso de algum incidente de saúde, e uma linha telefônica estava permanentemente disponível para esse fim. A avaliação periódica do registro médico e do sistema de informação (no final do primeiro mês, do terceiro e no final do sexto mês de acompanhamento) também foi planejada e realizada. Havia também um formulário de registro padronizado para registro de IRAS. Os pacientes internados foram visitados três vezes por semana. Informações adicionais foram obtidas a partir de registros médicos físicos e eletrônicos.

O tamanho da coorte havia sido inicialmente calculado para uma prevalência estimada entre aqueles expostos de 30 a 50%, considerando os vários fatores de risco estudados com um risco relativo de 1,5, gerando a necessidade de incluir 460 a 272 participantes, respectivamente, com um poder de 80% e um nível de significância de 5%. [31]. Dentre os pacientes da coorte reportada, foi selecionada uma amostra por conveniência para este estudo.

Um grupo controle foi recrutado no ambulatório geral do IMIP e foi formado por acompanhantes de pacientes e funcionários que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Após avaliação clínica por médico geriatra, foram selecionados os participantes elegíveis, seguindo os critérios de inclusão para os controles como: idade acima de 60 anos, ausência de uso prolongado de imunossupressores, ausência história clínica de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana 1 e 2 (HIV 1 e 2), e vírus linfotrópico humano 1 e 2 (HTLV 1 e 2); ausência de sinais clínicos de infecção no momento da coleta da amostra de sangue; ausência de história clínica de hepatites virais e de doença autoimune; e ausência de história prévia de câncer.

Citometria de fluxo

Um volume de 4 mL de sangue foi colhido em tubo com anticoagulante, ácido etilenodiamino tetra-acético - EDTA (BD Vacutainer®) para realização da imunofenotipagem

dos leucócitos.

Foi inicialmente realizada a marcação de superfície celular com os anticorpos monoclonais anti-TLR2 (CD282; BD, Pharmigen®, San Diego, CA). Após incubação de 20 minutos à temperatura ambiente e protegida da luz, as células foram permeabilizadas com 750 µl de Perm Buffer III a 4°C e incubadas por 30 minutos no gelo, protegidas da luz. Em seguida, as células foram lavadas com 3 mL de PBS, centrifugadas à 250 x g por 8 minutos e o sobrenadante foi descartado. Duas etapas de lavagem foram realizadas. Após a etapa de permeabilização, foi adicionado anti-TLR9 (CD289; BD Pharmigen®, San Diego, CA) e incubado a 4°C por 30 min e protegido da luz. Após a incubação, adicionando-se 2 mL de Perm/Wash 1x concentrado (BD, Cytotfix/Cytoperm™ Becton Dickinson, Sunnyvale, CA) e centrifugado a 300 x g por 5 min a 20°C. Após a lavagem, o sobrenadante foi descartado e as células foram ressuspensas em 300 µL de *Stain Buffer* e realizada aquisição no citômetro de fluxo (FACSVERSE®, Becton Dickinson, Sunnyvale, CA). Foram adquiridos 50.000 eventos celulares e as análises dos resultados foram realizadas no programa *FACSSUÍTE* (Becton Dickinson, Sunnyvale, CA) e expressas em valores percentuais. Os resultados dos valores relativos e absolutos de leucócitos totais com expressão de TLR2 e TLR9 foram analisados nos pacientes e controles. Todas as análises foram realizadas nas amostras coletadas no momento da admissão no estudo. Não foi realizada coleta de sangue dos pacientes durante ou após o processo infeccioso para este trabalho. Para calcular os valores absolutos, foi realizada a multiplicação do valor percentual de leucócitos/TLR2+ pelo número absoluto de leucócitos totais (células/mm³) que constava no leucograma realizado no mesmo dia que foram realizadas as imunofenotipagens de cada paciente e controle; de forma similar para os leucócitos/TLR9+.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas com suas respectivas frequências absolutas e relativas. Para verificação da existência de associação entre variáveis categóricas foi considerado como ponto de corte os valores percentuais de TLR2 e TLR9 menor e igual ou acima do percentil 50, sendo utilizado o teste Exato de Fisher. Para as variáveis numéricas, foram utilizados o teste de Normalidade de *Shapiro Wilk* e o teste de *Mann-Whitney* (distribuição não normal) para comparação entre dois grupos. Para comparação de variáveis numéricas de três grupos ou mais, foi utilizado o teste de *Kruskal-Wallis* (distribuição não normal). Os valores das variáveis numéricas foram expressos em mediana (interquartil 25-

75%). Para análise estatística foi utilizado o programa *Graphpad Prism v7.0*. Os gráficos estão representados em mediana (mínimo e máximo). Foi realizado o teste de Mann Whitney. Foi considerado significativo $p < 0.05$.

RESULTADOS

A análise do TLR2 em leucócitos circulantes em pacientes idosos com câncer foi realizada em 202 pacientes; do TLR9, em 264 pacientes; e nos idosos sem câncer (controles), em 71 pacientes.

Análise da expressão de TLR 2 e 9 em leucócitos circulantes de paciente idosos com câncer

As medianas dos valores relativos e absolutos de leucócitos/TLR2+ (13,8% e 943/mm³) e leucócitos/TLR9+ (28,1% e 2,168/mm³) foram elevadas nos pacientes quando comparadas ao grupo controle (TLR2: 11,3% e 700/mm³; TLR9: 10,9% e 664/mm³; $p < 0,0001$). (**Figura 1A-D**).

Análise da expressão de TLR 2 e 9 em leucócitos circulantes de pacientes com diferentes tipos de câncer

Os pacientes foram distribuídos pelo tipo tumoral, (próstata, mama, tumores do trato gastrointestinal e tumores do trato genital feminino). Verificou-se elevados níveis relativos de leucócitos/TLR2+ nos pacientes com câncer de próstata (15,2%) quando comparados com os outros tipos de tumor ($p < 0,05$) e com os controles (11,3%; $p < 0,0001$; **Figura 2A**); com relação aos valores absolutos de leucócitos/TLR2+, não foi verificado diferença estatística entre os tipos tumorais, exceto, entre o câncer de próstata (1,013/mm³) e os controles (700/mm³; $p = 0,0008$), como mostra **Figura 2C**. Verificou-se elevados níveis relativos e absolutos de leucócitos/TLR9+ em todos os tipos tumorais quando comparados ao grupo controle ($p < 0,0001$). Não houve diferença estatística entre os tipos de câncer (**Figura 2B e D**).

Análise da expressão de TLR 2 e 9 em leucócitos circulantes em pacientes com ou sem infecção

Na análise entre os grupos que apresentaram ou não infecção durante o estudo, elevados níveis relativos e absolutos de leucócitos/TLR2+ foram observados nos pacientes idosos com câncer com e sem infecção (14,2% e 13,6%, respectivamente) quando comparados ao grupo controle (11,35% $p=0,0003$ e $p=0,0002$, respectivamente), não havendo diferença significativa entre os grupos com e sem infecção (**Figura 3A-C**).

Os níveis relativos de leucócitos/TRL9+ foram elevados nos grupos com e sem infecção (35,4% e 29,7%, respectivamente) quando comparados aos controles (10,7%, $p<0,0001$); não houve diferença estatística entre os grupos com e sem infecção. Os pacientes com e sem infecção apresentaram níveis absolutos elevados de leucócitos/TLR9+ ($2,337/\text{mm}^3$ e $1,531/\text{mm}^3$) quando comparados com o grupo controle ($664/\text{mm}^3$; $p<0,0001$). Verificou-se que os pacientes com infecção apresentaram elevados níveis absolutos de leucócitos/TLR9+ quando comparados aos que não apresentaram infecção durante o estudo ($p=0,008$; **Figura 3B-D**).

Análise categórica das variáveis clínicas óbito e infecção utilizando as medianas dos valores absolutos de leucócitos/TLR2+ e leucócitos/TLR9+

Na análise da ocorrência óbito, verificou-se que a maioria dos pacientes que morreu em seis meses apresentava valores absolutos de leucócitos/TLR2+ (88%) e leucócitos/TLR9+ (96%) acima do percentil 50 ($>943/\text{mm}^3$; $>2,168/\text{mm}^3$, respectivamente) quando comparada aos que sobreviveram ($p<0,0001$).

Na avaliação dos pacientes que apresentaram infecção durante o acompanhamento clínico, foi observado que eles apresentaram valores absolutos de leucócitos/TLR2+ (77,3%) e leucócitos/TLR9+ (72,1%) acima do percentil 50 ($>943/\text{mm}^3$; $>2,168/\text{mm}^3$, respectivamente) quando comparados aos que não apresentaram infecção ($p<0,0001$).

Verificou-se que todos os pacientes que morreram dentro de 21 dias após por infecção bacteriana grave, apresentaram valores absolutos de leucócitos/TLR2+ (100%) abaixo ou igual ao percentil 50 ($\leq 943/\text{mm}^3$) quando comparado ao grupo com níveis de TLR2 $>943/\text{mm}^3$ ($p<0,0001$). Com relação à expressão de TLR9, não foi observada diferença significativa entre os grupos. **Tabela 1**

DISCUSSÃO

A imunossenescência é a diminuição contínua da função imune na população idosa [32], afetando tanto o sistema imune adaptativo como inato [33]. Há também involução tímica com redução expressiva na produção de células T *naïve* [34-35], redução de resposta às vacinas e aumento risco de doenças autoimunes [36-37]. Tais alterações, trazidas com envelhecimento, contribuem para um risco aumentado de infecção [33].

A estimulação antigênica crônica leva deterioração progressiva da imunidade protetora, com redução da imunovigilância, aumentando a incidência de infecções e de câncer [32, 38], neste último, contribuindo para iniciação, promoção, crescimento e invasão tumoral [39]. As alterações dos genes supressores do tumor e a menor proteção ao processo de carcinogênese ou a combinação de vários mecanismos que levam à perda da homeostase e ao dano do DNA [3]. A desregulação do sistema imune provocada pelo envelhecimento contribui para uma diminuição no reconhecimento de patógenos invasivos [40], dessa forma, justificando o aumento da incidência de infecções.

Apesar da imunossenescência no envelhecimento, foi observado, em nosso estudo, que os idosos com câncer apresentaram níveis elevados de leucócitos com expressão de TLR2 e TLR9 quando comparados aos idosos sem câncer. Sabe-se que os níveis de expressão de TLR2 em leucócitos do idoso são semelhantes aos encontrados nos indivíduos adultos jovens [41]. Isso sugere que os níveis elevados de TLR2 e TLR9 encontrados nos pacientes com câncer devem estar associados à carcinogênese. Os pacientes com câncer de próstata apresentaram níveis relativos mais elevados de leucócitos/TLR2+ quando comparados aos outros tipos tumorais. Estudos demonstram que o aumento de expressão de TLR9 em pacientes com câncer de próstata está associado com uma alta probabilidade de comprometimento linfonodal pelo câncer e também com um pior prognóstico, sugerindo que exista um envolvimento com a doença metastática [42]. O TLR9 regula a invasão de tumores em várias células malignas no câncer de mama [26] triplo negativo [43], próstata e colorretal, embora as vias de sinalização ainda necessitem de melhor compreensão [26].

A ativação do TLR2 e secreção de IL-6 no epitélio respiratório desencadeado por pneumonia por bactéria Gram-positiva, aumenta a ocorrência de metástase em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células [44].

A desregulação da expressão de TLR pode mudar o equilíbrio entre a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias com efeito sobre o risco de infecção, inflamação crônica e câncer [23]. O TLR2 e o TLR4 são importantes para a identificação de lipoproteínas de

bactérias Gram-positivas e de bactérias Gram-negativas, respectivamente. Já os TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9 são responsáveis pelo reconhecimento de ácidos nucleicos, como RNA de fita simples ou dupla e CpG DNA não metilado [45]. Os mecanismos envolvidos na fagocitose de patógenos pelos neutrófilos e monócitos são dependentes do reconhecimento dos mesmos pelos TLRs.

Nossos achados demonstram que o TLR2 é importante na defesa contra infecção nos idosos com câncer. Observamos ainda que os pacientes que apresentaram ou não infecção durante o acompanhamento clínico apresentaram elevados níveis relativos e absolutos de TLR2 e TLR9 quando comparado aos controles. Contudo, nas análises entre os grupos com ou sem infecção, foram observados níveis mais elevados de leucócitos/TLR9+ em valores absolutos nos pacientes que apresentaram infecção. Hipotetizamos que os mecanismos associados aos elevados níveis de TLR9 decorrentes da carcinogênese podem predispor os pacientes à infecção durante o tratamento oncológico. Os níveis absolutos de TLR2 abaixo do percentil 50 foram observados no grupo de pacientes que morreram nos primeiros 21 dias de admissão e associados ao óbito por infecção.

Elevada expressão de TLR2 e 4 encontradas em pacientes com leucemia mieloide aguda antes de iniciarem a quimioterapia indutora pode ser um potencial marcador biológico para o desenvolvimento de sepse [46]. A hiperexpressão do TLR 1, 2 e 6, em células mononucleares do sangue periférico, em pacientes com câncer de ovário, com consequente aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, influenciam na progressão e manutenção do tumor [47].

CONCLUSÃO

Com este trabalho, observa-se a importância do TLR2 e TLR9 na carcinogênese e no risco de infecção e de óbito, como também de óbito por infecção nos pacientes idosos com câncer. Reforça a hipótese de que esses receptores da imunidade inata sejam possíveis biomarcadores de infecção nos pacientes idosos oncológicos. A pesquisa sobre os TLRs estimula o conhecimento sobre o desenvolvimento do câncer e pode oferecer novas estratégias de tratamento [22], considerando-os como alvo terapêutico, ou mesmo, as citocinas inflamatórias envolvidas no processo.

Apesar da falta de análise da expressão dos TLRs em pacientes durante a infecção, bem como naqueles que sobreviveram após os primeiros seis meses do estudo, podemos afirmar que este estudo servirá de base para futuras pesquisas em idosos, já que existe uma

escassez de trabalhos que avaliem a resposta imunológica nessa população nas diferentes condições clínicas e patológicas. Além disso, faltam trabalhos que mostrem os parâmetros de normalidade de células circulantes e das suas moléculas, e de proteínas solúveis em idosos saudáveis.

REFERÊNCIAS

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017) World population prospects: the 2017 revision, volume II: demographic profiles. United Nation, New York
2. Campisi J (2013) Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol* 75:685-705. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183653>
3. Falandry C, Bonnefoy M, Freyer G et al (2014) Biology of cancer and aging: a complex association with cellular senescence. *J Clin Oncol* 32:2604-2610. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1432>
4. White MC, Holman DM, Boehm JE et al (2014) Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *Am J Prev Med* 46:S7-15. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.029>
5. Hazeldine J, Lord JM (2015) Innate immunesenescence: underlying mechanisms and clinical relevance. *Biogerontology* 16:187-201. <https://doi.org/10.1007/s10522-014-9514-3>
6. Higuera O, Ghanem I, Nasimi R et al (2016) Management of pancreatic cancer in the elderly. *World J Gastroenterol* 22:764-775. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.764>
7. Smetana K Jr, Dvořánková B, Lacina L (2013) Phylogeny, regeneration, ageing and cancer: role of microenvironment and possibility of its therapeutic manipulation. *Folia Biol (Praha)* 59:207-216.
8. Pedersen JK, Engholm G, Skytthe A et al (2016) Cancer and aging: epidemiology and methodological challenges. *Acta Oncol* 55:7-12. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1114670>
9. Zhang X, Meng X, Chen Y et al (2017) The biology of aging and cancer frailty, inflammation, and immunity. *Cancer J* 23:201-205. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000270>
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2018) Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 68:7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>

11. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al (eds) (2016) SEER cancer statistics review, 1975-2014. National Cancer Institute. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/. Accessed 20 June 2017
12. Williams GR, Mackenzie A, Magnuson A et al (2016) Comorbidity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 7:249-257. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2015.1012.1002>
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2017) Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde. Anvisa, Brasília
14. Harbarth S, Sax H, Gastmeier P (2003) The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. *J Hosp Infect* 54:258-266. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(03\)00150-6](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(03)00150-6)
15. Centers for Disease Control and Prevention (2013) Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. CDC, Atlanta
16. Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR (2013) Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 13:875-887. <https://doi.org/10.1038/nri3547>
17. Padgett DA, Dobbs CM, Sheridan JF (2014) Neuroimmune interactions: implications for aging and immunosenescence—rodent models. In: Manuck SB, Jennings R, Rabin BS, Baum A (ed) Behavior, health, and aging. Psychology Press, New York, pp 83-107
18. Mayr FB, Yende S, Angus DC (2014) Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 5:4-11. <https://doi.org/10.4161/viru.27372>
19. Hagerling C, Casbon AJ, Werb Z (2015) Balancing the innate immune system in tumor development. *Trends Cell Biol* 25:214-220. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.11.001>
20. Faix JD (2013) Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 50:23-36. <https://doi.org/10.3109/10408363.2013.764490>
21. Odendall C, Voak AA, Kagan JC (2017) Type III IFNs are commonly induced by Bacteria-Sensing TLRs and reinforce epithelial barriers during infection. *J Immunol* 199:3270-3279. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700250>
22. Gambara G, Cesaris P, Nunzio C et al (2013) Toll-like receptors in prostate infection and cancer between bench and bedside. *J Cell Mol Med* 17:713-722. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12055>
23. Aravalli RN (2013) Role of innate immunity in the development of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 19:7500-7514. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7500>

24. Dajon M, Iribarren K, Cremer I (2017) Toll-like receptor stimulation in cancer: a pro- and anti-tumor double-edged sword. *Immunobiology* 222:89-100. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.06.009>
25. Tanaka J, Sugimoto K, Shiraki K et al (2010) Functional cell surface expression of toll-like receptor 9 promotes cell proliferation and survival in human hepatocellular carcinomas. *Int J Oncol* 37:805-814. https://doi.org/10.3892/ijo_00000730
26. Ren T, Wen ZK, Liu ZM et al (2007) Functional expression of TLR9 is associated with metastatic potential of human lung cancer cell: functional active role of TLR9 on tumor metastasis. *Cancer Biol Ther* 6:1704-1709.
27. Lowe EL, Crother TR, Rabizadeh S et al (2010) Toll-like receptor 2 signaling protects mice from tumor development in a mouse model of colitis-induced cancer. *PLoS One* 5:e13027. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013027>
28. Curtin JF, Liu N, Candolfi M et al (2009) HMGB1 mediates endogenous TLR2 activation and brain tumor regression. *PLoS Med* 6:e10. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000010>
29. Kumar H, Kawai T, Akira S (2009) Pathogen recognition in the innate immune response. *Biochem J* 420:1-16. <https://doi.org/10.1042/BJ20090272>
30. Shen XF, Cao K, Jiang JP et al (2017) Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update. *J Cell Mol Med* 21:1687-1697. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13112>
31. Lwanga SK, Lemeshow S (1991) Sample size determination in health studies: a practical manual. World Health Organization, Geneva
32. Daste A, Domblides C, Gross-Goupil M et al (2017) Immune checkpoint inhibitors and elderly people: a review. *Eur J Cancer* 82:155-166. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.044>
33. Chakhtoura NGE, Bonomo RA, Jump, RLP (2017) Influence of aging and environment on presentation of infection in older adults. *Infect Dis Clin N Am* 31:593-608. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.07.017>
34. Dooley J, Liston A (2012) Molecular control over thymic involution: from cytokines and microRNA to aging and adipose tissue. *Eur J Immunol* 42:1073-1079. <https://doi.org/10.1002/eji.201142305>
35. Palmer DB (2013) The effect of age on thymic function. *Front Immunol* 4:316. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00316>

36. Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD (2007) Immunosenescence of ageing. *J Pathol*, 211:144-156. ABNT>> Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD (2007) Immunosenescence of ageing. *The Journal of Pathology*, Chichester, v. 211, n. 2, p. 144-156, 2007.
37. Panda A, Arjona A, Sapey E et al (2009) Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol* 30:325-333. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.05.004>
38. Sui X, Lei L, Chen L et al (2017) Inflammatory microenvironment in the initiation and progression of bladder cancer. *Oncotarget* 8:93279-93294. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21565>
39. Fernandes JV, Cobucci RN, Jatobá CA et al (2015) The role of the mediators of inflammation in cancer development. *Pathol Oncol Res* 21:527-534. <https://doi.org/10.1007/s12253-015-9913-z>
40. Fuentes E, Fuentes M, Alarcón M et al (2017) Immune system dysfunction in the elderly. *An Acad Bras Ciênc* 89:285-299. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201720160487>
41. van Duin D, Mohanty S, Thomas V et al (2007) Age-associated defect in human TLR-1/2 function. *J Immunol* 178:970-5. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.2.970>
42. Luo Y, Jiang QW, Wu JY et al (2015) Regulation of migration and invasion by Toll-like receptor-9 signaling network in prostate cancer. *Oncotarget* 6:22564-22574.
43. Sandholm J, Selander KS (2014) Toll-like receptor 9 in breast cancer. *Front Immunol* 5:330. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00330>
44. Gowing SD, Chow SC, Cools-Lartigue JJ et al (2017) Gram-positive pneumonia augments non-small cell lung cancer metastasis via host toll-like receptor 2 activation. *Int J Cancer* 141:561-571. <https://doi.org/10.1002/ijc.30734>
45. Salomao R, Brunialti MK, Rapozo MM et al (2012) Bacterial sensing, cell signaling, and modulation of the immune response during sepsis. *Shock* 38:227-242. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318262c4b0>
46. Rybka J, Butrym A, Wróbel T et al (2014) The expression of Toll-like receptors and development of severe sepsis in patients with acute myeloid leukemias after induction chemotherapy. *Med Oncol* 31:319. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0319-7>
47. Zhang X, Xu J, Ke X et al (2015) Expression and function of Toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells from patients with ovarian cancer *Cancer Immunol Immunother* 64:275-286. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1632-x>

Tabela 1 - Análise categórica das variáveis clínicas óbito e infecção utilizando as medianas dos valores absolutos de leucócitos/TLR2+ e leucócitos/TLR9+ nos pacientes idosos com câncer.

VARIÁVEIS CLÍNICAS	LEUCÓCITOS/TLR2+				LEUCÓCITOS/TLR9+			
Mediana (percentil 50)	≤ 943/mm ³	> 943/mm ³	TOTAL N (100%)	Valor p	≤ 2,168/mm ³	> 2,168/mm ³	TOTAL N (100%)	Valor p
	N (%)	N (%)			N (%)	N (%)		
ÓBITO EM 180 DIAS ^{&}								
Sim	3 (12,0)	22 (88,0)	25	<0,0001 [†]	N= 136 1 (4,0)	N= 110 24 (96,0)	25	<0,0001 [†]
Não	101 (57,0)	76 (43,0)	177		135 (61,0)	86 (38,0)	221	
INFECÇÃO								
Sim	30 (22,7)	102 (77,3)	132	<0,0001 [†]	24 (27,9)	62 (72,1)	86	<0,0001 [†]
Não	71 (52,2)	65 (47,8)	136		108 (60,0)	72 (40,0)	180	
ÓBITO EM 21 DIAS APÓS INFECÇÃO*								
Sim	9 (100)	0 (0,0)	9	<0,0001 [†]	8 (47,1)	9 (52,9)	17	0,33 [†]
Não	2 (13,3)	13 (86,7)	15		8 (29,6)	19 (70,4)	27	

[&]Pacientes idosos que foram a óbito por qualquer causa; ^{*}Pacientes idosos com câncer que morreram em até 21 dias após diagnóstico de infecção bacteriana; [†] Teste exato de Fischer. Foi considerado significante p<0,05

Figura 1: Análise de TLR2 e TLR9 em leucócitos circulantes em pacientes idosos com câncer (TLR2, n=202; TLR9, n=264) e sem câncer (controles; n=71). Leucócitos/TLR2+: (A e C) valores relativos (%) e absolutos (mm^3), respectivamente; Leucócitos/TLR9+: (C e D) valores relativos (%) e absolutos (mm^3), respectivamente. Os gráficos estão representados em mediana (mínimo e máximo). Foi realizado o teste de Mann Whitney. Foi considerado significativo $p < 0.05$.

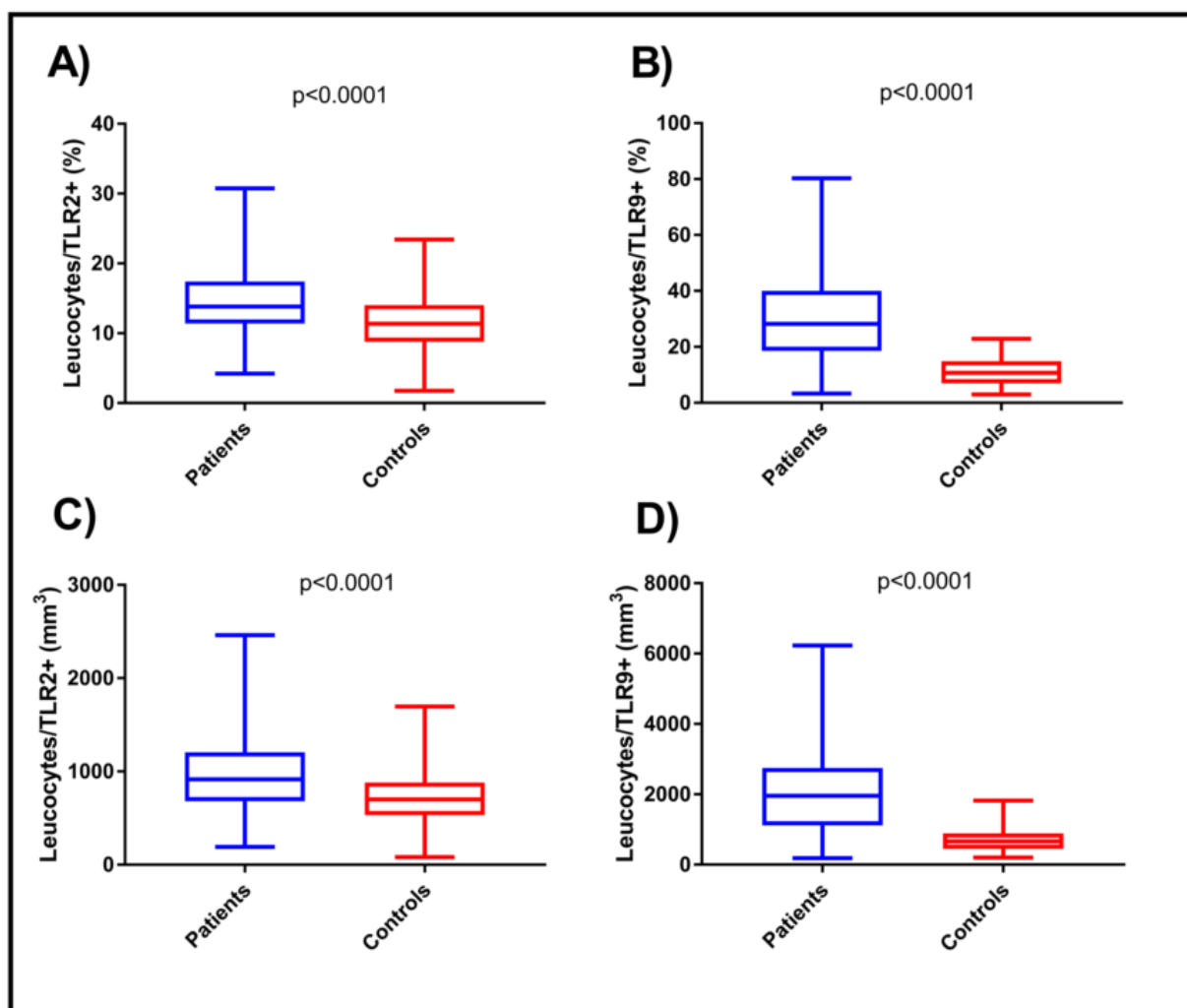


Figura 2 - Análise de TLR2 e TLR9 em leucócitos circulantes em pacientes idosos com diferentes tipos tumorais: Próstata (TLR2, n=87; TLR9, n=61), Mama (TLR2 e TLR9, n=24), Trato Gastrointestinal (GTI; TLR2 e TLR9, n=42), Trato Genital Feminino (FGT; TLR2 e TLR9, n=18) e sem câncer (controles; n=71). Leucócitos/TLR2+: (A e C) valores relativos (%) e absolutos (mm^3), respectivamente; Leucócitos/TLR9+: (C e D) valores relativos (%) e absolutos (mm^3), respectivamente. Os gráficos estão representados em mediana (mínimo e máximo). Foi realizado o teste de Kruskal-Wallis. Foi considerado significativo $p < 0.05$. NS: Não significativo.

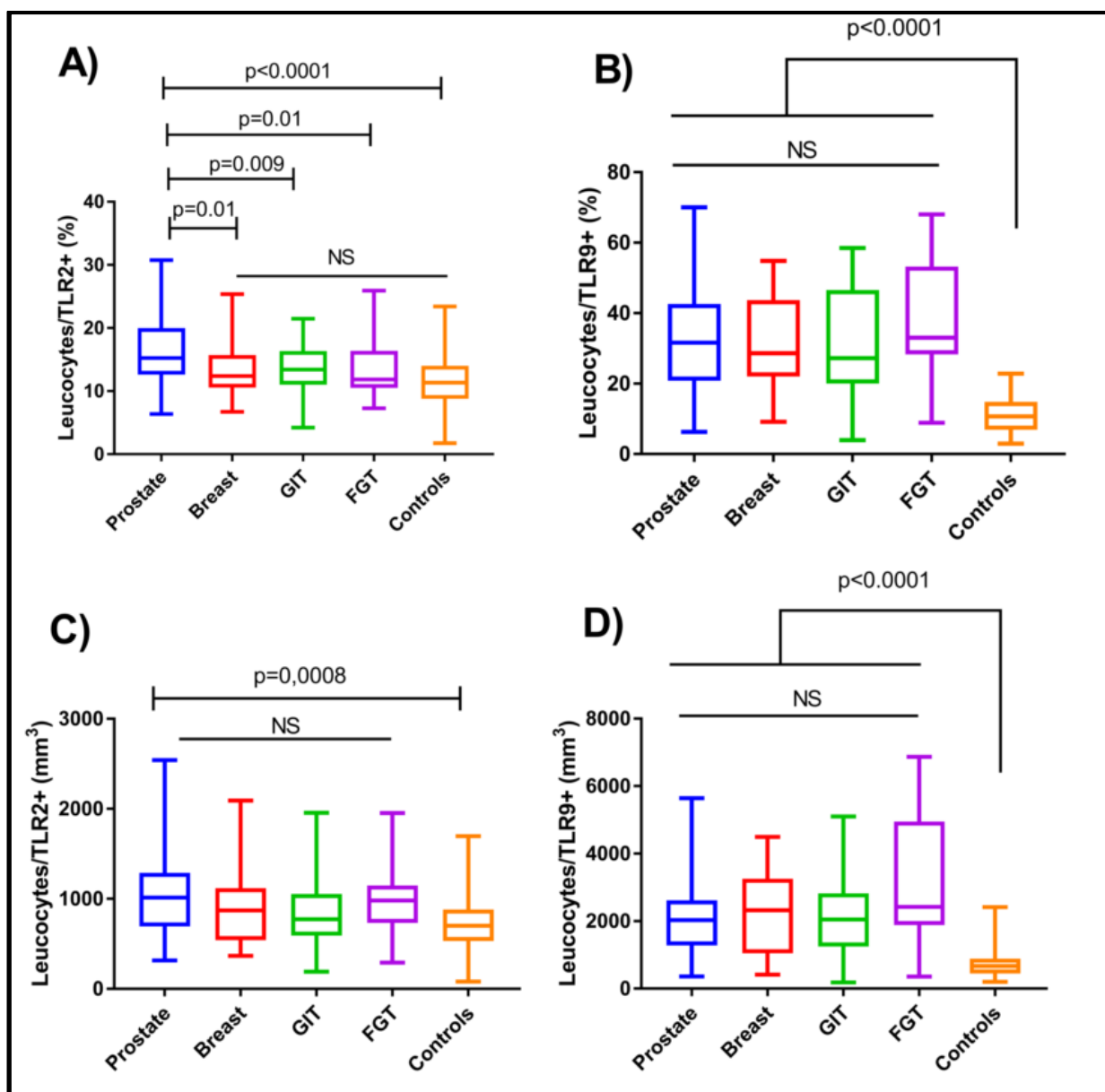
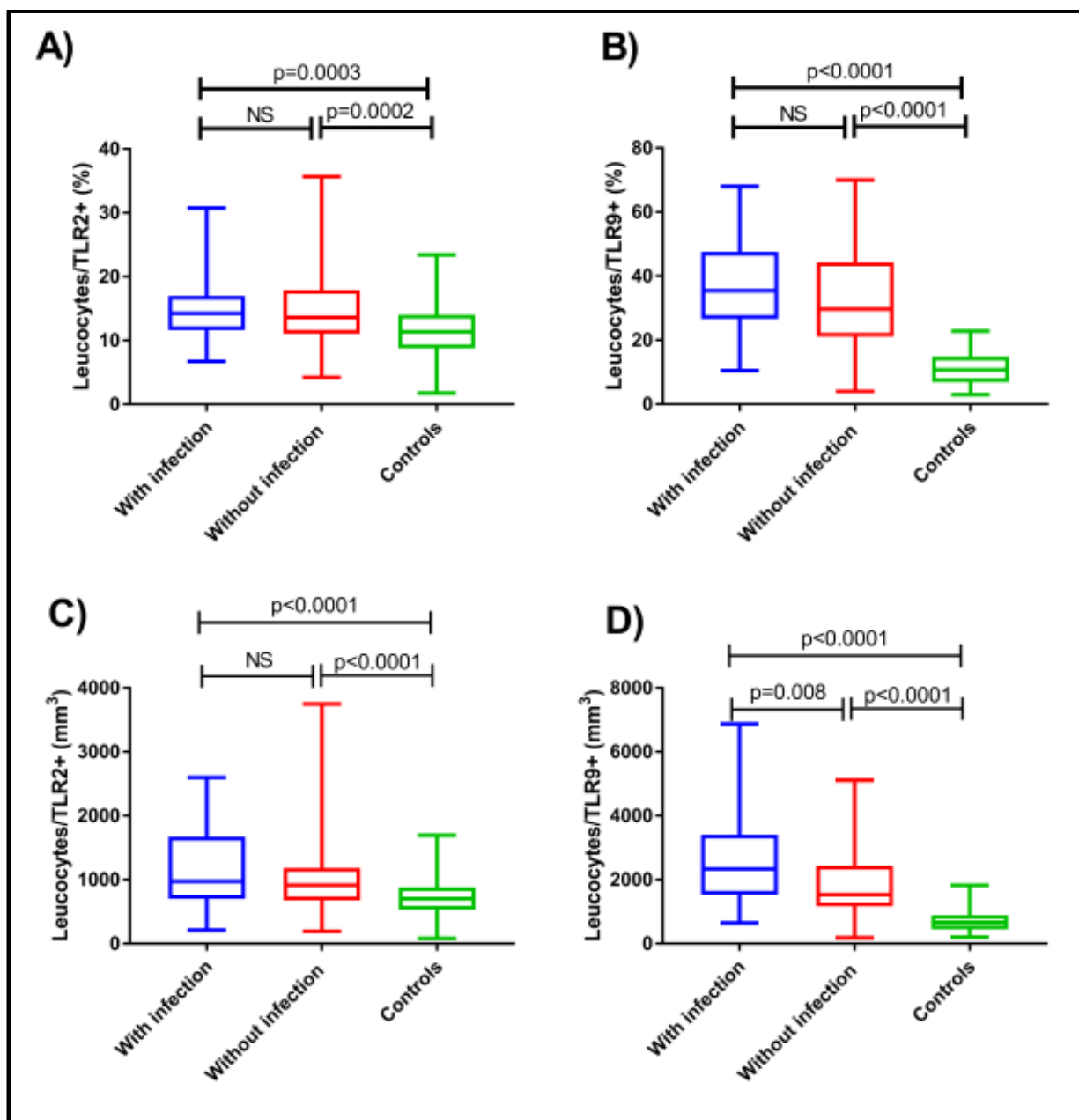


Figura 3 - Análise de TLR2 e TLR9 em leucócitos circulantes de pacientes idosos com câncer antes de apresentarem infecção durante o acompanhamento clínico, distribuído em dois grupos, com infecção (TLR2, n=76; TLR9, n=57) e sem infecção (TLR2, n=136; TLR9, n=111). Foi realizada a análise de idosos sem câncer e infecção (Controles, n=71). Leucócitos/TLR2+: (A e C) valores relativos (%) e absolutos (mm^3), respectivamente; Leucócitos/TLR9+: (B e D) valores relativos (%) e absolutos (mm^3), respectivamente. Os gráficos estão representados em mediana (mínimo e máximo). Foi realizado o teste de Kruskal-Wallis. Foi considerado significativo $p < 0.05$. NS: Não significativo.



6 CONCLUSÃO

A sub-representação da população idosa em estudos científicos que determinaram o cuidado padrão oncológico é um desafio que precisa ser enfrentado, particularmente em países de médio e baixo desenvolvimento como o nosso, onde os fenômenos de envelhecimento e da ocorrência novos casos de câncer se dão de forma mais acelerada e inter-relacionada, representando importantes problemas de saúde pública atual. Neste cenário as medidas de melhoria da qualidade e segurança do cuidado oncológico são também desafiadoras e necessárias.

Reconhecer fatores preditores para importantes eventos adversos graves precoces, como a IRAS é fundamental para planejar o cuidado para essa população.

Nossa contribuição foi guiada pela inquietude da magnitude do problema IRAS nesta população e da necessidade de um olhar mais amplo da saúde global do idoso, em relação ao desconhecimento dessas evidências pela comunidade oncológica e ainda mais pela observação do não uso da AGA na prática diária.

No primeiro estudo realizado observou-se que a IRAS foi um evento adverso grave com importante morbimortalidade na população estudada. A AGA e exames laboratoriais simples como hemograma e avaliação da função renal realizados, na admissão, foram capazes de identificar fatores de risco independentes para IRAS. Esta pesquisa reforça que a realização da AGA deve ser incorporada à rotina clínica na avaliação inicial destes pacientes permitindo planejar um cuidado personalizado.

No segundo estudo, observou-se a importância do TLR2 e TLR9 na carcinogênese e no risco de infecção e de óbito, como também de óbito por infecção nos pacientes idosos com câncer. Reforça a hipótese de que esses receptores da imunidade inata sejam possíveis biomarcadores de infecção nos pacientes idosos oncológicos. A pesquisa sobre os TLRs estimula o conhecimento sobre o desenvolvimento do câncer e pode oferecer novas estratégias de tratamento, considerando-os como alvo terapêutico.

Esta pesquisa visou ser uma contribuição científica diante da escassez de trabalhos que avaliem a resposta imunológica na população idosa oncológica e na ocorrência de IRAS nesta população e seus fatores associados, além da utilização de uma AGA neste contexto de prática clínica, permitindo a personalização do cuidado e a instituição precoce de medidas para redução de risco relacionados a ocorrência de IRAS.

REFERÊNCIAS

- AALDRIKS, A. A. et al. Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years, treated with chemotherapy. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Boca Raton, v. 79, n. 2, p. 205-212, 2011. DOI 10.1016/j.critrevonc.2010.05.009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20709565>. Acesso em: 12 mar. 2017.
- ABOU DAGHER, G. et al. Are patients with cancer with sepsis and bacteraemia at a higher risk of mortality? A retrospective chart review of patients presenting to a tertiary care centre in Lebanon. **BMJ Open**, London, v. 7, n. 3, p. e013502, 2017. DOI 10.1136/bmjopen-2016-013502. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28289047>. Acesso em: 14 nov. 2016.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Assistência segura: uma reflexão teórica aplicada à prática**. Brasília: Anvisa, 2013a.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência a saúde**. Brasília: Anvisa, 2013b.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Critérios diagnósticos de infecção relacionada à assistência à saúde**. Brasília: Anvisa, 2017a. 135 p.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Medidas de prevenção de infecção relacionada à assistência à saúde**. Brasília: Anvisa, 2013c.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Medidas de prevenção de infecção relacionada à assistência à saúde**. Brasília: Anvisa, 2017b. 126 p.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde**. Brasília: Anvisa, 2013d.
- ALLEGIANZI, B. et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. **Lancet**, London, v. 377, n. 9761, p. 228-241, 2011. DOI 10.1016/S0140-6736(10)61458-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146207>. Acesso em: 12 mar. 2018.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer facts & figures, 2015**. Atlanta: American Cancer Society, 2015.
- ARAVALLI, R. N. Role of innate immunity in the development of hepatocellular carcinoma. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 19, n. 43, p. 7500-7514, 2013. DOI 10.3748/wjg.v19.i43.7500. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3837249/>. Acesso em: 12 mar. 2017.
- AREM, H. et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. **JAMA Internal Medicine**, Chicago, v. 175, n. 6, p. 959-67, 2015. DOI 10.1001/jamainternmed.2015.0533. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844730>. Acesso em: 20 maio 2017.

BALDUCCI, L.; AAPRO, M. Complicated and complex: helping the older patient with cancer to exit the labyrinth. **Journal of Geriatric Oncology**, Amsterdam, v. 5, n. 1, p. 116-118, 2014. DOI 10.1016/j.jgo.2013.11.003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484725>. Acesso em: 12 mar. 2017.

BALDUCCI, L.; EXTERMANN, M. Management of cancer in the older person: a practical approach. **Oncologist**, Dayton, v. 5, n. 3, p. 224-337, 2000.

BANCO MUNDIAL. **Envelhecendo em um Brasil mais velho**. Washington: Banco Mundial, 2011. 62 p.

BARTHÉLÉMY, P. et al. Adjuvant chemotherapy in elderly patients with early breast cancer. Impact of age and comprehensive geriatric assessment on tumor board proposals. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Boca Raton, v. 79, n. 2, p. 196-204, 2011. DOI 10.1016/j.critrevonc.2010.06.005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20655243>. Acesso em: 23 nov. 2017.

BELLI, A. et al. Challenges in the diagnosis of breast cancer in the elderly. **Journal of Postgraduate Medicine**, Bombay, v. 61, n. 3, p. 211, 2015. DOI 10.4103/0022-3859.159429. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26119445>. Acesso em: 4 mar. 2017.

BENEDETTI, T. R. B. et al. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em homens idosos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, v. 13, n. 1, p. 11-16, 2007. DOI 10.1590/S1517-86922007000100004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbme/v13n1/04.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2018.

BENNETT, C. L. et al. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 368, n. 12, p. 1131-1139, 2013. DOI 10.1056/NEJMct1210890. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23514290>. Acesso em: 14 set. 2017.

BLOOM, D. E. et al. Macroeconomic implications of population ageing and selected policy responses. **Lancet**, London, v. 385, n. 9968, p. 649-657, 2015. DOI 10.1016/S0140-6736(14)61464-1. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61464-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61464-1/fulltext). Acesso em: 12 mar. 2017.

BONE, R. C. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Chest**, [s. l.] v. 101, n. 6, p. 1644-1655, 1992.

BRASIL. Portaria n. 2.616, de 12 de maio de 1998. Expede diretrizes e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, 13 maio.1998. Seção1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria N° 2.947, de 21 de dezembro de 2012. Atualiza, por exclusão, inclusão e alteração, procedimentos cirúrgicos oncológicos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 21 dez. 2012. Seção 1, p. 45-89.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **VIGITEL BRASIL 2012**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em:

http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2012_vigilancia_risco.pdf. Acesso em: 12 abr. 2016.

BRETT, S. J. Late mortality after sepsis. **BMJ**, London, v. 353, p. i2735, 2016. DOI 10.1136/bmj.i2735. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27189069>. Acesso em: 14 jan. 2017.

BROOKS, G. A. et al. A clinical prediction model to assess risk for chemotherapy-related hospitalization in patients initiating palliative chemotherapy. **JAMA Oncology**, Chicago, v. 1, n. 4, p. 441-447, 2015. DOI 10.1001/jamaoncol.2015.0828. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181251>. Acesso em: 10 maio 2016.

BROUWERS, B. et al. The impact of adjuvant chemotherapy in older breast cancer patients on clinical and biological aging parameters. **Oncotarget**, Albany, v. 7, n. 21, p. 29977, 2016. DOI 10.18632/oncotarget.8796. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102154>. Acesso em: 12 jan. 2017.

BRUNOT, A. et al. Hepatocellular carcinoma in elderly patients: challenges and solutions. **Journal of Hepatocellular Carcinoma**, Auckland, v. 3, p. 9-18, 2016. DOI 10.2147/JHC.S101448. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994800/>. Acesso em: 12 jan. 2017.

CAGATAY, A. A. et al. The causes of acute fever requiring hospitalization in geriatric patients: comparison of infectious and noninfectious etiology. **Journal of Aging Research**, London, v. 2010, n. 380892, 6 p., 2010. DOI 10.4061/2010/380892. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2989655/>. Acesso em: 14 abr. 2017.

CAILLET, P. et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 29, n. 27, p. 3636-3642, 2011. DOI 10.1200/JCO.2010.31.0664. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21709194>. Acesso em: 30 nov. 2017.

CAILLET, P. et al. Optimal management of elderly cancer patients: usefulness of the Comprehensive Geriatric Assessment. **Clinical Interventions in Aging**, Auckland, v. 9, p. 1645-1660, 2014. DOI 10.2147/CIA.S57849. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189720/>. Acesso em: 30 nov. 2017.

CÂMARA, H. Não, não pares. In: Sergio, J. **Recanto das letras**. Recife, 15 set. 2011. Disponível em: <https://www.recantodasletras.com.br/pensamentos/3193084>. Acesso em: 14 fev. 2019.

CAMPISI, J. Aging, cellular senescence, and cancer. **Annual Review of Physiology**, Palo Alto, v. 75, p. 685-705, 2013. DOI 10.1146/annurev-physiol-030212-183653. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23140366>. Acesso em: 12 mar. 2017.

CARLET, J.; PULCINI, C.; PIDDOCK, L. J. Antibiotic resistance: a geopolitical issue. **Clinical Microbiology and Infection**, Paris, v. 20, n. 10, p. 949-953, 2014. DOI 10.1111/1469-0691.12767. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25040923>. Acesso em: 12 mar. 2017.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Basic infection control and prevention plan for outpatient oncology settings**. [Atlanta]: CDC, 2011.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Antibiotic resistance threats in the United States, 2013**. Atlanta: CDC, 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Guide to infection prevention for outpatient settings: minimum expectations for safe care**. Atlanta: CDC, 2016. 44 p.

CHAKHTOURA, N. G. E.; BONOMO, R. A.; JUMP, R. L. P. Influence of aging and environment on presentation of infection in older adults. **Infectious Disease Clinics of North America**, Philadelphia, v. 31, n. 4, p. 593-608, 2017. DOI 10.1016/j.idc.2017.07.017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29079150>. Acesso em: 10 jan. 2018.

CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic co morbidity in longitudinal studies: development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, St. Louis, v. 40, n. 5, p. 373-83, 1987.

CLIFFORD, K. M. et al. Challenges with diagnosing and managing sepsis in older adults. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, [London], v. 14, n. 2, p. 231-241, 2016. DOI 10.1586/14787210.2016.1135052. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26687340>. Acesso em: 12 mar. 2017.

COHEN, A. A. Complex systems dynamics in aging: new evidence, continuing questions. **Biogerontology**, Dordrecht, v. 17, n. 1, p. 205-220, 2016. DOI 10.1007/s10522-015-9584-x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25991473>. Acesso em: 22 maio 2017.

COLBY, S. L.; ORTMAN, J. M. **The baby boom cohort in the United States: 2012 to 2060**. Washington, DC: U.S. Census Bureau, 2014.

CORRE, R. et al. Use of a comprehensive geriatric assessment for the management of elderly patients with advanced non-smallcell lung cancer: the phase III randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 study. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 34, n.13, p. 1476-83, 2016. DOI 10.1200/JCO.2015.63.5839. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884557>. Acesso em: 4 jan. 2017.

CRAIG, C. L. et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Madison, v. 35, n. 8, p. 1381-1395, 2003.

CULAKOVA, E. et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study. **Cancer Medicine**, Malden, v. 3, n. 2, p. 434-44, 2014. DOI 10.1002/cam4.200. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987093/>. Acesso em: 14 jun. 2017.

CURTIN, J. F. et al. HMGB1 mediates endogenous TLR2 activation and brain tumor regression. **PLoS Medicine**, San Francisco, v. 6, n. 1, p. e10, 2009. DOI 10.1371/journal.pmed.1000010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19143470>. Acesso em: 12 mar. 2017.

DAJON, M.; IRIBARREN, K.; CREMER, I. Toll-like receptor stimulation in cancer: a pro- and anti-tumor double-edged sword. **Immunobiology**, Amsterdam, v. 222, n. 1, p. 89-100, 2017. DOI 10.1016/j.imbio.2016.06.009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27349597>. Acesso em: 12 mar. 2017.

DASTE, A. et al. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: a review. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 82, p. 155-166, 2017. DOI 10.1016/j.ejca.2017.05.044. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28689093>. Acesso em: 30 nov. 2017.

DATASUS. Departamento de Informática do SUS. **Informações de saúde TABNET**. [Brasília]: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet>. Acesso em: 5 set. 2016.

DE CASTRO CARPEÑO, J. et al. Epidemiology and characteristics of febrile neutropenia in oncology patients from Spanish tertiary care hospitals: PINNACLE study. **Molecular and Clinical Oncology**, London, v. 3: p. 725-729, 2015.

DECKX, L. et al. Geriatric screening tools are of limited value to predict decline in functional status and quality of life: results of a cohort study. **BMC Family Practice**, London, v. 16, p. 30, 2015. DOI 10.1186/s12875-015-0241-x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25888485>. Acesso em: 14 nov. 2017.

DECOSTER, L. et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older 102 cancer patients: an update on SIOG recommendations. **Annals of Oncology**, Dordrecht, v. 26, n. 2, p. 288-300, 2015. DOI 10.1093/annonc/mdu210. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936581>. Acesso em: 4 set. 2017.

DEL BUFALO, C. et al. Severity scores in respiratory intensive care: APACHE II predicted mortality better than SAPS II. **Respiratory Care**, Philadelphia, v. 40, n. 10, p. 1042-7, 1995.

DEL POZO, J. L. Biofilm-related disease. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, London; v. 16, n. 1, p. 51-65, 2018. DOI 10.1080/14787210.2018.1417036. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29235402>. Acesso em 30 jan. 2018.

DOOLEY, J.; LISTON, A. Molecular control over thymic involution: from cytokines and microRNA to aging and adipose tissue. **European Journal of Immunology**, Weinheim, v. 42, n. 5, p. 1073-1079, 2012. DOI 10.1002/eji.201142305. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539280>. Acesso em: 12 mar. 2017.

EDWARDS, B. K. et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. **Cancer**, New York, v. 120, n. 9, p. 1290-1314, 2014. DOI 10.1093/jnci/djx030. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24343171>. Acesso em 12 mar. 2017.

EVANS, S. E.; OST, D. E. Pneumonia in the neutropenic cancer patient. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, Philadelphia, v. 21, n. 3, p. 260-271, 2015. DOI 10.1097/MCP.0000000000000156. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25784246>. Acesso em: 12 maio 2017.

EXTERMANN, M. Geriatric oncology: an overview of progresses and challenges. **Cancer Research and Treatment**, Seoul, v. 42, n. 2, p. 61-68, 2010. DOI 10.4143/crt.2010.42.2.61. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20622959>. Acesso em: 14 maio 2017.

EXTERMANN, M. et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. **Cancer**, New York, v. 118, n. 13, p. 3377-3386, 2012. DOI 10.1002/cncr.26646. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072065>. Acesso em: 14 maio 2017.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals**. Stockholm: ECDC; 2013.

FAIX, J. D. Biomarkers of sepsis. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, London, v. 50, n. 1, p. 23-36, 2013. DOI 10.3109/10408363.2013.764490. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23480440>. Acesso em: 12 mar. 2017.

FALANDRY, C. et al. Biology of cancer and aging: a complex association with cellular senescence. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 32, n. 24, p. 2604-2610, 2014. DOI 10.1200/JCO.2014.55.1432. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071126>. Acesso em: 12 mar. 2017.

FARCET, A. et al. Frailty markers and treatment decisions in patients seen in oncogeriatric clinics: results from the ASRO pilot study. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 11, n. 2, p. e0149732, 2016.

FERLAY, Jacques et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, Genève, v. 136, n. 5, p. E359-386 2015. DOI 10.1002/ijc.29210. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842>. Acesso em: 2 jan. 2017.

FERNANDES, J. V. et al. The role of the mediators of inflammation in cancer development. **Pathology Oncology Research**, Dordrecht, v. 21, n. 3, p. 527-534, 2015. DOI 10.1007/s12253-015-9913-z. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25740073>. Acesso em: 12 mar. 2017.

FERRAT, E. et al. Predictors of 1-year mortality in a prospective cohort of elderly patients with cancer. **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, Washington, v. 70, n. 9, p. 1148-1155, 2015. DOI 10.1093/gerona/glv025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25834194>. Acesso em: 15 jan. 2017.

FLORES, L. P. O. O envelhecimento da população brasileira. **Redeca**, v. 2, n. 1, p. 86-100, 2015. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/redeca/article/view/27901/19658>. Acesso em: 20 abr. 2017.

FLOWERS, C. R. et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 31, n. 6, p. 794-810, 2013. DOI 10.1200/JCO.2012.45.8661. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319691>. Acesso em: 12 mar. 2017.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. “Mini-Mental State”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, Oxford, v. 12, n. 3, p.189-98, 1975.

FORMAN, D. et al. (Ed.). **Cancer incidence in five continents, Vol. X**. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.

FREIFELD, A. G. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 52, n. 4, p. e56-e93, 2011. DOI 10.1093/cid/cir073. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258094>. Acesso em: 10 maio 2017.

FRIED, L. P.; GURALNIK, J. M. Disability in older adults: evidence regarding significance, etiology, and risk. **Journal of the American Geriatrics Society**, New York, v. 45, n. 1, p. 92-100, 1997.

FUENTES, E. et al. Immune system dysfunction in the elderly. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 1, p. 285-299, 2017. DOI 10.1590/0001-3765201720160487. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28423084>. Acesso em: 30 nov. 2017.

GAMBARA, G. et al. Toll-like receptors in prostate infection and cancer between bench and bedside. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, Oxford, v. 17, n. 6, p. 713-722, 2013. DOI 10.1111/jcmm.12055. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3823175/>. Acesso em: 12 mar. 2017.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. **JAMA Oncology**, Chicago, v. 3, n. 4, p. 524-548, 2017. DOI 10.1001/jamaoncol.2016.5688. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27918777>. Acesso em: 4 jan. 2018.

GOMINET, M. et al. Central venous catheters and biofilms: where do we stand in 2017?. **APMIS**, Copenhagen, v. 125, n. 4, p. 365-375, 2017. DOI 10.1111/apm.12665. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28407421>. Acesso em 30 nov. 2017.

GOODNOUGH, L. T.; SCHRIER, S. L. Evaluation and management of anemia in the elderly. **American Journal of Hematology**, [s. l.], v. 89, n. 1, p. 88-96, 2014. DOI 10.1002/ajh.23598. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122955>. Acesso em: 12 mar. 2017.

GNJIDIC, D. et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 65, n. 9, p. 989-95, 2012. DOI 10.1016/j.jclinepi.2012.02.018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742913>. Acesso em 30 ago. 2017.

GUDIOL, C.; CARRATALÀ, J. Antibiotic resistance in cancer patients. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, London, v. 12, n. 8, p. 1003-16, 2014.

GUÉRIN, O.; CUDENNEC, T. Oncogeriatrics: the geriatrician's point of view. **Cancer Radiotherapie**, Paris, v. 13, n. 6-7, p. 606-608, 2009. DOI 10.1016/j.canrad.2009.07.011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19699674>. Acesso em: 4 mar. 2017.

GUIGOZ, Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) review of the literature--What does it tell us?. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, Paris, v. 10, n. 6, p. 466-487, 2006.

GUSTINETTI, G.; MIKULSKA, M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: a practical update. **Virulence**, Austin, v. 7, n. 3, p. 280-297, 2016. DOI 10.1080/21505594.2016.1156821. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27002635>. Acesso em: 12 mar. 2017.

HA, L. et al. Individual, nutritional support prevents undernutrition, increases muscle strength and improves QoL among elderly at nutritional risk hospitalized for acute stroke: a randomized, controlled trial. **Clinical Nutrition**, Pleasantville, v. 29, n. 5, p. 567-573, 2010. DOI 10.1016/j.clnu.2010.01.011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20176418>. Acesso em: 20 abr. 2016.

HAGERLING, C.; CASBON, A. J.; WERB, Z. Balancing the innate immune system in tumor development. **Trends in Cell Biology**, Cambridge, v. 25, n. 4, p. 214-220, 2015. DOI 10.1016/j.tcb.2014.11.001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4380818/>. Acesso em: 12 mar. 2017.

HARBARTH, S.; SAX, H.; GASTMEIER, P. The preventable proportion of nosocomial infections: an overview of published reports. **Journal of Hospital Infection**, London, v. 54, n. 4, p. 258-266, 2003. DOI 10.1016/S0195-6701(03)00150-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12919755>. Acesso em: 12 mar. 2017.

HASKELL, W. L. et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Circulation**, Dallas, v. 116, n. 9, p. 1081-1093, 2007.

HAZELDINE, J.; LORD, J. M. Innate immunesenescence: underlying mechanisms and clinical relevance. **Biogerontology**, Boston, v. 16, n. 2, p. 187-201, 2015. DOI 10.1007/s10522-014-9514-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25009085>. Acesso em: 12 mar. 2017.

HE, W.; GOODKIND, D.; KOWAL, P. K. **An aging world: 2015**. Washington: U.S. Government, 2016. Disponível em: <https://www.census.gov/content/dam/Census/library/publications/2016/demo/p95-16-1.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2017.

HEPPNER, H. J. et al. Infections in the elderly. **Critical Care Clinics**, Philadelphia, v. 29, n. 3, p. 757-774, 2013

HIGUERA, O. et al. Management of pancreatic cancer in the elderly. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 22, n. 2, p. 764-775, 2016. DOI 10.3748/wjg.v22.i2.764. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716075/>. Acesso em: 12 mar. 2017.

HISSA, P. N. G.; HISSA, M. R. N.; ARAÚJO, P. S. R. Análise comparativa entre dois escores na previsão de mortalidade em unidade terapia intensiva. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 11, n. 1, p. 21-26, 2013.

HOFFE, S.; BALDUCCI, L. Cancer and age: general considerations. **Clinics in Geriatric Medicine**, Philadelphia, v. 28, n. 1, p. 1-18, 2012. DOI 10.1016/j.cger.2011.09.001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22326032>. Acesso em: 30 mar. 2017.

HORNSBY, P. J. Cellular aging and cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Boca Raton, v. 79, n. 2, p. 189-195, 2011. DOI 10.1016/j.critrevonc.2010.07.011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20705476>. Acesso em: 11 abr. 2017.

HOWLADER, N. et al. (Ed.). **SEER cancer statistics review, 1975-2012**. Bethesda: National Cancer Institute; 2015. Disponível em: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/. Acesso em: 23 mar. 2017.

HUISMAN, M. G. et al. "Timed Up & Go": a screening tool for predicting 30-day morbidity in onco-geriatric surgical patients? a multicenter cohort study. **PLoS One**, San Francisco, v. 9, n. 1, p. e0086863, 2014. DOI 10.1371/journal.pone.0147993. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475186>. Acesso em: 12 jan. 2017.

HURRIA, A. et al. Senior adult oncology: clinical practice guidelines in oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, Sudbury, v. 10, n. 2, p. 162-209. 2012.

HURRIA, A. et al. Improving the evidence base for treating older adults with cancer: American Society of Clinical Oncology Statement. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 33, n. 32, p. 3826-3833, 2015. DOI 10.1200/JCO.2015.63.0319. Disponível em: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2015.63.0319>. Acesso em: 22 abr. 2017.

HURRIA, A. et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 29, n. 25, p. 3457-65, 2011.

INKER, L. A. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 63, n. 5, p. 713-735, 2014. DOI 10.1053/j.ajkd.2014.01.416. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647050>. Acesso em: 20 abr. 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ DE ALENCAR GOMES DA SILVA.
Inquérito brasileiro de nutrição oncológica. Rio de Janeiro: INCA, 2013.

ISLAM, S. et al. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA Outcomes and Clinical Trials Committee. **Journal of Pediatric Surgery**, New York, v. 47, n. 11, p. 2101-2110, 2012. DOI 10.1016/j.jpedsurg.2012.07.047. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23164006>. Acesso em: 12 fev. 2017.

JOLLY, T. A. et al. Geriatric assessment-identified deficits in older cancer patients with normal performance status. **The Oncologist**, Dayton, v. 20, n. 4, p. 379-385, 2015. DOI 10.1634/theoncologist.2014-0247. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25765876>. Acesso em: 10 fev. 2019.

JORGENSEN, T. L. et al. Comorbidity and polypharmacy in elderly cancer patients: the significance on treatment outcome and tolerance. **Journal of Geriatric Oncology**, Amsterdam, v.1, n. 2, p. 87-102, 2010.

KAISER, M. J. et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA- SF): a practical tool for identification of nutritional status. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, Paris, v. 13, n. 9, p. 782-788, 2009.

KARNOFSKY, D. A.; BURCHENAL, J. H. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MACLEOD, C. M. (Ed.). **Evaluation of chemotherapeutic agents.** New York: Columbia University Press, 1948. p. 191-205.

KATZ, S. et al. Studies of illness in the aged. The Index of the ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. **JAMA**, Chicago, v. 185, p. 914-919, 1963.

KENG, M. K. et al. Reducing time to antibiotic administration for febrile neutropenia in the emergency department. **Journal of Oncology Practice**, Alexandria, v. 11, n. 6, 450-455, 2015.

KENIS, C.; WILDIERS, H. (Org.). **Practice guideline: Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) in oncological patients.** [Geneva]: SIOG, 2011. 102 p. Disponível em: http://siog.org/files/public/cga_practice_guideline_wildiers_jul2011.pdf. Acesso em: 20 out. 2017.

KIM, E.S. et al. Modernizing eligibility criteria for molecularly driven trials. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 33, n. 25, p. 2815-2820, 2015. DOI 10.1200/JCO.2015.62. Disponível em: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2015.62.1854>. Acesso em: 12 maio 2017.

KLASTERSKY, J. et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 18, n. 16, p. 3038-51, 2000. DOI 10.1200/JCO.2000.18.16.3038. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944139>. Acesso em: 12 mar. 2017.

KLASTERSKY, J.; PAESMANS, M. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. **Support Care Cancer**, Berlin, v. 21, n. 5, p.1487-95, 2013.

KLEVENS, R. M. et al. Estimating health care-associated infections and deaths in US hospitals, 2002. **Public Health Reports**, Washington, v. 122, n. 2, p. 160-166, 2007.

KNAUS, W. A. et al. APACHE II: a severity of disease classification system. **Critical Care Medicine**, New York, v. 13, n. 10, p. 818-29, 1985.

KOWDLEY, G. C. et al. Cancer surgery in the elderly. **The Scientific World Journal**, Boynton Beach, v. 2012, n. 303852, 2012. DOI 10.1100/2012/303852. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22272172>. Acesso em: 4 mar. 2017.

KRISTJANSSON, S. R. et al. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Boca Raton, v. 76, n. 3, p. 208-217, 2010. DOI 10.1016/j.critrevonc.2009.11.002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20005123>. Acesso em:

KRUMHOLZ, H. M. et al. Mortality, hospitalizations, and expenditures for the Medicare population age 65 and older, 1999-2013. **JAMA**, Chicago, v. 314, n. 4, p. 355-365, 2015. DOI 10.1001/jama.2015.8035. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26219053>. Acesso em: 30 nov. 2017.

KUDERER, N. M. et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. **Cancer**, New York, v. 106, n. 10, p. 2258-2266, 2006.

KUMAR, H.; KAWAI, T.; AKIRA, S. Pathogen recognition in the innate immune response. **The Biochemical Journal**, London, v. 420, n. 1, p. 1-16, 2009. DOI 10.1042/BJ20090272. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19382893>. Acesso em: 12 mar. 2012.

LE SAUX, O. et al. Optimal management of breast cancer in the elderly patient: current perspectives. **Clinical Interventions in Aging**, Auckland, v. 10, p. 157-174, 2015. DOI 10.2147/CIA.S50670. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609933>. Acesso em: 4 mar. 2017.

LEITZMANN, M. et al. European Code against Cancer 4th Edition: Physical activity and cancer. **Cancer Epidemiology**, [s. l.], v. 39, p. S46-S55, 2015. DOI 10.1016/j.canep.2015.03.009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26187327>. Acesso em: 15 out. 2017.

LEVEY, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 150, n. 9, p. 604-612, 2009.

LI, D.; DE GLAS, N. A.; HURRIA, A. Cancer and aging: general principles, biology, and geriatric assessment. **Clinics in Geriatric Medicine**, Philadelphia, v. 32, n. 1, p. 1-15, 2016. DOI 10.1016/j.cger.2015.08.003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26614857>. Acesso: 12 jan. 2017.

LIBRERO, J.; PEIRÓ, S.; ORDINANA, R. Chronic comorbidity and outcomes of hospital care: length of stay, mortality, and readmission at 30 and 365 days. **Journal of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 52, n. 3, p. 171-9, 1999

LINO, V. T. S. et al. Adaptação transcultural da Escala de Independência em Atividades da Vida Diária (Escala de Katz). **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 1, p. 103-12, 2008.

LIPITZ-SNYDERMAN, A. et al. Long-term central venous catheter use and risk of infection in older adults with cancer. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 32, n. 22, p. 2351-2356, 2014. DOI 10.1200/JCO.2013.53.3018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982458>. Acesso em: 21 abr. 2017.

LIS, C. G. et al. Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer—a systematic review of the epidemiological literature. **Nutrition Journal**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 1, 2012. DOI 10.1186/1475-2891-11-27. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22531478>. Acesso em: 12 abr. 2017.

LITTLE, W. Aging and the Elderly. In: LITTLE, W. **Introduction to sociology**. 2nd. ed. [Canada]: OpenEd, 2016. cap. 13. Disponível em: <https://opentextbc.ca/introductiontosociology2ndedition/chapter/chapter-13-aging-and-the-elderly/>. Acesso em: 10 jan. 2018.

LOURENÇO, R. A.; VERAS, R. P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 4, p. 712-719, 2006.

LOWE, E. L. et al. Toll-like receptor 2 signaling protects mice from tumor development in a mouse model of colitis-induced cancer. **PLoS One**, San Francisco, v. 5, n. 9, p. e13027, 2010. DOI 10.1371/journal.pone.0013027. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0013027>. Acesso em: 12 mar. 2017.

LWANGA, S. K.; LEMESHOW, S. **Sample size determination in health studies: a practical manual**. Geneva: World Health Organization, 1991.

LYMAN, G. H.; ABELLA, E.; PETTENGELL, R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: a systematic review. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Boca Raton, v. 90, n. 3, p. 190-9, 2014. DOI 10.1016/j.critrevonc.2013.12.006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434034>. Acesso em: 12 mar. 2017.

MAGGIORE, R. J.; GROSS, C. P.; HURRIA, A. Polypharmacy in older adults with cancer. **The Oncologist**, Dayton, v. 15, n. 5, p. 507-522, 2010.

MAKI, D. G. Infections due to infusion therapy. In: BENNETT, J. V.; BRACHMAN, P. S. (Ed.). **Hospital infections**. 3rd. ed. Boston: Little, Brown and Company; 1992. p. 849-898.

MARCHENA-GOMEZ, J. et al. The age-adjusted Charlson Comorbidity Index as an outcome predictor of patients with acute mesenteric ischemia. **Annals of Vascular Surgery**, Detroit, v.

23, n. 4, p. 458-464, 2009. DOI 10.1016/j.avsg.2008.10.008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19128926>. Acesso em: 20 abr. 2017.

MARENGONI, A. et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. **Ageing Research Reviews**, Oxford, v. 10, n. 4, p. 430-439, 2011. DOI 10.1016/j.arr.2011.03.003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21402176>. Acesso em 14 jan. 2017.

MARÍN, M. et al. Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. **Medicine**, Hagerstown, v. 93, n. 3, 2014. DOI 10.1097/MD.000000000000026. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24797169>. Acesso em: 30 abr. 2017.

MAROSI, C.; KÖLLER, M. Challenge of cancer in the elderly. **ESMO Open**, London, v. 1, n. 3, p. e000020, 2016. DOI 10.1136/esmoopen-2015-000020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27843603>. Acesso em: 12 mar. 2017.

MARRA, A. R. et al. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 49, n. 5, p. 1866-1871, 2011. DOI 10.1128/JCM.00376-11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21411591>. Acesso em: 24 abr. 2017.

MATHERS, C. D. et al. Causes of international increases in older age life expectancy. **Lancet**, London, v. 385, n. 9967, p. 540-548, 2015. DOI 10.1016/S0140-6736(14)60569-9. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)60569-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60569-9/fulltext). Acesso em: 4 fev. 2017.

MATHIAS, S.; NAYAK, U. S. L.; ISAAC, S. B. Balance in the elderly patient: the “get- up and go” test. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Philadelphia, v. 67, n. 6, p. 387-389, 1986.

MAYR, F. B; YENDE, S.; ANGUS, D. C. Epidemiology of severe sepsis. **Virulence**, Philadelphia, v. 5, n. 1, p. 4-11, 2014. DOI 10.4161/viru.27372. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24335434>. Acesso em: 12 mar. 2017.

MICHAUD, M. et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. **Journal of the American Medical Directors Association**, Hagerstown, v. 14, n. 12, p. 877-882, 2013. DOI 10.1016/j.jamda.2013.05.009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23792036>. Acesso em: 30 nov. 2017.

MIOT, H. A. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 10, n. 4, p. 275-278, 2011.

MIRANDA, G. M. D.; MENDES, A. C. G.; SILVA, A. L. A. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 507-519, 2016. DOI 10.1590/1809-98232016019.150140. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbpg/v19n3/pt_1809-9823-rbpg-19-03-00507.pdf. Acesso em 30 nov. 2017.

MONTASSIER, E. et al. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, Wiesbaden, v. 32, n. 7, p. 841-850, 2013. DOI 10.1007/s10096-013-1819-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23354675>. Acesso em: 12 mar. 2017.

MOORE, S. C. et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. **JAMA Internal Medicine**, Chicago, v. 176, n. 6, p. 816-825, 2016. DOI 10.1001/jamainternmed.2016.1548. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27183032>. Acesso em: 29 dez. 2016.

MOURÃO JÚNIOR, C. A. Questões em bioestatística: o tamanho da amostra. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, [s. l.], v.1, n. 1, p. 26-28, 2009.

NATIONAL CANCER COMPREHENSIVE NETWORK. **Older adult oncology**: version 2.2017. [S. l.]: NCCN, 2017a.

NATIONAL CANCER COMPREHENSIVE NETWORK. **Prevention and treatment of cancer-related infections**: version 2.2017. [S. l.]: NCCN, 2017b.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. **Health, United States, 2016**: with chartbook on long-term trends in health. Hyattsville: U. S. Government, 2017.

ODENDALL, C.; VOAK, A. A.; KAGAN, J. C. Type III IFNs are commonly induced by Bacteria-Sensing TLRs and reinforce epithelial barriers during infection. **The Journal of Immunology**, Bethesda, v. 199, n. 9, p. 3270-3279, 2017. DOI 10.4049/jimmunol.1700250. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28954888>. Acesso em: 20 dez. 2017.

ORTMAN, J. M.; VELKOFF, V. A.; HOGAN, H. An aging nation: the older population in the United States: population estimates and projections. **Current Population Reports**, Washington, n. P25-1140, 2014.

PADGETT, D. A.; DOBBS, C. M.; SHERIDAN, J. F. Neuroimmune interactions: implications for aging and immunosenescence—rodent models. In: MANUCK, S. B. et al. (Ed.). *Behavior, health, and aging*. New York: Psychology Press, 2014. p. 83-107.

PADOVEZE, M. C.; FORTALEZA, CMCB. 2014. Infecções relacionadas à assistência à saúde. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 48, n. 6, p. 995-1001, 2014. DOI 10.1590/S0034-8910.2014048004825. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v48n6/pt_0034-8910-rsp-48-6-0995.pdf. Acesso em: 12 mar. 2017.

PALLIS, A. G. et al. Evaluating the physiological reserves of older patients with cancer: the value of potential biomarkers of aging?. **Journal of Geriatric Oncology**, Amsterdam, v. 5, n. 2, p. 204-218, 2014. DOI 10.1016/j.jgo.2013.09.001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495695>. Acesso em: 4 fev. 2017.

PALMER, D. B. The effect of age on thymic function. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 4, p. 316, 2013. DOI 10.3389/fimmu.2013.00316. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24109481>. Acesso em: 12 mar. 2017.

PAMOUKDJIAN, F. et al. Geriatric assessment and prognostic scores in older cancer patient: Additional support to the therapeutic decision?. **Bulletin du Cancer**, Paris, v. 104, n. 11, p. 946-955, 2017. DOI 10.1016/j.bulcan.2017.10.004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29150094>. Acesso em: 30 nov. 2017.

PARADELA, E. M. P.; LOURENÇO, R. A.; VERAS, R. P. Validação da escala de depressão geriátrica em um ambulatório geral. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 6, p. 918-923, 2005.

PATEL, K. V. Epidemiology of anemia in older adults. **Seminars in Hematology**, Philadelphia, v. 45, n. 4, p. 210-217, 2008.

PAWELEC, G. Does the human immune system ever really become “senescent”? [version 1; referees: 5 approved]. **F1000Research**, London, v. 6, 2017. DOI 10.12688/f1000research.11297.1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5553082/>. Acesso em: 30 dez. 2017.

PAWELEC, G.; DERHOVANESSIAN, E.; LARBI, A. Immunosenescence and cancer. **Journal of Geriatric Oncology**, Amsterdam, v. 1, n. 1, p. 20-26, 2010. DOI 10.1016/j.jgo.2010.04.002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20656212>. Acesso em: 24 abr. 2017.

PEDERSEN, J. K. et al. Cancer and aging: epidemiology and methodological challenges. **Acta Oncologica**, London, v. 55, 2016. Suplemento. DOI 10.3109/0284186X.2015.1114670. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26825001>. Acesso em: 12 mar. 2017.

PENACK, O. et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). **Annals of Hematology**, Berlin, v. 93, n. 7, p. 1083-1095, 2014. DOI 10.1007/s00277-014-2086-0. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4050292/>. Acesso em: 12 mar. 2017.

PETERA, J.; DUŠEK, L. Cancer in the elderly. **Reports of Practical Oncology and Radiotherapy**, Poznań, v. 18, n. 1, p. 1-5, 2013. DOI 10.1016/j.rpor.2012.11.001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24918281>. Acesso em: 4 fev. 2017.

PODSIADLO, D.; RICHARDSON, S. The timed “Up and Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. **Journal of the American Geriatrics Society**, New York, v. 39, n. 2, p. 142-148, 1991.

PORTUGAL. Ministério da Saúde. **Programa nacional de prevenção e controlo de infecção associada aos cuidados de saúde**. Lisboa: DGS, 2007. 20 p.

PRESCOTT, H. C. et al. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. **BMJ**, London, v. 353, p. i2375, 2016.

PUTS, M. T. et al. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 104, n. 15, p.

1133-63, 2012. DOI 10.1093/jnci/djs285. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851269>. Acesso em: 2 abr. 2017.

QI, W. al. Incidence and risk of severe infections associated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. **BMC Medicine**, London, v. 12, n. 1, p. 203, 2014. DOI 10.1186/s12916-014-0203-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25369798>. Acesso em: 13 maio 2017.

QUINTEN, C. et al. The effects of age on health-related quality of life in cancer populations: a pooled analysis of randomized controlled trials using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 involving 6024 cancer patients. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 51, n. 18, p. 2808-2819, 2015. DOI 10.1016/j.ejca.2015.08.027. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26602015>. Acesso em: 23 ago. 2017.

RAMJAUN, A. et al. Improved targeting of cancer care for older patients: a systematic review of the utility of comprehensive geriatric assessment. **Journal of Geriatric Oncology**, Amsterdam, v. 4, n. 3, p. 271-281, 2013. DOI 10.1016/j.jgo.2013.04.002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24070464>. Acesso em: 4 set. 2017.

REN, T. et al. Functional expression of TLR9 is associated with metastatic potential of human lung cancer cell: functional active role of TLR9 on tumor metastasis. **Cancer Biology and Therapy**, Philadelphia, v. 6, n. 11, p. 1704-1709, 2007.

RHODES, A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. **Intensive Care Medicine**, Berlin, v. 43, n. 3, p. 304-377, 2017. DOI 10.1007/s00134-017-4683-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28101605>. Acesso em: 12 jan. 2018.

RHODES, A. et al. The surviving sepsis campaign bundles and outcome: results from the international multicentre prevalence study on sepsis (the IMPReSS study). **Intensive Care Medicine**, Berlin, v. 41, n. 9, p. 1620-1628, 2015. DOI 10.1007/s00134-015-3906-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26109396>. Acesso em: 30 nov. 2017.

ROCHON, P. A. et al. Comorbid illness is associated with survival and length of hospital stay in patients with chronic disability: a prospective comparison of three comorbidity indices. **Medical Care**, Philadelphia, v. 34, n. 11, p. 1093-1101, 1996.

ROSA, R. G.; GOLDANI, L. Z. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 58, n. 7, p. 3799-3803, 2014. DOI 10.1128/AAC.02561-14. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752269>. Acesso em: 14 set. 2017.

ROSA, R. G.; GOLDANI, L. Z.; SANTOS, R. P. Risk factors for multidrug-resistant bacteremia in hospitalized cancer patients with febrile neutropenia: a cohort study. **American Journal of Infection Control**, St. Louis, v. 42, n. 1, p. 74-76, 2014. DOI 10.1016/j.ajic.2013.06.025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210467>. Acesso em: 22 mar. 2017.

- ROLSTON, K. V. Infections in cancer patients with solid tumors: a review. **Infectious Diseases and Therapy**, London, v. 6, n. 1, p. 1-15, 2017. DOI 10.1007/s40121-017-0146-1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28160269>. Acesso em: 2 jan. 2018.
- RUBENSTEIN, L. Z. et al. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). **The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, Washington, v. 56, n. 6, p. M366-M372, 2001.
- SADIK, M. et al. Attributes of cancer patients admitted to the emergency department in one year. **World Journal of Emergency Medicine**, Hangzhou, v. 5, n. 2, p. 85-90, 2014. DOI 10.5847/wjem.j.1920-8642.2014.02.001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129880/>. Acesso em: 12 mar. 2017.
- SAFDAR, N.; MAKI, D. G. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. **Intensive Care Medicine**, Berlin, v. 30, n. 1, p. 62-67, 2004.
- SAINT, S.; LIPSKY, B. A.; GOOLD, S. D. Indwelling urinary catheters: a one-point restraint?. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 137, n. 2, p. 125-127, 2002.
- SALANITRO, A. H. et al. Inflammatory biomarkers as predictors of hospitalization and death in community-dwelling older adults. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, Amsterdam, v. 54, n. 3, p. e387-e391, 2012. DOI 10.1016/j.archger.2012.01.006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3331900/>. Acesso em: 4 jul. 2017.
- SANTARPIA, L.; CONTALDO, F.; PASANISI, F. Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, Heidelberg, v. 2, n. 1, p. 27-35, 2011. DOI 10.1007/s13539-011-0022-x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3063880/>. Acesso em: 20 abr. 2016.
- SARFATI, D.; KOCZWARA, B.; JACKSON, C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 66, n. 4, p. 337-350, 2016.
- SCHIFFER, C. A. et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 31, n. 10, p. 1357-1370, 2013. DOI 10.1200/JOP.2012.000780. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460705>. Acesso em: 14 maio 2017.
- SHEN, X. F. et al. Neutrophil dysregulation during sepsis: an overview and update. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, Oxford, v. 21, n. 9, p. 1687-1697, 2017. DOI 10.1111/jcmm.13112. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28244690>. Acesso em: 30 nov. 2017.
- SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, Hoboken, v. 68, n. 1, p. 7-30, 2018. DOI 10.3322/caac.21442. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313949>. Acesso em: 20 jan. 2018.
- SINGER, M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). **JAMA**, Chicago, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016. DOI 10.1001/jama.2016.0287.

Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>. Acesso em: 12 jul. 2017.

SIPSAS, N. V.; KONTOYIANNIS, D. P. Invasive fungal infections in patients with cancer in the Intensive Care Unit. **International Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, v. 39, n. 6, p. 464-471, 2012. DOI 10.1016/j.ijantimicag.2011.11.017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22337064>. Acesso em: 12 mar. 2017.

SMETANA JR, K.; DVORÁNKOVÁ, B.; LACINA, L. Phylogeny, regeneration, ageing and cancer: role of microenvironment and possibility of its therapeutic manipulation. **Folia Biologica**, Praha, v. 59, n. 6, p. 207-216, 2013.

SMITH, T. J. et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 33, n. 28, p. 3199-3212, 2015. DOI 10.1200/JCO.2015.62.3488. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169616>. Acesso em: 10 abr. 2017.

SOARES, M.; DONGELMANS, D. A. Why should we not use APACHE II for performance measurement and benchmarking?. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 3, p. 268-270, 2017. DOI 10.5935/0103-507X.20170043. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5632967/>. Acesso em: 30 nov. 2017.

SOBIN, L. H.; GOSPODAROWICZ, M. K.; WITTEKIND, C. **TNM Classification of Malignant Tumours**. 7th. ed. Oxford: Wiley, 2011.

SONG, M.; GIOVANNUCCI, E. Preventable Incidence and Mortality of Carcinoma Associated With Lifestyle Factors Among White Adults in the United States. **JAMA Oncology**, Chicago, v. 2, n. 9, p. 1154-1161, 2016. DOI 10.1001/jamaoncol.2016.0843. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5016199/>. Acesso em: 10 fev. 2019.

SOUBEYRAN, P. et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 30, n. 15, p. 1829-1834, 2012. DOI 10.1200/JCO.2011.35.7442. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508806>. Acesso em: 12 mar. 2017.

STORR, J. et al. Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, London, v. 6, n. 1, p. 6, 2017. DOI 10.1186/s13756-016-0149-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28078082>. Acesso em: 10 fev. 2019.

SWAMINATHAN, D.; SWAMINATHAN, V. Geriatric oncology: problems with under-treatment within this population. **Cancer Biology & Medicine**, Tianjin, v. 12, n. 4, p. 275-283, 2015. DOI 10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0081. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4706517/>. Acesso em: 30 nov. 2017.

TABLAN, O. C. et al. Guidelines for preventing healthcare-associated pneumonia, 2003. **MMWR**, Atlanta, v. 53, n. RR03, p. 1-36, 2004.

TAI, E. et al. Cost of cancer-related neutropenia or fever hospitalizations, United States, 2012. **Journal of Oncology Practice**, Alexandria, v. 13, n. 6, p. e552-e561, 2017. DOI 10.1200/JOP.2016.019588. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437150>. Acesso em: 2 jan. 2018.

TAN, L. H. et al. Outcome of surgically treated octogenarians with breast cancer. **Journal of Postgraduate Medicine**, Bombay, v. 60, n. 3, p. 248-253, 2014. DOI 10.4103/0022-3859.153113. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25121362>. Acesso em: 30 jul. 2017.

TANAKA, J. et al. Functional cell surface expression of toll-like receptor 9 promotes cell proliferation and survival in human hepatocellular carcinomas. **International Journal of Oncology**, Athens, v. 37, n. 4, p. 805-814, 2010. DOI 10.3892/ijo_00000730. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20811701>. Acesso em: 12 mar. 2017.

TESSIER, A. et al. Validation of the Charlson Comorbidity Index for predicting functional outcome of stroke. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, Philadelphia, v. 89, n. 7, p. 1276-1283, 2008. DOI 10.1016/j.apmr.2007.11.049. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18586129>. Acesso em: 20 ago. 2017.

THAKKAR, J.P.; MCCARTHY, B. J.; VILLANO, J. L. Age-specific cancer incidence rates that continue to rise through the oldest age groups. **The American Journal of the Medical Sciences**, Philadelphia, v. 348, n. 1, p. 65-70, 2014. DOI 10.1097/MAJ.0000000000000281. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24805784>. Acesso em: 12 maio 2017.

THE LANCET ONCOLOGY. Cancer treatment and antimicrobial resistance. **The Lancet Oncology**, London, v. 14, n. 4, p. 265, 2013.

THOMBS, B. D. et al. The effects of preexisting medical comorbidities on mortality and length of hospital stay in acute burn injury: evidence from a national sample of 31,338 adult patients. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 245, n. 4, p. 629-634, 2007.

TORRES, V. B. L. et al. Sepsis-associated outcomes in critically ill patients with malignancies. **AnnalsATS**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 1185-1192, 2015.

TOWNSLEY, C. A.; SELBY, R.; SIU, L. L. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 23, n. 13, p. 3112-3124, 2005. DOI 10.1200/JCO.2005.00.141. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860871>. Acesso em: 12 maio 2017.

TREMBLAY, D. et al. Integrated oncogeriatric approach: a systematic review of the literature using concept analysis. **BMJ Open**, London, v. 2, n. 6, p. e001483, 2012. DOI 10.1136/bmjopen-2012-001483. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23220777>. Acesso em: 28 jul. 2017.

UGOLINI, G. et al. Personalized surgical management of colorectal cancer in elderly population. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 20, n. 14, p. 3762-3777, 2014. DOI 10.3748/wjg.v20.i14.3762. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3983435/>. Acesso em: 21 jul. 2017.

UMSCHEID, C. A. et al. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, Thorofare, v. 32, n. 2, p. 101-114, 2011. DOI 10.1086/657912. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21460463>. Acesso em: 12 mar. 2017.

UNITED NATIONS. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. **World population ageing 2015**. New York: United Nations, 2015.

UNITED NATIONS. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. **World population prospects: the 2017 revision, volume II: demographic profiles**. New York: United Nations, 2017.

VAJPAYEE, N.; GRAHAM, S. S.; BEM, S. Basic examination of blood and bone marrow. In: MCPHERSON, R. A.; PINCUS, M. R. (Ed.). **Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods**. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. p. 509-535.

VALLET-REGÍ, M. et al. Management of Cancer in the Older Age Person: An Approach to Complex Medical Decisions. **Oncologist**, Dayton, v. 22, n. 3, 2017. DOI 10.1634/theoncologist.2016-0276. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28220025>. Acesso em: 2 jun. 2017.

VANDERWALDE, A.; HURRIA, A. Early breast cancer in the older woman. **Clinics in Geriatric Medicine**, Philadelphia, v. 28, n. 1, p. 73-91, 2012. DOI 10.1016/j.cger.2011.10.002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22326036>. Acesso em: 4 mar. 2017.

VELLAS, B. et al. Overview of the MNA®--Its History and Challenges. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, Paris, v. 10, n. 6, p. 456-463, 2006.

VERGNENEGRE, A. et al. Management of elderly patients. **Translational Lung Cancer Research**, Hong Kong, v. 2, n. 3, p. 200-207, 2013. DOI 10.3978/j.issn.2218-6751.2013.02.04. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367594/>. Acesso em: 12 mar. 2017.

VIGANÒ, A; MORAIS, J. A. The elderly patient with cancer: a holistic view. **Nutrition**, Burbank, v. 31, n. 4, p. 587-9, 2015. DOI 10.1016/j.nut.2015.01.001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770322>. Acesso em: 29 nov. 2017.

VINCENT, J. L. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. **Intensive Care Medicine**, Berlin, v. 22, n. 7, p. 707-710, 1996.

VISCOLI, C. Bloodstream Infections: the peak of the iceberg. **Virulence**, Austin, v. 7, n. 3, p. 248-51, 2016. DOI 10.1080/21505594.2016.1152440. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4871637/>. Acesso em: 12 mar. 2017.

WANG, C. Y. et al. Comparison of Charlson comorbidity index and Kaplan–Feinstein index in patients with stage I lung cancer after surgical resection. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, [Berlin], v. 32, n. 6, p. 877-881, 2007.

WEYCKER, D. et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic solid tumors. **Journal of Oncology Practice**, Alexandria, v. 11, n. 1, p. 47-54, 2015. DOI 10.1200/JOP.2014.001492. Disponível em: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JOP.2014.001492>. Acesso em 20 nov. 2017.

WHITE, M. C. et al. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. **American Journal of Preventive Medicine**, Amsterdam, v. 46, n. 3, p. S7-15, 2014. DOI 10.1016/j.amepre.2013.10.029. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24512933>. Acesso em: 12 mar. 2017.

WILDIERS, H. et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 32, n. 24, p. 2595-2603, 2014. DOI 10.1200/JCO.2013.54.8347. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071125>. Acesso em: 12 mar. 2017.

WILLIAMS, G. R. et al. Comorbidity in older adults with cancer. **Journal of Geriatric Oncology**, Amsterdam, v. 7, n. 4, p. 249-257, 2016. DOI 10.1016/j.jgo.2015.1012.1002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26725537>. Acesso em: 12 mar. 2017.

WILMOTH, J. R. Demography of longevity: past, present, and future trends. **Experimental Gerontology**, Oxford, v. 35, n. 9-10, p. 1111-1129, 2000.

WOJTUKIEWICZ, M. et al. Clinical practice in febrile neutropenia risk assessment and granulocyte colony-stimulating factor primary prophylaxis of febrile neutropenia in Poland. **Contemporary Oncology**, Poznań, v.18, n. 6, p. 419-424, 2014. DOI 10.5114/wo.2014.47904. Disponível em: <https://www.termedia.pl/Clinical-practice-in-febrile-neutropenia-risk-assessment-and-granulocyte-colony-stimulating-factor-primary-prophylaxis-of-febrile-neutropenia-in-Poland,3,24235,0,1.html>. Acesso em: 12 mar. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global recommendations on physical activity for health**. Switzerland: World Health Organization, 2010. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44399/1/9789241599979_eng.pdf. Acesso em: 12 abr. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Integrated care for older people: guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity**. Switzerland: World Health Organization, 2017. Disponível em: <http://www.who.int/ageing/publications/guidelines-icope/en/>. Acesso em: 10 out. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO guidelines on hand hygiene in health care**. Geneva: World Health Organization, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO methods for life expectancy and healthy life expectancy**. Geneva: World Health Organization, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World report on ageing and health**. Luxembourg: World Health Organization, 2015. 246 p. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf?ua=. Acesso em: 20 maio 2017.

WYATT, K. D. et al. Out of context: clinical practice guidelines and patients with multiple chronic conditions: a systematic review. **Medical Care**, Philadelphia, v. 52, p. S92-S100, 2014. DOI 10.1097/MLR.0b013e3182a51b3d. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23969592>. Acesso em: 23 abr. 2017.

XU, B. et al. Aspiration pneumonia after concurrent chemoradiotherapy for head-and-neck cancer. **Cancer**, New York, v. 121, n. 8, p. 1303-1311, 2015. DOI 10.1002/cncr.29207. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25537836>. Acesso em: 12 mar. 2017.

YESAVAGE, J. A. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. **Journal of Psychiatric Research**, Oxford, v. 17, n. 1, p. 37-49, 1982.

ZHANG, L. et al. Assessing the nutritional status of elderly Chinese lung cancer patients using the Mini-Nutritional Assessment (MNA®) tool. **Clinical Interventions in Aging**, Auckland, v. 8, p. 287-291, 2013. DOI 10.2147/CIA.S41941. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23487488>. Acesso em: 12 mar. 2016.

ZULLIG, L. L. et al. A systematic review of conceptual frameworks of medical complexity and new model development. **Journal of General Internal Medicine**, Philadelphia, v. 31, n. 3, p. 329-337, 2016. DOI 10.1007/s11606-015-3512-2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26423992>. Acesso em 13 abr. 2017.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Nome do projeto de pesquisa: Fatores de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde (IRASs) em pacientes oncológicos idosos. Um estudo de coorte prospectiva. (Tese de doutorado DINTER INCA/ IMIP)

Pesquisadora: Jurema Telles de Oliveira Lima
Pesquisadora principal/médica/oncologista clínica CRM PE 11279
Orientador: Luiz Claudio Thuler
Coorientadora: Maria Júlia Gonçalves de Mello
Contato da pesquisadora: Rua dos Coelho 300 Boa Vista CEP 50070-550
Telefone: 99763591 /21225731
E-mail: jurema@imip.org.br
Contato do Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP:
Comitê de Ética e Pesquisa do IMIP - Rua dos Coelho 300 Boa Vista CEP 50070-550.
Prédio Administrativo Orlando Onofre do IMIP - 1º andar.
Tel.: (81) 2122-4756
E-mail: comitedeetica@imip.org.br

Voluntário

Eu, Jurema Telles de Oliveira Lima, responsável pela pesquisa, faço parte de uma equipe e, juntamente com esse grupo, estamos fazendo um convite para o(a) senhor(a) participar como voluntário(a) deste nosso estudo, porque o(a) senhor(a) é um(a) paciente com idade superior a sessenta anos que será acompanhado(a) no Serviço de Oncogeriatria do IMIP.

Esta pesquisa pretende avaliar os fatores de risco para a ocorrência de infecção durante o seu tratamento. Acreditamos que a pesquisa seja importante porque pacientes com idade acima de sessenta anos com o seu diagnóstico, realizando exames e/ou tratamentos, podem ter um risco maior de desenvolver essa complicação (infecção), porém esse risco varia muito com a situação do paciente e os diferentes tratamentos. A população brasileira está ficando cada vez mais idosa e há muito poucos estudos sobre os melhores tipos de cuidados para essa população. Além do mais, cada pessoa dessa população tem muitas características diferentes, e essas diferenças podem ser importantes para o cuidado da saúde de cada um. Para a realização deste estudo, que já teve a autorização do comitê de ética do IMIP, será feito o seguinte: iremos acompanhar o seu atendimento no IMIP a partir da presente data até seis meses do seu tratamento. Não iremos modificar as condutas da equipe de saúde e de seu médico, apenas iremos observar seu acompanhamento, o resultado de exames e seus dados de prontuários. No início, será realizada uma entrevista, com duração de cerca de 20 minutos,

para conhecê-lo(a) melhor e/ou esclarecer alguns dados de seu prontuário. Quando você for realizar um exame de sangue solicitado por seu médico, iremos aproveitar para coletar uma pequena amostra de sangue que permita fazer um exame de uma proteína que pode estar relacionada a esse risco de desenvolver a infecção (avaliação da mutação dos receptores da família *toll like*).

Sua participação se resumirá em permitir o acompanhamento de seu tratamento durante o período do estudo e atendimentos no IMIP. Conversaremos pessoalmente com você na sua admissão no estudo e se ocorrer uma infecção e sempre que você precisar de informações e esclarecimentos, ou se ficarmos com alguma dúvida em seu prontuário. Os benefícios que esperamos deste estudo são conhecer a diversidade desses fatores de risco de modo a prevenir ainda mais a ocorrência de infecção e suas complicações, sem que isso atrapalhe o tratamento planejado e a qualidade de vida do paciente. Esses conhecimentos irão beneficiar os pacientes que irão enfrentar o tratamento e acompanhamento que você está passando agora, além de permitir que o IMIP e outros serviços planejem as ações de cuidados, principalmente para a pessoa mais idosa. É importante esclarecer que, caso você decida não participar, nada mudará em seu atendimento, sendo garantido o tratamento e acompanhamento de rotina previsto para você. Durante todo o período da pesquisa, você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato com algum dos pesquisadores ou com o Conselho de Ética em Pesquisa do IMIP. Em caso de algum problema relacionado com a pesquisa, você terá direito a assistência gratuita, que será prestada no IMIP, como sempre. Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo ou retaliação pela sua decisão. As informações desta pesquisa serão sempre confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos(as) voluntários(as), a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação. O sangue coletado será utilizado apenas para a finalidade científica desta pesquisa. Os gastos necessários para a sua participação na pesquisa serão assumidos pelos pesquisadores.

Exames de laboratório vão ser realizados com o seu sangue e com o material da biópsia. Com relação ao material da biópsia, um pequeno fragmento fresco será enviado para cultura celular e avaliação de infiltrado inflamatório; habitualmente, tais testes são dispensáveis, pois não

alteram a conduta do seu tratamento, mas conhecê-los pode ser de utilidade para o futuro. Serão também realizadas coletas de 10 ml de sangue periférico para realização dos testes laboratoriais que avaliarão a sua imunidade e também possíveis marcadores genéticos relacionados com sua doença, mas que não irão alterar o tipo do seu tratamento. O material excedente à rotina será armazenado no Laboratório de Pesquisa Translacional do IMIP, sob condições adequadas de temperatura para garantir a integridade das amostras e seu uso no projeto de pesquisa acima; o material de biópsia será guardado no Departamento de Anatomia Patológica do IMIP.

Existe um risco mínimo para o participante de pesquisa. A coleta poderá provocar uma mancha vermelha ou roxa no local da picada da agulha. Você e seus acompanhantes serão orientados como tratar, caso ocorra mancha vermelha ou roxa no local.

CONSENTIMENTO

Acredito ter sido suficientemente informado(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o objetivo e os testes laboratoriais que serão realizados neste trabalho.

Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, os testes laboratoriais que serão realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que estou isento(a) de despesas e que terei a garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízos ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido no meu atendimento neste serviço.

Estou ciente que minha participação é isenta de despesas ou ganhos financeiros e que isso não irá interferir no meu tratamento.

Se os meus materiais biológicos guardados no laboratório de pesquisa do IMIP forem utilizados em pesquisas aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa, escolho livremente a opção abaixo assinalada:

Autorizo a utilização dos meus materiais biológicos sem necessidade de novo consentimento a cada pesquisa. [1] Sim [2] Não

Desejo ser contatado(a) para autorizar o uso dos meus materiais biológicos a cada pesquisa e, em caso de impossibilidade de contato comigo, indico que a nova autorização seja fornecida pelo(a) senhor(a) [1] Sim [2] Não

(Nome e contato do familiar ou representante legal)

Nome e assinatura do paciente	Data
-------------------------------	------

Assinatura do Responsável Legal/testemunha imparcial	Data
--	------

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente (ou de seu representante legal) para a cessão de material biológico para armazenamento no Laboratório de Pesquisa Translacional, acima referido.

Nome e assinatura do responsável pela obtenção do termo	Data
---	------

Assinatura de uma testemunha	Data
------------------------------	------

Dados do pesquisador responsável:

Jurema Telles de Oliveira Lima
 Pesquisadora principal/médica/oncologista clínica – CRM 11279
 Rua dos Coelho 300 Boa Vista CEP 50070-550
 Telefone: 99763591/21224185 E-mail: jurema@imip.org.br
 Comitê de ética e pesquisa do IMIP – Prédio Administrativo Orlando Onofre do IMIP 1º andar - Telefone 21224756 comitedeetica@imip.org.br

APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**Coorte Oncogeriatría – Nº CONTROLE PESQUISA: _____ Checklist**

	Instrumento de Coleta de Dados	Data	Responsável
1	Critérios de elegibilidade		
2	TCLE		
3	Ficha de Avaliação inicial - variáveis sociodemográficas		
4	Exames solicitados		
5	Polifarmácia	Avaliação Geriátrica Ampla	
6	Índice de Comorbidade de Charlson		
7	Escala de Performance de Karnofsky		
8	Miniavaliação nutricional (MAN)		
9	Minixame do estado mental (MEEM)		
10	Escala de depressão geriátrica abreviada (GDS-15)		
11	IPAQ (atividade física)		
12	<i>Timed up and go</i> (queda e mobilidade)		
13	Índice de Katz (ABVD)		
14	Definição da vulnerabilidade /AGA		
15	Resultados de exames /estadiamento		
16	Seguimento 1 – 30 dias		
17	Seguimento 2 – 60 dias		
18	Seguimento 3 – 90 dias		
19	Seguimento 4 – 120 dias		
20	Seguimento 5 – 150 dias		
21	Seguimento 6 – 180 dias		
22	Ficha de internamento /SPA		
23	Ficha de infecção - IRAS		

IRAS: [1] Sim [2] Não **Data da 1ª IRAS:** ____/____/____**Decisão para limitação da terapêutica (DLT):** [1] Sim [2] Não**Data da DLT:** ____/____/____

Data da última consulta: ____/____/____

Óbito: [1] Sim [2] Não **Data do óbito:** ____/____/____

APÊNDICE C – FLUXOGRAMA DO ESTUDO

FLUXOGRAMA DO ESTUDO

Atividade	*Recrutamento	Mês 1	Mês 2	Mês 3	Mês 4	Mês 5	Mês 6	Se internamento e/ou óbito Preencher ficha de seguimento específica
Aplicação de critérios de elegibilidade								
TCLE								
Ficha de admissão								
Avaliação Geriátrica Ampla (AGA)								
Hemograma								
Plaquetas								
Creatinina								
Perfil imunológico (<i>Toll Like Receptors</i>)								
Ficha de seguimento mensal								
Avaliação de prontuário e sistema de informação hospitalar								

*Preferencialmente no D1 (admissão até início da primeira terapia – máximo: 30 dias)

**Avaliação geriátrica ampla (AGA): polifarmácia, Índice de Charlson, KPS, MEEM, GDS-15, IPAQ, *Timed up and go*, índice de Katz, definição da vulnerabilidade /AGA

1 - CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

CONTROLE DE PESQUISA:

Para todos os pacientes abordados para a pesquisa

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Idade igual ou superior a 60 anos: [1] Sim [2] Não
- Capaz de aceitar autonomamente a participação no estudo: [1] Sim [2] Não
- Diagnóstico de câncer confirmado por:
 - ☐ Histologia: [1] Sim [2] Não
 - ☐ Citologia: [1] Sim [2] Não
 - ☐ Imunoistoquímica: [1] Sim [2] Não

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Câncer de pele, tipo basocelular ou epidermóide não metastático.
[1] Sim [2] Não
- Pacientes com diagnóstico prévio de câncer, exceto câncer de pele, tipo basocelular ou epidermóide não metastático
[1] Sim [2] Não
- Pacientes com tratamento prévio de câncer, exceto cirurgia
[1] Sim [2] Não

Paciente participará da pesquisa?☐ Não, não preenche critérios de elegibilidade☐ Não, houve recusa em participar*Se paciente não participa da pesquisa encaminhar para rotina*☐ **Sim****Responder às questões seguintes**

Data: ____/____/____

Avaliador

FICHA DE AVALIAÇÃO INICIAL

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

Nº Controle da pesquisa: _____

Data do preenchimento: ____/____/____

3- VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS**IDENTIFICAÇÃO**

Nome: _____

Registro: _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: () anos

Sexo: () Masculino () Feminino

Nome da mãe: _____

Endereço: _____ Complemento: _____

Bairro: _____ Município: _____ Estado: _____

Telefone para contato: _____

Cuidador: _____ Contato: _____

Qual seu maior desejo?

Caso você esteja numa situação que não possa tomar nenhuma decisão, quem você nomearia?

Contato: _____

Escolaridade Qual foi o último ano de estudo concluído? _____ (Ex.: 6º ano do fundamental)	Situação Conjugal atual: [1] Solteiro(a) [2] Casado(a) legalmente [3] Tem união estável há mais de seis meses [4] Viúvo(a) [5] Separado(a) ou divorciado(a) [88] Não quis informar	Ocupação [1] Aposentado com outra ocupação [2] Aposentado sem outra ocupação [3] Trabalhos domésticos [4] Trabalho fora do domicílio Qual: _____ Profissão, quando trabalha: _____	Religião [1] Católica [2] Evangélica [3] Espírita [4] Budista [5] Outra _____
Somando a renda de todas as pessoas que moram na sua casa, inclusive você, qual é o valor em reais? _____ Quantas pessoas vivem dessa renda? _____	A sua cor da pele é: [1] Branca [2] Negra [3] Amarela [4] Parda [5] Indígena [77] Não sabe [88] Não quis informar	Você reside em área: [1] Urbana [2] Rural	

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

QUEIXA PRINCIPAL:

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL:

ANTECEDENTES:

História de quedas no último ano: [1] Sim [2] Não Quantas? _____
 Onde? _____ Quando? _____ () Não sabe informar

Internamento recente (nos últimos 30 dias): [1] Sim [2] Não
 Motivo: [] Clínico [] Cirúrgico Tempo: _____

Local: _____

Resumo de alta [1] Sim (*se Sim, anexar o resumo de alta*) [2] Não

Cirurgia para retirada do baço: [1] Sim [2] Não

ANTECEDENTES VACINAIS:

Vacinas:

Toxóide tetânico ou dupla adulto				Outras vacinas		
1ª Dose	2ª Dose	3ª Dose	4ª Dose	Pneumocócica	Influenza (Gripe)	Hepatite B

INTERROGATÓRIO SINTOMATOLÓGICO:

Febre na atual doença [1] Sim [2] Não Quando (início) ____/____/____

Quanto tempo _____

Aferiu a temperatura [1] Sim [2] Não Temperatura máxima _____ °C

HÁBITOS PREGRESSOS:**Tabagismo:****1. Atualmente, o (a) sr.(a) fuma?**

- () Sim, diariamente (ir para “a” e “c”)
 () Sim, mas não diariamente (ir para “b”)
 () Não

a. Quantos cigarros o(a) sr.(a) fuma por dia? _____

b. Quantos cigarros o(a) sr.(a) fuma por semana? _____ (apenas se Q = 2)

c. Que idade o (a) sr.(a) tinha quando começou a fumar regularmente? ____ anos [99] não lembra

2. No passado, o(a) sr.(a) já fumou? (se Sim, responder subitens a e b)

- () Sim, diariamente
 () Sim, mas não diariamente
 () Não

a. Que idade o(a) sr.(a) tinha quando começou a fumar regularmente? ____ anos [99] Não lembra

b. Que idade o(a) sr.(a) tinha quando parou de fumar? ____ anos [99] não lembra

Etilismo:1. **Você consome bebida alcoólica?** [1] Sim [2] Não

Com que frequência? _____ Quanto tempo? _____ Tipo de bebida? _____

2. **Já bebeu?** [1] Sim [2] Não

Se sim, parou há quanto tempo? _____ anos

Bebeu durante quanto tempo? _____ anos. Em que quantidade? _____

Tipo de bebida? _____

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA:**Câncer de** _____ **CID 10 : C** _____**Metástases** (conhecidas na admissão): [1] Sim [2] Não Data: ____ / ____ / ____

Sítios de metástases: [1] Óssea [2] Pulmonar [3] SNC [4] Hepática

[5] Outras: _____

Data	Sítio	Exame comprobatório do câncer *	Resultado

* Exame comprobatório do câncer: [1] histologia [2] citologia [3] imunoistoquímica

Data: ____ / ____ / ____

Avaliador

4 – EXAMES SOLICITADOS

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

EXAMES SOLICITADOS RELEVANTES PARA A PESQUISA

Exame	Data da solicitação	Resultado
Hemograma com plaquetas		
Creatinina		
Perfil imunológico (<i>Toll Like Receptors 2 e 9</i>)		

EXAMES DE ESTADIAMENTO APRESENTADOS NA ADMISSÃO DO ESTUDO

Exames de estadiamento já realizados	Data de realização	Resultado

Data: ____/____/____

Avaliador

5 – POLIFARMÁCIA

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

MEDICAÇÃO E INFORMAÇÕES DE USO:

Medicamentos de uso regular	Posologia	Efeitos Adversos (quais?)	Tempo de uso

Usa algum dos medicamentos citados acima por conta própria? [1] Sim [2] Não

Quais? _____

POLIFARMÁCIA (≥ 5 medicamentos) [1] Sim [2] Não

Data: ____/____/____

Avaliador

**6 – COMORBIDADES – ÍNDICE
DE COMORBIDADE DE
CHARLSON**

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

ÍNDICE DE COMORBIDADE DE CHARLSON

Peso	Condição Clínica		
1	Infarto do miocárdio	[1] Sim	[2] Não
	Insuficiência cardíaca congestiva	[1] Sim	[2] Não
	Doença vascular periférica	[1] Sim	[2] Não
	Doença cerebrovascular	[1] Sim	[2] Não
	Doença pulmonar crônica	[1] Sim	[2] Não
	Doença tecido conjuntivo	[1] Sim	[2] Não
	Diabetes leve, sem complicação	[1] Sim	[2] Não
	Úlcera péptica	[1] Sim	[2] Não
2	Hemiplegia	[1] Sim	[2] Não
	Diabetes com complicação		
	Doença renal severa ou moderada	[1] Sim	[2] Não
	Tumor	[1] Sim	[2] Não
	Leucemia	[1] Sim	[2] Não
	Linfoma	[1] Sim	[2] Não
3	Doença do fígado moderada ou severa	[1] Sim	[2] Não
6	Tumor maligno com metástase	[1] Sim	[2] Não
	SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida)	[1] Sim	[2] Não
0	HAS	[1] Sim	[2] Não
	Outros _____	[1] Sim	[2] Não

Escore: _____ (Observação: não pontuar o tumor primário)

Data: ____/____/____

Avaliador

**7– ESCALA DE DESEMPENHO
FUNCIONAL DE KARNOFSKY**

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

ESCALA DE DESEMPENHO FUNCIONAL DE KARNOFSKY

100%	Sem sinais ou queixas, sem evidência de doença
90%	Mínimos sinais e sintomas, capaz de realizar suas atividades com esforço
80%	Sinais e sintomas maiores, realiza suas atividades com esforço
70%	Cuida de si mesmo, não é capaz de trabalhar
60%	Necessita de assistência ocasional, capaz de trabalhar
50%	Necessita de assistência considerável e cuidados médicos frequentes
40%	Necessita de cuidados médicos especiais
30%	Extremamente incapacitado, necessita de hospitalização, mas sem iminência de morte
20%	Muito doente, necessita suporte
10%	Moribundo, morte iminente
0	Morte

Data: ____/____/____

Avaliador

8 – AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

QUESTIONÁRIO MAN (MINIAVALIAÇÃO NUTRICIONAL)

Preencher a primeira parte deste questionário, indicando a resposta. Somar os pontos da Triagem. Caso o escore seja igual ou inferior a 11, concluir o questionário para obter a avaliação do estado nutricional.

Triagem

A Nos últimos três meses houve diminuição da ingestão alimentar devido a perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldade para mastigar ou deglutir?
0 = diminuição severa da ingestão
1 = diminuição moderada da ingestão
2 = sem diminuição da ingestão ☐

B Perda de peso nos últimos meses
0 = superior a três quilos
1 = não sabe informar
2 = entre um e três quilos
3 = sem perda de peso ☐

C Mobilidade
0 = restrito ao leito ou à cadeira de rodas
1 = deambula mas não é capaz de sair de casa
2 = normal ☐

D Passou por algum estresse psicológico ou doença aguda nos últimos três meses?
0 = sim 2 = não ☐

E Problemas neuropsicológicos
0 = demência ou depressão graves
1 = demência leve
2 = sem problemas psicológicos ☐

F Índice de massa corpórea (IMC = peso [kg] / estatura [m]²)
0 = IMC < 19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23 ☐

Escore de triagem (subtotal, máximo de 14 pontos) ☐ ☐

12 pontos ou mais normal;
desnecessário continuar a avaliação

11 pontos ou menos possibilidade de desnutrição;
continuar a avaliação

Avaliação global

G O paciente vive em sua própria casa (não em casa geriátrica ou hospital)
0 = não 1 = sim ☐

H Utiliza mais de três medicamentos diferentes por dia?
0 = sim 1 = não ☐

I Lesões de pele ou escaras?
0 = sim 1 = não ☐

Ref.: Guigoz Y, Vellas B and Garry PJ. 1994. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology*. Supplement # 2:15-59.
Rubenstein LZ, Harker J, Guigoz Y and Vellas B. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) and the MNA: An Overview of CGA, Nutritional Assessment, and Development of a Shortened Version of the MNA. In: "Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and Practice in the Elderly". Vellas B, Garry PJ and Guigoz Y, editors. Nestlé Nutrition Workshop Series. Clinical & Performance Programme, vol. 1. Karger, Bâle, in press.

©1998 Société des Produits Nestlé S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners

J Quantas refeições faz por dia?

0 = uma refeição
1 = duas refeições
2 = três refeições ☐

K O paciente consome:

• pelo menos uma porção diária de leite ou derivados (queijo, iogurte)? sim ☐ não ☐
• duas ou mais porções semanais de legumes ou ovos? sim ☐ não ☐
• carne, peixe ou aves todos os dias? sim ☐ não ☐
0,0 = nenhuma ou uma resposta «sim»
0,5 = duas respostas «sim»
1,0 = três respostas «sim» ☐ ☐

L O paciente consome duas ou mais porções diárias de frutas ou vegetais?
0 = não 1 = sim ☐

M Quantos copos de líquidos (água, suco, café, chá, leite) o paciente consome por dia?
0,0 = menos de três copos
0,5 = três a cinco copos
1,0 = mais de cinco copos ☐ ☐

N Modo de se alimentar
0 = não é capaz de se alimentar sozinho
1 = alimenta-se sozinho, porém com dificuldade
2 = alimenta-se sozinho sem dificuldade ☐

O O paciente acredita ter algum problema nutricional?
0 = acredita estar desnutrido
1 = não sabe dizer
2 = acredita não ter problema nutricional ☐

P Em comparação a outras pessoas da mesma idade, como o paciente considera a sua própria saúde?
0,0 = não muito boa
0,5 = não sabe informar
1,0 = boa
2,0 = melhor ☐ ☐

Q Circunferência do braço (CB) em cm
0,0 = CB < 21
0,5 = 21 ≤ CB ≤ 22
1,0 = CB > 22 ☐ ☐

R Circunferência da panturrilha (CP) em cm
0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31 ☐

Avaliação global (máximo 16 pontos) ☐ ☐ ☐

Escore da triagem ☐ ☐

Escore total (máximo 30 pontos) ☐ ☐ ☐

Avaliação do Estado Nutricional

de 17 a 23,5 pontos risco de desnutrição ☐
menos de 17 pontos desnutrido ☐

Data: ____/____/____

Avaliador

9 – MINIEXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

MINIEXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

Anos de estudo: [1] analfabeto [2] 1- 3 anos [3] 4 – 7anos [4] acima de 7 anos

Para os analfabetos considera-se o corte de 19 pontos; com 1 a 3 anos de escolaridade, 23 pontos; 4 a 7 anos, 24 pontos; e acima de 7 anos de instrução, 28 pontos para estabelecer nível normal de cognição.

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto) ()
- Dia do mês (1 ponto) ()
- Mês (1 ponto) ()
- Ano (1 ponto) ()
- Hora aproximada (1 ponto) ()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto) ()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto) ()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto) ()
- Cidade (1 ponto) ()
- Estado (1 ponto) ()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta..... ()
Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

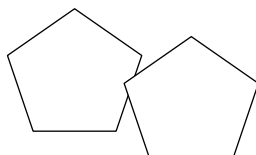
- (100 – 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto) ()
(alternativamente, soletrar MUNDO de trás pra frente)

EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra) ()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos) ()
- Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá” (1 ponto) ()
- Comando: “pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão (3 pontos) ()
- Ler e obedecer: “feche os olhos” (1 ponto) ()
- Escrever uma frase (1 ponto) ()
- Copiar um desenho (1 ponto) ()

SCORE (_____/30)


Data: ____/____/____

Avaliador

**10 – GDS-15 – ESCALA DE
DEPRESSÃO GERIÁTRICA
ABREVIADA**

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA ABREVIADA
INSTRUÇÕES

Aplicar o questionário computando as respostas que indicam como a pessoa tem se sentido na última semana.

Assinalar SIM ou NÃO. Cada resposta deverá ser pontuada conforme o indicativo ao lado.

O resultado final será a soma das 15 respostas

QUESTÃO	Resposta	Pontuação	Resposta	Pontuação
1. Está satisfeito (a) com sua vida?	[1] Sim	0	[2] Não	1
2. Abandonou muitas atividades e interesses?	[1] Sim	1	[2] Não	0
3. Sente que a sua vida está vazia?	[1] Sim	1	[2] Não	0
4. Sente-se frequentemente aborrecido?	[1] Sim	1	[2] Não	0
5. Está bem disposto a maior parte do tempo?	[1] Sim	0	[2] Não	1
6. Tem medo que lhe suceda algo de mal?	[1] Sim	1	[2] Não	0
7. Sente-se feliz a maior parte do tempo?	[1] Sim	0	[2] Não	1
8. Sente-se frequentemente sem esperança?	[1] Sim	1	[2] Não	0
9. Prefere ficar em casa mais do que sair fazer coisas novas?	[1] Sim	1	[2] Não	0
10. Acha que tem mais problemas de memória que as outras pessoas?	[1] Sim	1	[2] Não	0
11. Acredita que é maravilhoso estar vivo?	[1] Sim	0	[2] Não	1
12. Pensa que, tal como está agora, não vale para nada?	[1] Sim	1	[2] Não	0
13. Pensa que a sua situação é desesperadora?	[1] Sim	1	[2] Não	0
14. Sente-se cheio de energia?	[1] Sim	0	[2] Não	1
15. Acha que a maioria das pessoas está melhor que você?	[1] Sim	1	[2] Não	0

Pontuação de resposta SIM: _____

Pontuação de resposta NÃO: _____

Pontuação GERAL: _____

INTERPRETAÇÃO

0 a 5 pontos: risco normal para depressão

6 a 10 pontos: risco leve para depressão

11 a 15 pontos: risco severo para depressão

Data: ____/____/____

Avaliador

11 - FICHA ATIVIDADE FÍSICA

Local etiqueta ou identificação do/a paciente



QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação às pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez:

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício? Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**? Horas: _____ Minutos: _____

2a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como, por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR, NÃO INCLUA CAMINHADA**). Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**? Horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração. Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**? Horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado

enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de final de semana**?

_____ horas _____ minutos

Escore:

CLASSIFICAÇÃO:

1. **MUITO ATIVO:** aquele que cumpriu as recomendações de:
 - a. **VIGOROSA:** ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão ou
 - b. **VIGOROSA:** ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + **MODERADA** ou **CAMINHADA:** ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão
2. **ATIVO:** aquele que cumpriu as recomendações de:
 - a. **VIGOROSA:** ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão; ou
 - b. **MODERADA** ou **CAMINHADA:** ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão; ou
 - c. Qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).
3. **IRREGULARMENTE ATIVO:** aquele que realiza atividade física. Porém de forma insuficiente para ser classificado como ativo, pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou duração. Para realizar essa classificação, soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa).
4. **SEDENTÁRIO:** aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

Exemplos:

Indivíduos	Caminhada		Moderada		Vigorosa		Classificação
	F*	D**	F	D	F	D	
1	-	-	-	-	-	-	Sedentário
2	4	20	1	30	-	-	Irregularmente ativo
3	3	30	-	-	-	-	Irregularmente ativo
4	3	20	3	20	1	30	Ativo
5	5	45	-	-	-	-	Ativo
6	3	30	3	30	3	20	Muito ativo
7	-	-	-	-	5	30	Muito ativo

*F = frequência; **D = duração

Data: ____/____/____

Avaliador

12 - TIMED UP AND GO

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

TIMED UP AND GO

Tempo para completar _____ segundos

Instruções:

O paciente deve levantar-se de uma cadeira de braço, sem o apoio de braços, caminhar três metros com passos seguros e confortáveis, girar 180°, retornar, sentando-se na cadeira. O tempo no qual o idoso realiza essa tarefa é cronometrado.

Recomendações necessárias na aplicação do teste:

- A altura aproximada do assento da cadeira é de 46 cm
- O paciente inicia o teste recostado
- Sempre que possível, o paciente deverá ser treinado no teste, previamente
- O tempo é cronometrado a partir do comando de partida até o paciente assentar-se novamente na cadeira
- O paciente deve usar calçado usual e, até mesmo, seu dispositivo de ajuda
- O trajeto deve ser sinalizado no chão com uma faixa crepe

TIMED UP AND GO mobilidade**Classificação quanto à mobilidade:**

- [1] **Normal:** nenhum sinal de risco de quedas;
- [2] **Anormalidade leve:** base de apoio maior ou em menor velocidade;
- [3] **Anormalidade média:** hesitar, demonstrar movimentos descoordenados, velocidade insegura;
- [4] **Anormalidade moderada:** problemas ao manter sentado ou ao sentar, sendo necessária supervisão;
- [5] **Anormalidade grave:** risco claro de queda, sendo necessário suporte físico.

TIMED UP AND GO queda**Classificação quanto ao risco de queda:**

- [1] <13,5 segundos: baixo risco de quedas
- [2] 13,5 a 20 segundos: médio risco de quedas
- [3] > de 20 segundos: alto risco de quedas

Data: ____/____/____

Avaliador

**13 – ÍNDICE DE KATZ – ATIVIDADES
BÁSICAS DA VIDA DIÁRIA (ABVD)**

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

ÍNDICE DE KATZ
TOMAR BANHO

- ☐ não recebe ajuda (entra e sai da banheira sozinho, se este for o modo habitual de tomar banho) (I).
☐ recebe ajuda para lavar apenas uma parte do corpo (por exemplo, as costas ou uma perna) (I).
☐ recebe ajuda para lavar mais de uma parte do corpo, ou não toma banho sozinho (D).

VESTIR-SE

- ☐ pega as roupas e veste-se completamente, sem ajuda (I)
☐ pega as roupas e veste-se sem ajuda, exceto para amarrar os sapatos (I)
☐ recebe ajuda para pegar as roupas ou vestir-se ou permanece parcial ou completamente sem roupa (D)

USO DO VASO SANITÁRIO

- ☐ vai ao banheiro ou local equivalente, limpa-se e ajeita as roupas sem ajuda (pode usar objetos para apoio como bengala, andador ou cadeira de rodas e pode usar comadre ou urinol à noite, esvaziando-o de manhã) (I)
☐ recebe ajuda para ir ao banheiro ou local equivalente, ou para limpar-se, ou para ajeitar as roupas após evacuação ou micção, ou para usar a comadre ou urinol à noite (D)
☐ não vai ao banheiro ou equivalente para eliminações fisiológicas (D)

TRANSFERÊNCIA

- ☐ deita-se e sai da cama, senta-se e levanta-se da cadeira sem ajuda (pode estar usando objeto para apoio, como bengala ou andador) (I)
☐ deita-se e sai da cama e/ou senta-se e levanta-se da cadeira com ajuda (D)
☐ não sai da cama (D)

CONTINÊNCIA

- ☐ controla inteiramente a micção e a evacuação (I)
☐ tem “acidentes” ocasionais (D)
☐ necessita de ajuda para manter o controle da micção e evacuação; usa cateter ou é incontinente (D)

ALIMENTAÇÃO

- ☐ alimenta-se sem ajuda (I)
☐ alimenta-se sozinho, mas recebe ajuda para cortar carne ou passar manteiga no pão (I)
☐ recebe ajuda para se alimentar, ou é alimentado parcialmente ou completamente pelo uso de cateteres. (D)

INTERPRETAÇÃO:

- 0: independente em todas as seis funções
 1: independente em cinco funções e dependente em uma função
 2: independente em quatro funções e dependente em duas funções
 3: independente em três funções e dependente em três funções
 4: independente em duas funções e dependente em quatro funções
 5: independente em uma função e dependente em cinco funções
 6: independente dependente em todas as seis funções

Escore: _____

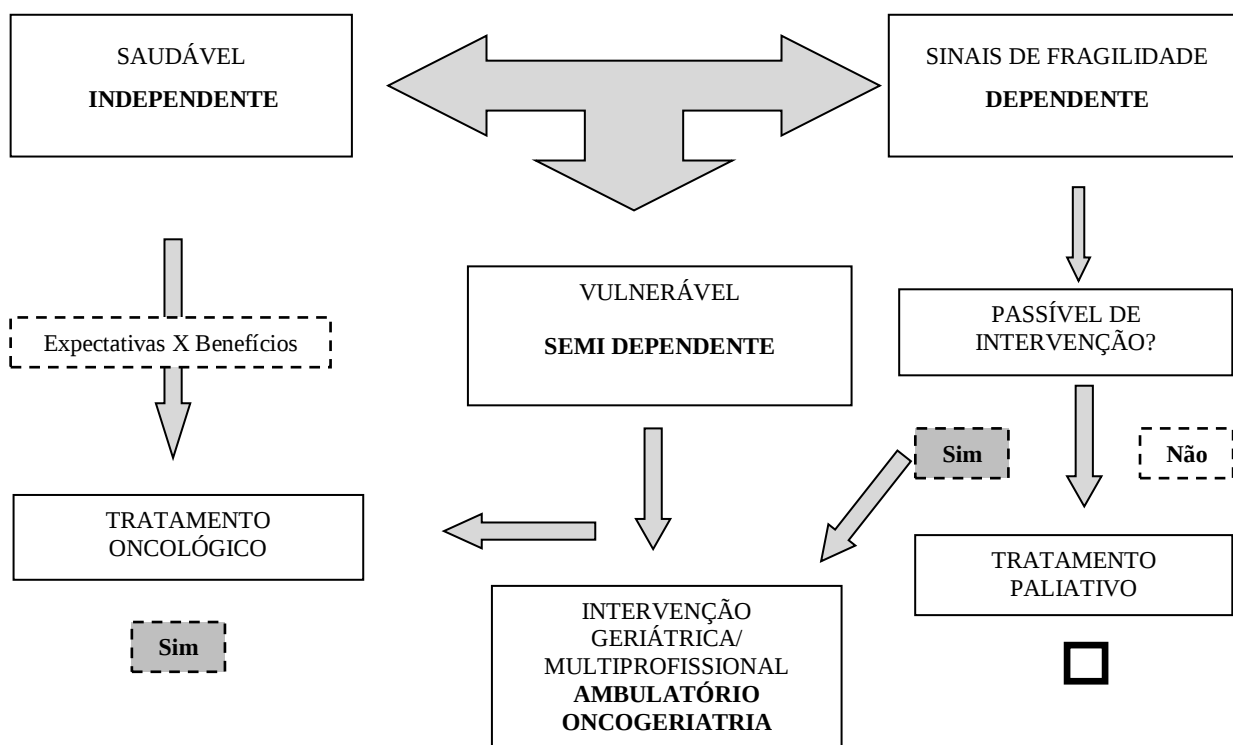
Data: ____/____/____

Avaliador _____

**14 – DEFINIÇÃO DA DEPENDÊNCIA
AVALIAÇÃO GERIÁTRICA AMPLA**

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

FUNCIONALIDADE
COMORBIDADES
CONDIÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS
SÍNDROMES GERIÁTRICAS
POLIFARMÁCIA
NUTRIÇÃO
QUALIDADE DE VIDA



ENCAMINHAMENTO:

[] Ambulatório de Oncogeriatria

[] Ambulatório de Cuidados Paliativos

Data: ____ / ____ / ____

Avaliadores

**15 - RESULTADOS DE EXAMES E
FECHAMENTO DO
ESTADIAMENTO**

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

RESULTADOS DE EXAMES

Data coleta	Exame		Resultado
	Hemoglobina	maior	g/dL
		menor	g/dL
	Contagem de leucócitos	maior	cel/m ³
		menor	cel/m ³
	Contagem de granulócitos	maior	cel/m ³
		menor	cel/m ³
	Contagem de plaquetas	maior	cel/m ³
		menor	cel/m ³
	Creatinina	maior	mg/dL
		menor	mg/dL
	Perfil imunológico		
	Expressão do <i>Toll Like Receptor 2</i>		
	Expressão do <i>Toll Like Receptor 9</i>		

OUTROS RESULTADOS DE EXAMES RELEVANTES

Data realização	Exame	Resultado

Fechamento do estadiamento do tumor:

Tumor de _____ CID 10: C_____

ESTADIAMENTO (resumo):

[1] 0 [2] I [3] II A [4] II B [5] III A [6] III B [7] IV [9] sem informação

Metástases: [1] Sim [2] Não

Sítios: [1] Óssea [2] Pulmonar [3] SNC* [4] Hepática [5] Outras: _____

*SNC = Sistema nervoso central

Data: ____ / ____ / ____

Avaliador

16 a 21 - FICHA DE SEGUIMENTO

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

FICHA DE SEGUIMENTO <i>Se sim para algum dado, verificar dados prontuário e complementar</i>	Seguimento 1 30 dias	Seguimento 2 60 dias	Seguimento 3 90 dias
Data programada			
Data do telefonema ou visita			
Uso de estimulante de colônia de neutrófilos	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Tempo/duração			
Antibioticoprofilaxia	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
<i>Especifique início e término/finalidade</i>			
• Qual:			
Infecção desde o último contato			
• Não			
• Sim - <i>Preencher ficha específica para cada infecção</i>			
• Data			
Topografia da infecção - especifique:			
Atendimento de urgência - SPA	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
• Se Sim, quantas vezes <i>Preencher ficha específica para cada atendimento ou internamento</i>			
• Local			
Procedimentos oncológicos			
• Nenhum			
• Cirurgia	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Qual:			
Topografia			
• Hormonioterapia	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Finalidade*			
Tipo (droga/classe)			
• Quimioterapia	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Finalidade*			
Tipo			
Mono (1 droga)			
Poli (≥ 2drogas)			
Esquema (drogas)			
• Anticorpo monoclonal	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Finalidade*			
• Radioterapia	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Topografia			
Dose total realizada			
• Corticoide	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Tipo de corticoide/dose			
Duração			
• Imunoterapia	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Esquema			
• Transplante medula óssea	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Tipo: autólogo ou alogênico			
Outro especificar:			
• Neutropenia febril	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não

*Finalidade: C - curativa/exclusiva; P - paliativa; N – neoadjuvante; A- adjuvante

16 a 21 - FICHA DE SEGUIMENTO

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

FICHA DE SEGUIMENTO <i>Se sim para algum dado, verificar dados prontuário e complementar</i>	Seguimento 4 120 dias	Seguimento 5 150 dias	Seguimento 6 180 dias
Data programada			
Data do telefonema ou visita			
Uso de estimulante de colônia de neutrófilos	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Tempo/duração			
Antibioticoprofilaxia <i>Especifique início e término/finalidade</i>	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
• Qual:			
Infecção desde o último contato			
• Não			
• Sim - <i>Preencher ficha específica para cada infecção</i>			
• Data			
Topografia da infecção - especifique:			
Atendimento de urgência - SPA	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
• Se Sim, quantas vezes <i>Preencher ficha específica para cada atendimento ou internamento</i>			
• Local			
Procedimentos oncológicos			
• Nenhum			
• Cirurgia	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Qual:			
Topografia			
• Hormonioterapia	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Finalidade*			
Tipo (droga/classe)			
• Quimioterapia	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Finalidade*			
Tipo			
Mono (1 droga)			
Poli (≥ 2drogas)			
Esquema (drogas)			
• Anticorpo monoclonal	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Finalidade*			
• Radioterapia	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Topografia			
Dose total realizada			
• Corticoide	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Tipo de corticoide/dose			
Duração			
• Imunoterapia	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Esquema			
• Transplante medula óssea	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não
Tipo: autólogo ou alogênico			
Outro especificar:			
• Neutropenia febril	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não	[1]Sim / / [2]Não

*Finalidade: C - curativa/exclusiva; P - paliativa; N – neoadjuvante; A- adjuvante

22 – FICHA DE INTERNAMENTO/SPA

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

FICHA DE INTERNAMENTO OU SPA Nº _____

Data de admissão ____/____/____

Local de internação

1 – SPA

2 – Enfermaria Oncologia

3 – Enfermaria Hematologia

4 – Enfermaria Cirúrgica

5 – Cuidados Paliativos

6 – UTI

7 – Outros. Especifique: _____

Motivo da internação: () Clínico () Cirúrgico

Neutropenia febril [1] Sim [2] Não

Data: ____/____/____

Colonização por microrganismo multiresistente: [1] Sim [2] Não Data: ____/____/____**Microrganismo colonização:** _____

IRAS : [1] Sim [2] Não Data: ____/____/____ (preencher ficha específica para cada infecção)

Gravidade	0. Sem sepse	[1] Sim	[2] Não
	1. Sepse	[1] Sim	[2] Não
	2. Sepse grave	[1] Sim	[2] Não
	3. Choque séptico	[1] Sim	[2] Não

Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS): [1] Sim [2] Não

Decisão para limitação da terapêutica: [1] Sim [2] Não Data: ____/____/____

Data da alta: ____/____/____

Data: ____ / ____ / ____

Avaliador

FICHA DE INTERNAMENTO OU SPA Nº _____

Continuação

PROCEDIMENTOS REALIZADOS DURANTE A INTERNAÇÃO

	Não	Sim	Data início	Data fim
Cirurgia				
Qual(is):				
Radioterapia				
Quimioterapia				
Aminas vasoativas				
Transfusão de hemoderivados				
• Sangue				
• Plasma				
• Albumina				
Antimicrobianos usados				
Diálise				
• Diálise peritoneal				
• Hemodiálise				
Sonda gástrica				
Sonda vesical				
Nebulização				
Ventilação não invasiva				
Ventilação invasiva				
Intubação orotraqueal				
Traqueostomia				
Drenagem pleural				
Acesso venoso central				
• Punção venosa central				
• Totalmente implantado				
• PICC – acesso central de inserção periférica				
• Outro (especificar)				

Data: ____ / ____ / ____

Avaliador

**23 - FICHA DE NOTIFICAÇÃO
DE IRAS**

Local etiqueta ou identificação do(a) paciente

FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE IRAS

IRAS	Data	Topografia
1ª		
2ª		
3ª		

Topografia da IRAS

1-Pneumonia	7- Infecção do trato urinário
2- Pneumonia associada à ventilação mecânica	8 -Infecção do trato urinário associado ao cateter vesical
3-Infecção de sítio cirúrgico	9- Osteoarticular
4-Infecção da corrente sanguínea (clínica)	10- Infecção local do cateter
5- Infecção da corrente sanguínea com confirmação bacteriológica	8- Olhos, ouvidos, nariz e garganta
6- Infecção da corrente sanguínea associada ao cateter venoso central	12-Outro

Controle microbiológico – bacterioscopia (GRAM) e culturas

Espécime	Data coleta	Resultado	Microrganismo isolado
		Neg () Pos ()	
		Neg () Pos ()	
		Neg () Pos ()	
		Neg () Pos ()	
		Neg () Pos ()	
		Neg () Pos ()	
		Neg () Pos ()	
		Neg () Pos ()	
		Neg () Pos ()	
		Neg () Pos ()	
Evolução:			

**SE MICRORGANISMO ISOLADO, RECUPERAR O RESULTADO DO ANTIBIOGRAMA
ANEXAR O RESULTADO**

Data: ____ / ____ / ____

Avaliador

ANEXO A – DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA

INSTITUTO DE MEDICINA
INTEGRAL PROFESSOR
FERNANDO FIGUEIRA -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores de risco para Infecções relacionadas à Assistência à Saúde (IrAS) em pacientes oncológicos idosos. Um estudo de coorte prospectiva

Pesquisador: Jurema Telles de Oliveira Lima

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 14925113.9.0000.5201

Instituição Proponente: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP/PE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 697/495

Data da Relatoria: 11/06/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de coorte que pretende avaliar fatores de risco para Infecções relacionadas à Assistência à Saúde (IrAS) em idosos. O pesquisador refere que as IrAS são a complicação mais limitante e modificadora do plano do cuidado oncológico sendo importante causa de morbi-mortalidade, de perda de oportunidade de cura e de qualidade de vida destes pacientes, além da elevação de custos e da complexidade destes cuidados desta população. O processo de imunossenência encontra-se fortemente relacionado com a carcinogênese e o risco de desenvolvimento da infecção e de suas complicações.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário - Determinar os fatores de risco para Infecções relacionadas à Assistência à Saúde (IrAS) em pacientes oncológicos idosos.

Objetivos secundários - Descrever os fatores de risco para IrAS a partir de artigos publicados de junho de 2003 a julho de 2013. Além disso, analisar do ponto de vista

metodológico, a possibilidade de estimar a magnitude de uma medida de associação sumarizada entre diferentes fatores de risco e a IrAS e estratificada por topografia a partir dos estudos selecionados. Em pacientes oncológicos idosos acompanhados no serviço de oncologia do IMIP que apresentem IrAS :

Endereço: Rua dos Coelhos, 300

Bairro: Boa Vista

UF: PE

Município: RECIFE

CEP: 50.070-650

Telefone: (81)2122-4755

Fax: (81)2122-4762

E-mail: comitedetica@imip.org.br

Continuação do Parecer: 097.495

Descrever as variáveis sócio-demográficas, biológicas, clínicas laboratoriais, terapêuticas e a taxa de letalidade por subtipo topográfico; Interpretar e associar os fatores de risco para primeira infecção relacionada e sua gravidade; Determinar os fatores associados ao tempo até a aquisição da primeira infecção por sítio topográfico; Determinar os fatores de risco para o óbito em relação às diversas variáveis no momento do diagnóstico e ocorrência da IRAS; Determinar a relação dos marcadores inflamatórios e da expressão gênica da família toll like com a ocorrência e a magnitude do desfecho estudado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de um estudo de coorte com coleta de amostras sanguíneas para análise de marcadores de inflamação que serão investigados como possíveis fatores de risco. Os riscos são mínimos uma vez que as amostras sanguíneas, são frequentemente coletadas nestes pacientes e não haverá intervenção experimental. Os benefícios estão relacionados ao seguimento detalhado e resultados que poderão refletir mudanças de protocolos de tratamento para este grupo de pacientes

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Atendeu todas solicitações encaminhadas previamente pelo CEP

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Atendeu todas solicitações encaminhadas previamente pelo

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua dos Coelhos, 300		CEP: 50.070-850
Bairro: Boa Vista		
UF: PE	Município: RECIFE	
Telefone: (81)2122-4755	Fax: (81)2122-4782	E-mail: comitedetica@imp.org.br