

LUIZ ANTONIO GIL JUNIOR

**Associação entre cistatina C, fragilidade e desfechos clínicos
em idosos com câncer**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de Concentração: Educação e Saúde

Orientador: Prof. Dr. Wilson Jacob Filho

**São Paulo
2022**

LUIZ ANTONIO GIL JUNIOR

**Associação entre cistatina C, fragilidade e desfechos clínicos
em idosos com câncer**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de Concentração: Educação e Saúde

Orientador: Prof. Dr. Wilson Jacob Filho

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gil Junior, Luiz Antonio
Associação entre cistatina C, fragilidade e
desfechos clínicos em idosos com câncer / Luiz
Antonio Gil Junior. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de
Concentração: Educação e Saúde.
Orientador: Wilson Jacob Filho.

Descritores: 1.Idosos 2.Neoplasias 3.Cistatina C
4.Fragilidade 5.Estado funcional

USP/FM/DBD-051/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*Dedico este trabalho à minha família, especialmente a meus pais, esposa e filhos.
A cada professor e pacientes que ajudaram a trilhar meus caminhos e me tornar
desejoso de aprender cada vez mais.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Wilson Jacob Filho, grande amigo e conselheiro. Um dos maiores responsáveis pelo desenvolvimento da Geriatria no Brasil e pela formação de centenas de geriatras. Seus ensinamentos transformaram minha forma de cuidar dos idosos. Graças a sua persistência e dedicação colocou a Geriatria em outro patamar e seus frutos são responsáveis pelo aprimoramento contínuo e evolução da Geriatria e Gerontologia.

Ao Prof. Dr. Thiago Junqueira Avelino Silva, pela parceria desde a época da preceptoria em Geriatria. Irmão que a vida me deu, de capacidade científica brilhante e que dedicou várias horas de seu tempo à minha formação acadêmica.

À Dra. Veronica Torres da Costa e Silva, pela generosidade em me aceitar como parceiro de pesquisa. Por todos os momentos divididos no dia-a-dia da pesquisa, pelo compartilhamento de dúvidas e angústias durante essa jornada e pela contribuição na minha formação científica.

Ao Prof. Dr. Emmanuel Burdmann, por confiar e permitir minha participação no projeto de pesquisa.

Às Profas. Dras. Claudia Kimie Suemoto, Rosilene Motta Elias Coelho e Maria Del Pillar Estevez, membros da minha banca de qualificação, pelas sugestões para o aprimoramento deste trabalho.

À Profa. Dra. Maysa Seabra Cendoroglo, responsável pelos meus passos iniciais na Geriatria ainda durante a Graduação e incentivadora em vários momentos da minha vida.

Aos meus amigos, Christian Valle Morinaga e Luciana Tamie Kato Morinaga, que me acolheram desde o primeiro dia na “Casa de Arnaldo”, sempre parceiros ao longo da minha trajetória como médico, nas horas boas e ruins.

Aos Drs. José Antonio Éesper Curiati e Pedro Curiati, professores, parceiros de trabalho e amigos de vida.

Às Dras Ana Lumi Kanaji e Theodora Karnakis, com as quais, durante quase uma década, dividi o trabalho do cuidado do idoso com câncer no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Aos meus amigos de vida, parceiros de trabalho e incentivadores, Eugenia Jatene, Fabiane Gomes, Juliana Kasai, Marcos Saraiva e Lara Miguel Quirino de Araújo, que me auxiliaram a cuidar dos pacientes durante parte dessa trajetória.

A toda equipe de pesquisa do projeto, que trabalhou por muitas horas, abordando pacientes, acolhendo e auxiliando em todas as tarefas, sem a qual esse projeto seria inviável.

A todos do serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Vocês todos são parte dessa estrada.

À minha esposa, Danielle Misumi Watanabe, fonte de inspiração: esposa, psicóloga, professora, doutora, mãe (não necessariamente nessa ordem), que cuida de nosso lar e dos nossos filhos, além de seu trabalho incansável pela psicologia hospitalar e com quem sempre posso contar.

A meus filhos, Felipe e Eduardo, que “são parte fora do meu corpo”, ficaram sem minha presença em alguns momentos e cujo amor incondicional é recíproco.

Aos meus pais, Edna Segato Gil e Luiz Antonio Gil e, minha tia, Miriam Segato, grandes responsáveis por minha vida profissional. Criaram alicerces robustos para encarar a vida de frente.

À memória dos meus avós, origem do brilho nos olhos para cuidar dos mais velhos.

Às minhas irmãs, Cibelle Gil e Camila Gil, sempre fonte de admiração como excelentes profissionais.

À família Misumi-Watanabe, que me apoia e me acolhe.

Aos pacientes, que despertam em mim grande respeito, carinho e curiosidade. Trazem um enredo diferente a cada vez que a porta do consultório se abre, com desafios a serem superados para que possam desfrutar seus anos de vida com saúde e qualidade de vida.

“Se tomássemos o trabalho de interrogar com circunspeção a Natureza, veríamos que tudo o que é perceptível à vista ordinária tem alguma coisa, ainda mais importante, que se acha oculta dentro. O microscópio nos descobriu um mundo, mas, dentro dessas formas que o microscópio nos revela, existe um mistério que nenhum instrumento pode revelar.”

(Collins M. Luz no Caminho. São Paulo: Mantra; 2021. p. 49)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO.....	2
1.1	O envelhecimento populacional e o câncer.....	2
1.2	Capacidade funcional e câncer	3
1.3	Síndrome de fragilidade e sua interação no cenário do câncer	4
1.4	Biomarcadores de fragilidade.....	8
1.5	Biomarcadores de fragilidade em estudos de câncer.....	9
1.6	A cistatina c como biomarcador	10
1.7	Hipótese	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	Objetivos primários	14
2.2	Objetivos secundários.....	14
3	MÉTODOS.....	16
3.1	Desenho do estudo.....	16
3.2	Ambiente de estudo: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.....	16
3.3	Crítérios de inclusão	16
3.4	Crítérios de exclusão.....	17
3.5	Protocolo de avaliação	18
3.5.1	Diagnóstico de fragilidade.....	18
3.5.2	Avaliação de funcionalidade	20
3.5.3	Seguimento	22
3.5.4	Status de fragilidade	22
3.5.5	Declínio funcional	22
3.5.6	Desfechos secundários	23
3.7	Variáveis de exposição.....	24

3.7.1	Variáveis globais	24
3.7.2	Exames laboratoriais	27
3.7.3	Avaliação da cistatina C sérica	28
3.7.4	Avaliação da função renal ⁵¹ Cr-EDTA	28
3.7.5	Outras variáveis geriátricas	28
3.7.6	Seguimento telefônico	29
3.8	Considerações estatísticas	30
3.8.1	Cálculo amostral	30
3.8.2	Análise descritiva	30
3.8.3	Plano de análise	30
3.9	Considerações éticas e financiamento	31
3.10	Análise de riscos para o paciente	31
4	RESULTADOS	34
4.1	Recrutamento	34
4.2	Características da amostra	35
4.2.1	Sobre a doença oncológica	39
4.2.2	Fragilidade e cistatina C	42
4.2.2.1	<i>Associação de fragilidade e cistatina C no baseline</i>	43
4.2.3	Capacidade funcional e cistatina C	44
4.2.4	Análise multivariada	46
4.2.5	Análise de sobrevida	48
4.3	Uso do sistema de saúde durante o seguimento	49
5	DISCUSSÃO	52
5.1	Sobre a população estudada	52
5.2	Sobre a doença oncológica	53
5.3	Sobre o estado de fragilidade	54
5.4	Sobre a cistatina C	54
5.5	Sobre a funcionalidade	55
5.6	Forças e limitações do estudo	56
6	CONCLUSÕES	59
7	ANEXOS	61
7.1	ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética Médica (CEP)	61
7.2	ANEXO B - Protocolo Avaliação Inicial Participantes	69

7.3	ANEXO C - Procedimento operacional padrão coleta de dados geriátricos/testes funcionais – formulário inicial	78
7.4	ANEXO D - Protocolo de seguimento telefônico de 3, 6 e 12 meses dos idosos	80
8	REFERÊNCIAS.....	84

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

⁵¹Cr-EDTA	EDTA Marcado com ⁵¹ Cromo
ABVD	Atividades Básicas da Vida Diária
AGA	Avaliação Geriátrica Ampla
AIVD	Atividades Instrumentais da Vida Diária
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CES-D	<i>Center of Epidemiological Study Center Scale</i>
CisC	Cistatina C
DAC	Doença Arterial Coronariana
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ESKD	<i>End Stage Kidney Disease</i>
FPP	Força de Preensão Palmar
HAS	Hipertensão Arterial
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IGF-1	<i>Insulin-Like Growth Factor</i>
IIQ	Intervalo Interquartil
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corpórea

INCA	Instituto Nacional do Câncer
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MiRNA	MicroRNA
NS	Não Significativo
NSCLC	Carcinoma Pulmonar de Células não Pequenas
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Proteína C Reativa
PS	<i>Performance Status</i>
PS	Pronto-Socorro
QT	Quimioterapia
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
SEADE	Sistema Estadual de Análise de Dados
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SG-HCFMUSP	Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TMNT	Tumor Primário N - Linfonodos Regionais M - Metástase a Distância
USA	<i>United States of America</i>
VM	Velocidade de Marcha

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Uma representação da desregulação fisiológica e dos prováveis fatores biológicos da fragilidade física5
Figura 2	Linha do tempo de acompanhamento dos idosos incluídos no estudo em 12 meses: associação entre CisC e desfechos clínicos em idosos com câncer22
Figura 3	Fluxograma de inclusão no estudo.....34
Figura 4	Fluxograma de inclusão no estudo geral.....35
Figura 5	Valores de cistatina C por quartis (n = 605)38
Figura 6	Probabilidade de ser pré-frágil/frágil de acordo com a cistatina C.....44
Figura 7	Valores de Atividade Básica de vida diária (Katz) durante o seguimento de 12 meses, segundo quartis de Cistatina C no baseline (CisC)45
Figura 8	Valores de Atividades Instrumentais de vida diária (Lawton) durante o seguimento de 12 meses, segundo quartis de Cistatina C no baseline (CisC).....46
Figura 9	Curva de Kaplan Meyer demonstrando a distinção da sobrevida entre os indivíduos frágeis, pré-frágeis e robustos49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Biomarcadores de fragilidade em estudo	9
Quadro 2 -	Critérios fenotípicos de fragilidade adaptados de Fried	19
Quadro 3 -	Pontos de corte adotados como definição operacional de perda de força e velocidade de marcha dos Critérios de Fragilidade avaliados pelo estudo	20
Quadro 4 -	Questionário de atividades básicas (Katz)	21
Quadro 5 -	Questionário de atividades instrumentais de vida diária (Lawton).....	21
Quadro 6 -	Escalas de performance clínica utilizadas em Oncologia – Zubrod (ECOG) e Karnofsky58,59	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas, clínicas e laboratoriais de idosos com câncer, segundo níveis de cisC (n = 605)	37
Tabela 2 -	Distribuição do acompanhamento em 12 meses	39
Tabela 3 -	Sítio tumoral da população estudada (n = 605)	40
Tabela 4 -	Sítio tumoral da população estudada agrupados pela categorização da AJCC (n = 605), segundo CisC	40
Tabela 5 -	Estadiamento das neoplasias da população estudada (n = 605).....	41
Tabela 6 -	Características da neoplasia e estado clínico de idosos com câncer, segundo CisC (n = 605)	41
Tabela 7 -	Características relacionadas à fragilidade de idosos com câncer, segundo CisC.....	42
Tabela 8 -	Associação entre Cistatina C com pré-fragilidade/fragilidade em idosos com câncer no <i>baseline</i> (regressões logísticas) (N = 588).....	43
Tabela 9 -	Funcionalidade pelas escalas de performance oncológica e geriátricas de idosos com câncer, segundo CisC.....	45
Tabela 10 -	Associação perda de ABVDs no seguimento (≥ 1 ponto) (regressão logística) (N = 455)	47
Tabela 11 -	Associação perda de AIVDs no seguimento (≥ 1 ponto) (regressão logística) (N = 455)	48
Tabela 12 -	Uso do sistema de saúde durante o seguimento.....	50

RESUMO

Gil Junior LA. *Associação entre cistatina C, fragilidade e desfechos clínicos em idosos com câncer* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A idade é um fator de risco independente para câncer, portanto, os idosos são afetados desproporcionalmente pelas neoplasias. Da mesma forma, a Síndrome de Fragilidade se torna mais frequente ao longo dos anos, refletindo a vulnerabilidade dos idosos a insultos orgânicos. Os idosos frágeis com câncer têm um risco mais alto de resultados desfavoráveis; no entanto, poucos biomarcadores demonstram identificar adequadamente esses pacientes de alto risco. A cistatina C (CisC) é uma proteína de baixo peso molecular que se correlaciona negativamente com o envelhecimento saudável, de forma independente da função renal. Associou-se, em estudos prévios, à fragilidade e a aumento de mortalidade. **Objetivos:** Investigar a associação entre os níveis de CisC e a fragilidade em idosos com câncer; e investigar a associação entre níveis de CisC ou fragilidade e declínio funcional em até 12 meses em idosos com câncer. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo, incluindo idosos com 60 anos ou mais, em São Paulo, Brasil. Os participantes foram recrutados no ambulatório de um hospital universitário oncológico, no período de abril de 2015 a setembro de 2017. Foram avaliados quanto a variáveis sociodemográficas, clínicas, funcionais e laboratoriais. Os desfechos primários foram o diagnóstico de fragilidade de acordo com os critérios adaptados de Fragilidade de Fried e o estado funcional de acordo com as atividades da vida diária. A principal variável independente foi a dosagem de CisC na linha de base. Após a avaliação inicial, foram coletados dados de estado funcional, hospitalizações e óbito aos 3, 6 e 12 meses de seguimento. Foi realizada uma análise descritiva da população de acordo com os níveis de CisC. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 605 idosos. A idade média foi de 69 anos (± 7), 65% eram do sexo masculino, e as comorbidades mais comuns foram hipertensão (64%) e diabetes mellitus (29%). No seguimento de 12 meses, houve 14,7% de perdas de seguimento e recusa (*dropouts*), e 7,7% de óbitos. O câncer de próstata (31%) e o câncer de mama (15%) foram as neoplasias mais comumente encontradas. As taxas de filtração glomerular medidas foram superiores a 60 ml/min em 70% dos pacientes e a mediana de CisC foi de 1,14 mg/dL (intervalo interquartil = 1,0; 1,36). Considerando a avaliação inicial, 82,7% dos pacientes eram totalmente independentes para as atividades básicas de vida diária e 72% totalmente funcionais para as atividades instrumentais de vida diária. Respectivamente, 51% e 8% foram considerados pré-frágeis e frágeis. Os pacientes com valores séricos de CisC acima do percentil 50 apresentavam idade mais avançada, piores índices de comorbidade de Charlson, maior prevalência de hipertensão, doença arterial coronariana e níveis de hemoglobina mais baixos. Em uma análise multivariada, níveis mais altos de CisC foram associados à fragilidade ($p < 0,001$), mas não a desfechos negativos de mortalidade, internações e perda de funcionalidade. Ainda, a perda de atividades básicas de vida diária se correlacionou apenas com o sexo masculino e houve uma tendência aos octagenários terem maior risco de perdas funcionais. **Conclusão:** Idade avançada, comorbidades, sexo masculino e ser pré/frágil aumentou o risco de piora funcional. CisC sérica elevada se correlacionou de forma inequívoca à fragilidade em idosos com câncer, no entanto, não foi isoladamente preditora

de perda funcional e desfechos adversos em 12 meses. Deve-se atentar à inclusão desse biomarcador em painéis que estudam idosos frágeis.

Descritores: Idosos; Neoplasias; Cistatina C; Fragilidade; Estado funcional.

ABSTRACT

Gil Junior LA. *Association between cystatin C, frailty and clinical outcomes in older adults with cancer* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Background: Age is an independent risk factor for cancer, thus older adults are disproportionately affected by malignant neoplasms. Likewise, frailty becomes more frequent over the years, reflecting how older adults are more vulnerable to organic insults and the consequent impact on their health. Frail older adults with cancer have a higher risk of unfavorable outcomes, however, few biomarkers have been demonstrated to adequately identify these high-risk patients. Cystatin C (CysC) is a low molecular weight protein that negatively correlates with healthy aging, independently from renal function. It has also been shown to have association with frailty and unfavorable outcomes than glomerular filtration rate. **Objectives:** To investigate the association between CysC levels and frailty in older adults with cancer; and to investigate the association between CysC levels and functional decline in up to 12 months in older adults with cancer. **Methods:** Prospective cohort study including older adults aged 60 years and older, in Sao Paulo, Brazil. Participants were recruited from the outpatient clinic of an oncologic university hospital, from April 2015 to September 2017. Patients were assessed for sociodemographic, clinical, functional, and laboratory variables. The primary outcomes were frailty diagnosis according to the Fried Frailty Criteria, and functional status according to activities of daily living. The main independent variable was CysC dosage on baseline. After the baseline evaluation, data on functional status, hospitalizations and death were collected at 3, 6 and 12 months of follow up. **Results:** A total of 605 older adults were included in the study. The mean age was 69.1 years (± 7), 65% were male, and the most common comorbidities were hypertension (64%) and diabetes mellitus (29%). At the 12-month follow-up, there were 14.7% of losses to follow-up and refusal (dropouts) and 7.7% of deaths. Overall, 82.3% of participants used at least one medication. Prostate cancer (31.2%) and breast cancer (15%) were the most commonly found neoplasms. EDTA glomerular filtration rates were greater than 60 ml/min in 69.7% of patients and the median CysC value was 1.14 mg/dL (interquartile range = 1.0, 1.36). Considering the initial assessment, 82.7% of the patients were fully independent for basic activities of daily living and 72.4% were fully functional for instrumental activities of daily living. Respectively, 51% and 8% were considered pre-frail and frail. Patients with higher serum cystatin C values ($p > 50$) had more advanced age, worse rates of Charlson's comorbidity, higher prevalence of hypertension, coronary artery disease and lower hemoglobin levels. In a multivariate analysis, higher levels of CysC were associated with frailty ($p < 0.001$), but not with negative outcomes of mortality, hospitalizations, and loss of functionality. In the multivariate analysis by logistic regression, the loss of basic activities of daily living correlated only with sex and there was a tendency for octogenarians to have a higher risk of functional loss. **Conclusion:** Advanced age, comorbidities, male gender and being pre/frail increased the risk of functional deterioration. Elevated serum cystatin C was unequivocally correlated with frailty in elderly patients with cancer, however, it was not isolatedly determinant for functional loss

and negative outcomes. Attention should be paid to including this biomarker in panels that study frail older.

Descriptors: Aged; Neoplasms; Cystatin C; Frailty; Functional status.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 O envelhecimento populacional e o câncer

Em todos os setores da sociedade, a presença dos idosos se faz cada vez mais presente. De acordo com a definição da Política Nacional do Idoso de 1994¹ idosos são os indivíduos com 60 anos ou mais. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a parcela da população que proporcionalmente mais cresceu no Brasil é aquela dos maiores de 60 anos.² Entre 2005 e 2015, a proporção de idosos na população do País, passou de 9,8% para 14,3%. Informações da Projeção da População por Sexo e Idade, realizada pelo IBGE e divulgada em 2013, mostram que essa tendência de aumento será ainda mais expressiva: em 2030, serão de 18,6% e, em 2060, de 33,7% de idosos. Em paralelo com o envelhecimento, há um aumento de doenças crônico-degenerativas, dentre elas o câncer. As neoplasias malignas afetam desproporcionalmente os mais velhos - a idade é fator de risco independente para o desenvolvimento do câncer - sua incidência é 11 vezes maior entre os idosos que nos adultos jovens. De todos os diagnósticos de câncer 60% são feitos em idosos e 70% de toda a mortalidade por doença oncológica acontece nesta faixa etária.³

O processo de envelhecimento tem como característica a diminuição das reservas fisiológicas, que ocorre de forma ímpar para cada indivíduo. Durante esse processo contínuo, e, por vezes, acelerado por outras morbidades, um dos atributos mais relevantes na vida de todos é a possibilidade de manter-se independente - ou seja, ativo e funcional, sendo capaz de realizar suas atividades de vida diária - além de manter sua autonomia - a capacidade de decisão sobre os seus interesses. O que é possível observar, entre os idosos, é que pessoas com idades semelhantes podem ter diversidade em termos de capacidade funcional (física e cognitiva), expectativa de vida e tolerância a insultos orgânicos.

1.2 Capacidade funcional e câncer

Capacidade Funcional é caracterizada como a habilidade de executar tarefas da vida cotidianas, simples ou complexas, necessárias para uma vida independente e autônoma. Segundo o Relatório Mundial sobre Envelhecimento e Saúde da OMS, a manutenção da capacidade funcional é um dos componentes do envelhecimento saudável e que permite o bem-estar em idades avançadas e não depende exclusivamente das doenças que acometem o indivíduo.⁴

A capacidade funcional pode ser avaliada de várias formas no idoso e, habitualmente, os resultados das formas de avaliação são complementares. O relato do indivíduo por meio do uso de questionários permite ao examinador conhecer a perspectiva do paciente ou de seu cuidador sobre seu nível de independência. Testes de desempenho podem avaliar a capacidade física (força, equilíbrio e resistência), neurocognitiva, psíquica e reservas do indivíduo para realizar determinada tarefa e, assim, o examinador, além de conhecer aquela habilidade em si, pode também inferir a habilidade dessa pessoa em outras tarefas cotidianas e a necessidade de auxílio. Alguns testes de desempenho não se direcionam a uma tarefa em si, mas a uma capacidade física em específico, como, por exemplo, a força muscular e velocidade de marcha.

O uso de questionários é uma das formas mais usuais de se avaliar a capacidade funcional de idosos, tanto no ambiente de pesquisa como no de assistência clínica. Apesar de existirem vários questionários com esta finalidade, dois ganham destaque na literatura científica e na prática clínica pela frequência e facilidade de seu uso: o Índice de Atividades Básicas de Vida Diária (ABVD) de Katz⁵ e o Índice de Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD) de Lawton.⁶ Realizar as tarefas de banhar-se, vestir-se, ir ao banheiro (e fazer a higiene pessoal), transferir-se da cama para a cadeira e vice-versa, ser continente e alimentar-se dizem respeito à capacidade de cuidar de si mesmo. O índice de Atividades Básicas de Vida Diária (ABVD), publicado por Katz e colaboradores, avalia o desempenho do idoso nestas seis atividades com uma pontuação menor quanto pior o seu desempenho.⁵

As atividades instrumentais de vida diária (AIVD) avaliadas pela escala de Lawton são mais complexas. Envolve uma rede de capacidade mental, física e de envolvimento social e dizem respeito à independência para a vida na comunidade. O questionário descrito por Lawton apresenta nove itens a serem avaliados: ir a lugares distantes ou uso

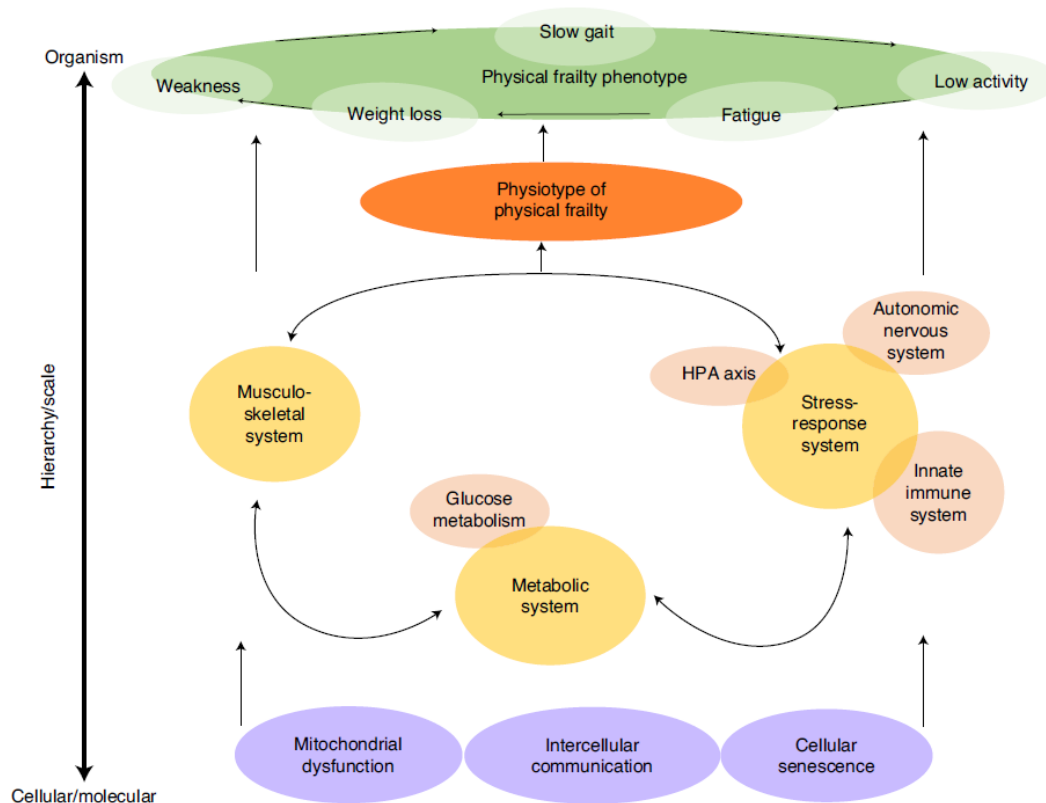
de transporte, cuidar das finanças, cuidar da casa, fazer compras, lavar a roupa, preparar a refeição, cuidar da medicação, habilidade de usar o telefone e realização de trabalhos manuais (e pequenos reparos).

O prolongamento da vida nem sempre é o ponto principal no tratamento de uma doença. Em doenças graves com potencial incapacitante, como pode ser a doença oncológica, os objetivos incluem a manutenção da capacidade de gerir sua própria vida, seja em termos de atividades básicas ou mais complexas do dia a dia e qualidade de vida, daí a importância da inclusão desse desfecho no contexto de idosos com câncer.^{7,8}

1.3 Síndrome de fragilidade e sua interação no cenário do câncer

Não há um conceito único e objetivo para a Síndrome de Fragilidade. Trata-se de uma síndrome complexa caracterizada por declínio mais acentuado dos sistemas musculoesquelético, neuroendócrino e imunológico, associada à sarcopenia e elevação da atividade inflamatória sistêmica.^{9,10} Um grupo de especialistas, em 2013, a definiu em consenso sobre o tema como “uma síndrome com múltiplas causas e contribuintes que é caracterizada por diminuição de força, resistência e redução das funções fisiológicas que aumentam a vulnerabilidade de um indivíduo para desenvolvimento de dependência ou morte”. Como consequência da síndrome, há exacerbada redução da reserva orgânica e da resistência a estressores, tornando o indivíduo mais vulnerável a desfechos negativos. Hospitalização, institucionalização, quedas e morte estão entre os eventos negativos que podem ocorrer dentre os idosos frágeis.¹¹

Está muito claro na literatura que a fragilidade resulta em muitos desfechos negativos quando o indivíduo é exposto a eventos estressores, no entanto, sua fisiopatologia parece envolver vários sistemas complexos (metabolismo de glicose, inflamação, sistema de resposta ao estresse – incluindo o eixo hipotálamo-hipofisário, sistema musculoesquelético), além de alterações em níveis celulares e moleculares (disfunção mitocondrial, comunicação intercelular e senescência celular). Não é possível dizer o peso de cada uma dessas alterações para o desenvolvimento dessa síndrome e qual melhor ação para reverter a disfunção de cada um desses sistemas. A Figura 1 demonstra as inter-relações complexas da fisiopatologia da fragilidade.¹²



Fonte: Linda P. Fried, *NatureAging*¹²

Figura 1 - Uma representação da desregulação fisiológica e dos prováveis fatores biológicos da fragilidade física

A Síndrome de Fragilidade está associada principalmente com: idade avançada (pode ser o único fator causal), evolução de doenças sistêmicas crônicas (cardiovasculares, pulmonares, renais, hepáticas), neoplasias, depressão, demências em fases avançadas, obesidade ou baixo peso, problemas com a dentição e déficits sensoriais (visão e audição).

Há várias escalas que tentam traduzir em avaliação de risco clínico e operacionalizar a Síndrome de Fragilidade, no entanto, a maior parte delas assume os critérios fenotípicos com 5 itens definidos no estudo do *Cardiovascular Health Study*.^{7,13} perda de peso não intencional, sensação de exaustão, fraqueza (determinada pela força de prensão palmar), velocidade de marcha e baixo nível de atividade física. A presença de um ou dois critérios caracterizam o indivíduo como pré-frágil e de três ou mais, como frágil.⁷

Assim como o câncer, o risco de desenvolver a Síndrome de Fragilidade também aumenta com o passar dos anos. Na população acima de 65 anos, atinge, aproximadamente, 10% dos indivíduos, aumentando para 25-50% naqueles com 80 anos

ou mais.¹⁰ O idoso frágil não só tem diversos riscos de agravos à saúde e mortalidade, como também tem menor capacidade de tolerar procedimentos, maior incidência de complicações e pior prognóstico global.⁷

Em idosos com câncer no cenário cirúrgico, ser frágil aumentou em três vezes o risco de mortalidade em pacientes com câncer gástrico em um estudo retrospectivo: taxa de mortalidade foi de 14,5% entre os pacientes robustos, 20,7% entre os pacientes pré-frágeis e 20,0% entre os pacientes frágeis (teste de *log-rank*, $P = 0,032$).¹⁴ Maior taxa de complicações pós-operatórias, classificadas pela escala Clavien-Dindo (maior que grau 3), foram observadas em pacientes idosos frágeis com câncer colorretal (62% *versus* 28%, $p < 0,001$).¹⁵ Em pacientes submetidos à cirurgia de cabeça e pescoço avaliados prospectivamente, independentemente da idade, a fragilidade avaliada pelo Índice de Fried foi um preditor de complicações.¹⁶ A avaliação de fragilidade baseada em AGA previu a sobrevida de 1 e 5 anos após a cirurgia em idosos submetidos à cirurgia para câncer colorretal em outro estudo observacional prospectivo.¹⁷

Um grande número de estudos mostrou consistentemente associações entre fragilidade e maior toxicidade aos tratamentos oncológicos sistêmicos. Pacientes com carcinoma pulmonar de células não pequenas (NSCLC) avançado e com fragilidade demonstrada, avaliados pelo Índice de Fragilidade de Fried e Avaliação Geriátrica Ampla (AGA), foi preditor de toxicidade da quimioterapia durante o primeiro ciclo de quimioterapia, independentemente da idade cronológica.¹⁸ Em um estudo longitudinal, a associação entre fragilidade e vulnerabilidade mostrou o desenvolvimento de toxicidade da quimioterapia em pacientes oncogeriátricos com diferentes sítios primários de câncer.¹⁹ Neste estudo, o critério de Fragilidade de Fried, *Vulnerable Elders Survey-13* e G8 foram utilizados para identificar fragilidade e vulnerabilidade, e mostraram associação significativa com o desenvolvimento de toxicidade da quimioterapia (HR = 2,01; IC95%: 1,04-4,90). Em uma recente revisão sistemática e metanálise, a fragilidade foi um preditor relevante de mortalidade geral e toxicidade terapêutica em pacientes com câncer de pulmão.²⁰

Em pacientes com idade média de 74,4 anos tratados com tratamentos imunobiológicos para malignidades sólidas (estágio IV de pulmão, melanoma, câncer urológico e colorretal), fragilidade foi a única variável preditiva de evento adverso (OR 3,03, IC 95% 1,36 - 6,74; $p 0,006$).²¹ No entanto, ainda há informações limitadas

sobre o impacto da fragilidade na tolerância e nos resultados da imunoterapia em pacientes oncogeriátricos.

Em 2019, um estudo retrospectivo foi realizado para avaliar o papel do índice de fragilidade antes do início de quimioterapia com base em dados laboratoriais de rotina na previsão de mortalidade e reações adversas de quimioterapia entre 1.020 pacientes idosos com câncer de pulmão primário.²² Ser pré-frágil ou frágil associou-se às reações adversas e infecções à quimioterapia (OR = 3,48, IC 95%: 1,77-6,87; OR = 3,58, IC 95%: 1,55-8,26, respectivamente). Pacientes frágeis tiveram uma taxa de sobrevida global mediana mais curta em comparação com pacientes robustos (18,05 meses vs. 38,89 meses, log-rank $p < 0,001$). Outro estudo dinamarquês recente mostrou que pacientes mais velhos vulneráveis e frágeis com câncer tinham um risco absoluto maior de morte em 90 dias em comparação com pacientes aptos: 7% e 23% versus 0%. A HR para óbito em 90 dias em pacientes frágeis em comparação com pacientes vulneráveis foi de 3,50 (IC 95%: 1,34; 9,15).²³

Em revisão sistemática publicada por *Handforth et al.*, a frequência de idosos frágeis e pré-frágeis com câncer foi, respectivamente, de 42% e 43%.¹⁰ De acordo com essa revisão, que incluiu 22 estudos observacionais de prevalência e desfechos em idosos com câncer com qualquer estágio de neoplasias sólidas ou hematológicas, a presença de um estado frágil ou pré-frágil aumentou consideravelmente a mortalidade por todas as causas em 5, 7 e 10 anos (5 anos - HR 1.87, 95% IC 1.36-2.57; 7 anos - HR 2.31, 95% IC 1.40-2.94; 10 anos - HR 1.74, 95% IC 1.39-2.18), mortalidade pós-operatória (HR-2,67 IC-1,08-6,62), baixa tolerabilidade autorreferida ao tratamento oncológico (HR- 4,86 IC 2,19-10,78)²⁴ e mortalidade em 1 ano (HR-1,87; IC-1,36-2,57). Porém, não foi possível afirmar de forma categórica sobre risco aumentado para efeitos colaterais relacionados à quimioterapia. O diagnóstico precoce da Síndrome de Fragilidade - preferencialmente antes do início do tratamento - pode promover a adequação do tratamento ou, ainda, intervenções que possibilitem minimização de danos durante esse.¹⁰

A força de preensão palmar, um dos critérios fenotípicos de fragilidade, se associou de forma independente à sobrevida. Kilgour *et al.*²⁵ avaliaram 203 pacientes com câncer avançado e os classificaram em três percentis de força muscular (> 50º, 25º e 10º). Aqueles no percentil 10 apresentaram menor sobrevida, além de níveis mais elevados de fadiga. Ainda, baixa força associou-se a maiores riscos relativos tanto à morbidade quanto à mortalidade em pacientes com câncer de esôfago(26), e estudo-piloto publicado em

2010²⁷ demonstrou que, entre os idosos com diagnóstico recente de câncer, o valor reduzido da força de prensão palmar foi associada com maior toxicidade do tratamento (RR 8.47, 95%CI: 1.3-53.6).

Outro item utilizado na avaliação funcional e de fragilidade no idoso é a velocidade de marcha (VM). Estudo publicado por Brown *et al.* demonstrou que andar mais rápido (VM maior ou igual a 0,6 m/s) previu redução de 34% no risco de mortalidade prematura em pacientes com vários tipos de câncer, em relação àqueles com VM <0,6 m/s (HR: 0,66 (IC 95%: 0,47-0,93), p = 0,019). Como variável contínua, o aumento de 0,1 m/s na velocidade de caminhada rápida previu uma redução de 12% no risco de mortalidade precoce (FC: 0,88 (IC 95%: 0,82-0,96), p = 0,003).²⁸

A Síndrome de Fragilidade tem sido um tema de grande interesse para os geriatras nas últimas décadas, e, particularmente, para outros especialistas nos últimos 10 anos. Muito se diz sobre a falta de um consenso sobre uma definição para idosos frágeis. Assim sendo, presença de um biomarcador que possa melhorar esse diagnóstico pode ser muito relevante no cenário clínico de um idoso frágil com câncer.

1.4 Biomarcadores de fragilidade

Em 2001, o termo biomarcador foi definido em um painel do *National Institute of Health* como uma “característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de uma resposta normal, patogênica ou farmacológica a uma intervenção terapêutica. Os biomarcadores podem ser úteis em vários pontos da cadeia da doença. Podem auxiliar no diagnóstico, na prevenção, na detecção de doença subclínica, no monitoramento da progressão da doença, no rastreamento e no guia de tratamento.”²⁹

As características dos biomarcadores ideais incluem baixo custo, facilidade de medição, segurança da medição, baixo custo de acompanhamento, tratamento comprovadamente protetor, e consistência entre gênero e raça.

Existe uma série de biomarcadores (Quadro 1) que vem sendo estudados para o cenário de fragilidade, dentre eles, quatro grupos se destacam: biomarcadores de inflamação, estresse oxidativo, renovação de proteína muscular e inatividade física.

Quadro 1 - Biomarcadores de fragilidade em estudo³⁰⁻³³

Inflammaging	citocinas inflamatórias, como IL1, Il6, proteína C reativa, IL8-C, TNF alfa, receptor de TNF, dímero-D, albumina, IL1B, fibrinogênio
Marcadores de estresse oxidativo:	vitamina C, vitamina E, Ox LDL
Marcadores de turnover de proteína muscular:	creatinina, procolágeno N terminal tipo III, alanina aminotransferase, colesterol total e LDL, baixo nível de creatinina, hormônios IGF1, resistência à insulina
outros biomarcadores	CisC, hemoglobina, ferro, ferritina, haptoglobina, transferrina, ácido úrico, vitamina D, glóbulos brancos, Sarcopenia como um marcador de fragilidade (inclui miosteose e densidade muscular)

Legenda: IL1 – Interleucina-1, IL6 - Interleucina-6, IL1B - Interleucina-1B, IL8C - Interleucina-8C, TNF - Fator de necrose tumoral, Ox LDL - *Lowdensity lipoprotein* oxidada, IGF1 – *Insulin Grow fator-1*.

1.5 Biomarcadores de fragilidade em estudos de câncer

Poucos estudos incluíram biomarcadores de fragilidade em pacientes com câncer. No carcinoma pulmonar de células não pequenas (NSCLC), biomarcadores, incluindo comprimento de telômero, adiponectina, PCR de alta sensibilidade, proteína ligadora de IGF-1, Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF-B), alfa-1 glicoproteína ácida e ligante Tirosino-quinase 3 Fms-relacionado (FLT3) foram biomarcadores circulantes de fragilidade que se correlacionaram com um mau prognóstico em pacientes com NSCLC.³⁴

A Interleucina-6 é outro marcador promissor na previsão de fragilidade. *Monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), IGF-1 e comprimento dos telômeros de leucócitos correlacionados com a idade cronológica, mas não com fragilidade, refletem apenas o aspecto temporal do envelhecimento, mas, provavelmente, não as consequências funcionais do envelhecimento. No entanto, a falta de correlação com o estado de fragilidade ao diagnóstico não significa que eles não tenham valor para orientar as opções de tratamento.³⁵

Em uma coorte de mulheres com 70 anos ou mais que receberam quimioterapia adjuvante para câncer de mama, micro RNAs (miRNAs) de idade foram monitorados durante o tratamento no sangue e alguns miRNAs correlacionados com fragilidade clínica (miR-106b, miR-191, miR-301a, miR-320b, miR -374a), bem como, com outros biomarcadores de envelhecimento.³⁶

1.6 A cistatina c como biomarcador

A CisC (cisC) é uma proteína não glicosilada, de baixo peso molecular, produzida por quase todas as células humanas e liberada na corrente sanguínea, de onde é filtrada de forma livre nos glomérulos e metabolizada no túbulo proximal. É um dos componentes da família dos inibidores de protease da cisteína. Esse grupo de inibidores da atividade da protease tem papel em várias condições patológicas, além de atuar na modulação do sistema imunológico, antiviral e antibacteriano, e participa na resposta à injúria cerebral.³⁷

A concentração sérica da cisC pode ser utilizada para avaliação da função renal de forma menos dependente da massa muscular. Ainda, correlaciona-se negativamente com o envelhecimento saudável⁽³⁸⁾ de forma independente à função renal e demonstrou ser per se mais associada aos desfechos negativos do que a taxa de filtração glomerular.

A CisC é um marcador alternativo de filtração glomerular reconhecido há décadas na avaliação da TFG. Ela se demonstrou superior a creatinina para essa avaliação e é recomendada pela Sociedade Internacional de Nefrologia K-DIGO. Existe evidência robusta que a TGF estimada pela CisC tem mais poder para prever desfechos clínicos que TGF estimada com o uso da Creatinina. Um dos pontos positivos de utilizar a CisC para avaliação da TFG é que ela não é afetada por sexo, idade, raça, ingestão de proteínas e massa muscular, diferentemente da creatinina sérica. Quando a TFG diminui, o nível de CisC começa a aumentar proporcionalmente.³⁹

A apurada avaliação da TFG tem implicações relevantes na prática clínica. Indivíduos com TGF menor que $60\text{ml/kg}/1.73\text{m}^2$ tem risco elevado de desfechos negativos não só relacionados à disfunção renal. Os mecanismos desses desfechos adversos não são muito claros, mas podem incluir toxicidade a drogas, complicações endócrinas e metabólicas, e aumento do risco cardiovascular.

Além do uso na avaliação da função renal, a cisC foi avaliada e identificada como fator de risco independente para piores desfechos cardiovasculares e morte, acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico^{40,41} foi preditor de desenvolvimento de insuficiência cardíaca sistólica⁴² e tromboembolismo venoso⁴³ e correlacionou-se positivamente com maior risco de mortalidade e síndrome hepato-renal em cirróticos com creatinina normal.⁴⁴

Hart *et al.* correlacionaram de forma independente o risco de fragilidade a altos níveis séricos de cisC em homens.⁴⁵ No referido estudo, homens no quartil superior de

níveis sérico de cisC tiveram mais chances de serem frágeis do que os do quartil inferior (OR = 4,17, IC 95% = 2,02-8,59) e o dobro da probabilidade de *status* pré-frágil (OR = 2,1, IC 95% = 1,44- 2.98). Além da cisC, a idade ($p < 0,001$), a autopercepção de saúde ($P < 0,001$) e o número de deficiências de AIVD ($p < 0,001$) foram preditores de fragilidade. Ainda nesse estudo, concentração sérica de creatinina elevada e baixa taxa de filtração glomerular (TFGe) não se correlacionaram de forma linear com fragilidade.

O mecanismo que liga a cisC à fragilidade ainda não é claro. Sabe-se que marcadores inflamatórios se associam à pior função renal, bem como, à fragilidade. A inflamação também pode aumentar a concentração sérica de cistatina, embora não haja evidência de interação de marcadores inflamatórios e cisC como preditor de fragilidade.⁴⁶ Além disso, o estudo de Hart *et al.*, que demonstrou a associação entre fragilidade e níveis elevados de cisC, controlou os marcadores inflamatórios e essa associação persistiu.⁴⁵ CisC elevada foi ainda associada a cada um dos componentes isolados de fragilidade, sugerindo que um único componente, como emagrecimento ou baixa atividade física, não foram responsáveis pela associação entre cisC e fragilidade como uma síndrome. Outro estudo com uma coorte de 2429 homens sem fragilidade e altos níveis de cisC sérica se associou a aumento do risco de progressão de fragilidade e morte num seguimento de 3,4 anos. Nessa amostra, essa relação não ocorreu com a creatinina ou taxa estimada de filtração glomerular, sugerindo que a CisC pode ser um marcador promissor de risco de fragilidade e morte.^{45,47}

Na prática clínica diária do cuidado ao idoso com câncer, a avaliação pormenorizada do indivíduo com 60 anos ou mais, com a avaliação de fragilidade associada a testes prognósticos, tem o objetivo de avaliar potencialidades e riscos para receber intervenções diagnósticas e terapêuticas e que gerarão o melhor impacto na sua vida, seja em tempo seja em qualidade de vida e diminuir o risco de complicações e mortes relacionados ao tratamento.

No cenário oncológico, a cisC já foi estudada como marcador tumoral para neoplasias específicas, mas não há evidências que embasem o uso da cisC como marcador específico de doença oncológica ou, ainda, como marcador de fragilidade ou desfechos negativos em idosos com câncer.

O encontro de um biomarcador que possa estar associado à fragilidade ou robustez pode aperfeiçoar o manejo do paciente idoso com câncer no que tange a programação do tratamento, a reabilitação e o prognóstico. Isto posto, esse estudo tem como intuito a

procura de um biomarcador no cuidado do idoso com câncer que possa se associar à boa ou má evolução de tratamento, podendo, então, agregar à avaliação clínica de fragilidade ou à avaliação geriátrica em geral a fim de diferenciar o idoso mais apto ao sucesso do tratamento da doença oncológica.

1.7 Hipótese

CisC sérica é um biomarcador de vulnerabilidade clínica independente em idosos com câncer, associando-se com fragilidade e perda de funcionalidade em até 12 meses.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos primários

- Investigar a associação entre níveis de CisC e diagnóstico de fragilidade na avaliação inicial de idosos com câncer;
- Investigar a associação entre níveis de CisC e perda de funcionalidade em até 12 meses, em idosos com câncer.

2.2 Objetivos secundários

- Investigar a associação entre níveis de CisC, procura ao pronto-socorro, hospitalizações e morte em até 12 meses, em idosos com câncer;
- Investigar a associação entre o diagnóstico de fragilidade, procura ao pronto-socorro, hospitalizações e morte em até 12 meses, em idosos com câncer.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Esta pesquisa faz parte do estudo: “Análise crítica da determinação do ritmo de filtração glomerular em pacientes com câncer”, no qual foram estudados prospectivamente 1.200 pacientes matriculados no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) de abril de 2015 a setembro de 2017⁴⁸ (Anexo A).

3.2 Ambiente de estudo: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

O Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) é um centro de referência em tratamento do câncer que integra o complexo do Hospital das Clínicas do Estado de São Paulo, tem como essência de função o ensino, a assistência e a pesquisa. Os idosos, desde a abertura do instituto, são a maioria dos pacientes. Dados de atendimento demonstram entre 2010 e 2016, dos 42 mil pacientes atendidos no ICESSP, 60% tinham 60 anos ou mais. A equipe de Geriatria do ICESSP integrou o atendimento dos idosos em 2011 e, desde então, atua, de forma interdisciplinar com as equipes de Oncologia, Cirurgia e Hematologia, com avaliações sistemáticas dos idosos com câncer a fim de determinar e auxiliar o tratamento e o bem-estar desses pacientes, sendo, assim, um local bastante adequado para realização de um estudo prospectivo na procura de um biomarcador prognóstico que refine a avaliação geriátrica ampla.

3.3 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão do estudo “Associação da CisC com fragilidade e como fator prognóstico para perda funcional e morbi-mortalidade em idosos com câncer” foram:

- Pacientes portadores de neoplasia maligna sólida comprovada histologicamente;
- Pacientes que realizarem cirurgia/tratamento oncológica/o baseada/o em exames de imagem;
- Pacientes com suspeita de câncer, submetidos a procedimentos cirúrgicos com finalidade diagnóstica (por exemplo: pacientes com lesões na tireoide ou ovários que são admitidos como pacientes no ICESP, porém submetidos à cirurgia e o diagnóstico é afirmado posteriormente);
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do estudo principal;
- Idade igual ou superior a 60 anos.

3.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Pacientes que realizarem cirurgia oncológica baseada em exames de imagem ou procedimento cirúrgico com fim diagnóstico e não tiverem comprovação histológica de câncer;
- Pacientes com baixo desempenho clínico (performance *status* ECOG-PS > 3), devido à dificuldade de seguir os passos do protocolo estabelecido;
- Tratamento oncológico prévio (quimioterapia com intervalo menor que 60 dias, radioterapia em região pélvica com intervalo menor que 5 anos, imunoterapia com intervalo menor que 60 dias);
- Presença de doença renal crônica em programa regular de diálise;
- Pacientes que realizarem tomografia computadorizada com contraste iodado ou ressonância nuclear magnética com gadolínio (antes ou após o início do seguimento no ICESP) num período de menos de 7 dias antes da realização dos exames laboratoriais próprios do estudo;
- Existência de patologias que impeçam a colaboração com os procedimentos do estudo, a critério do investigador (doenças neurológicas, psiquiátricas,

dependência de oxigênio com dificuldade de compreensão ou mobilidade incapacitante).

3.5 Protocolo de avaliação

O pesquisador principal ou integrante da equipe associada ao projeto realizou a abordagem dos pacientes no momento da primeira consulta ou em consulta de retorno para explicar o projeto e convidar o paciente a participar. Após o aceite, o pesquisador ou membro da equipe colheu assinatura no TCLE, realizou avaliação e preenchimento de ficha de coleta de dados, e realizou o agendamento dos exames.

Os pacientes foram submetidos a um questionário sociodemográfico que continha dados sobre o tumor e o tratamento prévio, comorbidades, antecedentes pessoais, performance *status* com escalas oncológicas (Anexo B) e dados de avaliação geriátrica para funcionalidade, quedas e polifarmácia. Além disso, o questionário específico para avaliação da presença dos critérios de fragilidade por equipe de pesquisa devidamente treinada, de acordo com o procedimento padrão daquela escala (Anexo C - Procedimento operacional padrão da coleta de dados geriátricos/testes funcionais em Geriatria – formulário inicial). Ainda, os pacientes foram submetidos a exames de sangue (creatinina, ureia, albumina, hemoglobina, PCR e CisC) e urina (determinação da relação albumina/creatinina em amostra isolada de urina, unidade mg/g) e a avaliação da taxa de filtração glomerular pelo método de ⁵¹Cr-EDTA de 6 horas.

3.5.1 Diagnóstico de fragilidade

O pesquisador principal ou outro integrante da equipe associada ao projeto, de acordo com o Protocolo Operacional Padrão (Anexo B), realizou a avaliação de fragilidade de acordo com os critérios fenotípicos adaptados àqueles utilizados por Fried, no *Cardiovascular Health Study*,⁷ que compreendem os domínios de atividade física, força muscular aferida pela força de prensão palmar, sensação de exaustão autorreferida, velocidade de marcha e perda de peso não intencional (Quadros 2 e 3).

Quadro 2 - Critérios fenotípicos de fragilidade adaptados de Fried⁴⁹

BAIXA ATIVIDADE FÍSICA	<p>Definida de forma simplificada à original, utilizando como critério a presença de resposta positiva para sedentarismo às TRÊS seguintes perguntas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No último mês, o Sr(a), realizou musculação? SIM (NÃO) • No último mês, o Sr(a) ficou mais de 4 horas por dia sentado ou deitado? (SIM) NÃO • Fez caminhada pelo menos uma vez, NO ÚLTIMO MÊS? SIM (NÃO)
REDUÇÃO DA FORÇA DE PREENSÃO PALMAR	<p>A força de preensão foi medida por meio do dinamômetro hidráulico manual modelo JAMAR (<i>Lafayette Instruments</i>, Lafayette, Indiana, Estados Unidos) na mão dominante de cada idoso, em duas tentativas, sem intervalo entre elas e utilizada sua média. Pontuaram positivamente para esse componente os idosos no quintil mais baixo de distribuição, estratificado por sexo e quartil do índice de massa corporal (Quadro 2).</p>
SENSAÇÃO DE EXAUSTÃO	<p>Identificada utilizando duas perguntas do CES-D (<i>Center of Epidemiological Study Center Scale</i>)(50): a - Senti que tive que fazer esforço para fazer tarefas habituais (tomar banho, arrumar a casa, trocar de roupa, lavar louça, pagar conta); b - Não consegui levar adiante minhas coisas. Aqueles que responderam “a maioria das vezes ou sempre” para qualquer das duas perguntas foram considerados positivos para esse critério.</p>
REDUÇÃO DA VELOCIDADE DE MARCHA	<p>A velocidade de marcha foi avaliada em teste de caminhada de 4,6 metros, realizado com duas medidas consecutivas do tempo (em segundos), em passo habitual, corrigido por gênero e estatura (Quadro 2).</p>
PERDA DE PESO NÃO INTENCIONAL	<p>Avaliada como redução de peso autorreferida maior que 4,5kg referidos ou 5% do peso corporal, no último ano.</p>

Quadro 3 - Pontos de corte adotados como definição operacional de perda de força e velocidade de marcha dos Critérios de Fragilidade avaliados pelo estudo⁵¹

Componente	Definição operacional
Redução de força	<p>20% com menores valores na força de prensão manual, segundo gênero e IMC (kg/m²), conforme cortes do estudo SABE(52)</p> <p>Homens: Força \leq 24,5 kg para IMC \leq 24,36 kg/m² Força \leq 25 kg para IMC 24,37 a 26,99 kg/m² Força \leq 26,5 kg para IMC 27,0 a 29,62 kg/m² Força \leq 30 kg para IMC $>$ 29,62 kg/m²</p> <p>Mulheres Força \leq 14 kg para IMC \leq 25,01 kg/m² Força \leq 14 kg para IMC 25,02 a 28,39 kg/m² Força \leq 15,5 kg para IMC 28,4 a 32,55 kg/m² Força \leq 16 kg para IMC $>$ 32,55 kg/m²</p>
Baixa Velocidade de Marcha (3 metros)	<p>Homens: $>$ 5,0 segundos para altura \leq 1,66 m $>$ 4,1 segundos para altura $>$ 1,66 m</p> <p>Mulheres $>$ 5,2 segundos para altura \leq 1,52 m $>$ 4,7 segundos para altura $>$ 1,52 m</p>

3.5.2 Avaliação de funcionalidade

A funcionalidade foi medida com o uso das escalas de atividades básicas (Katz)⁵³ (Quadro 4) e instrumentais de vida diária (Lawton)⁶ (Quadro 5).

O Índice de KATZ leva em conta a independência e a autonomia das pessoas, sendo relacionadas à capacidade de efetuar as atividades básicas da vida diária, contendo questões sobre alimentar-se, banhar-se, continência, transferência, vestir-se e utilizar o banheiro. Para as atividades básicas de vida diária, cada item foi pontuado de 0 a 2 pontos, sendo, 0, totalmente capaz de realizar a atividade; 1, realiza com assistência parcial (necessita supervisão ou ajuda de alguém); e 2, não realiza ou necessita de auxílio total.

Quadro 4 - Questionário de atividades básicas (Katz)

	Sem assistência (0 ponto)	Assistência parcial (1 pontos)	Assistência total, ou não faz(ia) (2 pontos)
Atualmente, toma banho (de esponja, chuveiro ou banheira):			
Atualmente, veste-se (pega as roupas no armário ou cômoda, incluindo roupas de baixo, abotoadores e acessórios):			
Atualmente, faz a toailete (vai ao banheiro, limpa-se, arruma as roupas após as eliminações):			
Atualmente, faz sua transferência da cama ou cadeira:			
Atualmente, tem continência:			
Atualmente, come:			

Quadro 5 - Questionário de atividades instrumentais de vida diária (Lawton)

	Sem assistência (2 pontos)	Assistência parcial (1 pontos)	Assistência total, ou não faz(ia) (0 ponto)
Atualmente, consegue usar o telefone?			
Atualmente, consegue ir a locais distantes, usando algum transporte, sem necessidade de planejamentos especiais?			
Atualmente, consegue fazer compras?			
Atualmente, consegue preparar suas próprias refeições?			
Atualmente, consegue cuidar de suas finanças?			
Atualmente, consegue arrumar a casa?			
Atualmente, consegue fazer trabalhos manuais domésticos, como pequenos reparos?			
Atualmente, consegue lavar e passar sua roupa?			
Atualmente, consegue tomar seus remédios na dose e horário certos?			

3.5.3 Seguimento

Durante os 12 meses seguintes à inclusão, os pacientes ou familiares próximos foram abordados por telefone por equipe treinada para reavaliação de desfechos de funcionalidade, procura ao pronto-socorro, hospitalizações e morte durante o acompanhamento em três momentos: 3, 6 e 12 meses (questionário – Anexo D).

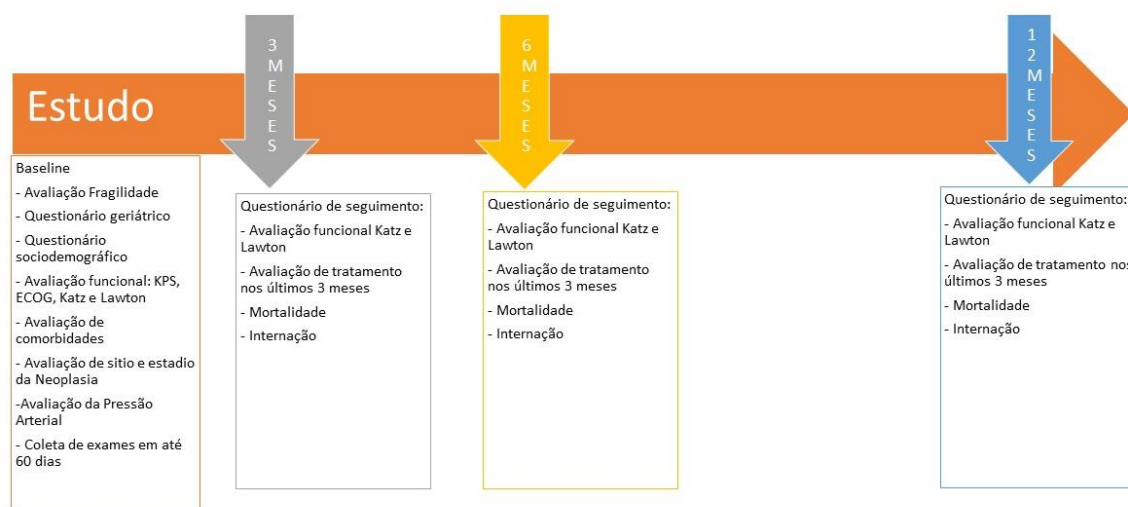


Figura 2 - Linha do tempo de acompanhamento dos idosos incluídos no estudo em 12 meses: associação entre CisC e desfechos clínicos em idosos com câncer

3.5.4 Status de fragilidade

O indivíduo foi identificado como frágil na presença de 3 ou mais critérios presentes e a presença de 1 ou 2 componentes como pré-frágil e robusto quando não apresentava critérios positivos para Síndrome de Fragilidade. Conforme descrito previamente nos Quadros 1 e 2.

3.5.5 Declínio funcional

Perda de atividades básicas de vida diária (ABVDs): uma vez que a perda funcional básica pode acarretar perda de independência dos indivíduos e piora da qualidade de vida

significativa. Foi considerada perda funcional básica como perda de dois ou mais pontos no questionário de Katz, dado que essa perda determina impacto negativo na vida do idoso. A capacidade de continência urinária e fecal foi mantida na avaliação de perda funcional, tendo em vista que, ainda que frequente entre os idosos, o aparecimento dessa condição tem repercussão relevante.

O Índice de Lawton⁶ leva em conta a capacidade de realização de atividades mais complexas de vida diária, contendo questões sobre capacidade de usar o telefone, usar meios de transportes, fazer compras, preparar de refeições, cuidar das finanças, arrumar a casa, fazer trabalhos manuais, lavar e passar as roupas, e cuidar das medicações. Para as AIVDs, cada item foi pontuado de 0 a 2 pontos, sendo, 2, totalmente capaz de realizar a atividade; 1, realiza com assistência parcial (necessita supervisão ou ajuda de alguém); e 0, não realiza ou necessita de auxílio total.

Foram consideradas perdas de atividades instrumentais de vida diária (AIVDs): pequenas perdas de atividades instrumentais as quais podem trazer grande impacto na autonomia e qualidade de vida dos idosos. Os autores do presente estudo consideraram perda funcional na avaliação prospectiva como perda de dois ou mais pontos no questionário de Lawton.

O momento do desfecho perda funcional foi estabelecido como a data da ligação em que houve a detecção da perda. Óbito foi considerado um evento competitivo para desfecho perda funcional. Ao final do seguimento de 1 ano, os pacientes sem os desfechos avaliados foram censurados.

3.5.6 Desfechos secundários

Os desfechos secundários do estudo foram:

- Hospitalização por qualquer causa maior que 24 horas por qualquer causa em até 12 meses;
- Visita ao pronto-socorro por qualquer causa;
- Morte em até 12 meses - para esse desfecho, foi registrada a data do óbito e calculada a sobrevida, em dias.

3.7 Variáveis de exposição

3.7.1 Variáveis globais

Uma ficha de preenchimento de dados, individual para cada paciente, foi desenvolvida para esse estudo e registrada em base de dados utilizando recursos das ferramentas de captura eletrônica de dados REDCap hospedadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.^{54,55}

As seguintes variáveis foram coletadas no momento da entrada no estudo:

- Dados demográficos: idade (calculada a partir da data de nascimento), sexo, raça autorreferida;
- Dados do tumor: sítio, tipo histológico e estadiamento do tumor (grupamento TNM - 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer Stage Manual*),⁵³ além de estadiamento próprio de cada tumor, estadiamento clínico, tempo do diagnóstico e tratamentos prévios realizados. As variáveis do câncer foram verificadas no momento da admissão e em exames ou procedimentos adicionais realizados em sequência, e foram revisadas por dois oncologistas. O estágio clínico foi determinado com base na extensão da doença no momento do diagnóstico do câncer;
- Comorbidades: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, insuficiência coronariana, acidente vascular cerebral prévio, doença arterial periférica crônica, hiperuricemia ou gota, litíase renal, dislipidemia, infecção do trato urinário de repetição, doença hepática, doença pulmonar obstrutiva crônica, índice de comorbidades de Charlson,⁵⁴ história prévia de tabagismo e etilismo. As definições utilizadas no presente estudo estão detalhadas a seguir:
 - Hipertensão arterial sistêmica: pressão arterial > 140 x 90 milímetros de mercúrio (mmHg) ou uso de medicamentos para redução da pressão arterial, conforme definição do 8º *Joint National Committee*;
 - Diabetes mellitus: uso de insulina ou medicamentos para redução da glicemia sanguínea. A lesão de órgão final foi definida como a presença de retinopatia, neuropatia ou nefropatia;

- Insuficiência cardíaca: fração de ejeção menor que 55%, registrada pelo ecocardiograma;
- Doença coronariana: infarto agudo do miocárdio prévio, angina instável ou estável;
- Doença cerebrovascular: história de ataques isquêmicos transitórios ou acidente vascular cerebral (presença de dano neurológico permanente ou imagem do sistema nervoso central confirmando o evento). Sequela foi considerada como qualquer déficit permanente em decorrência desse evento;
- Doença vascular periférica: história de claudicação intermitente ou qualquer exame confirmatório (ultrassonografia doppler, angiografia);
- Arritmia: fibrilação atrial crônica ou flutter ou arritmia ventricular que requer tratamento crônico;
- Demência: déficit cognitivo crônico diagnosticado por especialista;
- Doença do tecido conjuntivo: diagnóstico de qualquer doença reumatológica, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide e polimiosite;
- Úlcera péptica: história de gastrite, esofagite ou úlcera que requer tratamento;
- Dislipidemia: uso de estatinas para reduzir os níveis de colesterol;
- Hipotireoidismo: uso crônico de hormônios tireoidianos;
- Hipertireoidismo: confirmado por um endocrinologista;
- Depressão ou outro transtorno psiquiátrico (como transtorno bipolar, esquizofrenia): confirmado por um psiquiatra ou em uso de medicamentos;
- Cálculos renais: confirmados por exames de imagem (ultrassonografia ou tomografia);
- Transplante: história de transplante de outros órgãos além do rim;
- Infecção do trato urinário de repetição: mais de dois episódios (confirmados por cultura de urina) em seis meses ou três episódios em um ano;
- Doença pulmonar obstrutiva crônica e asma: definidas pelas diretrizes atuais;⁵⁵
- Doença hepática crônica: cirrose confirmada por biópsia hepática, hipertensão portal ou encefalopatia hepática;
- AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida): definida pelas diretrizes atuais;⁵⁶

- Índice de comorbidade de Charlson: aplicado conforme as definições originais propostas sem pontos de idade;⁵⁴
- Tabagismo: classificado como fumante atual (qualquer consumo de tabaco no momento do recrutamento); ex-fumante (consumo anterior de tabaco, sem consumo nos últimos 30 dias antes do recrutamento) e nunca fumante (nunca consumiu tabaco). Para todas as categorias, foi registrada a quantidade de anos-maço de tabaco;
- Consumo de álcool: classificado como consumo social (beber não perturba a vida do paciente nem cria sérios problemas físicos, mentais ou pessoais) e transtorno por uso de álcool (qualquer outro consumo de álcool que não seja considerado consumo social). Neste último caso, foi registrado o tipo e a quantidade de consumo de álcool.
- Medicamentos em uso;
- Parâmetros biométricos: peso (em kg), altura (em cm²) e duas medidas da pressão arterial (em mmHg);
- Funcionalidade: atividades básicas de vida diária por meio do índice de Katz (Quadro 3) e atividades instrumentais de vida diária (AIVD) pela escala de Lawton (Quadro 4);
- Desempenho clínico oncológico foi avaliado pelos índices ECOG e Karnofsky (Quadro 5).⁶⁰

Quadro 6 - Escalas de performance clínica utilizadas em Oncologia - Zubrod (ECOG) e Karnofsky^{60,61}

Escala de Zubrod (ECOG)	Escala de Karnofsky
PS 0 – Atividade normal	100 - Nenhuma queixa; ausência de atividade de doença
	90 - Capaz de levar a vida normal; sinais menores ou sintomas da doença
PS 1 – Sinais de doença, mas deambula e leva seu dia a dia normal	80 - Alguns sinais ou sintomas de doença com o esforço
	70 - Capaz de cuidar de si mesmo; incapaz de levar suas atividades normais ou exercer trabalho ativo
PS 2 – Fora do leito mais de 50% do tempo	60 - Necessita de assistência ocasional, mas ainda é capaz de prover a maioria de suas atividades
	50 - Requer assistência considerável e cuidados médicos frequentes
PS 3 – No leito mais de 50% do tempo, necessita cuidados mais intensivos	40 - Incapaz; requer cuidados especiais e assistência
	30 - Muito incapaz; indicada hospitalização, apesar de morte não ser iminente
PS 4 – Restrito ao leito	20 - Muito debilitado; hospitalização necessária e tratamento de apoio ativo
	10 - Moribundo, processos letais progredindo rapidamente para morte

PS - Performance Status

3.7.2 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais (sangue e urina) foram realizados na Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os pacientes do estudo foram submetidos aos seguintes exames laboratoriais:

- Dosagem da creatinina: foi realizada na amostra do soro por meio da reação de Jaffé, calibrada pelo método IDMS (*Isotope Dilution Mass Spectrometry*) e o resultado expresso em mg/dL;
- Ureia: foi realizada na amostra do soro pelo método cinético UV e o resultado expresso em mg/dL;
- Hemograma: realizado pelo método automatizado;
- Microalbuminúria: foi realizada em amostra de urina isolada por nefelometria e o resultado expresso em mg/g (mg de albumina por g de creatinina);

- Albumina: foi realizada pelo método colorimétrico e o resultado expresso em mg/dL;
- Proteína C reativa: foi realizada pelo método imunoturbidimétrico e o resultado expresso em mg/L.

3.7.3 Avaliação da cistatina C sérica

A CisC é a variável independente principal desse estudo. Como há diversos métodos de dosagem de CisC sérica, levando a variações significativas nos valores encontrados, recentemente, foi desenvolvido um material padrão de referência para dosagem de CisC sérica, com o intuito de homogeneizar os resultados e permitir a comparação de estudos em centros diferentes.

Para medida da CisC sérica, as amostras coletadas foram armazenadas em freezer a -80°C e, posteriormente, enviadas à Universidade de Minnesota. A determinação da concentração sérica de CisC foi realizada por método turbidimétrico (Roche COBAS 6000 chemistry analyzer – *Roche Diagnostics*, Indianapolis, USA), calibrado para material de referência internacional. O resultado foi expresso em mg/L. O valor de referência para o método utilizado foi de 0,51-1,05 mg/dL.

3.7.4 Avaliação da função renal ^{51}Cr -EDTA

Os pacientes do estudo foram submetidos à avaliação de função renal utilizando a técnica de ^{51}Cr -EDTA. Atualmente, a depuração radioisotópica é o método de escolha para avaliação do RFG nas situações em que as fórmulas apresentam pior desempenho, por ser exame simples, pouco invasivo, de custo acessível e com grande acurácia e precisão.⁶²

3.7.5 Outras variáveis geriátricas

Foram avaliadas ainda outras variáveis geriátricas de interesse no estudo:

- Polifarmácia e número de medicações: definida como uso de 5 ou mais medicações;⁶³
- Quedas nos últimos 12 meses;⁶⁴
- Percepção autorreferida de saúde. Foi questionado ao paciente: “- O senhor acha que sua saúde é: muito boa/boa/regular/ruim/muito ruim”.⁶⁵

3.7.6 Seguimento telefônico

O seguimento clínico dos participantes do estudo foi realizado por contatos telefônicos estruturados por equipe treinada a partir da data de entrada no estudo. O contato telefônico é uma estratégia amplamente utilizada na literatura.⁶⁶ Nos tempos 3, 6 e 12 meses, uma pessoa treinada da equipe de coleta de dados, e cega para a avaliação inicial, entrou em contato com o paciente ou representante responsável (familiar ou cuidador) e coletou dados referentes aos desfechos, conforme o seguinte roteiro:

- Os contatos telefônicos foram realizados pela equipe de coleta em dias aleatórios da semana das 8 às 18 horas de segunda a sexta-feira, seguindo os moldes de uma entrevista semiestruturada elaborada pelos autores do estudo;
- Até três tentativas de contato telefônico foram realizados, em dias e horários diferentes, fazendo uso dos contatos telefônicos disponibilizados no cadastro inicial do estudo ou no registro hospitalar dos pacientes;
- No caso de sucesso de contato, dava-se preferência à coleta das informações com o próprio paciente ou familiar mais próximo, ou, ainda, com aquele que respondera as questões na primeira avaliação. Quando referido óbito, era solicitada data, local e motivo principal (caso conhecido) da ocorrência;
- No caso de insucesso do contato, no ciclo seguinte, novo contato era tentado para esses pacientes e os dados foram checados novamente em prontuário para avaliar ocorrência de óbito;
- Se, durante a entrevista, os pacientes e/ou familiares quisessem retirar o consentimento de participação, esse paciente foi considerado retirado do estudo a partir daquele momento.

3.8 Considerações estatísticas

As análises foram realizadas com o pacote estatístico Stata para Mac, versão 15.0 (*StataCorp, College Station, TX*). Todos os testes estatísticos foram bicaudais e com erro alfa admitido de até 0,05.

3.8.1 Cálculo amostral

Considerando um erro alfa bicaudal de 0,05, a amostra de 228 participantes robustos e 360 participantes frágeis ou pré-frágeis teve poder de 80% para detectar *odds ratios* tão pequenos quanto 1,27 para cada desvio padrão adicional de CisC. Os cálculos envolvidos foram realizados com o *software* G*Power versão 3.1.

3.8.2 Análise descritiva

Uma análise descritiva das características demográficas, clínicas e laboratoriais foi realizada utilizando contagens e proporções, médias e desvios padrão, medianas e intervalos interquartis, conforme apropriado. As variáveis categóricas foram comparadas usando o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram comparadas usando o t de Student ou teste da soma de postos de Wilcoxon. A distribuição dos valores dessas variáveis foi verificada visualmente com histogramas e pelo teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov.

Análises bivariadas foram realizadas conforme a mediana de CisC, desfechos de seguimento, e hospitalizações ou idas ao pronto-socorro em 12 meses.

3.8.3 Plano de análise

Análises multivariadas foram realizadas para investigar a associação independente entre níveis de fragilidade, valores de CisC, e os desfechos selecionados. Além das variáveis de interesse, foram pré-selecionadas, com base em sua relevância na literatura

e julgamento dos autores, como variáveis de ajuste nos modelos de análise multivariada: idade; sexo; índice de Comorbidades de Charlson; estadiamento de neoplasias; medida de hemoglobina; e taxa de filtração glomerular.

Para investigar a associação entre níveis de fragilidade e CisC, e entre estas variáveis e perda de funcionalidade no seguimento, foram utilizados modelos de regressão logística, com resultados expressos em *odds ratios*. Para avaliar preditores de sobrevida em 12 meses, foi utilizado modelo de riscos proporcionais de Cox, com resultados expressos em *hazard ratios*. O tempo 0 da análise foi definido pela data de avaliação inicial no estudo e os participantes foram censurados no momento da perda acompanhamento ou no final do período de acompanhamento de 12 meses. O desfecho da análise foi definido pela data de óbito nesse intervalo.

3.9 Considerações éticas e financiamento

O projeto foi submetido e aprovado pelo Núcleo de Pesquisa do ICESP e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Trata-se de um estudo observacional. Também serão analisados dados obtidos a partir de anotações em prontuários médicos, exame clínico e exames laboratoriais, que fazem parte da assistência habitual prestada aos pacientes. Tendo em vista a realização de exames adicionais aos coletados rotineiramente, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TCLE foi assinado pelo paciente ou responsável legal. Apenas os pacientes que assinaram o TCLE foram incluídos no estudo. Em todos os casos, a confidencialidade das informações foi preservada.

3.10 Análise de riscos para o paciente

Os únicos riscos adicionais foram aqueles associados às punções venosas realizadas em veia do antebraço médica e eventual desconforto relacionados aos contatos telefônicos. Os exames laboratoriais de sangue necessários a esse estudo serão realizados no momento da coleta dos exames de rotina necessários à assistência. Assim, nenhuma

punção adicional será realizada para esse fim. A coleta de amostra de urina não traz risco adicional para o paciente.

Esse estudo não teve custo financeiro adicional, além do custo já calculado para o estudo “Análise crítica da determinação do ritmo de filtração glomerular em pacientes com câncer”.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Recrutamento

O estudo “Análise crítica da determinação do ritmo de filtração glomerular em pacientes com câncer” incluiu o total de 1200 pacientes, dentre os quais 605 idosos passaram a fazer parte do estudo “Associação entre Cistatina C, fragilidade e desfechos clínicos em idosos com câncer”. A Figura 3 e a Figura 4, a seguir, demonstram os passos para a inclusão dos pacientes:

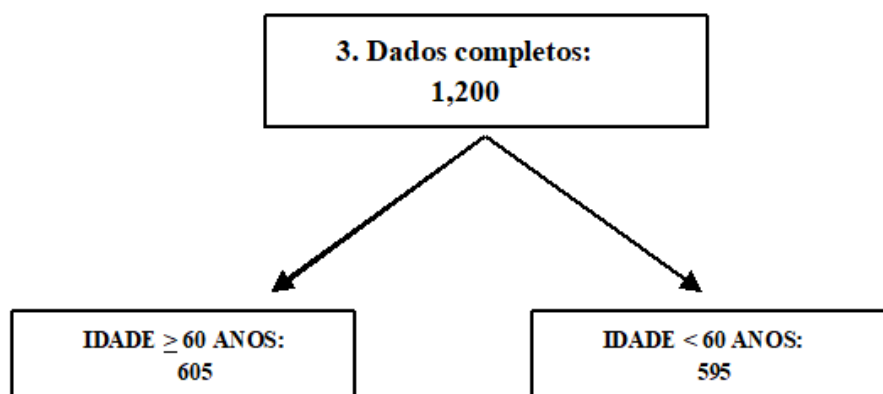


Figura 3 - Fluxograma de inclusão no estudo

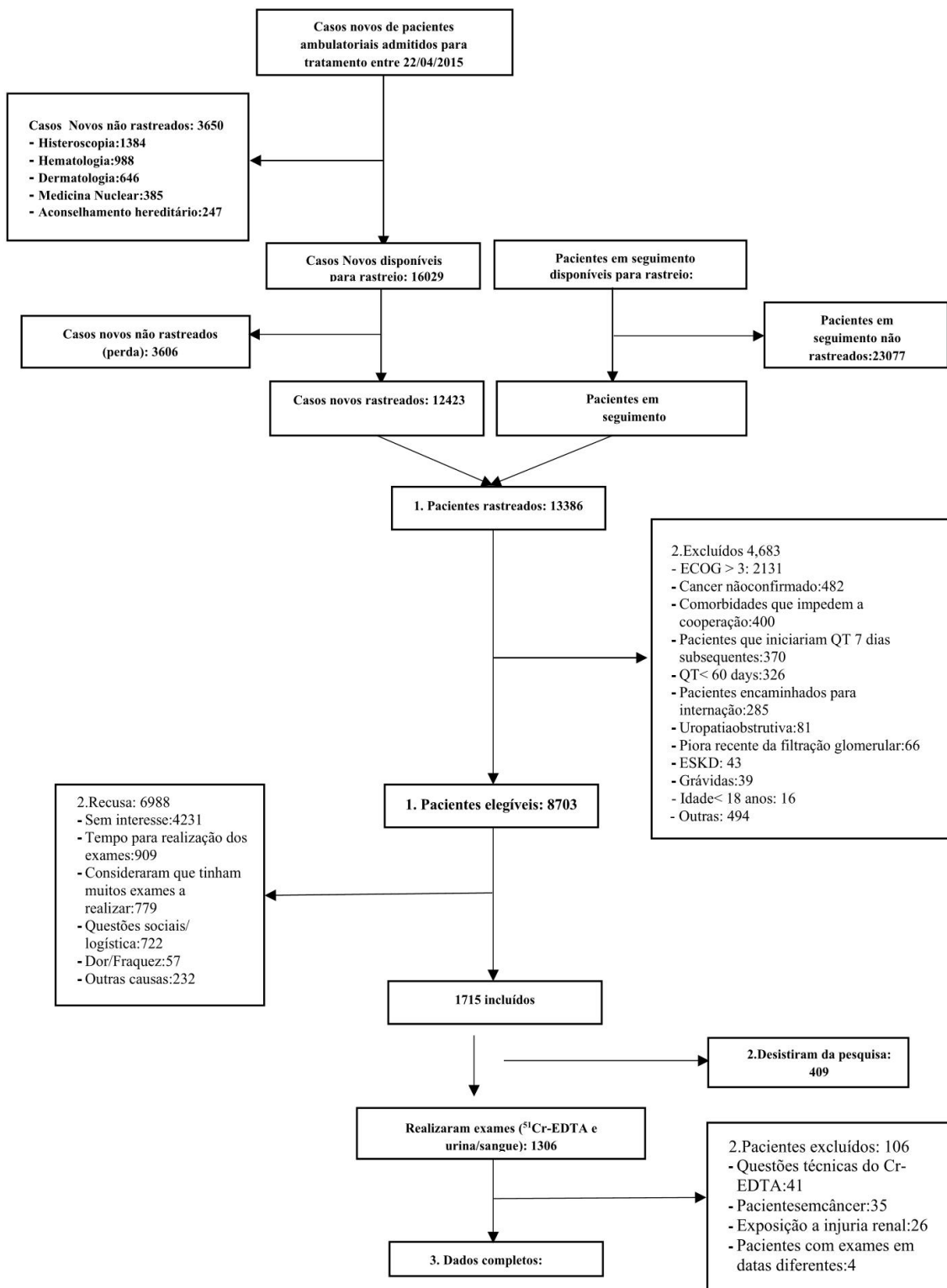


Figura 4 - Fluxograma de inclusão no estudo geral

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; QT: quimioterapia; ESKD: doença renal terminal

4.2 Características da amostra

Entre abril de 2015 a setembro de 2017, foram incluídos no estudo 605 idosos. A idade média foi de 69,1 (\pm 6,6) anos, com 42,8% dos idosos apresentando 70 anos ou mais. Dos indivíduos incluídos na pesquisa, 84% eram casos novos no hospital. A maioria de indivíduos era do sexo masculino (65%) e se autodeclaravam brancos (71%) (Tabela 1). As comorbidades mais encontradas foram hipertensão (64%), diabetes mellitus (29%), hipotireoidismo (10%) e doença arterial coronariana (10%). A mediana do Índice de Comorbidades de Charlson foi de 3 (2;4). Do total dos incluídos, 508 (84%) indivíduos eram de primeira consulta e 97 (16%) de seguimento.

No total, 82,3% dos idosos utilizavam algum medicamento e 29,6% dos idosos atendidos tinham polifarmácia, ou seja, utilizavam cinco ou mais medicações. Além disso, 22,1% tiveram quedas nos últimos 12 meses. Apesar da presença da doença oncológica e de outras comorbidades, apenas 6,3% dos pacientes com câncer consideravam sua saúde ruim ou muito ruim e 56,7% consideravam sua saúde boa ou muito boa.

A média da TGF medida pelo $^{51}\text{Cr-EDTA}$ era de 69,1 ml/kg/1,73m² [\pm 19,5], sendo que a maior parte dos pacientes (69,7%) apresentava taxa de filtração glomerular pelo EDTA maior que 60 mL/min, não houve diferença estatística entre os pacientes com CisC. Os pacientes apresentavam níveis elevados de albumina (mediana = 4,4 mg/dL). O valor médio da CisC foi de 1,14 mg/dL (intervalo interquartil - 1; 1,36) na amostra estudada. Os pacientes foram inicialmente categorizados conforme quartis de CisC (Figura 5), sendo optado por se descrever a população de acordo com dois grupos, determinados pelos quartis superiores e inferiores. Os pacientes do quartil inferior (Percentil \leq 50) tinha valor médio de CisC 1mg/dL (intervalo interquartil 0,89; 1,06) e os do quartil superior 1,36 mg/dL (intervalo interquartil 1,23; 1,63).

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais de idosos com câncer, segundo níveis de cisC (n = 605)

	Total	Percentil ≤ 50	Percentil > 50	P
	N = 605	N = 306	N = 299	
Cistatina C	1,14 (1; 1,36)	1 (0,89; 1,06)	1,36 (1,23; 1,63)	< 0,001
Idade	68 (64; 74)	66 (63; 71)	71 (66; 75)	< 0,001
Sexo Masculino	391 (65%)	186 (61%)	205 (69%)	0,045
Raça				0,025
Caucasianos	427 (71%)	199 (65%)	228 (76%)	
Afrodescendentes	74 (12%)	46 (15%)	28 (9%)	
Pardos	85 (14%)	50 (16%)	35 (12%)	
Asiáticos	19 (3%)	11 (4%)	8 (3%)	
HAS	390 (64%)	171 (56%)	219 (73%)	< 0,001
DM	175 (29%)	78 (25%)	97 (32%)	0,059
ICC	49 (8%)	11 (4%)	38 (13%)	< 0,001
DAC	62 (10%)	18 (6%)	44 (15%)	< 0,001
AVE prévio	34 (6%)	17 (6%)	17 (6%)	0,94
DPOC	24 (4%)	7 (2%)	17 (6%)	0,032
Depressão	35 (6%)	15 (5%)	20 (7%)	0,35
Hipotireoidismo	62 (10%)	27 (9%)	35 (12%)	0,24
Cirrose	22 (4%)	7 (2%)	15 (5%)	0,073
Charlson	3 (2; 4)	2 (2; 3)	3 (2; 5)	< 0,001
TFG	69,1 [± 19,5]	68,8 [± 19,2]	69,9 [± 20,2]	0,52
Creatinina sérica	0,92 (0,78; 1,12)	0,92 (0,78; 1,12)	0,925 (.78; 1,14)	0,81
Ureia sérica	36 (29, 44)	36 (29, 44)	36 (29, 43)	0,52
Creatinina urinária	1,02 (.68; 1,48)	1,01 (.69; 1,52)	1,02 (.66; 1,44)	0,66
Microalbuminúria	9 (3, 36)	9 (3, 33)	9 (4, 40)	0,29
Queda nos últimos 12 meses	131 (22%)	61 (20%)	70 (24%)	0,29
Autopercepção de saúde				0,031
Muito ruim	6 (1%)	2 (1%)	4 (1%)	
Ruim	32 (5%)	20 (7%)	12 (4%)	
Regular	207 (34%)	88 (29%)	119 (40%)	
Boa	275 (45%)	151 (49%)	124 (41%)	
Muito Boa	68 (11%)	37 (12%)	31 (10%)	
Hemoglobina	13,7 (12,6; 14,9)	14 (12,9; 15)	13,4 (12; 14,6)	< 0,001
Proteína C reativa	3,3 (1,4, 8,3)	2,8 (1,1, 6,2)	3,9 (1,9, 10,4)	< 0,001
Albumina sérica	4,4 (4,1, 4,6)	4,5 (4,2, 4,7)	4,3 (4,1, 4,6)	< 0,001

NOTA: Dados estão apresentados como média [± DP] ou mediana para variáveis contínuas (intervalo interquartil, e n (%) para variáveis categóricas.

CisC = Cistatina C, HAS = Hipertensão arterial, DM= Diabetes Mellitus, ICC = insuficiência cardíaca congestiva, DAC = Doença arterial coronariana, AVE = acidente vascular encefálico, DPOC= Doença pulmonar obstrutiva crônica, TFG = Taxa de filtração glomerular.

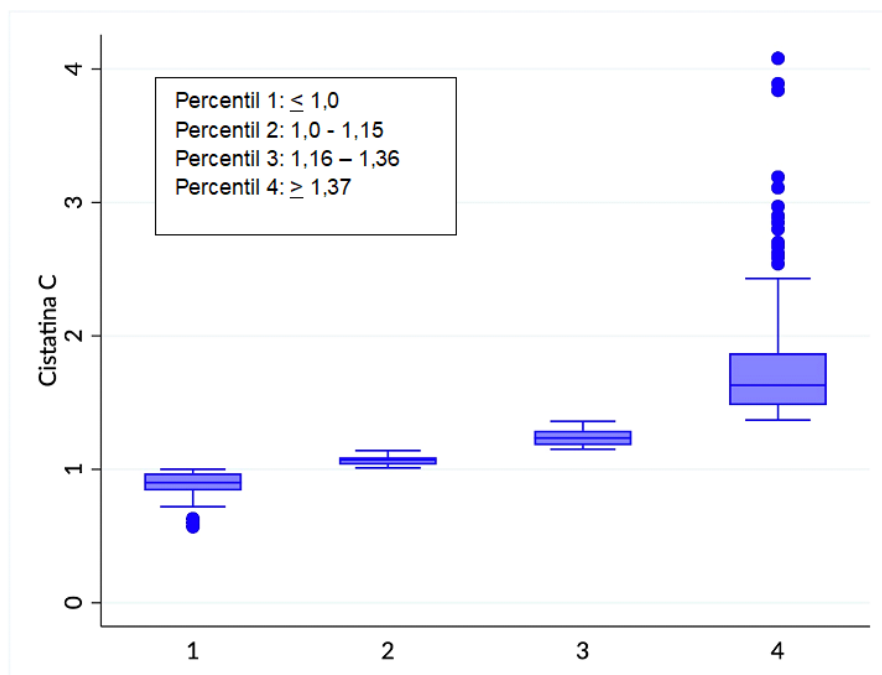


Figura 5 - Valores de cistatina C por quartis (n = 605)

A Tabela 1 do estudo também demonstra algumas características relacionadas ao perfil dos pacientes relacionados aos níveis de CisC. Na análise univariada, os pacientes com valores séricos de CisC mais elevados ($p > 50$) apresentavam idade mais avançada, piores índices de comorbidade de Charlson, maior prevalência de hipertensão, doença arterial coronariana, níveis de hemoglobina mais baixos, maior frequência de microalbuminúria e piores taxas de filtração glomerular.

Da mostra inicial total de 605, 497 (82%) tiveram dados de seguimento telefônico em 12 meses. Conforme descrito na Tabela 2, na primeira onda de ligação de 3 meses, foi possível computar os dados de 498 indivíduos sobre a capacidade funcional, 12 idosos haviam falecido, com 95 não foi possível o contato telefônico e apenas 1 recusou participação. Na segunda onda de ligação em 6 meses, 488 indivíduos foram acessados sobre sua capacidade funcional, com 98 perdas e 9 óbitos. Por fim, na onda de 12 meses completaram o seguimento com dados sobre capacidade funcional 469 indivíduos, com 25 óbitos e 89 perdas.

A despeito das perdas por impossibilidade de contato para o seguimento, dados de sobrevida dos pacientes foram recobrados via prontuário eletrônico do paciente do ICESP, sendo possível encontrar registros de atendimentos de 602 dos 605 pacientes do estudo.

No seguimento de 12 meses, houve 14,7% de perdas de seguimento e recusa (*dropouts*) e 7,7% de óbitos. A mediana de seguimento foi de 350 dias. Os grupos de CisC mais alta ou menor não diferiram nesse aspecto de forma estatisticamente relevante entre aqueles com seguimento completo ou não.

Tabela 2 - Distribuição do acompanhamento em 12 meses

Seguimento telefônico	Disponíveis para avaliação	Completo seguimento	Óbitos (acumulado)	Perda/Recusa
1ª onda (3 meses)	605	498	12	96
2ª onda (6 meses)	592	488	9 (21)	98
3ª onda (12 meses)	583	469	25 (46)	89
Óbito após ligação da 3ª onda, dentro dos 12 meses			1 (47)	
Dado de sobrevida	605	601	47	3

4.2.1 Sobre a doença oncológica

Os sítios primários de câncer mais prevalentes foram: próstata (31,2%), mama (15%) e gastrointestinal (22,6%). A Tabela 3 mostra a frequência do sítio de tumores na população estudada - os tumores de próstata e mama (31,2% e 15%) foram os mais prevalentes na população incluída. A Tabela 4 mostra os sítios tumorais, agrupados pela categorização da AJCC,(67) utilizados para análise.

Dos indivíduos incluídos, 16,2% já apresentavam metástase no momento da entrada no estudo, e o estadiamento teve proporção semelhante entre os grupos. A Tabela 5 traz informação sobre o estadiamento clínico das neoplasias na população estudada.

Observou-se que a CisC teve influência dos tipos de tumores, no entanto, sem influência do estágio do tumor (Tabelas 4 e 6).

Tabela 3 - Sítio tumoral da população estudada (n = 605)

Sítio Tumoral	N	%
Próstata	189	31,2
Mama	91	15,0
Cólon e reto	59	9,8
Cabeça e pescoço	42	6,9
Estômago	29	4,8
Bexiga	27	4,5
Rim	22	3,6
Pulmão	19	3,1
Melanoma	15	2,5
Tireoide	9	1,5
Outros tumores *	103	17,0
TOTAL	605	100

Nota: *Outros tumores (pele não melanoma, pâncreas, vias biliares, útero, canal anal, apêndice e esôfago)

Tabela 4 - Sítio tumoral da população estudada agrupados pela categorização da AJCC (n = 605), segundo CisC

Sítio da neoplasia (AJCC)	Total	Percentil ≤ 50	Percentil > 50	p
	N=605	N=306	N=299	0,021
Cabeça e Pescoço	53 (9)	27 (9)	26 (9)	
Gastrointestinal	137 (23)	64 (21)	73 (24)	
Tórax	21 (3)	7 (2)	14 (5)	
Sarcoma e ossos	8 (1)	3 (1)	5 (2)	
Pele	26 (4)	11 (4)	15 (5)	
Mama	91 (15)	58 (19)	33 (11)	
Ginecológico	20 (3)	13 (4)	7 (2)	
Urinário	49 (8)	16 (5)	33 (11)	
Sistema endocrinológico	9 (1)	5 (2)	4 (1)	
Genital masculino	191 (32)	102 (33)	89 (30)	

NOTA: Valores expressos em n (%).

Tabela 5 - Estadiamento das neoplasias da população estudada (n = 605)

Estadiamento	n	%
Estádio T		
T1	136	22,5
T2	164	27,1
T3	192	31,7
T4	71	11,7
Tis	22	3,6
Desconhecido	18	3,0
Estádio N		
N0	415	68,6
N1	88	14,5
N2	50	8,3
N3	12	2,0
Desconhecido	40	6,7
Estádio M		
M0	506	83,4
M1	97	16,2
Desconhecido	1	0,4

Nota: T – Tumor; N – Linfonodos, M – Metástases

Valores expressos em média (\pm DP) ou mediana para variáveis contínuas, e n (%) para variáveis categóricas.

Tabela 6 - Características da neoplasia e estado clínico de idosos com câncer, segundo cisC (n = 605)

	Total	Percentil \leq 50	Percentil $>$ 50	p-value	Teste
	n = 605	n = 306	n = 299		
Estágio da neoplasia				0.25	Pearson's chi-squared
I	133 (22)	77 (25)	56 (19)		
II	162 (27)	80 (26)	82 (27)		
III	156 (26)	80 (26)	76 (25)		
IV	130 (21)	57 (19)	73 (24)		
NA	24 (4)	12 (4)	12 (4)		

Nota: Valores expresso em n (%). Estágios da neoplasia 1=I; 2=II; 3=III; 4=IV; NA=não se aplica ao tumor

4.2.2 Fragilidade e cistatina C

Segundo os critérios de Fried, 38% da amostra total poderiam ser classificados como robustos, 51% pré-frágeis e 8% frágeis. A mediana da velocidade de marcha foi de 3,14 segundos com um pior desempenho nos indivíduos com níveis mais altos de CisC (3,38s x 2,99s $p < 0,001$) conforme demonstrado na Tabela 7. Na análise univariada, a CisC se correlacionou de forma positiva com fragilidade (Tabela 7).

A média em metros por segundo da VM foi de 0,95m/s. Considerando o critério utilizado pelo estudo, 80 indivíduos (13,2%) preenchiam o quesito lentidão para fragilidade de acordo com os critérios estabelecidos. Na avaliação inicial, em relação aos subitens dos critérios fenotípicos de fragilidade, a velocidade de marcha média foi realizada em 580 (95,8%) dos indivíduos incluídos no estudo. Cinco indivíduos apresentavam problemas físicos que impediam a realização da VM e houve 20 perdas na coleta de dados.

Nos 12 meses que antecederam a primeira avaliação, 30,1% haviam perdido peso e 47% dos indivíduos não se sentiam “cheios de energia”. Foram considerados sedentários 81,9% dos idosos com câncer. A mediana da força de prensão palmar foi de 31,3 kgf para os homens e 18,7 kgf para as mulheres, e 27,1% foram pontuados para fragilidade nesse quesito.

Tabela 7 - Características relacionadas à fragilidade de idosos com câncer, segundo CisC

	Total n = 605	Percentil ≤ 50 n = 306	Percentil > 50 n = 299	p-value
Velocidade de marcha	3,14 (2,78; 3,7)	2,99 (2,63, 3,37)	3,38 (2,94, 3,99)	<0.001*
Handgrip	25,7 (18,7, 33,3)	27,5(19,8, 34,7)	24,7 (18, 32,7)	0,013*
Fragilidade (Critérios de Fried)				<0.001* *
Robusto	228 (38)	155 (51)	73 (24)	
Pré-frágil	309 (51)	128 (42)	181 (61)	
Frágil	51 (8)	16 (5)	35 (12)	
Missing	17 (3)	7 (2)	10 (3)	

NOTA: Valores expressos em mediana (mínimo, máximo) para variáveis contínuas, e n (%) para variáveis categóricas.

* Wilcoxon rank-sum

** Pearson's chi-squared

4.2.2.1 Associação de Cistatina C e fragilidade no baseline

Na análise multivariada por regressão logística, CisC elevada associou-se com o estado de pré-fragilidade/fragilidade no baseline conforme demonstra a Tabela 8 ($p < 0,001$). Ainda, os indivíduos com oitenta anos ou mais eram mais frágeis/pré-frágeis ($p = 0,022$), tinham maior número de comorbidades pelo ICC ($p = 0,016$), e piores níveis de hemoglobina ($p < 0,001$).

Tabela 8 - Associação entre Cistatina C com pré-fragilidade/fragilidade em idosos com câncer no *baseline* (regressões logísticas) (N = 588)

	Não ajustado			Modelo		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
Cistatina C (mg/L)	7.07***	(3.730 - 13.386)	0.000	5.22***	(1.979-13.743)	0.001
Sexo Masculino	6,57**	(2,290-18,862)	0.000	0.84	(0.554- 1.267)	0.401
Idade (anos)						
< 70	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
70-79	1.07	(0.750 - 1.514)	0.721	0,86	(0.579 - 1.279)	0,457
≥80	6.57***	(2.291 - 18.862)	0.000	3,66**	(1.213 - 11.015)	0,021
Charlson	1,239	(1.123 - 1.369)	0.000	1.22**	(1.025 - 1.275)	0,016
Câncer estágio 3 ou 4	1.21	(0,867 - 1,690)	0,261	0.88	(0.601 - 1.299)	0,528
Hemoglobina (mg/dL)	0.69***	(0.614 - 0.767)	0.000	0.76***	(0.738 - 0.865)	0.000
TFG (mL/min/1,73m²)	0.97	(0.965 - 0.983)	0.000	1.00	(0.987 - 1.019)	0,709

Legenda: OR = odds ratio; CI = intervalo de confiança; mg/dL – miligramas por decilitro, TGF – taxa de filtração glomerular, mL/min – mililitros por min

No Figura 6, podemos demonstrar a probabilidade de um indivíduo ser pré-frágil/frágil de acordo com a CisC.

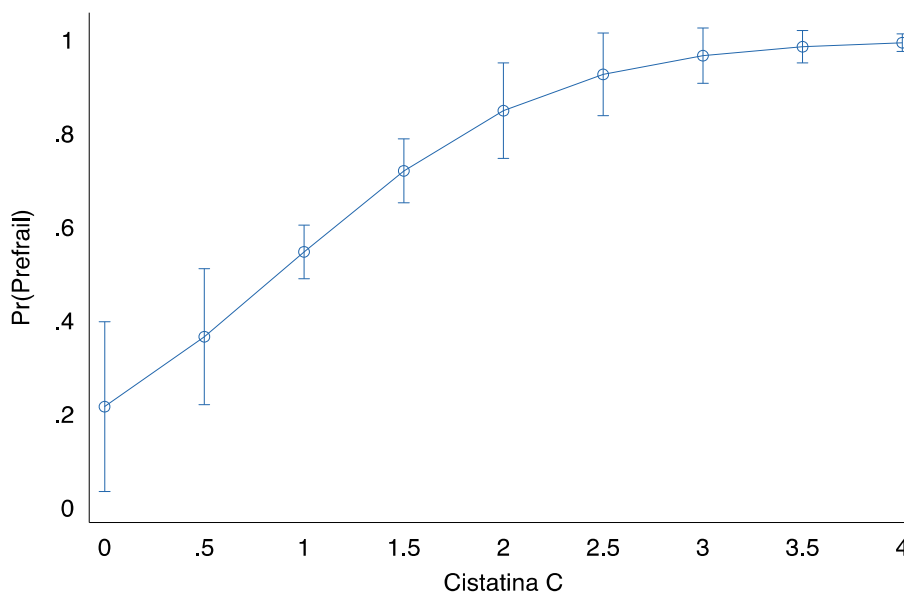


Figura 6 - Probabilidade de ser pré-frágil/frágil de acordo com a cistatina C
Valores preditivos com Intervalo de Confiança de 95%

4.2.3 Capacidade funcional e cistatina C

A Tabela 9 demonstra a capacidade funcional dos idosos do estudo segundo as escalas utilizadas pela equipe de oncologia e geriatria. No que tange as escalas utilizadas na prática oncológica, grande parcela da população dos idosos do estudo (92%) apresentavam boa capacidade funcional, sendo 99% avaliados como ECOG 0 ou 1 e Karnofsky > 80%. Em relação à capacidade funcional avaliadas por escalas geriátricas, 82,7% dos pacientes eram totalmente independentes para ABVDs e 72,4% totalmente funcionais para AIVDs. na avaliação inicial. A Tabela 9 descreve as ABVDs no *baseline* e no seguimento, segundo CisC.

Nas Figuras 7 e 8 podemos observar a evolução da funcionalidade básica e instrumental, segundo os quartis de CisC.

Tabela 9 - Funcionalidade pelas escalas de performance oncológica e geriátricas de idosos com câncer, segundo CisC

	Total	Percentil ≤ 50	Percentil > 50	p-value
	n=605	n=306	n=299	
KPS	6 (1)	2 (1)	4 (1)	0.45*
ECOG				< 0.001**
0	332 (55)	194 (63)	138 (46)	
1	224 (37)	100 (33)	124 (41)	
2	43 (7)	10 (3)	33 (11)	
3	6 (1)	2 (1)	4 (1)	
ABVDs no baseline	12 (12, 12)	12 (12, 12)	12 (12, 12)	0.15
ABVDs no final do seguimento	12 (12, 12)	12 (12, 12)	12 (12, 12)	0.69
Delta de ABVDs (final-baseline)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0.90
AIVDs no baseline	18 (17, 18)	18 (18, 18)	18 (16, 18)	< 0.001
AIVDs no final do seguimento	18 (10, 18)	18 (11, 18)	15 (10, 18)	0.034
Delta de AIVDs (final-baseline)	0 (-7, 0)	0 (-7, 0)	-.5 (-7, 0)	0.70

Legenda: KPS – Karnofky performance Status, ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group
 ABVD – Atividades básicas de vida diária; AIVD – atividade instrumental de vida diária

*Fisher's exact

** Pearson's chi-squared

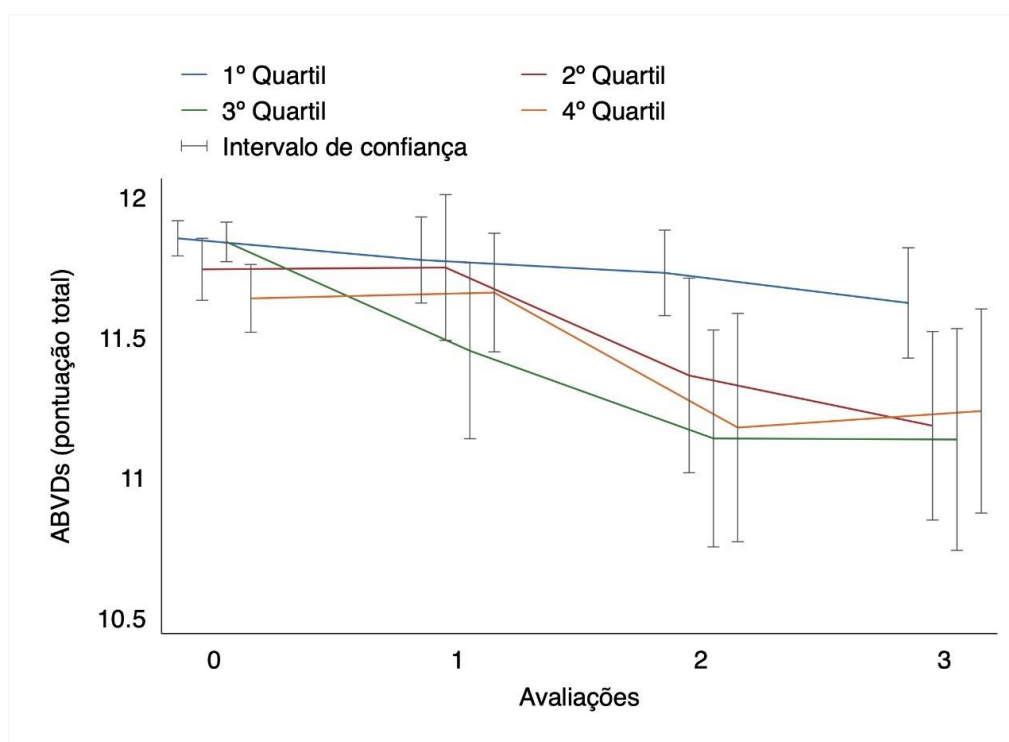


Figura 7 - Valores de Atividade Básica de vida diária (Katz) durante o seguimento de 12 meses, segundo quartis de Cistatina C no baseline (CisC) - CisC 1-Quartil 1 de CisC; 2-Quartil 2 de CisC; 3 - Quartil 3 de CisC; 4- Quartil 4 de CisC

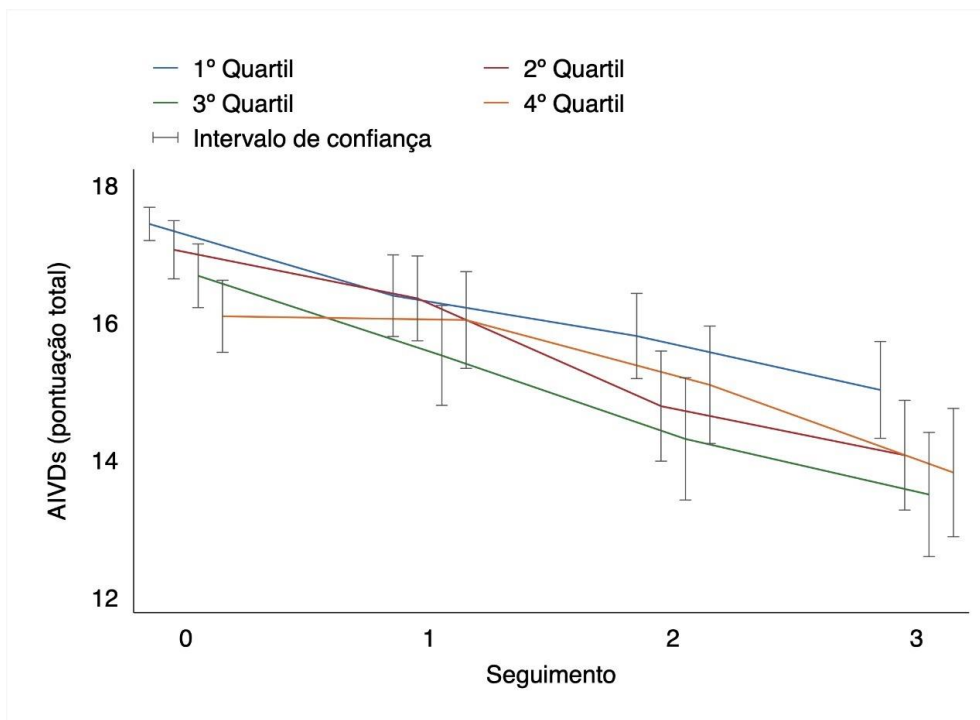


Figura 8 - Valores de Atividades Instrumentais de vida diária (Lawton) durante o seguimento de 12 meses, segundo quartis de Cistatina C no baseline (CisC) - CisC 1- Quartil 1 de CisC; 2- Quartil 2 de CisC; 3 - Quartil 3 de CisC; 4- Quartil 4 de CisC

4.2.4 Análise multivariada

Na análise multivariada por regressão logística, a perda de atividades básicas de vida diária se correlacionou apenas com o sexo masculino e houve uma tendência aos octogenários terem maior risco de perdas funcionais. Nessa amostra, fragilidade ou CisC não se relacionaram a perda funcional para atividades básicas de vida diária (Tabela 10).

Tabela 10 - Associação perda de ABVDs no seguimento (≥ 1 ponto) (regressão logística) (N = 455)

	Não ajustado			Modelo		
	OR	95% C	p	OR	95% IC	p
CrITÉrios de Fried						
Robusto	Ref.	Ref.	Ref.			
Pré-frágil ou frágil	0.75	(0.477 - 1.180)	0.214	0.70	(0.424 - 1.163)	0.170
Cistatina C (mg/L)	1.10	(0.652 - 1.861)	0.716	1.55	(0.690 - 3.515)	0.287
Idade						
< 70	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
70-79	1.05	(0.658 - 1.704)	0,812	1.08	(0.654 - 1.794)	0.756
≥ 80	1.58	(0.714 - 3.486)	0.260	2.16*	(0.875 - 5.360)	0.094
Sexo Masculino	1.95***	(1.182 - 3.207)	0.009	1.91**	(1.106 - 3.330)	0.020
Charlson	0.99	(0.879 - 1.127)	0.937	0.98	(0.863 - 1.131)	0.860
Câncer estágio 3 ou 4	1.36	(0.872 - 2.125)	0.174	1.25	(0.770 - 2.037)	0.363
Hemoglobina (mg/dL)	0.99	(0.878 - 1.127)	0.934	0.95	(0.818 - 1.091)	0.440
TFG (mL/min)	1.00	(0.993 - 1.017)	0.407	1.01	(0.995 - 1.033)	0.141

Legenda: OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confiança; mg/dL – miligramas por decilitro, TGF – taxa de filtração glomerular, mL/min – mililitros por min

Em relação a atividades instrumentais de vida diária, ser pré-fragil/frágil aumentou o risco de perda de atividades instrumentais (OR 1,74 - IC 1,15 - 2,62 p = 0.008), bem como idade avançada – 80 anos ou mais, sexo masculino e ter câncer em estágio 3 e 4 (Tabela 11).

Tabela 11 - Associação perda de AIVDs no seguimento (≥ 1 ponto) (regressão logística) (N = 455)

	Não ajustado			Modelo		
	OR	95%IC	p	OR	95% IC	p
Critérios de Fried						
Robusto	Ref.	Ref.	Ref.			
Pré-frágil ou frágil	1.62***	(1.122 - 2.362)	0.010	1.74***	(1.154 - 2.627)	0.008
Cistatina C (mg/L)	1.04	(0.669 - 1.611)	0.867	0.90	(0.442 - 1.826)	0.768
Idade						
<70	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
70-79	1.48**	(1.012 - 2.173)	0.043	1.48*	(0.983 - 2.235)	0.060
≥ 80	3.14***	(1.444 - 6.819)	0.004	3.88***	(1.633 - 9.216)	0.002
Sexo	1.41*	(0.968 - 2.042)	0.073	1.70*	(0.946 - 2.203)	0.089
Charlson	1.07	(0.968 - 1.181)	0.185	0.93	(0.943 - 1.177)	0.352
Câncer estágio 3 ou 4	1.40*	(0.976 - 2.011)	0.067	1.91*	(0.990 - 2.209)	0.056
Hemoglobina (mg/dL)	1.03	(0.927 - 1.134)	0.624	1.44	(0.968 - 1.232)	0.150
TFG (mL/min)	1.00	(0.990 - 1.009)	0.915	0.56	(0.989 - 1.020)	0.575

Legenda: OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança; mg/dL – miligramas por decilitro, TGF – taxa de filtração glomerular, mL/min – mililitros por min

4.2.5 Análise de sobrevida

Para o desfecho de óbito em 12 meses, a análise por meio do modelo de Cox demonstrou que o indivíduo pré-frágil/frágil tinha 2,41 vezes mais chance de morrer que o indivíduo robusto (IC – 1,33- 4,36). A curva de Kaplan Meyer (Figura 9) demonstra a distinção da sobrevida entre os indivíduos frágeis, pré-frágeis e robustos.

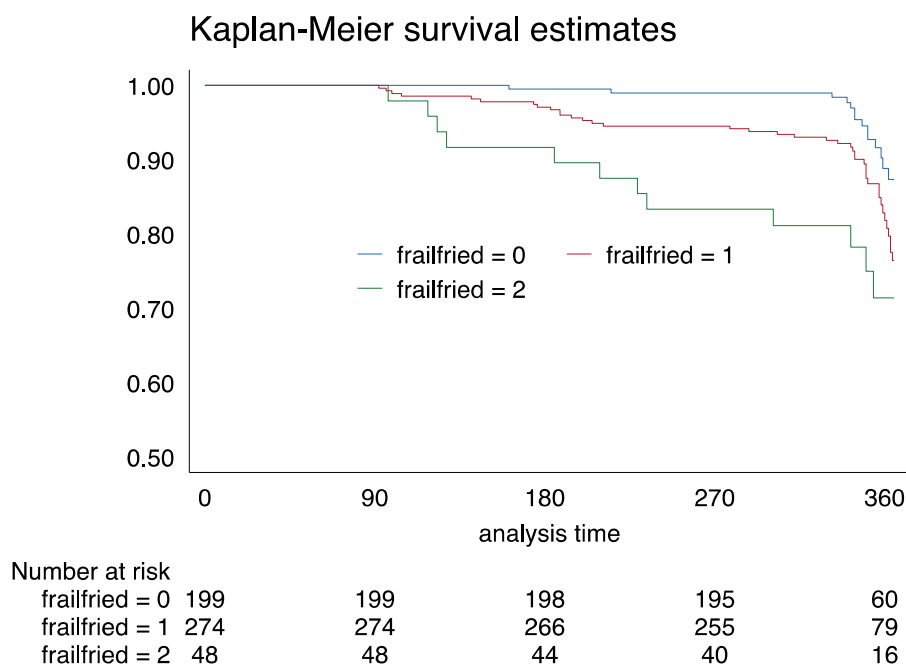


Figura 9 - Curva de Kaplan Meyer demonstrando a distinção da sobrevida entre os indivíduos frágeis, pré-frágeis e robustos

Além do estado de fragilidade, o índice de comorbidade de Charlson HR - 1.38 (IC - 1,26 – 1,51 $p < 0,001$), estadiamento avançado de neoplasia (estágios 3 e 4) HR-7,22 (IC - 3,45 – 15,1 $p < 0,001$) e nível de hemoglobina (inversamente) HR – 0,78 (IC - 0,70 - 0,87 $p < 0,001$) se correlacionaram com o risco de mortalidade em 12 meses.

Nível sérico da CisC e TFG não se demonstraram nessa amostra como fator de risco de mortalidade em 12 meses de seguimento.

4.3 Uso do sistema de saúde durante o seguimento

O pronto-socorro foi procurado em 289 oportunidades durante o período de estudo, pela população de idosos com câncer, por 250 indivíduos. Setenta e nove indivíduos foram ao pronto-socorro até os 3 meses de seguimento. O número de internações foi de 166 e houve necessidade de, pelo menos, uma diária de Unidade de Terapia Intensiva em 131 dos casos.

Nenhuma característica dos grupos estudados se destacou como importante no risco de busca ao pronto-socorro, internações ou idas à UTI. Estadiamento do câncer, comorbidades, ou níveis de CisC não se correlacionaram estatisticamente ao do serviço de saúde.

Tabela 12 - Uso do sistema de saúde durante o seguimento

	Onda 1 (3m)	Onda 2 (6m)	Onda 3 (12m)	Total
Pacientes que foram ao PS	79	77	94	250
Número de idas ao PS	90	96	103	289
Internações	71	49	46	166
Necessidade de UTI	49	40	42	131

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, utilizando-se de uma coorte prospectiva de idosos com câncer, demonstrou-se associação entre fragilidade e CisC na avaliação inicial. Apesar de relacionada à fragilidade, a CisC não aumentou a possibilidade de desfechos negativos no seguimento, nessa amostra.

Além disso, demonstrou-se o estado de pré-fragilidade/fragilidade aumentou o risco de óbito em idosos com câncer, ainda que tenham bom estado funcional no início do acompanhamento. Outras variáveis como o índice de comorbidade de Charlson, estadiamento avançado de neoplasia e nível de hemoglobina menor também se correlacionaram com o risco de mortalidade em 12 meses.

O estado de fragilidade a idade e estágios 3 e 4 de neoplasia ainda se correlacionaram nessa população com câncer, com perda de atividades instrumentais de vida diária - reforçando a necessidade de sua avaliação durante o processo de decisório para o tratamento oncológico.

5.1 Sobre a população estudada

A população estudada apresenta características peculiares, uma vez que era composta mais de idosos mais jovens e com proporção masculina maior, diferente da população em geral. Segundo a fundação SEADE,⁶⁸ a representatividade feminina é maior e a partir dos 60 anos de idade, a predominância é de 57% da população do Estado e 60% do município de São Paulo. No cenário do câncer, segundo o INCA, a proporção de mulheres com a doença também é maior, sendo acometidas em 50,5% dos casos.⁶⁹ Assim sendo, essa característica foi diferente do perfil populacional geral, porém ela é semelhante ao perfil de entrada no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo.

Comparativamente à amostra do estudo SABE,⁶⁸ a população idosa incluída era semelhante à população de idosos na comunidade no que tange a polifarmácia e quedas. Nota-se ainda, que, apesar do estudo incluir apenas idosos com câncer, boa parcela dessa população entendia que tinha boa saúde - os índices de autoavaliação de saúde eram

maiores que quando comparável ao do estudo SABE (56,7% *versus* 46,2%). Ainda, a população desse estudo apresentava maior porcentagem de hipertensão (64% *versus* 53%) e maior proporção de diabéticos (29% *versus* 18%). Isso se deve, provavelmente, ao maior número de diagnósticos num ambiente quaternário quando comparado a uma população de amostra populacional.

Ainda, quando se observa os dados de exames laboratoriais, percebe-se que, a despeito do cenário oncológico, é uma população bem nutrida, com altos níveis de albumina e hemoglobina e, ainda, sem alterações da função renal.

Os dados de “boa saúde” dessa população com câncer apontados acima podem ser responsáveis pela diminuição de desfechos de perda funcional e mortalidade, uma vez que idosos mais saudáveis são mais tolerantes aos tratamentos propostos. A despeito disso, ainda com idosos com alto grau de funcionalidade, houve aumento de desfechos negativos daqueles pré-frágeis e frágeis conforme outros estudos populacionais, que demonstraram maior grau risco nesses indivíduos.⁷¹

5.2 Sobre a doença oncológica

Câncer de próstata, mama e cólon/reto foram os que mais apareceram no estudo. Essa apresentação segue o mesmo padrão das estimativas de câncer mais incidentes na população brasileira, conforme o INCA.⁶⁹

Os estadiamentos apresentados da população incluída foram bastante variados, com proporção semelhante de indivíduos com câncer em estágios mais iniciais ou mais avançados e a CisC não teve influência do estadiamento no resultado final.

O presente estudo tem como foco o indivíduo idoso com câncer e não especificamente determinada neoplasia ou estadiamento de doença. Assim sendo, tem relevância para os oncologistas, cirurgiões e geriatras que lidam com indivíduos com câncer. A Oncogeriatría tem um enfoque mais voltado ao indivíduo do que à doença oncológica, como nos estudos de validação de risco toxicidades em idosos de quimioterápicos: os escores de CRASH⁷² (*Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients*) e CARG⁷³ (*Cancer and Aging Research Group*).

5.3 Sobre o estado de fragilidade

O número de idosos frágeis e pré-frágeis do presente estudo é inferior àqueles encontrados por revisões sistemáticas prévias. Collard, realizou metanálise de dados de idosos frágeis e encontrou prevalência de 10,7% em idosos de comunidade, enquanto Handford encontrou 42% e 43% de frágeis e pré-frágeis em indivíduos com câncer. Idosos de comunidade avaliados em cidades brasileiras pela Rede Fibra⁷⁴, apresentavam 51% de pré-frágeis e 11,3% de frágeis, reforçando que nossa população tinha baixa prevalência dessa condição. Assim como nesses estudos, o estado de fragilidade associou-se neste estudo com a idade mais avançada e maior número comorbidades. O estado de fragilidade não se associou a estágios de câncer mais avançados, possivelmente porque os indivíduos mais frágeis e com pior performance e foram excluídos da participação, seja por um viés da rede de encaminhamentos, seja pelos critérios de inclusão do estudo atual.

No seguimento de 12 meses, ser frágil ou pré-frágil aumentou o risco de perda funcional para atividades instrumentais de vida diária. A perda funcional de um ponto no item atividade instrumental de vida diária pode ser considerada por muitos apenas um pequeno déficit, no entanto, essa diferença pode ter um impacto relevante na qualidade de vida do indivíduo: pode ser a diferença entre ser capaz de pegar um transporte sozinho ou não, preparar o próprio alimento ou, ainda, ser capaz de manusear dinheiro e medicamentos de forma independente. Não é possível afirmar nesse estudo se essa variação na AIVD ocorreu pelo tipo de tratamento realizado, pela “proteção extra” oferecida por familiares quando lidam com idosos com câncer ou por progressão da doença oncológica ou comorbidades do indivíduo.

5.4 Sobre a cistatina C

A CisC parece refletir, assim como em outros estudos, e de forma inversamente proporcional, o envelhecimento saudável. Sarnak *et al.* também demonstraram que, independentemente da função renal, um alto nível de CisC, se associou com envelhecimento malsucedido.⁽³⁸⁾No presente estudo, a CisC se associou com o estado de fragilidade no início do seguimento, no entanto, não houve correlação dessa com perda

funcional e desfechos negativos em 12 meses. O mecanismo que liga a CisC à fragilidade não é muito claro e, assim como em outros estudos, apesar de controlado para inflamação utilizando a proteína C reativa e função renal, a associação no baseline persistiu de forma importante.

No presente estudo, não houve correlação da CisC com desfechos negativos de funcionalidade, uso de sistema de saúde e mortalidade. Em estudo anterior de Hart, a CisC se associou a desfechos negativos em tempo maior que 3 anos de seguimento. Dessa forma, a CisC pode ter um papel precoce de identificação de fragilidade e desfechos de longo prazo.

A determinação sérica da CisC já é uma realidade na prática clínica para situações de disfunção renal. Apesar de estudada por mais de uma década, ainda tem suas funções e indicações práticas ainda não muito bem estabelecidas no que se refere aos desfechos relacionados à doença cardiovascular e a outros desfechos em saúde. No cenário da fragilidade, tem sido estudada e se correlacionou a essa síndrome, assim como no presente estudo, e ainda a alguns desfechos negativos em outros estudos. No entanto, não serviu como substituto à avaliação formal de fragilidade pela equipe geriátrica. Necessita, pois, de outros estudos para refinamento de seu uso. Vale salientar que o método para sua determinação foi padronizado nos últimos anos a fim de demonstrar valores reprodutíveis quando comparados entre diferentes laboratórios. Nesse estudo, o uso do método padronizado internacional permite que nossos resultados sejam comparados a outros estudos internacionais.

Diante de uma mortalidade baixa dos indivíduos desse estudo, existe a possibilidade que o tempo de seguimento tenha sido curto para avaliar o desfecho mortalidade e sua relação com a CisC.

5.5 Sobre a funcionalidade

A necessidade de auxílio com AIVDs está associada à diminuição da tolerância ao tratamento e menor sobrevida em pacientes idosos com câncer.⁷⁵ Nesse estudo, população idosa do estudo tinha boa capacidade funcional segundo as escalas utilizadas em Oncologia e as escalas de Katz e Lawton, demonstrando certa disparidade do esperado em relação a um centro quaternário de câncer. Esse grupo, certamente, é diferente dos

pacientes atendidos em ambulatório de Geriatria do ICESP e, possivelmente, mais robusto que a população idosa com câncer em geral.

Quando comparado aos dados obtidos em outros estudos, nosso estudo foi consistente em demonstrar que indivíduos com CisC mais baixa são mais robustos e podem desempenhar melhor durante o seguimento de 12 meses. De forma inversamente proporcional, ela pode refletir condição global melhor e, como descrito em estudos anteriores, como um marcador de envelhecimento bem-sucedido.³⁸

Segundo dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*, a sobrevida média global de idosos com câncer de próstata é de 99% em um ano e, de mama, 83,4%.⁷⁶ Assim sendo, desfechos de capacidade funcional sempre devem ser incluídos pois compõe uma condição importante de qualidade de vida desses indivíduos.

5.6 Forças e Limitações do estudo

Como pontos fortes, esse é o primeiro estudo que avaliou a associação de CisC em idosos com câncer. Além disso, a forma prospectiva de coleta de dados e o número de idosos com câncer incluídos no estudo foi grande. Além disso, os métodos escolhidos para avaliação da CisC e TFG são os mais refinados e considerados métodos internacionalmente aceitos. Esse é o primeiro estudo em idosos frágeis que utilizou um método de medida de TFG, que é a principal variável de confusão com a CisC. O estudo de Hart, utilizou o TFG estimado por equações que podem superestimar o seu resultado, assim sendo, nosso estudo isolou essa importante variável de confusão.

Como limitações, a população de idosos incluídas no estudo, oriunda do ICESP não pode ser considerada a população de câncer de forma geral, nem tampouco amostra de uma população de idosos de comunidade, uma vez que os indivíduos referenciados, já passaram por uma triagem do sistema: foram capazes na maior parte dos casos de realizar biópsia (na maioria dos casos), foram referenciados para um hospital quaternário e ainda preenchem todos os critérios de inclusão no presente estudo. Assim sendo, a população dessa pesquisa tem um viés de seleção implícito ao encaminhamento para um serviço quaternário. Apesar de os centros quaternários receberes indivíduos mais graves, os idosos incluídos no presente estudo tinham menos comorbidades, melhor estado nutricional comparados a população geral dos pacientes tratados nos ambulatórios do

hospital. Desta forma, a probabilidade de serem idosos com câncer frágeis são menores que habitualmente esperados. Em populações de outros estudos de idosos com câncer a porcentagens de frágeis

Outra limitação a ser considerado, é o tempo de seguimento. Em metanálise de Chang, os estudos que avaliaram CisC nos indivíduos frágeis tiveram tempo de 4 a 10 anos para avaliação dos desfechos mortalidade⁷⁷ e 2,5 anos para perda de funcionalidade.⁷⁸

Além disso, houve um alto número de recusa em participar do estudo, devido à complexidade da necessidade de coleta de exames na entrada do estudo original - a avaliação da filtração glomerular pelo método escolhido pelo estudo, necessita de 6 horas para realização, o que afastou muitos pacientes já sobrecarregados pela doença e pelo número de exames a serem realizados.

O grupo de pacientes com câncer era heterogêneo no que compete os tipos de câncer, o tipo de entrada no estudo (novos x seguimento) e estadiamentos.

Outras limitações impostas são o uso da população de um único centro de pesquisa e a falta de medidas seriadas de CisC ao longo de 12 meses. A confirmação dos dados em outros estudos com a população idosa com câncer seria adequada. Outros confundidores não medidos também podem ter influenciado os resultados desse estudo.

A despeito de terem sido recobrados dados perdidos de mortalidade, houve uma perda relevante de 14,7% de dados sobre alterações de capacidade funcional. Outro cenário que poderia otimizar a avaliação dos indivíduos, seria a reavaliação presencial de fragilidade e de funcionalidade. Por fim, alguns dos itens de para avaliação do estado de fragilidade incluíram componentes similares, mas não idênticos ao original do *Cardiovascular Health Study*.⁴⁹

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

A CisC inversamente ao estado de fragilidade em idosos com neoplasia sólida e pode ser um marcador para auxiliar na determinação da robustez do indivíduo na avaliação inicial de um idoso com câncer.

Idade mais avançada se associou de forma direta com estado de fragilidade nessa população e a perda de capacidade funcional, tanto para atividades básicas e instrumentais de vida diária.

A perda de ABVDs, em 12 meses, se correlacionou apenas com o sexo masculino e idade maior que 80 anos. Nessa amostra de idosos robustos, o estado de fragilidade ou CisC não se relacionou à perda funcional para ABVDs em 12 meses.

Ser pré-fragil/frágil aumentou o risco de perda de atividades instrumentais, bem como, idade avançada – 80 anos ou mais, sexo masculino e ter câncer em estágios mais avançados.

Os dados do presente estudo destacam a importância da avaliação geriátrica complementar à avaliação oncológica, pois, ainda que aparentemente robustos, os indivíduos com bons desempenhos nas escalas oncológicas podem ter componentes de pré-fragilidade relevantes durante o tratamento da doença oncológica.

A CisC se associou ao estado de fragilidade, e deve, portanto, ser incluída no rastreio em um painel de biomarcadores para demonstrar bioquimicamente essa tão complexa síndrome geriátrica.

7 ANEXOS

7.1 ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética Médica (CEP)

ARTICLE IN PRESS

www.kidney-international.org

clinical investigation

A prospective cross-sectional study estimated glomerular filtration rate from creatinine and cystatin C in adults with solid tumors

Verônica T. Costa e Silva¹, Luiz A. Gil Jr², Lesley A. Inker³, Renato A. Caires¹, Elerson Costalonga¹, George Coura-Filho⁴, Marcelo T. Sapienza⁵, Gilberto Castro Jr⁶, Maria DP. Estevez-Diz⁶, Dirce Maria T. Zanetta⁷, Leila Antonângelo⁸, Lia Marçal⁸, Hocine Tighiouart⁹, Shiyuan Miao³, Paul Mathew¹⁰, Andrew S. Levey^{3,12} and Emmanuel A. Burdmann^{11,12}

¹Serviço de Nefrologia, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil;

²Laboratório de Investigação Médica (LIM) 66, Serviço de Geriatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil;

³Division of Nephrology, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA; ⁴Serviço de Medicina Nuclear, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁵Radiology and Oncology Department, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil;

⁶Serviço de Oncologia Clínica, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ⁷Department of Epidemiology, School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, Brazil;

⁸Laboratório de Investigação Médica (LIM) 03, Division of Clinical Pathology, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil;

⁹Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Biostatistics, Epidemiology, and Research Design Center, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA; ¹⁰Division of Hematology-Oncology, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA; and ¹¹Laboratório de Investigação (LIM) 12, Serviço de Nefrologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

Current guidelines recommend estimating glomerular filtration rate (eGFR) using creatinine (eGFRcr) with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation as the first test for GFR evaluation, but the Cockcroft-Gault (CG) equation is still commonly used in oncology practice and clinical trials despite increasing evidence of its inaccuracy compared to measured GFR (mGFR). Guidelines recommend eGFR using cystatin C (eGFRcys) or both markers (eGFRcr-cys) as a confirmatory test, but neither was carefully evaluated in cancer patients. Therefore, we compared performance of the CKD-EPI equations and others to the CG equation in adults with a variety of solid tumors. The mGFR was determined by plasma clearance of ⁵¹Cr-EDTA. Bias was defined as the median of the differences between mGFR and eGFR while accuracy was defined as the percentage of estimates that differed by more than 30% from the measured GFR (1–P30). We prospectively recruited 1,200 patients between April 2015 and September 2017 with a mean age and mGFR of 58.8 years and 78.4 ml/min/1.73m², respectively. Bias among eGFRcr equations varied from -8.1 to +6.1 ml/min/1.73 m². CG was the least accurate, 1-P30 (95% confidence interval) was 24.9 (22.4–27.3%); CKD-EPI had 1-P30 of 19.1 (16.8–21.2)% while eGFRcr-cys had the best performance: bias -2.0 (-2.6 to -1.1) ml/min/1.73m² and 1-P30 7.8 (6.3–

9.4)%. Thus, the CG equation should not be preferred over CKD-EPI equation, and eGFRcr-cys can be used as a confirmatory test in adults with solid tumors. Hence, a major policy implication would be to adopt general practice guideline-recommended methods for GFR evaluation in oncology practice and clinical trials.

Kidney International (2022) ■, ■–■; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.12.010>

KEYWORDS: cancer; estimating equations; glomerular filtration rate
Copyright © 2022, International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Accurate assessment of glomerular filtration rate (GFR) in patients with cancer is important to determine eligibility for specific therapies or clinical trials and to adjust dosing of chemotherapy to minimize risks of under-treatment and unnecessary systemic and kidney toxicity.^{1–3} Many cancer centers still use the Cockcroft-Gault (CG) equation,⁴ based on serum creatinine (Scr), although studies in the general population show that it is less accurate than newer equations based on standardized Scr (assays traceable to international reference materials), such as the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study⁵ and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)⁶ equations. Recent studies in patients with solid tumors have shown a potential for error in chemotherapy prescriptions using the CG equation.^{7–9}

Estimated GFR (eGFR) based on Scr (eGFRcr) using the CKD-EPI equation is recommended as the “first test” for GFR evaluation for routine clinical practice in adults.¹⁰ Patients with cancer were not well represented in the studies in which

Correspondence: Verônica Torres da Costa e Silva, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Av. Dr. Arnaldo, 251 – 2º Andar, Hemodiálise, São Paulo, SP, Brazil CEP 01246-000. E-mail: veronica.torres@hc.fm.usp.br

¹²ASL and EAB share the senior authorship of this article.

Received 15 August 2021; revised 18 November 2021; accepted 9 December 2021

ARTICLE IN PRESS

clinical investigation

VT Costa e Silva et al.: Estimating GFR in patients with cancer

newer eGFR equations were derived, and for several reasons, the CKD-EPI equation may be less accurate in patients with cancer than in the general population.¹¹ Creatinine is generated by muscle independent of GFR; thus, Scr can be influenced by alterations in diet and nutritional status, which are common in patients with cancer. Serum cystatin C (Scys) is less influenced by these factors than Scr, and eGFR based on Scys is recommended as a confirmatory test, either alone (eGFRcys) or in combination with Scr (eGFRcr-cys) using the CKD-EPI equation. However, Scys may be affected by smoking, inflammation, and alterations in fat mass independent of GFR, which are common in patients with cancer.^{12,13}

Limited data are available comparing the performance of GFR estimating equations with measured GFR (mGFR) using validated methods for mGFR and standardized assays for creatinine and cystatin C in patients with cancer. In 2020, a new eGFRcr equation for use with standardized Scr was developed in cancer patients (Cambridge Glomerular Filtration Rate version 2 [CamGFRv2]), but it has not been validated in an independent study population.⁹ This study aimed to evaluate GFR estimating equations compared with mGFR in a large, prospective study of patients with solid tumors, using a recommended method for mGFR and standardized assays for Scr and Scys.

METHODS

Study population

This study was conducted at the Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, a cancer hospital in Brazil, part of the University of São Paulo School of Medicine. Patients were enrolled in a prospective cohort (Onco-GFR Study), including mGFR (Supplementary Material Section SA). A detailed description of the full evaluation and eligibility criteria is provided in the Supplementary Material Section SB. Briefly, adult patients with solid tumors confirmed by histology, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS) ≤ 3 , with no recent cancer treatment and no current evidence of risk factors for acute GFR decline, were invited to participate. The current analysis is a cross-sectional evaluation of mGFR and eGFR during the baseline period. The study was approved by the Brazilian Ethics Committee (number 387/14). All patients gave written informed consent.

Data collection procedures

Clinical data. Baseline information included demographics (age, sex, and race), comorbid conditions, cancer variables, smoking history, height, and weight. Methods of ascertainment and a full description of variables are in Supplementary Material Section SC.

GFR measurement. GFR was measured by plasma clearance of ⁵¹Cr-EDTA at the Nuclear Medicine Center (Supplementary Material Section SD). Briefly, blood samples were collected 2, 4, and 6 hours after administration of 3.7 MBq (100 μ Ci) of ⁵¹Cr-EDTA. GFR was calculated through the slope and intercept of plasma disappearance curve of ⁵¹Cr-EDTA with correction of Bröchner-Mortensen, indexed to 1.73 m² of body surface area using the method of Dubois and Dubois.¹⁴

GFR estimating equations. eGFRcr was determined from the 1976 CG,⁴ 2006 MDRD,⁵ 2009 CKD-EPI,⁶ and 2020 CamGFRv2 equations.⁹ eGFRcys and eGFRcr-cys were determined from the 2012 CKD-EPI equation¹⁵ (Supplementary Table S1). eGFR was indexed for body surface area and expressed as ml/min per 1.73 m².

Laboratory tests. All laboratory tests were collected on the day of GFR measurement. Serum samples for creatinine and cystatin C were frozen at -80°C , and measured at the University of Minnesota at the end of the study during a single run, using assays traceable to international reference materials.¹⁶ Other analytes were analyzed locally on the day the samples were collected (Supplementary Material Section SE).

Statistical analysis

The main exposure was eGFR equations. The main outcome measures were differences between eGFR and mGFR, ascertained as bias, precision, and accuracy. Bias was defined as the median of the differences between mGFR and eGFR (positive and negative values represent underestimates and overestimates of mGFR, respectively). Precision was defined as the interquartile range for the differences. Accuracy, which reflects absence of bias and precision, was defined as the percentage of estimates that differed by $>30\%$ from the measured GFR (1-P₃₀) and the root-mean-square error for the regression of mGFR versus eGFR on the logarithmic scale. Median bias closer to zero and smaller values for interquartile range, 1-P₃₀, and root-mean-square error represent better performance. We emphasized bias because it provides insight into non-GFR determinants of the filtration markers and 1-P₃₀ because it represents the percentage of large errors, which can be clinically significant. 1-P₃₀ of 10% to 20% is generally considered adequate for many clinical decisions; 1-P₃₀ $<10\%$ is considered optimal.¹⁰ Confidence intervals (95%) were calculated by means of bootstrap methods (2000 bootstraps). For the overall population, performance of equations using mGFR as a reference was compared with CG equation (reference equation). For subgroups, we focused primarily on the CKD-EPI equations because they are recommended by current guidelines. For comparisons of newer equations with the CG equation, median bias was compared using Wilcoxon paired test and 1-P₃₀ was compared using McNemar paired test. To account for multiplicity of hypothesis tests for other comparisons, statistical significance was inferred from nonoverlapping confidence intervals.

The study was not designed to have sufficient power to detect differences in equation performance between subgroups. Therefore, we focused on descriptive analyses of median bias among subgroups. Subgroups were defined by age (<65 or ≥ 65 years), sex (men or women), body mass index (BMI) (<20 , 20–24, 25–29, or ≥ 30 kg/m²), eGFR (≥ 105 , 90–104, 60–89, 45–59, or <45 ml/min per 1.73 m²), serum albumin (≥ 4.6 , 4.3–4.5, or <4.3 g/dl), C-reactive protein (CRP) (<1.8 , 1.8–5.3, or ≥ 5.4 mg/L), smoking (never, former, or current), ECOG-PS (0, 1, or ≥ 2), distant metastasis (no or yes), and clinical stage (I, II, III, IV, or not applicable). Cancer site was classified according to the American Joint Committee on Cancer, 8th edition.¹⁷ In the case of gastrointestinal and hepatobiliary site, we grouped the following sites: upper gastrointestinal (esophagus, stomach, and small intestine), lower gastrointestinal (appendix, colon/rectum, and anus), and hepatobiliary system (liver, intrahepatic bile ducts, gallbladder, perihilar bile ducts, distal bile duct, ampulla of Vater, and exocrine pancreas). For all other sites, the categories presented in this study correspond exactly to those of American Joint Committee on Cancer system. Race was self-reported by study

participants, and race categories (White, Black, mixed, or Asian participants) were defined by investigators based on the categories used by the Brazilian Institute of Geography and Statistics (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE]).¹⁸ Race was collected because this variable (categorized as Black vs. non-Black) is used in some of the eGFR equations.

To assess the association of cancer site with Scr and Scys independent of mGFR and other baseline factors, we modeled each filtration marker using linear regression on the logarithmic scale using errors-in-variables regression analysis.¹² We included all variables considered to be clinically relevant. Gastrointestinal site was the reference category. Models were sequentially adjusted for mGFR and mGFR measurement error, demographic variables (age, sex, and race), laboratory tests (CRP, hemoglobin, serum albumin, and urinary albumin-to-creatinine ratio), BMI, and cancer-related variables (ECOG-PS, metastasis, and smoking). $P < 0.05$ in the final model was considered significant.

There were no missing data for these variables. All analyses were performed using R software (version 3.6.2; <http://www-r-project.org>; Free Software Foundation Inc.) and SAS Enterprise Guide (version 7.12).

RESULTS

Study population

A total of 13,386 patients were screened between April 22, 2015, and September 15, 2017. A total of 1200 patients agreed to participate and completed the study (Supplementary Figure S1). The final study population had similar age and sex distribution, but higher BMI and lower ECOG-PS than patients screened but not included (Supplementary Table S2).

Baseline characteristics

Mean (SD) age was 58.8 ± 13.2 years, 50.9% were male, and 69.0% were White patients; 70.0% were overweight or obese ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$); 50.3% had never smoked, and 49.7% were former or current smokers; 48.3% had hypertension, and 19.4% had diabetes; median (interquartile range) Charlson comorbidity index was 1.0 (1.0–3.0) (Table 1).

Mean (SD) mGFR was 78.5 ± 21.7 ml/min per 1.73 m^2 , Scr was 0.91 ± 0.37 mg/dl, and Scys was 1.10 ± 0.39 mg/L. Most clinical characteristics varied significantly by mGFR category (Supplementary Table S3). Lower mGFR was associated with older age, male sex, higher prevalence of hypertension and diabetes, higher Charlson comorbidity index, lower hemoglobin, lower serum albumin, higher CRP, and higher Scr, Scys, serum urea, and urine albumin-to-creatinine ratio.

Most participants (84.3%) were new patients (Table 2). The most common cancer sites were breast (22.7%), male genital (21.8%), and gastrointestinal (20.9%). Of the total, 51.2% had cancer clinical stage I or II and 14.8% had metastasis at cancer diagnosis; 94.1% had ECOG-PS levels 0 or I, and 32.6%, 4.7%, and 3.8% had prior surgery, chemotherapy, or radiotherapy, respectively.

Lower mGFR was related to higher ECOG-PS. There were no differences in clinical stage, metastasis, and previous cancer treatment, according to mGFR categories (Supplementary Table S4). Clinical characteristics by cancer site are depicted in Supplementary Table S5.

Table 1 | General characteristics of the overall population (1200 patients)

Characteristic	Total
Participants, n (%)	1200
Age, yr	58.8 (13.2)
Aged ≥ 65 yr, n (%)	424 (35.3)
Male, n (%)	611 (50.9)
Race, n (%)	
White patients	828 (69.0)
Black patients	154 (12.8)
Mixed patients	192 (16.0)
Asian patients	26 (2.2)
Weight, kg	74.1 (15.9)
Height, cm	163.0 (9.1)
BSA, m^2	1.79 (0.20)
BMI, kg/m^2	27.9 (5.5)
BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$, n (%)	61 (5.1)
BMI $20\text{--}24 \text{ kg/m}^2$, n (%)	300 (25.0)
BMI $25\text{--}29 \text{ kg/m}^2$, n (%)	476 (39.7)
BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, n (%)	363 (30.3)
Smoking, n (%)	
Never smoker	604 (50.3)
Former smoker	468 (39.0)
Current smoker	128 (10.7)
Hypertension, n (%)	580 (48.3)
Diabetes, n (%)	233 (19.4)
Charlson	1.0 (1.0–3.0)
Hemoglobin, g/dl	13.5 (1.7)
Albumin, g/dl	4.4 (0.4)
CRP, mg/L	3.1 (1.4–7.4)
mGFR, ml/min per 1.73 m^2	78.5 (21.7)
Creatinine, mg/dl	0.91 (0.37)
Cystatin C, mg/L	1.10 (0.39)
Urea, mg/dl	34.6 (14.2)
ACR, mg/g	6.8 (3.7–18.4)

ACR, urinary albumin-to-creatinine ratio; BMI, body mass index; BSA, body surface area; Charlson, Charlson comorbidity index with no age points; CRP, C-reactive protein; mGFR, measured glomerular filtration rate.

Data are presented as the mean \pm SD, median (interquartile range), number, and number (percentage).

Performance of GFR estimating equations in the overall population

Among eGFRcr equations, bias varied from -8.1 to 6.1 ml/min per 1.73 m^2 (Table 3). CG was the least accurate: 1-P_{30} was 24.9% (22.4%–27.3%). CKD-EPI eGFRcr overestimated mGFR, and 1-P_{30} was 19.1% (16.8%–21.2%). CamGFRv2 underestimated mGFR, and 1-P_{30} was 7.2% (5.7%–8.7%). eGFRcys underestimated mGFR by 4.6 (3.7–5.5) ml/min per 1.73 m^2 , and 1-P_{30} was 12.3% (10.3%–14.3%). eGFRcr-cys had the best performance: bias, -2.0 (-2.6 to -1.1) ml/min per 1.73 m^2 and 1-P_{30} was 7.8% (6.3%–9.4%).

Performance of GFR estimating equations in subgroups

Figure 1 shows bias of the CKD-EPI equations across subgroups (Supplementary Tables S6–S16 show bias of all equations). For eGFRcr, the overestimation was greater for younger age, women, Black race, lower BMI, and higher ECOG-PS stage. The overestimation for Black race was less if the Black race coefficient was omitted. For eGFRcys, the underestimation was greater for older age, men, higher BMI,

ARTICLE IN PRESS

clinical investigation

VT Costa e Silva et al.: Estimating GFR in patients with cancer

Table 2 | Cancer-related characteristics of the overall population (1200 patients)

Characteristic	Total
Participants, n (%)	1200
Type of consultation, n (%)	
New patients	1011 (84.3)
Patients in follow-up	189 (15.8)
Site, n (%)	
Breast	272 (22.7)
Male genital organs	262 (21.8)
Gastrointestinal	251 (20.9)
Head and neck	109 (9.1)
Urinary tract	82 (6.8)
Female reproductive organs	60 (5.0)
Skin	54 (4.5)
Endocrine system	39 (3.3)
Thorax	34 (2.8)
Bone/soft tissue sarcoma	27 (2.3)
Other	10 (0.8)
Clinical stage, n (%) ^a	
1	296 (24.7)
2	318 (26.5)
3	292 (24.3)
4	239 (19.9)
NA	55 (4.6)
Metastasis, n (%)	178 (14.8)
ECOG-PS, n (%)	
0	745 (62.1)
1	384 (32.0)
2 and 3	71 (5.9)
Previous treatment, n (%)	
Chemotherapy	56 (4.7)
Radiotherapy	45 (3.8)
Surgery	391 (32.6)

ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NA, not applicable.

^aThere are 55 patients who cannot be classified according to the American Joint Committee on Cancer.

Data are presented as the number or number (percentage).

current and former smokers, lower albumin, higher CRP, higher ECOG-PS stage, more advanced stages, and metastatic disease. For eGFRcr-cys, bias in most subgroups was intermediate between bias for eGFRcr and eGFRcys. Bias was larger for younger age, women, Black patients, and lower

BMI. At higher eGFR, all 3 equations (eGFRcr, eGFRcys, and eGFRcr-cys) overestimated mGFR. At lower eGFR, eGFRcr was unbiased, whereas eGFRcys underestimated mGFR. Subgroup comparisons for other eGFRcr equations are shown in [Supplementary Tables S6–S16](#).

Associations of cancer site with serum creatinine and cystatin C

Several cancer sites were significantly associated with Scr and Scys, independent of mGFR, compared with the reference site (gastrointestinal cancer). After adjustment for demographic and clinical variables, differences among cancer sites were attenuated corresponding to differences in Scr <7% and Scys <6% compared with the reference site ([Figure 2](#) and [Supplementary Tables S17](#) and [S18](#)).

DISCUSSION

Inaccurate estimates of kidney function can lead to inappropriate exclusion from life-saving cancer therapy, whereas inappropriate inclusion can expose patients to disproportionate treatment-related toxicity. In this study, we report the performance of GFR estimating equations using Scr and Scys compared with mGFR in a large population with solid tumors (primarily early-stage disease), which appears generally representative of cancer patients in Brazil in terms of primary cancer site by sex.¹⁹ We used a reference method for mGFR (plasma clearance of ⁵¹Cr-EDTA), and standardized assays for Scr and Scys, and their relationships to a large number of prospectively collected variables. CG was least accurate of all the equations that we evaluated. We found variable bias among equations based on Scr. Using guideline-recommended CKD-EPI equations, eGFRcr overestimated mGFR, eGFRcys underestimated mGFR, and eGFRcr-cys had minimal bias (−2.0 [−2.6 to −1.1] ml/min per 1.73 m²) and optimal 1-P₃₀ (7.8% [6.3%–9.4%]). The recently described CamGFRv2 equation performed well in our study population. Bias of eGFRcr and eGFRcys varied across subgroups defined by clinical and demographic characteristics, but no cancer site had a large effect on Scr or Scys independent of mGFR and

Table 3 | Performance of GFR estimating equations in the total cohort

Filtration marker (eGFR)	Equation	Bias, median, ml/min per 1.73 m ²	Precision, IQR, ml/min per 1.73 m ²	Accuracy, 1-P ₃₀ , %	Accuracy, RMSE
Creatinine (eGFRcr)	CG	−8.1 (−9.4 to −6.7)	24.2 (22.4 to 25.8)	24.9 (22.4 to 27.3)	0.239 (0.229 to 0.249)
Creatinine (eGFRcr)	MDRD	−4.8 (−6.0 to −3.6) ^a	20.0 (18.5 to 21.6)	18.2 (16.0 to 20.3) ^a	0.213 (0.204 to 0.223)
Creatinine (eGFRcr)	CKD-EPI	−8.1 (−8.9 to −7.1) ^a	18.4 (17.1 to 19.6)	19.1 (16.8 to 21.2) ^a	0.206 (0.197 to 0.215)
Creatinine (eGFRcr)	CamGFRv2	6.1 (5.3 to 6.9) ^a	17.2 (16.0 to 18.1)	7.2 (5.7 to 8.7) ^a	0.185 (0.178 to 0.193)
Cystatin C (eGFRcys)	CKD-EPI	4.6 (3.7 to 5.5) ^a	17.5 (16.3 to 19.2)	12.3 (10.3 to 14.3) ^a	0.215 (0.204 to 0.225)
Creatinine–cystatin C (eGFRcr-cys)	CKD-EPI	−2.0 (−2.6 to −1.1) ^a	15.9 (14.7 to 16.8)	7.8 (6.3 to 9.4) ^a	0.165 (0.157 to 0.172)

CG, Cockcroft-Gault; CamGFRv2, Cambridge Glomerular Filtration Rate version 2; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate; eGFRcr, estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine; eGFRcr-cys, estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine and cystatin C; eGFRcys, estimated glomerular filtration rate based on cystatin C; GFR, glomerular filtration rate; IQR, interquartile range; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; 1-P₃₀, percentage of estimates that differed by >30% from the measured GFR; RMSE, root-mean-square error.

Data are presented with 95% confidence intervals. Bias was calculated as the median value of measured glomerular filtration rate (mGFR) – estimated glomerular filtration rate (eGFR). IQR is the interquartile range of the difference between mGFR and eGFR. RMSE is the root-mean-square error for the regression of log mGFR on log eGFR. To convert GFR from ml/min per 1.73 m² to ml/s per 1.73 m², multiply by 0.0167.

^aP < 0.001 compared with CG.

ARTICLE IN PRESS

VT Costa e Silva et al.: Estimating GFR in patients with cancer

clinical investigation

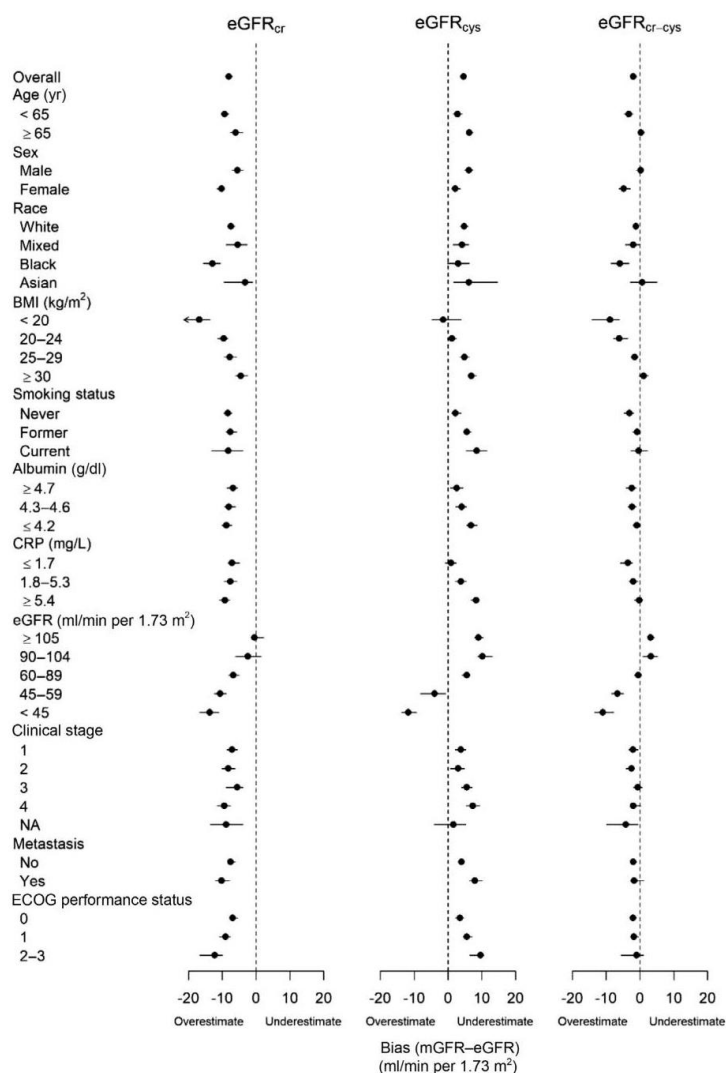


Figure 1 | Bias of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equations by subgroups. Bias was calculated as the median value of measured glomerular filtration rate (mGFR) – estimated glomerular filtration rate (eGFR). Data are presented with 95% confidence intervals. Sample sizes are detailed in [Supplementary Tables S6–S16](#). BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; eGFR_{cr}, estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine; eGFR_{cr-cys}, estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine and cystatin C; eGFR_{cys}, estimated glomerular filtration rate based on cystatin C; NA, not applicable.

demographic or clinical characteristics. Our findings are novel and have important policy implications for the estimation of GFR in patients with cancer.

Currently, GFR evaluation is not standardized in clinical oncology practice; treatment protocols use Scr, estimated creatinine clearance using the CG equation, and eGFR_{cr} using the MDRD Study or CKD-EPI equations.²⁰ It has been estimated that a threshold of Scr or estimated creatinine clearance with the CG equation, alone or in combination, are the

most commonly used criteria in cancer clinical trials, often in a logically inconsistent manner. Indeed, only 2% of all cancer clinical trials and 14% of cancer clinical trials in the setting of decreased kidney function utilize an estimation of the GFR.²⁰ The CG equation was developed in 1976,⁴ and estimated creatinine clearance using this equation was recommended for use in pharmacokinetic studies in drug development programs by regulatory agencies in 1998.²¹ It remains commonly used for the prescription of cancer chemotherapy,

ARTICLE IN PRESS

clinical investigation

VT Costa e Silva et al.: Estimating GFR in patients with cancer

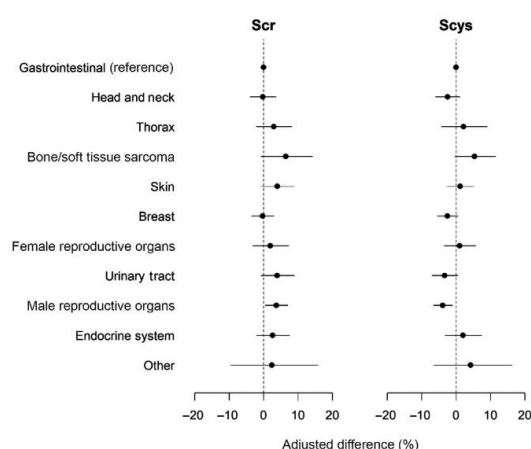


Figure 2 | Association of cancer site with serum concentrations of creatinine (Scr) and cystatin C (Scys). Data shown are the adjusted percentage change difference in Scr and Scys for each cancer site (using gastrointestinal site as reference), assessed by linear regression performed on the logarithmic scale. The model for Scr was adjusted for measured glomerular filtration rate (mGFR), mGFR measurement error, age, sex and race, body mass index (BMI), C-reactive protein (CRP), hemoglobin, urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR), and Eastern Cooperative Oncology Group performance status. The model for Scys was adjusted for mGFR, mGFR measurement error, age, sex and race, BMI, CRP, albumin, ACR, smoking status, and metastasis. Model coefficients were converted to percentage differences by the following formula: percentage difference = $100 * [\exp(\beta \text{ coefficient}) - 1]$.

despite increasing evidence of its limitations (Supplementary Table S19).^{7–9,22} Updated draft guidance from regulatory agencies in 2020 recommends eGFR using the MDRD or CKD-EPI equations for pharmacokinetic studies for drug development programs.²³ Our data on equation performance, along with these updated guidelines, should encourage the oncology community to incorporate newer equations that enable more accurate GFR estimation into clinical practice and research.

Janowitz *et al.* reported that the CKD-EPI equation was the least biased and most accurate among existing eGFRcr equations in 2 large studies of patients with solid tumors, and proposed new equations that enable use of noncalibrated or calibrated serum creatinine and performed better than the CKD-EPI equation in their study populations.^{7,9} In our study, CamGFRv2 was more accurate than CKD-EPI but had opposite bias (underestimation vs. overestimation of mGFR). In principle, clinical laboratories should report eGFR for all patients using a single GFR estimating equation for each filtration marker or combination of filtration markers whenever the filtration marker is measured. Of note, CamGFRv2 did not perform as well as CKD-EPI in a diverse study population²⁴; thus, it would not be suitable to replace CKD-EPI for use in general clinical practice, and we would not recommend it specifically for cancer patients, because

using different equations for different subgroups of the population is not practical because each patient belongs to >1 subgroup.

The cause of overestimation of mGFR by eGFRcr by all equations other than CamGFRv2 in our study is not clear but may be due in part to differences in mGFR methods. Urinary clearance of iothalamate (the method used to develop the MDRD and CKD-EPI equations) exceeds urinary inulin clearance (the classic method for mGFR), whereas plasma clearance of ⁵¹Cr-EDTA (the method used in this study and in CamGFR) is not reported to differ systematically from the urinary inulin clearance.²⁵ The difference may also be due in part to non-GFR determinants of Scr. Systematic overestimation of mGFR in our study may reflect a higher prevalence of decreased muscle mass due to malnutrition and chronic illness related to cancer. Our observation of larger overestimation of mGFR in subgroups with lower BMI and more advanced disease (higher ECOG-PS and presence of metastasis) is consistent with this hypothesis. Alternatively, systematic overestimation of mGFR may reflect lower muscle mass in the Brazilian population compared with North American and European populations in which the equations were developed. This has not been consistently observed in studies comparing mGFR with eGFR equations in Brazilian study populations with and without CKD and no serious comorbidity. However, most of the studies included a small number of participants or were restricted to certain geographic areas.^{26–29} Noteworthy, we observed larger overestimation in Blacks patients consistent with poor fit in Brazil of the African American race coefficient derived in North America.

The cause of underestimation of mGFR by eGFRcys is also not clear. Our observation that eGFRcys underestimation of mGFR was larger in subgroups with higher BMI, current smokers, lower serum albumin, higher CRP, and higher ECOG-PS suggests non-GFR determinants of Scys as the cause. We did not observe a large independent association of cancer site with Scys independent of mGFR. Thus, possibly, systematic underestimation of mGFR by eGFRcys in our study represents the higher prevalence of these conditions related to cancer, rather than related to cancer per se. Studies in populations with and without cancer will be necessary to evaluate this hypothesis.

eGFRcr-cys had minimal bias and optimal accuracy in the overall study population and in most subgroups. It has been well documented that the use of multiple noncorrelated endogenous filtration markers (such as creatinine and cystatin C) tends to cancel bias and to improve precision compared with each marker alone, due to weaker associations with the non-GFR factors affecting each marker (“panel eGFR”).³⁰ The clinical implication is that when there is concern about bias in eGFRcr, confirmatory testing can be performed using cystatin C to determine eGFRcr-cys. mGFR can also be considered in certain subgroups in which decision making may require more accurate GFR evaluation, such as patients who are old and frail, with sarcopenia or extremes of weight or clinical

ARTICLE IN PRESS

VT Costa e Silva et al.: Estimating GFR in patients with cancer

clinical investigation

suspicion of low GFR. There is encouraging data demonstrating that a panel of filtration markers, including additional low-molecular-weight proteins or metabolites, can further increase accuracy of eGFR, but these markers have not been assessed in cancer patients.

The most significant limitation of our study is that patients may have had better clinical performance status, less advanced cancer, lower prevalence of comorbid diseases, including CKD, and better nutritional status compared with the general population of patients with cancer treated in our hospital. Although the study population was large, we may not have had sufficient power to identify informative subgroups regarding equation performance. Finally, our study was performed at a single center, and the results may not be generalizable to other centers. Confirmation in other centers and in patients with more advanced cancer and with lower GFR would be appropriate.

In conclusion, CG was the least accurate of the eGFRcr equations that we evaluated, and it should not be preferred over CKD-EPI equation, which is recommended by current guidelines for the adult general population. Using the CKD-EPI equations, eGFRcr overestimated mGFR, eGFRcys underestimated mGFR, and eGFRcr-cys had minimal bias and best accuracy, confirming eGFRcr-cys as a confirmatory test, as in the general population. A major policy implication is that standardization of methods for GFR estimation in patients with cancer, using methods recommended for the general population, can improve communication and may improve outcomes in oncology practice and research.

DISCLOSURE

All the authors declared no competing interests.

ACKNOWLEDGMENTS

ASL and LAI report grant support from the National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases (R01DK116790-01A1 and R01DK097020). This research has been funded by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (project number 2014/19286-4), a local public research agency, and was undertaken by the first author (VTCS) as part of the Master's Program in Translational Science from Tufts University. The first author (VTCS) thanks Seth Wright, MD, MS, for his invaluable assistance with programming.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

[Supplementary File \(Word\)](#)

SA. Supplementary study conduct.

SB. Supplementary inclusion and exclusion criteria and recruitment strategy.

SC. Supplementary baseline data and definitions.

SD. Supplementary methods for glomerular filtration rate (GFR) measurement.

SE. Supplementary laboratory tests.

SF. Supplementary references.

Table S1. Glomerular filtration rate (GFR) estimating equations.

Table S2. Characteristics of screened patients who were included versus not included.

Table S3. General characteristics of the overall population (1200 patients), stratified by measured glomerular filtration rate (GFR).

Table S4. Cancer-related characteristics of the overall population (1200 patients), stratified by measured glomerular filtration rate (GFR).

Table S5. Patient characteristics, according to cancer site.

Table S6. Comparison of the median bias in estimated glomerular filtration rate (eGFR) for the Cockcroft-Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cambridge Glomerular Filtration Rate version 2 (CamGFRv2), and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations by subgroups of age.

Table S7. Comparison of the median bias in estimated glomerular filtration rate (eGFR) for the Cockcroft-Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cambridge Glomerular Filtration Rate version 2 (CamGFRv2), and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations by subgroups of sex.

Table S8. Comparison of the median bias in estimated glomerular filtration rate (eGFR) for the Cockcroft-Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cambridge Glomerular Filtration Rate version 2 (CamGFRv2), and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations by subgroups of race.

Table S9. Comparison of the median bias in estimated glomerular filtration rate (eGFR) for the Cockcroft-Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cambridge Glomerular Filtration Rate version 2 (CamGFRv2), and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations by subgroups of body mass index (BMI).

Table S10. Comparison of the median bias in estimated glomerular filtration rate (eGFR) for the Cockcroft-Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cambridge Glomerular Filtration Rate version 2 (CamGFRv2), and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations by subgroups of smoking status.

Table S11. Comparison of the median bias in estimated glomerular filtration rate (eGFR) for the Cockcroft-Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cambridge Glomerular Filtration Rate version 2 (CamGFRv2), and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations by subgroups of serum albumin level.

Table S12. Comparison of the median bias in estimated glomerular filtration rate (eGFR) for the Cockcroft-Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cambridge Glomerular Filtration Rate version 2 (CamGFRv2), and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations by subgroups of serum C-reactive protein level.

Table S13. Comparison of the median bias in estimated glomerular filtration rate (eGFR) for the Cockcroft-Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cambridge Glomerular Filtration Rate version 2 (CamGFRv2), and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations by subgroups of eGFR.

Table S14. Comparison of the median bias in estimated glomerular filtration rate (eGFR) for the Cockcroft-Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cambridge Glomerular Filtration Rate version 2 (CamGFRv2), and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations by subgroups of clinical stage.

Table S15. Comparison of the median bias in estimated glomerular filtration rate (eGFR) for the Cockcroft-Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cambridge Glomerular Filtration Rate version 2 (CamGFRv2), and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equations by the presence of metastasis.

Table S16. Comparison of the median bias in estimated glomerular filtration rate (eGFR) for the Cockcroft-Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cambridge Glomerular Filtration Rate version 2 (CamGFRv2), and Chronic Kidney Disease Epidemiology

ARTICLE IN PRESS

clinical investigation

VT Costa e Silva et al.: Estimating GFR in patients with cancer

Collaboration (CKD-EPI) equations by subgroups of Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS).

Table S17. Multivariate linear regression models for serum creatinine (Scr).

Table S18. Multivariate linear regression models for cystatin C (Scys).

Table S19. Comparison between the Cockcroft-Gault (CG) and the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation.

Figure S1. Cohort flow diagram.

REFERENCES

- Capasso A, Benigni A, Capitanio U, et al. Summary of the International Conference on Onco-Nephrology: an emerging field in medicine. *Kidney Int.* 2019;96:555–567.
- Malyszko J, Lee MW, Capasso G, et al. How to assess kidney function in oncology patients. *Kidney Int.* 2020;97:894–903.
- Sprangers B, Abudayyeh A, Latcha S, et al. How to determine kidney function in cancer patients? *Eur J Cancer.* 2020;132:141–149.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247–254.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604–613.
- Janowitz T, Williams EH, Marshall A, et al. New model for estimating glomerular filtration rate in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35:2798–2805.
- Williams EH, Connell CM, Weaver JM, et al. Multicenter validation of the CamGFR model for estimated glomerular filtration rate. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;3:4–7.
- Williams EH, Flint TR, Connell CM, et al. CamGFR v2: a new model for estimating the glomerular filtration rate from standardized or non-standardized creatinine in patients with cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27:1381–1390.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–150.
- Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, et al. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:51–64.
- Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int.* 2009;75:652–660.
- Kos J, Werle B, Lah T, et al. Cysteine proteinases and their inhibitors in extracellular fluids: markers for diagnosis and prognosis in cancer. *Int J Biol Markers.* 2000;15:84–89.
- Fleming JS, Zivanovic MA, Blake GM, et al. Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling. *Nucl Med Commun.* 2004;25:759–769.
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012;367:20–29.
- Karger AB, Eckfeldt JH, Rynders GP, et al. Long-term longitudinal stability of kidney filtration marker measurements: implications for epidemiological studies and clinical care. *Clin Chem.* 2021;67:425–433.
- Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York, NY: Springer International Publishing; 2017.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. PCERP—Survey of Ethnic-Racial Characteristics of the Population|2008. Accessed August 15, 2021. <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9372-caracteristicas-etnico-raciais-da-populacao.html?=&t=o-que-e>
- Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Estatísticas do Câncer. Accessed August 15, 2021. www.inca.gov.br/numeros-de-cancer
- Wang E, Paulus JK, Hackenjos D, et al. Imprecise kidney function thresholds in cancer clinical trials and the potential for harm. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2:4–6.
- US Department of Health and Human Services, F.D.A. *Pharmacokinetics in Patients With Impaired Renal Function—Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling.* Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 1998.
- Levey AS, Inker LA. Assessment of glomerular filtration rate in health and disease: a state of the art review. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102:405–419.
- Pharmacokinetics in patients with impaired renal function — study design, data analysis, and impact on dosing and labeling | FDA. Accessed August 15, 2021. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pharmacokinetics-patients-impaired-renal-function-study-design-data-analysis-and-impact-dosing-and>
- Couture SJ, Tighiouart H, Costa e Silva VT, Inker LA, Levey AS, for CKD-EPI. Evaluation of the Cambridge GFR estimating equation in a diverse population. Paper presented at: The American Society of Nephrology Kidney Week 2021; P02328. November 4–7, 2021; virtual.
- Soveri I, Berg UB, Björk J, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:411–424.
- Soares A, Eyff T, Campani R, et al. Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations in healthy South Brazilians. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:1162–1163.
- Zanocco JA, Nishida SK, Tiveron M, et al. Race adjustment for estimating glomerular filtration rate is not always necessary. *Nephron Extra.* 2012;900:293–302.
- Lopes MB, Araújo LQ, Passos MT, et al. Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians. *BMC Nephrol.* 2013;14:1–9.
- Veronese FV, Gomes EC, Chanan J, et al. Performance of CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate as compared to MDRD equation in South Brazilian individuals in each stage of renal function. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:1747–1754.
- Inker LA, Levey AS, Coresh J. Estimated glomerular filtration rate from a panel of filtration markers — hope for increased accuracy beyond measured glomerular filtration rate? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017;25:67–75.

7.2 ANEXO B - Protocolo Avaliação Inicial Participantes

Confidential

Pesquisa Nefro-Geri
Page 1 of 9

Protocolo Avaliacao Participantes

NUMERO DO PROTOCOLO: _____

DADOS GERAIS

RGHC _____

Tipo de Consulta: Primeira consulta institucional
 Consulta de acompanhamento

Data da abordagem _____

FEZ QUIMIOTERAPIA PREVIA? Yes No

DATA ULTIMA QT _____

FEZ RADIOTERAPIA PREVIA? Yes No

Data ultima RT _____

FEZ CIRURGIA RELACIONADA AO CANCER? Yes No

Qual cirurgia previa? _____

Data da cirurgia? _____

Data de nascimento: _____

Idade: _____
(anos)

Data da primeira consulta no ICESP: _____
(Date first visit)

TIPO DE CONSULTA PRIMEIRA consulta
 seguimento

Contato1 _____

Contato 2 _____

Contato 3 _____

Reside com: _____

Número de pessoas que moram na casa _____

Genero masculino feminino

Raca branco negro pardo
 amarelo
(ethnicity)

Escolaridade: _____
(anos completos)

Confidential

Page 2 of 9

Grau de Instrução

analfabeto
 primario incompleto
 primario completo
 segundo grau incompleto
 segundo grau completo
 superior incompleto
 superior completo
 pos graduacao

Renda _____

Equipe da primeira consulta

Oncologia Clínica Cirurgia Gastro
 Urologia Cirurgia Cabeça e Pescoço
 Cirurgia Sarcoma-Melanoma
 Hematologia Gastro-hepato
 Mastologia Ginecologia
 Outras

Equipe da oncologia clinica

onco-gastro
 onco-uro
 onco-cabeça e pescoço/torax
 onco-gineco
 onco-mama
 onco-sarcoma
 onco-melanona
 onco-diversos

Outra Equipe _____

O(a) paciente e o(a) informante principal?

Nao Sim

DADOS DO INFORMANTE:

Nome: _____

Grau de parentesco:

Nenhum Esposo(a) Filho(a) Neto(a) Nora Genro Sobrinho(a)
 Outro

Telefone do informante _____

HABITOS E VICIOS:

Tabagismo: Nunca Atual Progresso

Macos-ano: _____

Parou ha quanto tempo?

 (anos)

Etilismo: Nunca Atual Progresso

Quantidade e frequencia: _____

Parou ha quanto tempo?

 (anos)

Atividade fisica: Nao realiza (sedentarismo)
 Realiza

Qual(is)? Com que frequencia?

Confidential

Page 3 of 9

Atividade física (biobanco)

- Não pratica
- pratica esporadicamente
- pratica regularmente
- pratica frequentemente

MEDICACOES EM USO:
(princípio ativo / dosagem / modo de uso)

DESCRICAÇÃO TOMA MEDICACOES:

- Yes No
- (princípio ativo / dosagem / modo de uso)

NUM MEDICAÇÕES EM USO

Classificação das medicacoes em uso: ESTATINA

- Yes No

Classificação das medicacoes em uso: IECA/BRA

- Yes No

PA Sistolica medida 1

PA Diastolica 1

PA Sistolica medida 2

PA Diastolica 2

PA Sistolica 3

PA diastolica 3

Confidential

Page 4 of 9

ANTECEDENTES PESSOAIS:

- Nenhuma doença de base
- Acidente Vascular Encefalico previo
- Artrite reumatoide
- Asma
- Ataque Isquemico Transitorio previo
- Comprometimento Cognitivo Leve
- Demencia
- Depressao
- Diabetes mellitus
- Disfuncao renal
- Dislipidemia
- Doenca de Parkinson
- Doenca do Refluxo Gastro-Esofagico
- Doenca do tecido conjuntivo
- Doenca Pulmonar Obstrutiva Cronica
- Esofagite
- Fibrilacao Atrial Cronica
- Fratura(s) previa(s)
- Gastrite
- Hepatopatia cronica
- Hiperplasia Prostatica Benigna
- Hipertensao Arterial Sistemica
- Hipertireoidismo
- Hipotensao postural
- Hipotireoidismo
- Infarto do Miocardio Previo
- Insuficiencia Arterial Periferica
- Insuficiencia Cardiaca Congestiva
- Insuficiencia Coronariana
- Insuficiencia Venosa Periferica
- Leucemia
- Linfoma
- Neoplasia
- Obesidade
- Osteoartrose
- Osteopenia
- Osteoporose
- SIDA
- GOTA/ HIPERURICEMIA
- Litiase renal
- Transtorno Afetivo Bipolar
- Transtorno de Ansiedade
- Ulcera peptica
- Cirurgia(s)
- Outro(s)

Outro(s):

Familiar com cancer - quem e qual cancer?

Hipertensao ha quanto tempo

(How Long hypertension?)

No momento da inclusão tem rim único?

 Yes No

Confidential

Page 5 of 9

Possui hematuria? Yes No

Diabetes ha quanto tempo? _____
(How Long Diabetes?)

Lesao de orgao alvo Yes No
(DM damage organ)

Acidente Vascular Encefalico - Com sequela? Nao Sim

Acidente Vascular Encefalico - Qual(is) sequela(s)? _____

Insuficiencia Coronariana - DATA _____

ICC - Classe funcional atual
 I
 II
 III
 IV
 nao tem IC
 blank

Disfuncao renal - faz dialise? Nao Sim

Hepatopatia - Com presenca de cirrose? Nao Sim

Hepatopatia - Qual a causa?
 Hepatite B Hepatite C Alcool Desconhecida Outra

Hepatopatia - Qual outra? _____

Sitio do tumor _____

Sitio do tumor 2
 Prostata
 Rim
 Bexiga
 Testiculo
 Pulmao
 Cabeça e pescoço
 Mama
 Colon/reto
 Estomago
 Melanoma
 Tireoide
 Outros

Confirmacao do diagnostico de cancer imagem biopsia (anatomopatologico)

Data do diagnostico por imagem _____

Tem diagnostico histologico? Yes No

Data dx histologico _____
(Data da bx ou exame de imagem)

Tipo Histologico _____

Tem estadiamento completo? Yes No

Numero de sitio de meta _____

Sitios de metastase _____

TNM na entrada do estudo _____

Confidential

Page 6 of 9

Estadio	_____
Tem doença ATIVA?	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Cirurgia	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Tipo de cirurgia	_____
Data Cirurgia	_____
Outro(s) diagnostico(s) - Qual(is)?	_____
Karnofski	<input type="radio"/> 100% - normal, sem queixas, sem sinais de doença <input type="radio"/> 90% - capaz de atividade normal, poucos sinais ou sintomas de doença <input type="radio"/> 80% - atividade normal com alguma dificuldade, alguns sinais e sintomas <input type="radio"/> 70% - capaz de cuidar de si próprio, incapaz de atividade normal ou trabalho <input type="radio"/> 60% - necessidade de alguma ajuda, capaz de cuidar da maioria das necessidades próprias <input type="radio"/> 50% - frequentemente necessita de ajuda, necessita de atenção médica frequente <input type="radio"/> 40% - incapaz, necessita de cuidado especial e ajuda <input type="radio"/> 30% - gravemente incapaz, admissão hospitalar indicada mas sem risco de morte <input type="radio"/> 20% - muito doente, necessidade de admissão imediata e medidas de suporte ou tratamento <input type="radio"/> 10% - moribundo, rápida progressão para doença fatal <input type="radio"/> 0% - morte.
ECOG	<input type="radio"/> 0 - Assintomatico (Totalmente ativo, capaz de realizar todas as atividades antes da doença sem restrição) <input type="radio"/> 1 - Sintomatico mas completamente ambulatorial (Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature. For example, light housework, office work) <input type="radio"/> 2 - Sintomatico, < 50% na cama durante o dia (Ambulatory and capable of all self care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours) <input type="radio"/> 3 - Sintomatico, >50% na cama mas não acamado (Capable of only limited self-care, confined to bed or chair 50% or more of waking hours) <input type="radio"/> 4 - Acamado (Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair)
Status da doença na primeira consulta	<input type="radio"/> diagnostico recente (120 dias) <input type="radio"/> em seguimento sem evidencia de doença <input type="radio"/> em tratamento com doença estável <input type="radio"/> cuidados paliativos <input type="radio"/> em tratamento com doença em progressão <input type="radio"/> diagnostico após 4 meses <input type="radio"/> em seguimento com doença em progressão

Confidential

Page 7 of 9

IDOSOS

PERCEPCAO DE SAUDE

Pergunte: O senhor(a) acha que sua saude é:

- Muito ruim
 Ruim
 Regular
 Boa
 Muito boa
 Nao se aplica
 (nao se aplica se paciente com alteracao significativa da cognicao)

Utiliza algum instrumento para auxiliar na deambulacao?

- Nao Bengala Andador Cadeira de rodas E acamado(a)

Você se sente cheio de energia?

- Yes No

Sofreu alguma queda nos ultimos 12 meses?

- Yes No

Tem alteração da audicao - com interferencia social?

- Nao Sim

ESCALA DE FUNCIONALIDADE DE KATZ - ATIVIDADES BASICAS DE VIDA DIARIA (ABVDs):

(Sem assistencia=1 ponto / Com assistencia parcial=2 pontos / Com assistencia total, ou nao faz(ia)=3 pontos; para Continencia considerar: Controla a urina completamente=1 ponto / Tem perdas ocasionais de urina=2 pontos / E incontinente, utiliza cateter, ou necessita de supervisao para controlar urina=3 pontos)

	Sem assistencia	Com assistencia parcial	Com assistencia total / nao faz(ia)
Atualmente, toma banho (de esponja, chuveiro, ou banheira):	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, veste-se (pega as roupas no armario ou comoda, incluindo roupas de baixo, abotoadores e acessorios):	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, faz o toalete (vai ao banheiro, limpa-se, arruma as roupas após as eliminacoes):	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, faz sua transferencia da cama ou cadeira:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, tem continencia:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, come:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Total de ABVDs atual:

(independente=6 pontos / parcialmente dependente=7-12 pontos / 13-18 pontos=totalmente dependente)

Confidential

Page 8 of 9

ATIVIDADES INSTRUMENTAIS DE VIDA DIARIA DE LAWTON (AIVDs):
(Sem ajuda=3 pontos / Com ajuda parcial=2 pontos / Nao consegue=1 ponto)

	Sem ajuda	Com ajuda parcial	Nao consegue
Atualmente, consegue usar o telefone?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, consegue ir a locais distantes, usando algum transporte, sem necessidade de planejamentos especiais?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, consegue fazer compras?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, consegue preparar sua proprias refeicoes?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, consegue cuidar de suas fincas?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, consegue arrumar a casa?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, consegue fazer trabalhos manuais domesticos, como pequenos reparos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, consegue lavar e passar sua roupa?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, consegue tomar seus remedios na dose e horario certos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Total de AIVDs atual:

(quanto maior a pontuação, maior a autonomia)

Perda de Peso de 5 quilos ou 10% do peso não intencional nos últimos 12 meses?

Nao Sim

Quantos quilos

Velocidade de Marcha (segundos) - 4,6 metros

Velocidade de Marcha (segundos) - 4,6 metros - 2a medida

OBSERVACAO velocidade de marcha

Média Velocidade de marcha em m/s

Confidential

Page 9 of 9

ATIVIDADE FISICA

	sim	nao
NO ULTIMO MES, O SR REALIZOU MUSCULACAO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
em media NO ULTIMO MES ficou mais de 4 horas por dia sentado ou deitado	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
fez caminhada pelo menos uma vez NO ULTIMO MES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

EXAUSTAO - NA ULTIMA SEMANA , DIGA COM QUE FREQUENCIA AS SEGUINTE SITUACOES ACONTECERAM COM O SENHOR

	nunca/raramente	poucas vezes	a maioria das vezes	sempre
NA ULTIMA SEMANA - Senti que tive que fazer esforco para fazer tarefas habituais	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
NA ULTIMA SEMANA - Nao consegui levar adiante minhas coisas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Observacao _____

FORCA DE PREENSÃO PALMAR

Mão dominante direita esquerda

Alguma Lesão na mão/ cirurgia/ problema cronico? Nao Sim

Nao conseguiu realizar MOTIVO _____

Hand grip (1) _____

Hand grip (2) _____

Hand grip (3) _____

OBSERVACAO Hand grip _____

Capacidade de sentar e levantar da cadeira 5 vezes Nao Sim

Levantar e sentar - tempo (segundos) _____

OBSEVACAO levantar/sentar _____

OBSERVACOES FINAIS _____

7.3 ANEXO C - Procedimento operacional padrão coleta de dados geriátricos/testes funcionais – formulário inicial

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO COLETA DE DADOS GERIÁTRICOS / TESTES FUNCIONAIS – FORMULÁRIO INICIAL

- 1- **Perda de peso não intencional no último ano:** AUTORRELATO que se pergunta ao idoso se houve perda peso de forma não intencional nos últimos 12 meses. Em caso de resposta positiva, quantifica-se quantos quilos

- 2- **Força de preensão palmar (Hand Grip):** A aferição será realizada com dinamômetro JAMAR (Lafayette Instruments, Lafayette, Indiana, Estados Unidos) colocado na mão dominante de cada idoso, em três tentativas, sem necessidade de intervalo entre elas. **O sujeito deve permanecer sentado em uma cadeira sem braços com a coluna ereta, mantendo o ângulo de flexão do joelho em 90°, o ombro posicionado em adução e rotação neutra, o cotovelo flexionado a 90°, com antebraço em meia pronação e punho neutro, podendo movimentá-lo até 30° graus de extensão. Será considerado o valor final a média das 3 medidas.**

ATENÇÃO 1- O PACIENTE NÃO PODE ESTICAR O BRAÇO

ATENÇÃO 2 – O PACIENTE DEVE SER ESTIMULADO

- 3- **Sensação de exaustão:** questionário sobre sensação de exaustão como o realizado pelo CES-D (*Center of Epidemiological Study Center Scale*)
 - a. **Modo de aplicação** - Pensando na última semana, diga com que frequência as seguintes coisas aconteceram com o(a) senhor(a):

QUESTÕES	NUNCA/ RARAMENTE	POUCAS VEZES	A MAIORIA DAS VEZES	SEMPRE
Senti que tive que fazer esforço para fazer tarefas habituais (tomar banho, arrumar a casa, trocar de roupa, lavar louça, pagar conta).				
Não consegui levar adiante minhas coisas.				

- 4- Velocidade da marcha:** avaliação do tempo médio em segundos que cada idoso leva para percorrer por DUAS vezes, em passo usual, no plano, uma distância de 4,6m, conforme as recomendações de Guralnik et al. e Nakano et al.

Orientação: FALAR PARA O PACIENTE ANDAR NO PASSO HABITUAL – “COMO O SR(A). ANDA HABITUALMENTE NA RUA” – O PACIENTE NÃO DEVE SER ESTIMULADO

SR XX, O SENHOR VAI ANDAR AQUI NESSE CORREDOR COMO SE ESTIVESSE ANDANDO NA RUA, ATÉ EU FALAR PARA PARAR, OK?

O cronômetro é iniciado quando o primeiro pé passa o início da linha e o cronômetro é desligado quando o segundo pé sai da linha

- 5- Teste de levantar e sentar da cadeira:** Sentar e levantar-se da cadeira cinco vezes, O MAIS RÁPIDO QUE O SENHOR(A) CONSEGUIR: sem a ajuda dos braços (INICIA-SE SENTADO E TERMINA EM PÉ) – CRONOMETRAR TEMPO.

OBSERVAÇÃO: ANOTAR se houver alguma anomalia física

ATENÇÃO 1- INICIA-SE SENTADO E TERMINA EM PÉ

ATENÇÃO 2- NÃO HÁ ESTÍMULO DURANTE O TESTE (PODE IR CONTANDO JUNTO – SE ACHAR QUE O PACIENTE NÃO ENTENDEU – PARE EXPLIQUE NOVAMENTE)

ATENÇÃO 3- O INÍCIO SE DÁ COM AS COSTAS ENCOSTADAS NA CADEIRA E O PACIENTE TEM QUE SE LEVANTAR PLENAMENTE E SENTAR

7.4 ANEXO D - Protocolo de seguimento telefônico de 3, 6 e 12 meses dos idosos

Confidential

DESFECHOS GERIATRICOS - Pesquisa Nefro-Geri
Page 1 of 3

Protocolo Avaliacao Participantes

NUMERO DO PROTOCOLO: _____

DADOS GERAIS

RGHC _____

Data da re-AVALIACAO1 _____

Contato feito com: Proprio paciente Parente

Grau de parentesco:

Nenhum Esposo(a) Filho(a) Neto(a) Nora Genro Sobrinho(a)
 Outro

Qual parente (nome) _____

FEZ QUIMIOTERAPIA NOS ULTIMOS 3 MESES? Yes No

FEZ RADIOTERAPIA NOS ULTIMOS 3 MESES? Yes No

FEZ CIRURGIA RELACIONADA AO CANCER NOS ULTIMOS 3 MESES? Yes No

Tentativa Contato1 _____

Tentativa de Contato 2 _____

Tentativa de Contato 3 _____

Sofreu alguma queda nos ultimos 3 meses? Yes No

Foi ao Pronto socorro nos últimos 3 meses?
 0
 1
 2
 3
 mais de 3

Teve alguma internação nos ultimos 3 meses? Yes No

Quantas vezes ficou internado?
 0
 1
 2
 >2
 nao sabe

Porque ficou internado _____

Ficou na UTI? Yes No

Quando internou? _____

Qual Hospital? _____

Confidential

Page 2 of 3

ESCALA DE FUNCIONALIDADE DE KATZ - ATIVIDADES BASICAS DE VIDA DIARIA (ABVDs):
(Sem assistencia=1 ponto / Com assistencia parcial=2 pontos / Com assistencia total, ou nao faz(ia)=3pontos; para Continencia considerar: Controla a urina completamente=1 ponto / Tem perdas ocasionais de urina=2 pontos / E incontinente, utiliza cateter, ou necessita de supervisao para controlar urina=3 pontos)

	Sem assistencia	Com assistencia parcial	Com assistencia total / nao faz(ia)
Atualmente, toma banho (de esponja, chuveiro, ou banheira):	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, veste-se (pega as roupas no armario ou comoda, incluindo roupas de baixo, abotoadores e accessorios):	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, faz o toalete (vai ao banheiro, limpa-se, arruma as roupas após as eliminacoes):	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, faz sua transferencia da cama ou cadeira:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, tem continencia:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, come:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Total de ABVDs atual:

(independente=6 pontos / parcialmente dependente=7-12 pontos / 13-18 pontos=totamente dependente)

Confidential

Page 3 of 3

ATIVIDADES INSTRUMENTAIS DE VIDA DIARIA DE LAWTON (AIVDs):
(Sem ajuda=3 pontos / Com ajuda parcial=2 pontos / Nao consegue=1 ponto)

	Sem ajuda	Com ajuda parcial	Nao consegue
Atualmente, consegue usar o telefone?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, consegue ir a locais distantes, usando algum transporte, sem necessidade de planejamentos especiais?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, consegue fazer compras?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, consegue preparar sua proprias refeicoes?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, consegue cuidar de suas finanças?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, consegue arrumar a casa?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, consegue fazer trabalhos manuais domesticos, como pequenos reparos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, consegue lavar e passar sua roupa?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atualmente, consegue tomar seus remedios na dose e horario certos?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Total de AIVDs atual:

(quanto maior a pontuação, maior a autonomia)

Obito

 Yes No

Data do obito

Local Obito

- ICESP
 HOSPITAL xxx
 CASA
 CASA DE REPOUSO

QUAL HOSPITAL

RECUSA PARTICIPAR

 Yes No

MOTIVO

observacao

OBRIGADO PELA SUA PARTICIPAÇÃO = LIGAREMOS DE NOVO EM 3 MESES PARA SABER COMO VAI SUA SAÚDE (OU DE SEU FAMILIAR)
 ESTAMOS SEMPRE TRABALHANDO EM PESQUISAS PARA MELHORAR O CUIDADO DOS PACIENTES
 OBRIGADO

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Brasil. Governo Federal. Lei nº 8.842, de 04 de janeiro de 1994. *Dispõe sobre a política nacional do idoso, cria o Conselho Nacional do Idoso e dá outras providências.* Ministério da Cidadania. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18842.htm.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. *Pesquisa nacional por amostra de domicílios: síntese de indicadores 2013 / IBGE*, Coordenação de Trabalho e Rendimento. 2ª ed. Rio de Janeiro: IBGE, 2015. 296 p.
3. Balducci L. New paradigms for treating elderly patients with cancer: the comprehensive geriatric assessment and guidelines for supportive care. *J Support Oncol.* 2003 Nov-Dec;1(4 Suppl 2):30-7.
4. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet.* 2016 May 21;387(10033):2145-54.
5. Katz S, Akpom CA. A measure of primary sociobiological functions. *Int J Health Serv.* 1976;6(3):493-508.
6. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969 Autumn;9(3):179-86.
7. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-56.
8. Friedman SM, Mulhausen P, Cleveland ML, Coll PP, Daniel KM, Hayward AD, et al. Healthy aging: American Geriatrics Society White Paper Executive Summary. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Jan;67(1):17-20.
9. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013 Mar 2;381(9868):752-62.
10. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol.* 2015 Jun;26(6):1091-1101.
11. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 Jun;14(6):392-7.
12. Fried LP, Cohen AA, Xue QL, Walston J, Bandeen-Roche K, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nature Aging.* 2021;1(1):36-46.

13. Espinoza SE, Fried LP. Risk factors for frailty in the older adult. *Clin Geriatrics*. 2007;15(6):37-44.
14. Jeong JR, Choi JW, Ryu SY, Choe YR. Relationship between frailty and mortality after gastrectomy in older patients with gastric cancer. *J Geriatr Oncol*. 2022 Jan;13(1):67-73.
15. Bessems SAM, Konsten JLM, Vogelaar JFJ, Csepán-Magyar R, Maas HAAM, van de Wouw YAJ, et al. Frailty screening by Geriatric-8 and 4-meter gait speed test is feasible and predicts postoperative complications in elderly colorectal cancer patients. *J Geriatr Oncol*. 2021 May;12(4):592-8.
16. Goldstein DP, Sklar MC, de Almeida JR, Gilbert R, Gullane P, Irish J, et al. Frailty as a predictor of outcomes in patients undergoing head and neck cancer surgery. *Laryngoscope*. 2020 May 1;130(5):E340-5.
17. Ommundsen N, Wyller TB, Nesbakken A, Jordhøy MS, Bakka A, Skovlund E, Rostoft S. Frailty is an independent predictor of survival in older patients with colorectal cancer. *Oncologist*. 2014 Dec;19(12):1268-75.
18. Ruiz J, Miller AA, Tooze JA, Crane S, Petty WJ, Gajra A, et al. Frailty assessment predicts toxicity during first cycle chemotherapy for advanced lung cancer regardless of chronologic age. *J Geriatr Oncol*. 2019 Jan;10(1):48-54.
19. Runzer-Colmenares FM, Urrunaga-Pastor D, Roca-Moscoso MA, De Noriega J, Rosas-Carrasco O, Parodi JF. Frailty and vulnerability as predictors of chemotherapy toxicity in older adults: a longitudinal study in Peru. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(9):966-72.
20. Dai S, Yang M, Song J, Dai S, Wu J. Impacts of frailty on prognosis in lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jul 22;8:715513.
21. Cavalin Silva C, Herchenhorn D. Treating the elderly with immune checkpoint inhibitors: Real life experience from a large Brazilian center. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 1;36(15_suppl):e15077.
22. Wang Y, Zhang R, Shen Y, Su L, Dong B, Hao Q. Prediction of chemotherapy adverse reactions and mortality in older patients with primary lung cancer through frailty index based on routine laboratory data. *Clin Interv Aging*. 2019 Jul 5;14:1187-97.
23. Ørum M, Gregersen M, Jensen K, Meldgaard P, Damsgaard EMS. Frailty status but not age predicts complications in elderly cancer patients: a follow-up study. *Acta Oncologica*. 2018 Nov 2;57(11):1458-66.
24. Clough-Gorr KM, Stuck AE, Thwin SS, Silliman RA. Older breast cancer survivors: geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up. *J Clin Oncol*. 2010 Jan;28(3):380-6.

25. Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais JA. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Dec;21(12):3261-70.
26. Chen CH, Ho-Chang, Huang YZ, Hung TT. Hand-grip strength is a simple and effective outcome predictor in esophageal cancer following esophagectomy with reconstruction: a prospective study. *J Cardiothorac Surg*. 2011 Aug 15;6:98.
27. Puts MT, Monette J, Girre V, Pepe C, Monette M, Assouline S, et al. Are frailty markers useful for predicting treatment toxicity and mortality in older newly diagnosed cancer patients? Results from a prospective pilot study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 May;78(2):138-49.
28. Brown JC, Harhay MNO, Harhay MNO. Physical function as a prognostic biomarker among cancer survivors. *Br J Cancer*. 2014 Jan;112(1):194-8.
29. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar;69(3):89-95.
30. Al Saedi A, Feehan J, Phu S, Duque G. Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2019;14:389-98.
31. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, et al. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Mar 12;5:61.
32. Le NP, Varadhan R, Fried LP, Cappola AR. Cortisol and dehydroepiandrosterone response to adrenocorticotrophic hormone and frailty in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021 Apr 30;76(5):901-5.
33. Berben L, Antoranz A, Kenis C, Smeets A, Vos H, Neven P, et al. Blood immunosenescence signatures reflecting age, frailty and tumor immune infiltrate in patients with early luminal breast cancer. *Cancers*. 2021 May 1;13(9):2185.
34. Wyatt N, Hogarth L, Turner D, Patterson M, Jamieson D, Black F, et al. P2.01-070 Circulating biomarkers of frailty are associated with a poor prognosis in patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thor Oncol*. 2017;12(1):S829-30.
35. Brouwers B, Dalmaso B, Hatse S, Laenen A, Kenis C, Swerts E, et al. Biological ageing and frailty markers in breast cancer patients. *Aging (Albany NY)*. 2015 May;7(5):319-33.
36. Dalmaso B, Hatse S, Brouwers B, Laenen A, Berben L, Kenis C, et al. Age-related microRNAs in older breast cancer patients: Biomarker potential and evolution during adjuvant chemotherapy. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1-15.
37. Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C: a kidney function biomarker. *Adv Clin Chem*. 2015;68:57-69.

38. Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Siscovick D, Kestenbaum B, Seliger S, et al. Cystatin C and aging success. *Arch Intern Med.* 2008 Jan 28;168(2):147-53.
39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter.* 2013;3:1-150.
40. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005 May 19;352(20):2049-60.
41. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15;145(4):237-46.
42. Moran A, Katz R, Smith NL, Fried LF, Sarnak MJ, Seliger SL, et al. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure. *J Card Fail.* 2008 Feb;14(1):19-26.
43. Brodin EE, Brækkan SK, Vik A, Brox J, Hansen JB. Cystatin C is associated with risk of venous thromboembolism in subjects with normal kidney function--the Tromsø study. *Haematologica.* 2012 Jul;97(7):1008-13.
44. Seo YS, Jung ES, An H, Kim JH, Jung YK, Kim JH, et al. Serum cystatin C level is a good prognostic marker in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels. *Liver Int.* 2009 Nov;29(10):1521-7.
45. Hart A, Paudel ML, Taylor BC, Ishani A, Orwoll ES, Cawthon PM, et al. Cystatin C and frailty in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Sep;61(9):1530-6.
46. Keller CR, Odden MC, Fried LF, Newman AB, Angleman S, Green CA, et al. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: The health, aging, and body composition study. *Kidney Int.* 2007 Feb;71(3):239-44.
47. Hart A, Blackwell TL, Paudel ML, Taylor BC, Orwoll ES, Cawthon PM, et al. Cystatin C and the risk of frailty and mortality in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017 Jul 1;72(7):965-70.
48. Costa e Silva VT, Gil LA Jr, Inker LA, Caires RA, Costalonga E, Coura-Filho G, et al. A prospective cross-sectional study estimated glomerular filtration rate from creatinine and cystatin C in adults with solid tumors. *Kidney Int.* 2022 Mar;101(3):607-14.
49. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, Zeger SL, Fried LP. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 Mar;61(3):262-6.
50. Orme JG, Reis J, Herz EJ. Factorial and discriminant validity of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) scale. *J Clin Psychol.* 1986 Jan;42(1):28-33.

51. Lebrão ML, Duarte YA de O, Santos JLF, da Silva NN. 10 anos do estudo SABE: antecedentes, metodologia e organização do estudo. *Rev Bras Epidemiol.* 2019;21(Suppl 02):e180002.
52. Lebrão ML, Laurenti R. Saúde, bem estar e envelhecimento: o estudo SABE no Município de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol.* 2005;8(2):127-41.
53. 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 Sep 21;185(12):914-9.
54. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) - a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009 Apr;42(2):377-81.
55. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform.* 2019 Jul;95:103208.
56. TNM Classification of Malignant Tumours. TNM Classification of Malignant Tumours. 1987.
57. 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(5):373-83.
58. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD [Internet]. Available from: www.goldcopd.org.
59. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/default.html>.
60. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec;5(6):649-55.
61. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (ed.). Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press. 1949; p.191-205.
62. Medeiros FS, Sapienza MT, Prado ES, Agena F, Shimizu MH, Lemos FB, et al. Validation of plasma clearance of 51Cr-EDTA in adult renal transplant recipients: comparison with inulin renal clearance. *Transpl Int.* 2009 Mar;22(3):323-31.
63. Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: Clinical implications and management. *Lancet Oncol.* 2011;12(13):1249-57.
64. Wildes TM, Dua P, Fowler SA, Miller JP, Carpenter CR, Avidan MS, et al. Systematic review of falls in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2015 Jan;6(1):70-83.

65. DeSalvo KB, Bloser N, Reynolds K, He J, Muntner P. Mortality prediction with a single general self-rated health question. A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2006 Mar;21(3):267-75.
66. Block ES, Erskine L. Interviewing by telephone: specific considerations, opportunities, and challenges. *Int J Qual Methods.* 2012 Sep 1;11(4):428-45.
67. Brierley JD, Gospodarowicz MK. *TNM Classification of Malignant Tumours - UICC.* 8th edition due December 2016. Union for International Cancer Control. 2016.
68. Site fundação SEADE [Internet]. [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://populacao.seade.gov.br/>
69. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil.* Rio de Janeiro: INCA, 2019. 120p.
70. Delinocente MLB, de Carvalho DHT, Máximo RO, Chagas MHN, Santos JLF, Duarte YAO, et al. Accuracy of different handgrip values to identify mobility limitation in older adults. *Arch Gerontol Geriatr.* 2021 May-Jun;94:104347.
71. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, Lee D, McQueenie R, Mair FS. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *Lancet Public Health.* 2018 Jul;3(7):e323-e332.
72. 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 Jul 1;118(13):3377-86.
73. 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 Clin Oncol.* 2011 Sep 1;29(25):3457-65.
74. da Silva SLA, Neri AL, Ferrioli E, Lourenço RA, Dias RC. Fenótipo de fragilidade: influência de cada item na determinação da fragilidade em idosos comunitários – Rede Fibra. *Cienc Saúde Coletiva.* 2016 Nov 1;21(11):3483-92.
75. Dotan E, Walter LC, Browner IS, Clifton K, Cohen HJ, Extermann M, et al. NCCN Guidelines® Insights: Older Adult Oncology, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Sep 20;19(9):1006-19.
76. National Cancer Institute. SEER Relative Survival Rates by Time Since Diagnosis, 2004-2017 [cited 2022 Feb 27]. Available from: https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=55&data_type=4&graph_type=6&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&chk_stage_106=106&chk_stage_107=107&sex=3&race=1&age_range=157&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2.

77. Chang SF, Lin PL. Frail phenotype and mortality prediction: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Nurs Stud.* 2015 Aug;52(8):1362-74.
78. Chang SF, Cheng CL, Lin HC. Frail phenotype and disability prediction in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Nurs Res.* 2019 Jun;27(3):e28.