



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEIZO ASAMI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE

HUGO MOURA DE ALBUQUERQUE MELO

**ASSOCIAÇÃO DO USO DE OPIOIDES COM MORBIDADE E REDUÇÃO NA
FREQUÊNCIA DE CÉLULAS IMUNOLÓGICAS EM IDOSOS COM CÂNCER**

Recife
2020

HUGO MOURA DE ALBUQUERQUE MELO

**ASSOCIAÇÃO DO USO DE OPIOIDES COM MORBIDADE E REDUÇÃO NA
FREQUÊNCIA DE CÉLULAS IMUNOLÓGICAS EM IDOSOS COM CÂNCER**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde do Laboratório de Immunopatologia Keizo Asami (LIKA) da Universidade Federal de Pernambuco como requisito necessário para obtenção do título de Doutor em Biologia Aplicada à Saúde.

Áreas de concentração: Oncogeriatria e
Imunologia

Orientador: Prof. Dr. José Luiz de Lima Filho

Coorientador: Fabrício Oliveira Souto

Recife

2020

Catálogo na fonte:
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Melo, Hugo Moura de Albuquerque

Associação do uso de opioides com morbidade e redução na frequência de células imunológicas em idosos com câncer / Hugo Moura de Albuquerque Melo - 2020.

148 folhas: il., fig., tab.

Orientador: José Luiz de Lima Filho

Coorientador: Fabrício Oliveira Souto

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde. Recife, 2020.

Inclui referências, apêndices e anexo.

1. Câncer 2. Idosos 3. Analgésicos opioides

I. Lima Filho, José Luiz de (Orientador) II. Oliveira Souto, Fabrício (Coorientador) III. Título

618.976994 CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2020-131

HUGO MOURA DE ALBUQUERQUE MELO

**ASSOCIAÇÃO DO USO DE OPIOIDES COM MORBIDADE E REDUÇÃO NA
FREQUÊNCIA DE CÉLULAS IMUNOLÓGICAS EM IDOSOS COM CÂNCER**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde do Laboratório de Immunopatologia Keizo Asami (LIKA) da Universidade Federal de Pernambuco como requisito necessário para obtenção do título de Doutor em Biologia Aplicada à Saúde.

Aprovada em: 05/06/2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. José Luiz de Lima Filho (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Danyelly Bruneska Gondim Martins (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Márcia Carrera Campos Leal (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Ana Paula de Oliveira Marques (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

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

Dedico este trabalho a minha esposa Renata e filhos Heitor e Artur, meus estímulos para persistir e contornar todas as dificuldades enfrentadas. Também, aos meus pais, Antônio e Eliane, pela estrutura, pelo exemplo e pelas orações.

AGRADECIMENTOS

É a Deus meu agradecimento inicial. Passei por momentos difíceis, em alguns tive que recomeçar, do zero. Ao me levantar de uma queda ou contornar um obstáculo sentia a força d'Ele, pela intercessão de Nsa. Sra., me instigando a seguir e ressignificar essa trajetória. E aqui estou. Concluindo mais esta etapa da vida acadêmica.

Sonhei muito em chegar aqui e, confesso, subestimei os percalços. Mas tive muito apoio também e cresci bastante nesse período. Ao meu orientador, com o qual valorizei cada segundo de conversa, pelos seus valiosos ensinamentos, que na maioria das vezes iam além da minha pesquisa, registro minha gratidão. Não foram os acertos que melhoraram meu estudo, Professor Zé, foram com os erros da pesquisa que mais aprendi. Obrigado.

Ao meu coorientador, Fabrício, devo e muito o sucesso dessa tese. Fui acolhido por ele em um dos *restars* da pesquisa. Obrigado pela sua disponibilidade em dedicar seu tempo e conhecimento ao nosso projeto, mesmo informalmente, como fez no início. Seu pensamento rápido e brincadeiras deixaram as horas de bancadas mais leves e produtivas!

Aos professores da banca de qualificação, Daniele Bruneska e Ana Paula Marques, faço meu agradecimento pela disponibilidade e inestimáveis contribuições! À Dra. Jurema Telles e Márcia Carrera, que se juntaram a elas na banca de defesa, estendo minha gratidão.

À equipe do IMIP, casa a qual pertenci na formação de Geriatria e Cuidados Paliativos, e que também foi fundamental para o sucesso desse estudo. Agradeço a todos que me ouviram, ajudaram e abriram espaço para que eu retornasse ao ambulatório de Oncogeriatria e para que esse projeto fosse viabilizado. Serão gratamente lembrados!

Aos pacientes e voluntários que participaram do estudo. Sem vocês nada disso seria possível. Também aos profissionais que me auxiliaram na coleta. A disponibilidade e parceria de vocês garantiu a agilidade que eu precisava.

A colegas de trabalho, como Daniel Gama, que acompanhou as mudanças, discutiu fontes bibliográficas, ouviu histórias e torceu pelo sucesso.

A Lucas Sampaio, meu colega na entrada do programa, com quem também dividi alegrias e expectativas nesse processo. Foi um grato encontro tê-lo nessa caminhada. Estendo o agradecimento a Fábio, secretário do programa, e aos demais integrante do PPGBAS/LIKA.

Ao corpo docente do Núcleo de Ciências da Vida em Caruaru, que com generosidade acadêmica me liberou das atividades de aula e aos colegas do Faculdade de Medicina do Recife, que me solicitaram para que permutasse de Centro e continuasse a docência em Recife, no Centro de Ciências Médicas. Obrigado pela confiança.

A minha esposa, Renata, pela paciência com os momentos que tive que dedicar à pesquisa e pelo apoio incondicional. Aos meus filhos, Heitor e Artur, ambos nascidos dentro deste doutoramento, perdão pelas ausências e obrigado pelo vigor que me fortalece para seguir adiante. Ao anjo que passou como um cometa, mas que registrou sua trajetória e foi por nós amado nas nove semanas que estive no ventre da mãe.

Aos meus pais, Antônio e Eliane, sempre atentos e orantes. Vocês construíram minha base e essa conquista também lhes pertence. Meus irmãos, Cacá, Nara, Elisa e João, na torcida, emprestando ouvidos para os acontecimentos e sempre prontos a expressar apoio. Alargo esse agradecimento a toda família Moura e família Almeida, que vibram com cada conquista. Muito obrigado!

*“É preciso **ser forte** para enfrentar os maiores desafios, é preciso ter **garra** para conquistar os maiores desejos, é preciso **ter confiança** em si mesmo para poder confiar nos que lhe cercam, é preciso **ser corajoso** para ter orgulho de ganhar ou perder, é preciso **amar** para ser feliz. (...)”.*

Com esse trecho de poema, escrito na infância por Guilherme, filho de minha mentora acadêmica, Márcia Carrera, finalizo meus agradecimentos deste trabalho. Sua força, garra, confiança, coragem e amor pelo ofício e pela vida me inspiram, Márcia. Saiba que sua hombridade edifica seus alunos pelo exemplo e me sinto privilegiado por ter aprendido Gerontologia e, assim, chegado à Geriatria pela sua influência. Você e Ana Paula, a quem agradeço igualmente pelos ensinamentos, incentivo, disponibilidade e carinho sem igual, foram e são muito importantes em minha vida e no desenho desta trajetória que tenho construído na UFPE.

Na infinidade da vida onde estou tudo é perfeito, pleno e completo, e, no entanto, a vida está sempre mudando. Não existe começo nem fim, somente um constante ciclar e reciclar de substância e experiências. A vida nunca está emperrada, estática ou rançosa, pois cada momento é sempre novo e fresco. (...). Este momento é um novo ponto de começo para mim bem aqui e agora mesmo. Tudo está bem no meu mundo. (HAY, 1984)

RESUMO

O envelhecimento traz consigo o aumento na incidência de doenças crônicas degenerativas, como o câncer. Neste contexto, há preocupação com o controle de sintomas e uso de medicações, como os opioides, analgésicos para dores moderadas a fortes. Além do controle algico, essa classe de medicamentos exerce outros efeitos no organismo como a imunossupressão. Assim, pretende-se neste estudo analisar a associação entre o uso de opioides, ocorrência de óbito e frequência de células do sistema imunológico (CD3+, CD4+, CD8+) em idosos com câncer, em comparação aos grupos estudados de não expostos às drogas. Trata-se de uma coorte prospectiva, em duas partes: uma primeira analisa a associação entre uso de opioide e o desfecho morte e, na segunda, a associação entre a modulação imunológica provável dos opioides ao grupo idoso com câncer, em comparação a grupos de idosos com câncer não expostos a opioides e outros dois grupos, de idosos e jovens não multimórbidos e sem exposição a opioides. Nos resultados da primeira análise foi identificada uma associação significativa entre o uso de opioides e morte entre os pacientes do grupo estudado. Na segunda análise, que avaliou a frequência de linfócitos, foi verificado que o grupo de idosos com câncer em uso de opioides apresentou diferença estatística com o grupo jovem saudável ($p = 0,008$), em relação à frequência de CD3+. A frequência de linfócitos CD4+ estava diminuída de forma significativa ao comparar idosos com câncer em tratamento com opioides com jovens e com idosos saudáveis ($p = 0,004$ e $p = 0,005$, respectivamente). Na análise com CD8+ não houve resultado relevante. Reconhecendo os desfechos negativos do uso crônico de opioides, relacionados com a imunidade e morbidade, faz-se mister orientar a prescrição segura e uso bem indicado dessa classe de medicação, sem perder de vista a importância e os inquestionáveis efeitos benéficos da morfina e seus derivados.

Palavras-chave: Analgésicos opioides. Morte. Neoplasia. Envelhecimento. Imunossupressão.

ABSTRACT

Aging brings with it an increase in the incidence of chronic degenerative diseases, such as cancer. In this context, there is concern with the control of symptoms and use of medications, such as opioids, analgesics for moderate to severe pain. In addition to pain control, this class of drugs has other effects on the body, such as immunosuppression. Thus, the aim of this study is to analyze the association between the use of opioids, the occurrence of death and the frequency of cells of the immune system (CD3 +, CD4 +, CD8 +) in elderly people with cancer, compared to the studied groups of those not exposed to drugs. This is a prospective cohort, in two parts: the first analyzes the association between opioid use and the death outcome and, in the second, the association between the probable immune modulation of the opioids to the elderly group with cancer, compared to groups of elderly people with cancer not exposed to opioids and two other groups, elderly and young people who are not multimorbid and without exposure to opioids. In the results of the first analysis, a significant association was identified between the use of opioids and death among patients in the studied group. In the second analysis, which evaluated the frequency of lymphocytes, it was found that the group of elderly people with cancer using opioids showed a statistical difference with the healthy young group ($p = 0.008$), in relation to the frequency of CD3 +. The frequency of CD4 + lymphocytes was significantly reduced when comparing elderly people with cancer undergoing opioid treatment with young people and healthy elderly people ($p = 0.004$ and $p = 0.005$, respectively). In the analysis with CD8 + there was no relevant result. Recognizing the negative outcomes of chronic opioid use, related to immunity and morbidity, it is necessary to guide the safe prescription and well-indicated use of this class of medication, without losing sight of the importance and unquestionable beneficial effects of morphine and its derivatives

Keywords: Analgesics. Opioid. Death. Neoplasms. Aging. Immunosuppression.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Carcinogênese	20
Figura 2 –	Envelhecimento celular e câncer	22
Figura 3 –	Número estimado de incidência de casos de câncer e de mortalidade, em ambos os sexos, em adultos com mais de 60 anos	24
Figura 4 –	Incidência mundial de câncer, sem distinção de sexo ou idade	25
Figura 5 –	Regulação Auto Imune	35
Figura 6 –	Efeitos da morfina sobre as células do sistema imunológico	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Principais receptores opioides, localização e função	32
Tabela 2 –	Grau de modulação imunológica com diferentes opioides em estudos com animais	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
DNT	Doenças não Transmissíveis
mtDNA	DNA Mitocondrial
AGA	Avaliação Geriátrica Ampla
KPS	Karnofsky Performance Status
GDS	Geriatric Depression Scale
MMSE	Mini Mental State Exam
CCI	Charlson Comorbidity Index
IUPHAR	União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
OPIS	Organização para Prevenção de Sofrimento Intenso
ONU	Organização das Nações Unidas
UnATI	Universidade Aberta à Terceira Idade
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
SUS	Sistema Único de Saúde
IMIP	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LISTA DE SÍMBOLOS

δ	Receptor opioide Delta
κ	Receptor opioide Kappa
μ	Receptor opioide Mu

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	OBJETIVOS	18
1.1.1	Objetivo Geral	18
1.1.2	Objetivos Específicos da Primeira Análise	18
1.1.3	Objetivo Específico da Segunda Análise	18
2	REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1	ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E ONCOGÊNESE	19
2.2	AVALIAÇÃO GERIÁTRICA AMPLA (AGA) NA INTERFACE GERIATRIA-ONCOLOGIA	25
2.3	OPIOIDES	29
2.3.1	Mecanismo de ação da droga	31
2.3.2	Efeitos colaterais relacionados ao uso do opioide	33
2.3.3	Opioides e suas ações imunorregulatórias	35
2.3.4	Impacto clínico da imunossupressão gerada pelos opioides...	38
2.3.5	Opioides e câncer	39
3	MÉTODO	43
3.1	DESENHO DO ESTUDO	43
3.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO	43
3.2.1	Na primeira análise	43
3.2.2	Na segunda análise	43
3.3	PERÍODO DE REFERÊNCIA	44
3.4	LOCAL DO ESTUDO PARA OS GRUPOS DA COORTE	44
3.4.1	Local do estudo para coleta dos grupos externos à coorte	45
3.5	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DA AMOSTRA	46
3.5.1	Na primeira análise	46
3.5.1.1.	Critérios de inclusão	46
3.5.1.2.	Critérios de exclusão	46
3.5.2	Na segunda análise	46
3.5.2.1	Critérios de inclusão para o grupo da coorte de expostos ao uso de opioides	46

3.5.2.2	Critérios de inclusão para o grupo da coorte de não expostos ao uso de opioides	47
3.5.2.3	Critérios de inclusão para os grupos controle externos à coorte da oncogeriatría	47
3.5.2.3.1	<i>Grupo idoso</i>	47
3.5.2.3.2	<i>Grupo jovem</i>	47
3.5.2.4	Critérios de exclusão para os grupos internos à coorte da oncogeriatría	48
3.5.2.5	Critérios de exclusão para os grupos externos à coorte	48
3.6	MÉTODO DE COLETA DE DADOS	48
3.6.1	Procedimentos para seleção dos sujeitos, coleta dos dados e seguimento dos pacientes	48
3.6.2	Procedimentos para seleção dos sujeitos e coleta dos dados dos indivíduos do grupo controle de não expostos, externos à coorte	49
3.6.3	Exames laboratoriais	50
3.6.4	Variáveis da primeira análise	50
3.6.5	Variáveis da segunda análise	51
3.6.6	Determinação fenotípica de células T Efetoras por citometria de fluxo	52
4	RESULTADOS	52
4.1	ARTIGO 1 – DEATH IN THE USE OF OPIOIDS: A PROSPECTIVE COHORT STUDY IN OLDER PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF CANCER	52
4.2	ARTIGO 2 – DECREASE T-LYMPHOCYTE SUBTYPES IN OLDER ADULTS WITH CANCER DURING CHRONIC TREATMENT WITH OPIOIDS	73
4.3	ARTIGO 3 – PRESCRIÇÃO DE OPIOIDES EM IDOSOS COM CÂNCER: EVIDÊNCIAS SOBRE IMUNOSSUPRESSÃO E SEU IMPACTO NA PRÁTICA CLÍNICA	93
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	107
	REFERÊNCIAS	107
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	121

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SÓCIODEMOGRÁFICO AOS NOVOS ENTREVISTADOS	125
APÊNDICE C – PROTOCOLO DE PESQUISA DO AMBULATÓRIO DE ONCOGERIATRIA DO IMIP	127
ANEXO A – COMPROVANTES DE APROVAÇÃO DO PROJETO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	145

1 INTRODUÇÃO

A população está envelhecendo e a proporção de categorias de faixa etária mais elevada aumentando. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, é considerado idoso o habitante de país em desenvolvimento com 60 anos ou mais e em país desenvolvido o indivíduo com idade equivalente ou superior a 65 anos. O envelhecimento é considerado um dos melhores indicadores da qualidade de qualquer sistema de saúde (OMS, 2005; PETERA; DUŠEK, 2013; WHO, 2015; FALANDRY et al., 2014).

A população mundial acima de 60 anos cresce a uma taxa de cerca de 3% ao ano, com projeção de pessoas idosas para 2030 de 1,4 bilhão e em 2050 com 2,1 bilhões, podendo chegar a 3,1 bilhões em 2100 (UNITED NATIONS, 2017).

A velocidade desse fenômeno no Brasil e em países em desenvolvimento está ocorrendo de forma significativamente maior que nas sociedades mais desenvolvidas. A população idosa no Brasil irá mais do que triplicar nas próximas quatro décadas, passando de 20 milhões em 2010 para aproximadamente 65 milhões em 2050. O Brasil, até 2025, será o sexto país do mundo com o maior número de pessoas idosas (WHO, 2015, 2017a).

O envelhecimento deve ser visto como um dos grandes desafios da saúde pública contemporânea e o gerenciamento da complexidade relacionada representa um problema cada vez mais comum (MIRANDA et al., 2016; ZULLIG et al., 2016; VALLET-REGÍ et al., 2017).

O avanço da idade está associado a um declínio progressivo na reserva funcional de múltiplos sistemas de órgãos e a uma maior incidência de doenças crônicas degenerativas, como o câncer (WHITE et al., 2014; HAZELDINE, LORD, 2015; HIGUERA et al., 2016).

A idade é, assim, o fator de risco mais importante para desenvolver câncer (TREMBLAY et al., 2012; SMETANA, DVORÁNKOVÁ, LACINA, 2013; ACS, 2015; PEDERSEN, 2016), justificando a importância do presente estudo em relação a avaliação de pacientes onco geriátricos.

Nesta população de idosos com câncer, além da imunossupressão imputada pelo processo de envelhecimento e pela própria patologia neoplásica, este grupo de pacientes ainda vem sendo submetido a regulação da imunidade em decorrência do

uso de opioides (VENTURA et al., 2017; ZHANG et al., 2017; BRYANT et al., 1987). Frente a essa situação e à relevância do tema, acredita-se serem necessárias novas investigações.

Portanto, o presente estudo tem como perguntas orientadoras: há associação entre o uso de opioides e óbito em idosos com câncer? O uso de opioides influencia na frequência de células do sistema imunológico nessa população?

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Analisar a associação entre o uso de opioides, ocorrência de óbito e frequência de células do sistema imunológico (CD3, CD4, CD8) em idosos com câncer, a partir de duas análises.

1.1.2 Objetivos da Primeira Análise

Em pacientes oncogeriátricos divididos em expostos ou não ao uso de opioides:

- Avaliar a frequência de óbito entre os grupos;
- Verificar a existência de associação entre uso de opioides e a ocorrência do óbito, considerando variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais;
- Avaliar a frequência de infecção relacionada a assistência a saúde, comparativamente entre os grupos;

1.1.3 Objetivos Específicos da Segunda Análise

- Caracterizar os grupos segundo variáveis sociodemográficas e clínicas.
- Determinar a frequência de linfócitos T efetores (CD3, CD4, CD8) entre os grupos;
- Verificar a existência de associação entre alterações na frequência dessas células e uso de opioides, comparando o grupo de expostos aos opioides com os demais grupos, que não fazem uso da medicação;

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E ONCOGÊNESE

Nas últimas décadas, todas as regiões do mundo têm experimentado uma transição demográfica (ou seja, mudanças nos padrões de mortalidade, fertilidade e expectativa de vida) juntamente com mudanças epidemiológicas caracterizada pela importância emergente das doenças crônicas (McKEOWN, 2009).

O aumento mundial da população idosa envolve um grande número de pessoas afetadas por essas doenças. Globalmente, as doenças não transmissíveis matam 38 milhões de pessoas a cada ano, e o câncer é responsável por 22% de todas as doenças (McKEOWN, 2009; POU et al., 2017).

O fenômeno do envelhecimento demográfico está impulsionando a epidemia mundial dessas doenças crônicas como tendência social com amplo impacto na vida dos idosos. Demógrafos buscam explicações para a transição da mortalidade, colocando ênfase no papel da medicina moderna, ascensão nos padrões de vida e melhor nutrição, além de mudanças comportamentais e sociais (USDHHS, 2016; POU et al., 2017).

O Brasil, desde o final da década de 90, instituiu mecanismos administrativos e políticos que definem claramente quem é idoso. A política nacional do idoso define idoso como sendo uma pessoa com 60 anos ou mais por meio da Lei nº 8.842, de 4 de janeiro de 1994 e regulamentada pelo Decreto nº 1.948 de 03 de julho de 1996, juntamente com o Estatuto do Idoso, Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003.

Ambas as leis garantem e regulamentam o direito do idoso nas políticas sociais brasileiras (BRASIL, 2003).

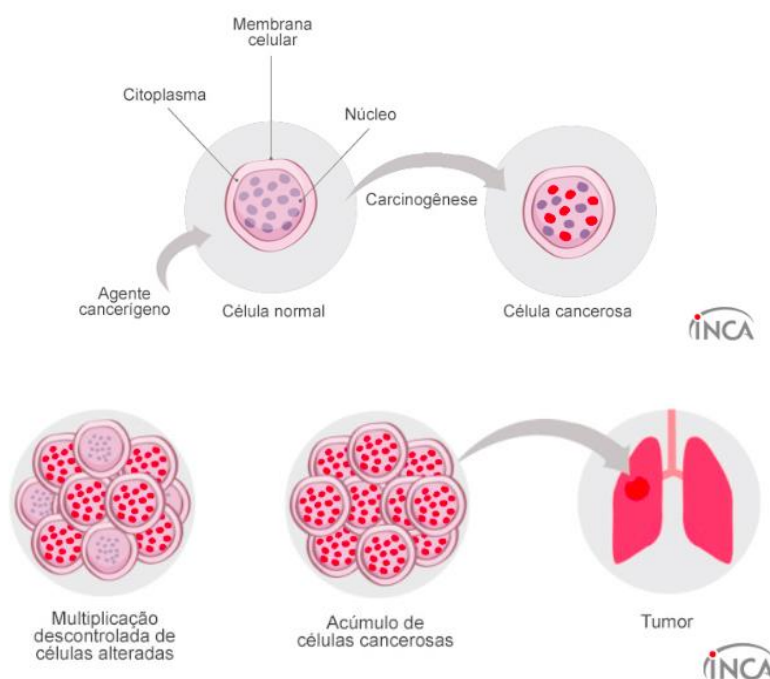
Além disso, a chamada transição de saúde, focada nos determinantes socioculturais e comportamentais da saúde, interagem com a prestação de serviços de saúde e fornecem uma estrutura integrativa para que facilitem a identificação de fatores subjacentes, como as tendências de mortalidade (VALLS et al., 2009).

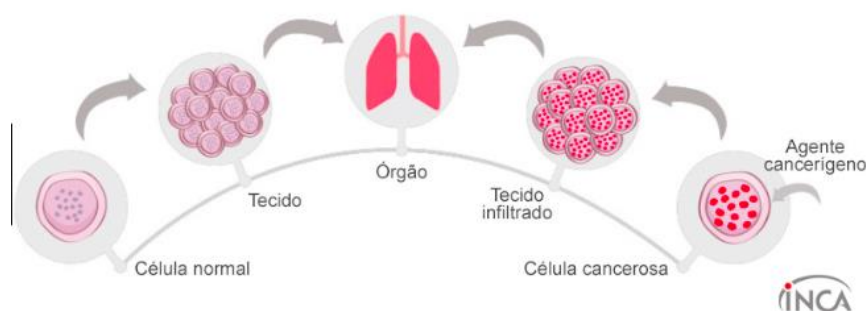
O envelhecimento é, assim, um desafio para a saúde pública contemporânea, bem como um fator de risco para a oncogênese devido às alterações funcionais próprias do idoso (POU et al., 2017).

As neoplasias malignas provêm de alterações no processo apoptótico e/ou de proliferação celular gerando um desequilíbrio (heterostase), favorecendo acúmulos desordenados de células, que vão dar origem a um tumor capaz de gerar sinais e sintomas que se caracterizam como câncer (GIGLIO, 1999).

Os mecanismos genéticos são modulados através da manutenção e reparação celular, pois o acúmulo de mutações ao acaso, combinadas com fatores genéticos e ambientais, como a expressão de “genes específicos do envelhecimento” relacionados com a idade, formam os fenótipos individuais para o envelhecimento (JANSEN-DURR, 2002).

Figura 1 – Carcinogênese.





Fonte: INCA, 2018.

Além disso, logo que componentes celulares como proteínas são lesadas, essas podem ser removidas e substituídas por novas proteínas sintetizadas. Essa remodelação molecular é possível se o DNA mitocondrial (mtDNA) estiver funcional. Porém, durante o envelhecimento discretas mutações no mtDNA e grande quantidade de rearranjos no mtDNA se acumulam, o que leva às neoplasias (VALLS et al., 2009).

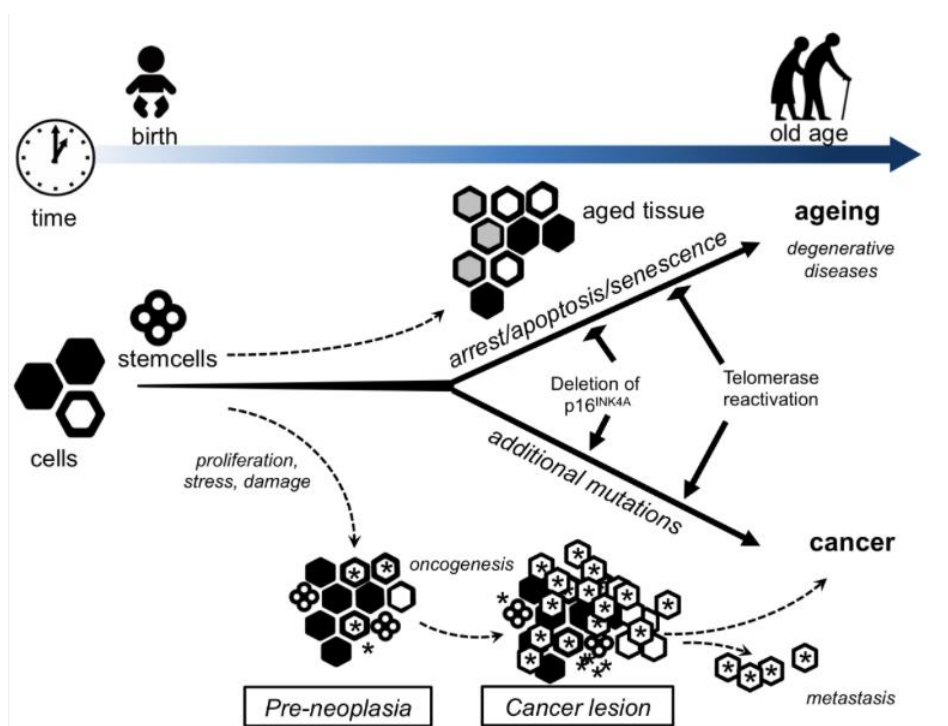
Mutações pontuais podem ser reparadas pelo sistema de reparo da mitocôndria. Se o dano funcional na mitocôndria for muito importante, ocorre uma resposta retrógrada para o núcleo e induz-se a expressão de genes adicionais que podem recuperar as funções perdidas. Esse resgate pode, pelo menos em alguns sistemas, ocorrer através da substituição da oxidase lesada por uma oxidase alternativa, ou por uma mudança mais geral no metabolismo. A lesão pode também induzir à apoptose através da abertura do poro de permeabilidade transitória na membrana mitocondrial, permitindo a passagem do citocromo C e outras proteínas (VALLS et al., 2009).

A apoptose e a senescência são programas de segurança celular contra sinais mitogênicos com excessos de oncogenes ativados. A supressão de apoptose ou senescência é pré-requisito para a formação de tumor, pois essa é a habilidade das células cancerosas em alterar esse processo, permitindo-lhe sua longevidade. Os oncogenes dirigem a hiperproliferação celular e estabelecem defeitos nos mecanismos de reparo, assim as lesões celulares levam ao câncer (CAMPISI, 2003).

A regulação da apoptose e senescência celular provém dos genes supressores de tumor p53 e Rb e ambos podem promover efeito antagônico ao envelhecimento exaurindo células-tronco. As células senescentes ainda secretam fatores que podem romper a integridade de tecidos e suas funções ou mesmo promover a progressão do câncer (CONTRAN, 2000).

Com isso, disfunções nesses genes supressores que estão intimamente relacionados com a senescência celular podem aumentar a chance de mutações gênicas e induzir, assim, ao surgimento do câncer (KIM, 2002).

Figura 2 - Envelhecimento celular e câncer.



Fonte: FINKEL, SERRANO, BASCO, 2007.

No século XVIII, com o desenvolvimento da anatomia patológica e dos conhecimentos sobre as células, o câncer passou a ser visto como uma doença de caráter local que envolvia somente o órgão afetado. A partir do século XIX houve a vinculação da doença às células e seu processo de divisão através dos trabalhos de Virchow (1821-1902) sobre a teoria celular. Dessa forma, o câncer passou a ser entendido como um desequilíbrio na multiplicação celular capaz de formar tumores que levavam ao adoecimento e morte (INCA, 2014).

Os mais antigos registros da doença são atribuídos a Hipócrates, que viveu entre 460 e 370 a.C., sendo que a característica destruidora da doença foi citada por Galeno, médico romano, no século II da Era Cristã e que considerou o mal como incurável, afirmando que após o diagnóstico havia pouco a se fazer (EGGERS, 2002).

O câncer denomina-se como o conjunto de mais de 100 patologias, determinadas pelo crescimento celular desordenado que atingem tecidos e órgãos. É esse crescimento anormal de células que origina o tumor. Quando benigno, geralmente não traz riscos para o organismo limitando-se ao tecido atingido. Já no tumor maligno existe a possibilidade da migração de células alteradas para outras áreas do corpo, processo chamado metástase (COSTA et al., 2013).

Essas células manifestam uma tendência agressiva e incontrolável, dividindo-se rapidamente e formando tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. São três as principais categorias dos cânceres conhecidos: carcinomas, sarcomas e os hematológicos (as leucemias e linfomas) (INCA, 2018).

As causas de câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando ambas inter-relacionadas. Como causas externas se consideram as relacionadas ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de uma sociedade e cultura. As internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas, estando relacionadas à capacidade de defesa do organismo às agressões externas. Tais fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas em células normais (GAITHER et al., 2016).

Alguns indivíduos apresentam uma predisposição genética para o desenvolvimento de algum tipo particular de câncer ao longo de sua vida, independente da ação do ambiente. No entanto, pessoas que herdaram um gene mutado podem não desenvolver a doença, existindo atualmente testes e medidas preventivas eficazes na orientação de pessoas que têm histórico familiar da doença (McKEOWN, 2009).

A mutação genética pode ter origem em nosso dia-a-dia, nas exposições repetidas do organismo humano aos numerosos e variados agentes físicos, químicos ou biológicos aos quais estamos expostos por inalação, ingestão ou contato pela pele. Assim, pode-se considerar o surgimento do câncer ligado a fatores pessoais, fator genético e fatores ambientais (POU et al., 2017).

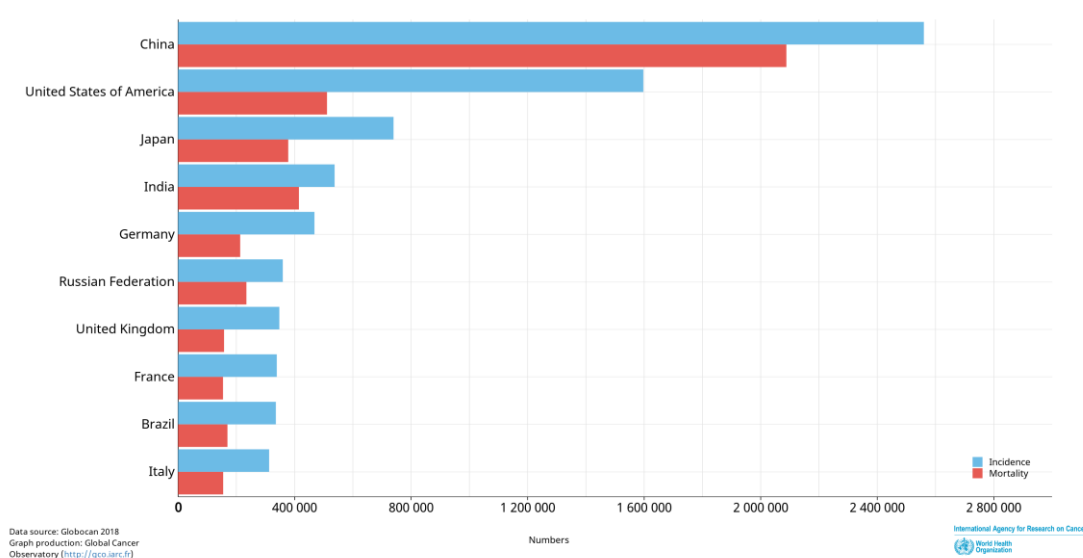
A prevenção e o diagnóstico precoce são fatores importantes que têm merecido, mundialmente, a atenção dos órgãos governamentais, especialmente da área da saúde, embora ainda sem a eficiência e eficácia esperadas (DEDIVITIS, 2000).

Após o diagnóstico e o estadiamento da doença inicia o planejamento terapêutico, objetivando benefícios do tratamento ao paciente, além de oferecer contribuições científicas à oncologia (COSTA NETO et al., 2010).

O câncer é um importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo responsável por mais de 9,6 milhões de óbitos em 2018, com aproximadamente 70% em países de baixa e média renda, representando cerca de 15% de todas as causas de morte no mundo (WHO, 2017a).

Embora as maiores taxas de incidência de câncer sejam encontradas em países desenvolvidos, dos dez milhões de casos novos anuais de câncer, cinco milhões e meio são diagnosticados nos países em desenvolvimento, possivelmente pela melhoria do diagnóstico (WHO, 2017b).

Figura 3 - Número estimado de incidência de casos de câncer e de mortalidade, em ambos os sexos, em adultos com mais de 60 anos.

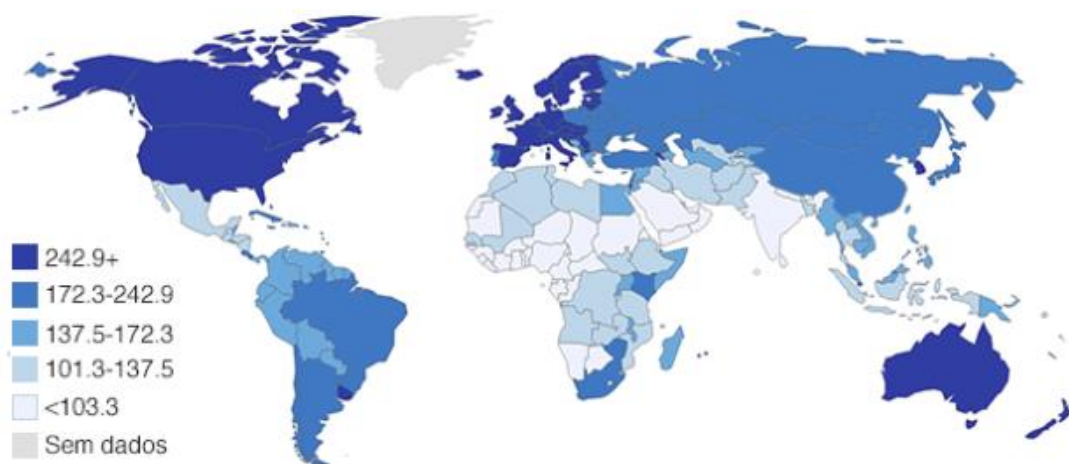


Fonte: GLOBOCAN, 2018.

Estima-se, para o biênio 2018-2019, 600 mil novos casos de câncer. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil), ocorreram 420 mil casos novos. Os cânceres de próstata (68 mil) em homens e mama (60 mil) em mulheres foram os mais frequentes. À exceção do câncer de pele não melanoma, os tipos de câncer mais frequentes em homens foram próstata (31,7%), pulmão (8,7%), intestino (8,1%), estômago (6,3%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os

cânceres de mama (29,5%), intestino (9,4%), colo do útero (8,1%), pulmão (6,2%) e tireoide (4,0%) figuraram entre os principais (INCA, 2018).

Figura 4 - Incidência mundial de câncer, sem distinção de sexo ou idade.



Fonte: GLOBOCAN, 2018. Taxa padrão por idade a cada 100 mil pessoas (exceto câncer de pele não melanoma).

As estimativas apresentadas para o Brasil refletem o perfil semelhante ao de países desenvolvidos, entretanto, com altas taxas de cânceres associados a infecções característicos de países em desenvolvimento. Esse perfil é reflexo das desigualdades regionais tão peculiares ao Brasil, que vão desde as diferenças na expectativa de vida, condições socioeconômicas, até o acesso aos serviços de saúde para diagnóstico oportuno e tratamento adequado (INCA, 2018).

2.2 AVALIAÇÃO GERIÁTRICA AMPLA (AGA) NA INTERFACE GERIATRIA-ONCOLOGIA

A AGA é tida como uma avaliação de triagem para idosos. Deste modo, compõe um sistema que deverá combinar destreza e competência para realizar observações rápidas, bem como, recolher toda a informação pertinente acerca do estado de saúde do indivíduo. Sua eficácia facilita a utilização dos recursos adequados, levando a uma maior satisfação na resolução dos problemas, nesse

caso, dos idosos, dado que, este sistema irá colocá-los no local certo, no momento certo, para receber o nível de cuidados adequados (GRILO et al., 2014).

Os primeiros artigos sobre a necessidade e a importância de uma avaliação geriátrica especializada foram publicados pela médica britânica Marjory Warren, que, por isso, é considerada a mãe da Geriatria (RODRIGUES et al., 2015).

A AGA pode ser entendida como um conjunto de avaliações do paciente idoso visando o diagnóstico precoce dos problemas de saúde e a orientação de serviços de apoio, nos casos que se façam necessários, com o intuito de mantê-los o mais funcionais possível (SARAIVA et al., 2017).

Essa avaliação multidimensional do idoso analisa, desse modo, o paciente em suas múltiplas dimensões considerando status funcional, equilíbrio, mobilidade, função cognitiva, deficiências sensoriais, estado emocional, disponibilidade e adequação de suporte familiar e social, condições ambientais, estado e risco nutricional, interações medicamentosas e espiritualidade (TERRET et al., 2007).

Por meio desta avaliação é possível identificar indivíduos vulneráveis, com baixa sobrevida e baixa capacidade funcional, os quais não poderiam tolerar algumas intervenções, como as terapêuticas oncológicas. Tal avaliação é capaz de verificar fatores de risco social e patológicos potencialmente reversíveis que, por meio de intervenções clínicas, permitam que o paciente prossiga o seu tratamento (TERRET et al., 2007).

A AGA é realizada, preferencialmente, de forma interdisciplinar e tem no objetivo da identificação de deficiências, incapacidades e desvantagens apresentadas pelo idoso, direcioná-lo para um planejamento do cuidado e acompanhamento a longo prazo. Ela difere da avaliação clínica padrão por enfatizar a capacidade e a reserva funcional e, também, pela ênfase na qualidade de vida (BALDUCCI, 2013).

Essa ampla avaliação do paciente idoso pode otimizar as decisões no tratamento oncológico que geram dúvidas devido a diversidade funcional e orgânica nesta população. Estudos recentes tentam padronizar instrumentos de avaliação clínica nos idosos com o objetivo de predizer a tolerância ao tratamento oncológico, assim como padronizar condutas direcionadas a esta faixa etária (BALDUCCI, 2013).

O uso da AGA permite separar os pacientes idosos com câncer que têm boas condições de saúde ou robustos, para que sejam tratados de forma semelhante aos

pacientes jovens; os parcialmente incapacitados ou vulneráveis, que se favoreceriam de outras intervenções geriátricas antes ou concomitantemente ao tratamento oncológico; e aqueles considerados frágeis, com benefício apenas de cuidados paliativos por terem sua condição de saúde global comprometida (BALDUCCI, EXTERMANN, 2000; RAMJAUN et al., 2013; CORRE et al., 2016; PAMOUKDJIAN et al., 2017; VALLET-REGÍ et al., 2017).

Dentre várias escalas possíveis de serem aplicadas na AGA, algumas serão aqui destacadas pela possibilidade de associação de seus indicadores com maiores frequências de mortalidade, desfecho principal analisado neste estudo.

A *Karnofsky Performance Status* (KPS) é uma escala que demonstra aspectos funcionais que traduzem maior risco de morte e de eventos adversos e menor chance de se beneficiar de determinadas terapêuticas oncológicas. É um indicador global funcional e a sua pontuação vai de 100 (normal) a zero (morte), divididos em intervalos de 10, sem valores intermediários (KARNOFSKY; BURCHENAL, 1948).

A *Geriatric Depression Scale* (GDS) é uma das escalas mais utilizadas dentro da AGA, porém não é considerada um instrumento de diagnóstico, pois tem como objetivo avaliar o risco de depressão em pessoas idosas, com sensibilidade de 67% e especificidade de 73% (KENIS; WILDIERS, 2011).

O diagnóstico de depressão é baseado no Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais 5ª edição (DSM-V), enquanto a GDS-15 possui apenas 15 questões relativas à visão geral da vida, a sentimentos, motivação, orientação passada e futura, autoimagem, perdas, agitação, traços obsessivos e humor. Em revisão sistemática sobre o uso da AGA, o risco de depressão foi um fator preditor significativo de mortalidade (YESAVAGE et al., 1982; RAMJAUN et al., 2013).

O *Mini Mental State Exam* (MMSE) é uma ferramenta de triagem para demência considerada adequada em avaliar o domínio cognitivo através das questões: orientação, memória imediata e recente, capacidade de atenção e cálculo, linguagem e capacidade construtiva, levando entre 5 e 10 minutos para o preenchimento de seu formulário (FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975).

O baixo nível educacional, a afasia, a disacusia ou a baixa visual podem reduzir sua validade. Uma pontuação inferior ou igual a 23 é indicativa de deficiência

cognitiva; porém, em suas diversas versões, a interpretação da pontuação final depende do nível educacional do idoso (KENIS; WILDIERS, 2011).

O *Charlson Comorbidity Index* (CCI) é um método que seleciona 19 condições clínicas e utiliza o diagnóstico e a gravidade da doença para ponderar seu efeito sobre o prognóstico do paciente, determinando a carga de morbidade do paciente, independentemente do diagnóstico principal, e estimando o risco de morrer em um ano. Uma pontuação foi estabelecida para cada uma das condições clínicas, ou seja, as doenças têm pesos diferentes (1, 2, 3 e 6) de acordo com o tipo e a gravidade do acometimento, gerando um escore final de 0 a 37 (CHARLSON et al., 1987).

De forma resumida, para o cálculo do CCI soma-se um ponto para cada uma das seguintes doenças: infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, insuficiência vascular periférica, acidente vascular cerebral, demência, doença pulmonar obstrutiva crônica, colagenose, úlcera péptica, hepatopatia leve e diabetes mellitus; dois pontos se houver hemiplegia, doença renal moderada ou grave, diabetes mellitus com lesão de órgão-alvo e qualquer tumor primário outro (não pontuando o tumor primário não metastático no grupo de pacientes oncológicos); três pontos se doença hepática moderada ou grave; e, finalmente, seis pontos para síndrome da imunodeficiência adquirida ou doença metastática tumoral. A idade é um importante fator prognóstico no que diz respeito ao óbito, desta forma, recomenda-se adicionar um ponto a partir dos 50 anos para cada década vivida ao índice (KENIS; WILDIERS, 2011).

A aplicação do CCI demonstrou, em vários estudos, a sua associação com o aumento da mortalidade, com incapacidades, com número de reinternações e com o tempo de internação (CHARLSON et al., 1987; MARCHENA-GOMEZ et al., 2009; TESSIER et al., 2008; LIBRERO, PEIRÓ, ORDIÑANA, 1999; WANG et al., 2007; ROCHON et al., 1996; THOMBS et al., 2007).

Essas avaliações ainda são subaproveitadas em pesquisas clínicas, pela baixa inclusão da população idosa com câncer nos ensaios clínicos controlados. Esse panorama deveria ser diferente, tendo em vista a crescente taxa de câncer em idosos e pelo fato de eles responderem de forma diferente aos tratamentos oncológicos - seja devido às mudanças fisiológicas, a concomitância com outras comorbidades, bem como às interações medicamentosas/polifarmácia. Entretanto, recebem tratamentos quimioterápicos baseados em extrapolação de estudos

realizados em pacientes mais jovens ou são, com isso, subtratados pela incerteza da tolerabilidade ou benefício das medicações (HURRIA et al., 2015).

2.3 OPIOIDES

A nomenclatura dos derivados do ópio tem sido alterada com o decorrer dos anos. Já foram denominados narcóticos, hipnoanalgésicos, e narcoanalgésicos, termos considerados impróprios por incluírem outras substâncias que provocam sono. Também já foram denominados opiáceos, de início uma designação genérica, e depois restrita aos derivados naturais do ópio (GOZZANI, 1994; GAITHER et al., 2016).

O ópio, do grego “opion”, diminutivo de “opós” (suco), era obtido a partir do extrato das sementes da papoula. O termo opioide foi proposto por Acheson para designar as drogas com ação semelhante à da morfina, porém com estrutura química diferente (HEINKEN & THIELE, 2015).

Contudo, o conceito de opioide evoluiu e passou a incluir todas as substâncias naturais, semissintéticas ou sintéticas que reagem com os receptores opioides, quer como agonista quer como antagonista (GAITHER et al., 2016).

O ópio, substância original desse grupo farmacológico, é extraído da papoula, nome popular do *Papaver somniferum*, uma das muitas espécies da família das *Papaveráceas*, que se caracteriza por apresentar folhas solitárias e frutos capsulados. O *Papaver somniferum* provavelmente evoluiu de uma espécie silvestre nativa da Ásia Menor, ou de uma espécie denominada *Papaver setegirum*, que crescia nas terras em torno do Mediterrâneo (FRANCES et al., 1992).

Das várias espécies de papoula conhecidas, somente o *Papaver somniferum* e o *Papaver bracteatum* produzem ópio em quantidade significativa. Contudo, esta última é destituída de expressão comercial (VENKATESH, 2014).

O conhecimento do ópio remonta talvez à pré-história ou, pelo menos, aos períodos históricos muito distantes. Sementes e cápsulas de papoula foram encontradas em uma vila da era neolítica, situada na Suíça. De qualquer forma, a evidência mais antiga do cultivo da papoula data de 5.000 anos e foi deixada pelos

Sumérios. A papoula é descrita em um ideograma desse povo como “planta da alegria” (PACIFICI et al., 1982).

Pode-se dizer que o fato mais importante do início do século XIX foi a descoberta da morfina, obtida por Friedrich Sertürner, um alemão, assistente de farmacêutico, que trabalhou no isolamento de princípios ativos do ópio. Sertürner iniciou os seus trabalhos em 1803 e publicou os primeiros resultados em 1806 no *Journal of Pharmacies* quando relatou a descoberta de um ácido que denominou de ácido mecônico (FRANCES et al., 1992).

Os opioides comumente prescritos nas clínicas de dor e cuidados paliativos incluem morfina, codeína, tramadol, fentanil, metadona, oxicodona, entre outros (KLEPSTAD, 2011).

A morfina é a droga protótipo entre os opioides e, as demais, apresentam em maior ou menor grau alguns dos seus efeitos. A morfina possui rápida absorção após ingestão oral, na porção superior do intestino delgado, sendo metabolizada no fígado e excretada por via renal (NCP, 2007).

É a droga mais usada para dor moderada a severa. A morfina oral de liberação rápida tem início de ação cerca de 30 minutos após a administração e duração de aproximadamente 4 horas. A morfina de liberação lenta tem início de ação de cerca de uma hora, com pico entre 2 horas e 3 horas e duração de aproximadamente 12 horas (COSTA et al., 2007; HENNEMANN-KRAUSE, 2012).

A codeína tem em torno de 1/10 da potência da morfina e, a partir de 360 mg/dia, sugere-se a sua substituição por um opioide forte. O tramadol também tem 1/10 da potência da morfina, com alguma ação para dor neuropática pelo mecanismo antisserotoninérgico e efeitos colaterais comuns, embora constipação apareça com menor intensidade. Tem metabolização hepática fazendo com que as apresentações orais tenham biodisponibilidade cerca de duas vezes maior do que a parenteral. Pode também ser usado por via subcutânea de forma intermitente ou contínua. A dose diária não deve exceder 400 mg (THOMAZ, 2010; HENNEMANN-KRAUSE, 2012; INCA, 2002).

O fentanil é um opioide sintético de ação semelhante à morfina, administrado por via venosa ou transdérmica. Esta última, ao longo de 72 horas, traduz-se numa posologia confortável especialmente nos casos de disfagia, oclusões gastrointestinais com ou sem sonda, e insuficiências renal ou hepática graves. Os adesivos de fentanil devem ser colocados ao mesmo tempo, a cada três dias,

embora o sítio de aplicação deva ser mudado - devem ser colados em local seco, plano, limpo e sem pelos, para aderência ideal (THOMAZ, 2010).

O seu uso é mais apropriado quando o paciente é incapaz de tolerar morfina (efeitos colaterais intoleráveis) e incapaz de ingestão oral pela própria evolução da doença. No entanto, uma dor não controlada com morfina oral, não será resolvida pela conversão a uma dose equivalente de fentanil transdérmico. Não é usado como analgésico num quadro agudo, onde uma rápida titulação é necessária. Pacientes, usando inicialmente morfina que será convertida para fentanil, devem permanecer com aquele medicamento para resgate, até que seja alcançado o pico plasmático deste, que se dará entre 12 horas e 24 horas (INCA, 2002).

A metadona é um opioide sintético de uso especialmente indicado para dor neuropática e dores severas, com metabolismo hepático, excreção fecal e alta lipossolubilidade. A metadona é bem absorvida pela via oral, com meia-vida média de 24 horas, podendo variar de 10 horas a 75 horas em diferentes pacientes. (INCA, 2002; HENNEMANN-KRAUSE, 2012)

Já a oxicodona tem propriedades semelhantes à morfina, contudo parece causar menos sedação, delírio, vômito e prurido, apesar de causar mais constipação. Tem uma meia-vida em torno de 3,5 horas que se prolonga em mais de uma hora na insuficiência renal. A sua biodisponibilidade oral é de 2/3, ou mais, quando comparada com 1/3 da morfina. Isto significa que a oxicodona, via oral, é cerca de 1,5 a 2 vezes mais potente do que a morfina oral (HENNEMANN-KRAUSE, 2012).

2.3.1 Mecanismo de ação da droga

Assim, o termo opioide aplica-se a qualquer substância que produz efeitos semelhantes aos da morfina e que são bloqueados por antagonistas do tipo naloxona. Os opioides induzem analgesia em seres humanos e em animais, por ação em receptores específicos, alterando a resposta neuronal a estímulos nociceptivos (REISINE et al., 1996; YAKSH, 1999).

Atualmente, são conhecidas pelo menos 5 famílias de receptores opioides, os quais são denominados pela União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica

(IUPHAR), receptores do tipo do tipo MOP ou *mu* (μ), KOP ou *kappa* (κ) e DOP ou *delta* (δ), *epsilon* e *sigma* (KIEFFER, EVANS, 2009).

Outros receptores opióides já foram identificados e vêm sendo alvos de estudos, entretanto, não estão ainda completamente caracterizados. A síntese desses receptores é regulada por três diferentes genes, os quais apresentam extensa homologia estrutural entre si (JUNIEN, WETTSTEIN, 1992; PRZEWLOCKI, PRZEWLOCKA, 2001).

Os principais efeitos analgésicos dos opioides são mediados pelos receptores μ , K, δ . O tipo de receptor envolvido neste efeito depende da natureza do estímulo nocivo, bem como das condições patológicas do organismo (JUNIEN, WETTSTEIN, 1992).

No sistema nervoso central, os receptores opioides estão amplamente distribuídos em regiões como tálamo, córtex cerebral, amígdala, núcleo acumbens, substância negra, formação reticular mesencefálica e substância cinzenta periaquedutal mesencefálica, além de serem encontrados na medula espinal (YAKSH, 1999).

A distribuição dos receptores opioides no córtex varia de acordo com a porção cortical e laminar. Os receptores μ estão localizados preferencialmente nas camadas I, V e VI; os receptores K, nas camadas II, III, V e VI, de maneira mais difusa; enquanto os receptores δ estão presentes nas camadas III, V, e VI do córtex anterior cingulado (LEWIS et al., 1987).

Na medula espinal, os receptores μ , na proporção de 70%, estão distribuídos predominantemente nas camadas superficiais do corno dorsal, principalmente na substância gelatinosa. Os receptores K (7%) e δ (23%) estão também distribuídos nas camadas superficiais do corno dorsal, em vários segmentos da medula espinal. (DAVIDSON et al., 2000; GOUARDERES, CROSS, QUIRION, 1985).

Tabela 1 - Principais receptores opioides, localização e função.

Receptor	Sub-tipo	Localização	Função
delta (δ)	δ_1 , δ_2	córtex	analgesia
DOP		núcleos da ponte	efeito antidepressivo
		amígdala	efeito anticonvulsivante

		bulbo olfatório	dependência física
		córtex profundo	pode modular a depressão
		neurônios sensoriais	respiratória mediada pelo receptor
		periféricos	opioide μ
		córtex	analgesia
		hipotálamo	efeito anticonvulsivante
kappa (κ)	$\kappa_1, \kappa_2,$	periaqueduto cinza	depressão
KOP	κ_3	claustrum	efeito dissociativo / alucinógeno
		medula espinhal	diurético
		substância gelatinosa	miose
		neurônios sensoriais	neuroproteção
		periféricos	sedação
			estresse
		córtex	
mu (μ)	$\mu_1, \mu_2,$	cortex (lamina III e IV)	μ_1 :
MOP	μ_3	tálamo	analgesia
		estriossomos	dependência física
		periaqueduto cinza	μ_2 :
		medula ventromedial	depressão respiratória
		rostral	miose
		medula espinhal	euforia
		substância gelatinosa	redução da motilidade do trato
		neurônios sensoriais	gastrointestinal
		periféricos	dependência física
		trato intestinal	μ_3 :
			vasodilatação possível

Fonte: CORBETT, 2006; FINE, 2004; STEIN, 2003.

2.3.2 Efeitos colaterais relacionados ao uso do opioides

Entre os opioides há poucas diferenças nos efeitos colaterais, sendo a maioria comum entre as drogas da classe. Os efeitos mais frequentes são náuseas e vômitos, constipação, secura da boca, sedação e tolerância. Outros efeitos menos

frequentes são depressão respiratória, alterações cognitivas (alucinações, ideias delirantes), hiperalgesia, mioclonias, dispepsia e prurido (COSTA et al., 2007; RIPAMONTI et al., 2012).

Os opioides reduzem o peristaltismo do trato gastrointestinal havendo uma permanência mais prolongada das fezes no intestino, logo a uma maior absorção de água o que conseqüentemente leva à constipação. É consensual a prescrição de laxantes quando do início do tratamento com opióides, para prevenir este efeito acessório. É também fundamental manter uma hidratação adequada e exercício físico regular (COSTA et al., 2007; RIPAMONTI et al., 2012).

As náuseas e vômitos têm grande variação individual e desenvolvem tolerância em três a quatro dias. Estão habitualmente indicados no seu tratamento, a metoclopramida ou domperidona, pelo seu efeito no peristaltismo e efeito antidopaminérgico. A associação entre um antagonista dopaminérgico (haloperidol) e um pró-cinético (bromoprida) é também bastante eficaz (SMITH, 2009; COSTA et al., 2007; CHAU et al., 2008).

A sedação pode ocorrer nos primeiros dias de utilização de opióides ou quando se aumenta a dose. Este efeito pode ser potencializado quando se utilizam outros fármacos com efeito depressor do sistema nervoso central. Contudo, a maioria dos pacientes desenvolve tolerância após a primeira semana de tratamento (BOLEN, 2009).

Assim, define-se tolerância aos opióides como a necessidade de aumentar a dose do fármaco para a obtenção do mesmo efeito, podendo ocorrer na sua utilização crônica, embora, habitualmente, a necessidade de aumentar a dose esteja relacionada com o agravamento da dor e não com a tolerância ao fármaco (COSTA et al., 2007; RIPAMONTI et al., 2012).

A dependência física caracteriza-se pelo aparecimento de síndrome de abstinência com a suspensão brusca da medicação, podendo ser evitado com a redução gradual da dose (SMITH, 2009; BOLEN, 2009).

A depressão respiratória é dos efeitos secundários mais temidos dos opioides. Este efeito deve ser tido em conta, mas não sobrevalorizado, pois a dor só por si é um estimulante do centro respiratório e verifica-se desenvolvimento de tolerância rapidamente para este efeito. A depressão respiratória habitualmente não se desenvolve se o aumento da dose for gradual. A sonolência precede sempre a

depressão respiratória. Se necessário, pode utilizar-se um antagonista dos opióides (naloxona) para reverter esse efeito (SMITH, 2009; CHAU et al., 2008).

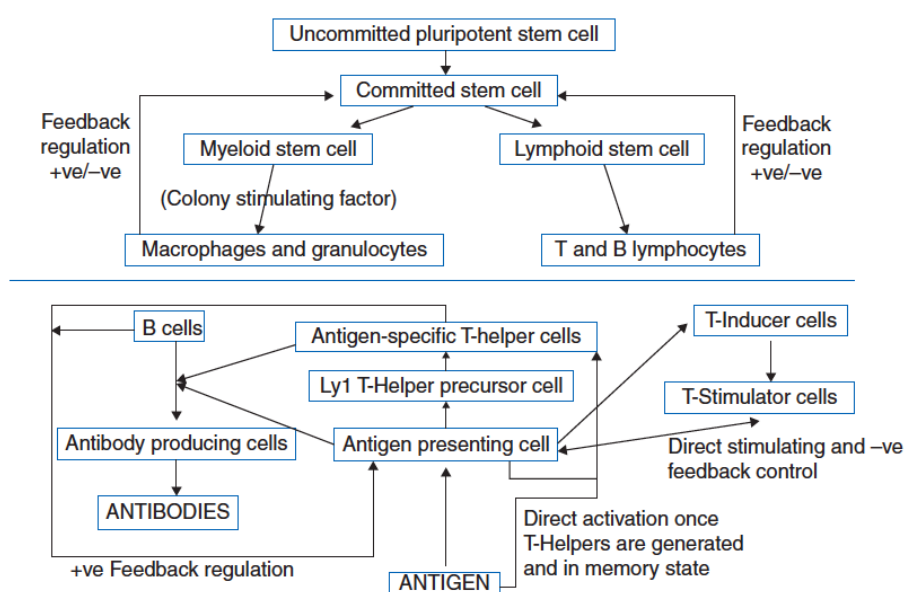
Os pacientes que desenvolvem efeitos adversos intoleráveis, mesmo antes de alcançar a analgesia adequada, condicionam que o incremento da dose seja impraticável, pelo que devem receber tratamento efetivo para prevenir ou tratar os efeitos adversos, e, somente quando essa intervenção falhar, deve-se considerar a troca de medicamento (HARDY, NAUCK, 2013).

2.3.3 Opioides e suas ações imunorregulatórias

O uso e abuso de opioides têm sido associados à supressão do sistema imunológico no homem por mais de 100 anos. Já é bem aceito que eles modulam a função imune e há evidências crescentes que o uso de opioides no paciente cirúrgico e naqueles criticamente doentes tem um profundo efeito imunomodulador (FRIEDMA, 2003; WEBSTER, 1998).

A regulação imune refere-se à interação entre células do sistema imunológico e mediadores e pode ser afetada por qualquer estímulo que prejudique a hematopoiese das células do sistema imunológico, desenvolvimento de suas componentes e mecanismos de feedback antígeno-anticorpo (AL-HASHIMI, 2013).

Figura 5 - Regulação Imune.



*A metade superior da figura 10 ilustra o processo de geração de células imunológicas a partir de células-tronco em populações de células individuais que, então, exercem controle de feedback sobre a maturação das células-tronco.

*A metade inferior ilustra a função imunológica antígeno-anticorpo. Antígenos serão ligados por células apresentadoras de antígenos (APC como macrófagos) que, por sua vez, irão ativar as células T auxiliares precursoras e acabarão por formar uma célula T auxiliar específica para o antígeno que, uma vez formada, pode ser diretamente ativada pelo antígeno e APC.

*Essas células T antígeno-específicas ajudam as células B (com alguma ajuda da APC) a formar anticorpos pelas células produtoras de anticorpos, um processo que exerce um mecanismo de controle de realimentação na APC. Outra função do APC é ativar as células do indutor T e do estimulador T, um processo que possui controle de retroalimentação, afetando também a função do APC.

(Fonte: AL-HASHIMI et al., 2013)

Diferentes opioides afetam a função imune de maneira diferente, dependendo dos fatores relacionados às propriedades dos medicamentosos, dos fatores do hospedeiro e da duração da exposição (SACERDOTE, 2006).

Uma publicação recente da *British Pain Society* afirma que os pacientes devem estar cientes da incerteza em relação aos efeitos de longo prazo dos opioides, particularmente em relação à função endócrina e imunológica. O guia prático também reconhece os efeitos imunomodulatórios dos opioides (BRITISH PAIN SOCIETY, 2010).

A Tabela 2 resume os efeitos imunomodulatórios dos opioides em estudos com animais; estes podem não refletir respostas em humanos nos quais a duração da exposição a opioides altera o grau observado de modulação imunológica (ODUNAYO, 2010).

Tabela 2 - Grau de modulação imunológica com diferentes opioides em estudos com animais.

Forte modulação imune	Fraca modulação imune
Codeína	Buprenorfina
Metadona	Oxycodona
Morfina	Hidromorfona
Remifentanil	Tramadol
Fentanil	Hidrocodona

Fonte: SACERDOTE, 1997; 2003; 2006; JACOBS, 1999; ODUNAYO, 2010.

Enquanto a inter-relação entre analgésicos opioides e o sistema imunológico não é simples e pode parecer variar dependendo do opioide estudado, intervalo de

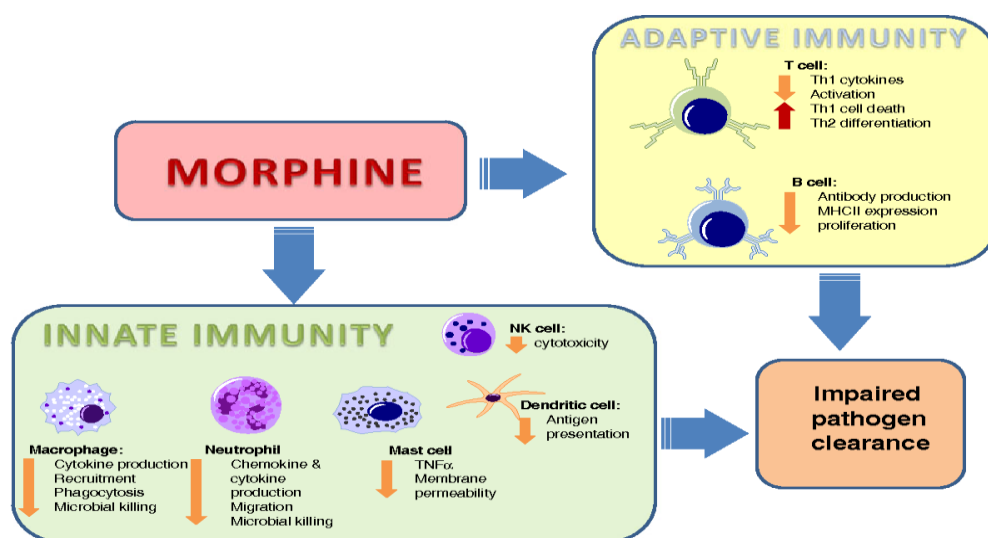
dose da droga, espécies em que são testados, parâmetros imunológicos medidos e o curso do tempo do estudo, tem aumentado a disponibilidade de dados que indicam a imunossupressão no humano induzida por opioides em uma variedade de situações díspares (BUDD, 2004).

Alguns estudos sugerem que a morfina, a droga protótipo e mais estudada entre os opioides, tem efeitos nas imunidades inatas e adaptativas. O tratamento crônico com a morfina, in vivo, pode aumentar a diferenciação Th2 das células T CD4+. Em contraste com a ativação dos linfócitos T CD4+ auxiliares, a atividade dos linfócitos T citotóxicos CD8+ é suprimida na resposta imune celular, quando a morfina é agudamente administrada (MOJADADI et al., 2009).

A morfina exerce, assim, influência sobre a imunidade do hospedeiro, alterando as respostas das células T e B, em geral atenuando a produção de anticorpos, reduzindo a atividade das células natural killers e suprimindo a proliferação e as funções dos linfócitos T e B. Além disso, a terapia opioide tende a reduzir o nível de linfócitos T (CD3+), incluindo subpopulações CD4+, CD8+ e CD4+ / CD8+ duplamente positivas no sangue periférico de camundongos, o que, por sua vez, pode levar a uma redução de hipersensibilidade ao contato celular e respostas imunes humorais (VALLEJO et al., 2004).

Desse modo, a supressão da imunidade do hospedeiro pela inibição das respostas das células T pode ser um mecanismo de imunocomprometimento induzido por opioides (CHANG et al., 2011).

Figura 6 – Efeitos da morfina sobre as células do sistema imunológico.



Fonte: (ROY et al., 2011)

2.3.4 Impacto clínico da imunossupressão gerada pelos opioides

Essa depleção do sistema imunológico geralmente pode resultar em infecção por germes oportunistas. A invasão de um hospedeiro por agentes infecciosos patogênicos inicia uma sequência de respostas imunes por meio de interações entre uma variedade de fatores de virulência e os mecanismos de vigilância imune do hospedeiro. Uma resposta imune inadequada pode não apenas resultar em falta de proteção, mas também contribuir para a doença (ROY et al., 2011).

O uso e abuso crônicos de opioides foram documentados não só no comprometimento do sistema imunológico, mas também no aumento do risco de infecção oportunista (ROY et al., 2006; DINDA et al., 2005). Isso é apoiado por estudos epidemiológicos que mostram maior prevalência de infecções oportunistas como tuberculose, infecção pelo HIV e pneumonia em viciados em opioides. São importantes sinalizações desse risco, apesar das inúmeras variáveis de confusão presentes nesses cenários. (NATH et al., 2002).

Em estudos com animais em que as variáveis podem ser controladas, o tratamento com morfina (usado como substituto da heroína) resulta em prejuízo imunológico significativo, com maior suscetibilidade a infecções oportunistas. A defesa contra microrganismos patogênicos é mediada pelas reações iniciais da imunidade inata e pela resposta posterior da imunidade adaptativa. Foi demonstrado que o abuso de morfina crônica afeta os dois braços da defesa imune (ROY et al., 2006; VALLEJO et al., 2004).

No entanto, vale reforçar que o câncer atua também com propriedades imunossupressoras. As duas principais populações de células T que combatem as células cancerígenas são as células T citotóxicas CD8⁺ e as células T auxiliares CD4⁺ tipo 1. No entanto, quando esses tipos de células se infiltram em um tumor, geralmente desenvolvem um estado exausto pelo qual são incapazes de proliferar e produzir moléculas efetoras (BAITSCH et al., 2011).

Assim, as células T específicas do antígeno tumoral não conseguem restringir o crescimento tumoral. Existem muitas evidências que sugerem que o microambiente tumoral imunossupressor prejudica as funções tumoricidas da infiltração de células T citotóxicas CD8⁺ e células Th1, produzindo citocinas

imunossupressoras e interferindo na aptidão metabólica das células T (WANG et al., 2017).

Apesar de tudo isso, estudos atuais apontam para outras variáveis que também podem afetar a imunidade e ação ou metabolismo dos medicamentos administrados, como ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e secreção de opiáceos endógenos e glicocorticoides, conhecidos por serem potencialmente imunossupressores (VALLEJO et al., 2004).

Conforme observado por Filipczak-Bryniarsk et al. (2018), a sensação de dor e nocicepção está associada à ativação da reação inflamatória e, portanto, não é possível excluir a possibilidade de analgésicos agirem diferentemente nas células imunológicas ativadas e em repouso. Além disso, este estudo segue a afirmação de que a dor crônica na condição clínica ocorre como sintoma de doenças frequentemente associadas à desregulação da resposta imune, que podem ser exacerbadas pela terapia com opioides que afetam adversamente o sistema imunológico.

Estudos cumulativos demonstraram que o tratamento com opioides pode estar associado a muitas outras consequências fisiopatológicas negativas, incluindo perda de homeostase e barreira intestinal, aumentando, dessa forma, o risco de sepse. Consistente com estudos in vitro, há uma análise recente sugerindo que pacientes sépticos tratados com opioides aumentam as taxas de mortalidade em comparação com aqueles não tratados com opioides (mortalidade em 28 dias de 10,35% para pacientes tratados com opioides versus 2,4% para aqueles não tratados, com $p < 0,001$ após ajuste para vários fatores de confusão) (ZHANG et al, 2018).

2.3.5 Opioides e câncer

Atualmente, há uma grande valorização da ampliação do tempo de vida, da produtividade, com pouco peso para as intervenções que aliviem a dor, o sofrimento ou o aumento da dignidade no final da vida.

De acordo com a *International Association for the Study of Pain*, a dor é “uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada a um dano tecidual

real ou potencial, ou descrito nos termos de tal dano.” É uma experiência única e individual, modificada pelo conhecimento prévio de um dano que pode ser existente ou presumido, ou seja, em qualquer situação a dor é o que o paciente refere e descreve (INCA, 2002; ANCP, 2012).

A severidade da dor não é diretamente proporcional à quantidade de tecido afetado e muitos outros fatores podem influenciar a percepção deste sintoma, tais como: fadiga, depressão, raiva, medo, ansiedade, e sentimentos de falta de esperança (GRANER et al., 2010).

Deste modo, os aspetos sensitivos, emocionais e culturais são indissociáveis e devem ser igualmente investigados em cada indivíduo (MICELI, 2002).

A dor oncológica é uma expressão utilizada para caracterizar a dor de um paciente com câncer, na maioria das vezes de múltiplas etiologias que se somam e potencializam, e que pode ou não estar diretamente relacionada com a doença de base e evolução. É o sintoma mais temido e determinante de sofrimento relacionado com a doença oncológica (RANGEL, TELLES, 2012; MENDONÇA et al., 2008).

A dor do paciente oncológico resulta de uma de três causas principais:

- Diretamente relacionada com o tumor - 60 a 90% dos casos, como no caso da infiltração local pelo tumor ou metástases;
- Relacionada com a terapia antitumoral - 5 a 20%;
- Não relacionada com o tumor - 3 a 10% - casos de pacientes portadores de outras patologias que cursem com dor (COSTA et al., 2007).

A prevalência e a intensidade da dor no câncer variam principalmente com a localização do tumor, a presença de metástases e o estadio de evolução da neoplasia. Assim, embora menos de 15% dos pacientes com doença não metastática relatem dor, 80% ou mais dos pacientes com câncer disseminado experimentam dor que exige tratamento. A maioria dos pacientes referidos para controle deste sintoma tem, pelo menos, dois locais anatomicamente distintos de dor e mais de 40% têm quatro ou mais locais e, muitos deles, já apresentam indicações precisas de Cuidados Paliativos (THOMAZ, 2010; CORADAZZI, 2011).

A OMS conceitua os cuidados paliativos como:

Uma abordagem que melhora a qualidade de vida dos pacientes (adultos e crianças) e suas famílias que enfrentam problemas associados a doenças potencialmente fatais. Previne e alivia o sofrimento através da identificação precoce, avaliação correta e tratamento da dor e outros problemas, sejam eles físicos, psicossociais ou espirituais (WHO, 2017).

A Associação Latino-Americana de Cuidados Paliativos (ALCP), com base na OMS, preconiza que o modelo de saúde pública para o desenvolvimento dos Cuidados Paliativos deve ser composto por políticas públicas adequadas, alicerçadas na educação, capacitação em cuidados paliativos e no acesso aos opioides e medicamentos essenciais (ALCP, 2013).

Esses dois alicerces (educação e acesso aos medicamentos) são a base para implantação dos cuidados paliativos, em todos os níveis de atenção do sistema de saúde. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), a dor é o principal sintoma do paciente com câncer em progressão, acarretando sofrimento e incapacidades (INCA, 2017).

Sendo a dor um dos sintomas mais frequentes e graves vivenciados pelos pacientes que necessitam de cuidados paliativos, os opioides são, assim, essenciais para o tratamento desse e de outros sintomas angustiantes como a falta de ar. A OMS (2017) estima que 80% dos pacientes com câncer ou Aids sofrerão de dor moderada a grave no fim da vida, sendo indispensável o uso dos opioides.

Contudo, para a OMS, o controle dos sintomas não se restringe ao final de vida, sendo uma obrigação ética para o alívio do sofrimento e respeito à dignidade humana o controle dos sintomas desde o diagnóstico, independente do estágio ser inicial ou avançado da doença. No Consenso Brasileiro sobre Manejo da Dor Relacionada ao Câncer, o controle efetivo da dor deve ser prioritário no tratamento oncológico por contribuir para uma melhor tolerância do paciente ao tratamento do câncer e por mais tempo, somado ao impacto positivo na qualidade de vida e na sobrevida (WIERMAN, 2014).

Segundo o INCA (2017), preparar a equipe é a principal estratégia para controle da dor e demais sintomas na assistência aos pacientes com câncer avançado.

Um ponto principal para qualidade na assistência em cuidados paliativos é garantir o acesso aos opioides. O Brasil, na última década, adotou medidas para facilitar o acesso a esses analgésicos mais fortes, tais como: simplificação da prescrição e facilitação de uso de receituários para prescrição de opioides; revisão da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), por meio da Portaria GM/MS 1.587 de 3 de setembro de 2002; inclusão da morfina, metadona e codeína no Programa de Medicamentos Excepcionais, garantindo a disponibilização gratuita para a população necessitada e ampliação do acesso (Portaria GM/MS 1.318 de 23

de julho de 2001); estabelecimento de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o uso de Opioides no Alívio da Dor Crônica (VICTOR, 2017; ALCP, 2012).

Apesar do avanço, advindo principalmente de intervenções normativas, como as portarias, o controle da dor ainda é precário no Brasil, sendo o maior obstáculo a pouca informação e formação de profissionais de saúde e dos gestores locais sobre os cuidados paliativos (ALCP, 2012).

A Organização para Prevenção de Sofrimento Intenso (OPIS), em um evento oficial, paralelo a 37ª sessão do Conselho de Direitos Humanos da Organização das Nações Unidas (ONU), abordou a situação devastadora do sofrimento intenso pelo acesso negado à morfina (OPIS, 2018).

Com o título “Por fim a agonia: o acesso à morfina como imperativo ético e de direitos humanos”, o movimento realizado pela OPIS traz à tona a dificuldade do acesso à morfina e a outros opioides. Segundo a Organização, a dificuldade deve-se, em grande parte, às regulações governamentais excessivas, baseadas em preocupações desproporcionais sobre a dependência e o abuso, assim como a histórica negligência em relação ao sofrimento, cometida por muitos sistemas de saúde (OPIS, 2018).

Em nível global, a OMS nomeia diversos obstáculos para atender às necessidades insatisfatórias em cuidados paliativos; entre elas, está o acesso da população aos opioides, que é insuficiente e não se encontra em conformidade com as convenções internacionais sobre acesso a medicamentos essenciais (INCA, 2017).

Entende-se, diante de tudo que foi exposto, a importância e necessidade de medicações da classe dos opioides para a qualidade de vida e controle de sintomas em pacientes oncológicos, pacientes paliativos ou com dor aguda/crônica moderada/forte. É imprescindível, entretanto, ter responsabilidade com a prescrição dessas medicações, em virtude da gama de efeitos adversos possíveis.

Assim, propõe-se este estudo na perspectiva de aprofundar essa discussão e produzir evidência científica sobre o uso de opioide em idosos com câncer verificando sua associação com óbito e a frequência de células imunológicas entre os grupos.

3 MÉTODO

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo epidemiológico observacional, tipo coorte prospectivo. Nesta classificação, a via prospectiva foi conduzido a partir do momento presente e em direção ao futuro (SILVA, MENEZES, 2001; SILVA, 2004; MARCONI, LAKATOS, 2001; MARCONI, LAKATOS, 2005).

Os estudos de coorte têm certas vantagens: podem discernir as relações temporais entre a exposição e o desfecho; podem ser usados para avaliação de desfechos múltiplos; permitem o cálculo direto das medidas de incidência nas coortes de expostos e não expostos; o status do desfecho não influencia a medida do status de exposição ou seleção de indivíduos; são menos sujeitos a vieses de seleção do que os estudos de caso-controle (OLIVEIRA et al, 2010).

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

3.2.1 Na primeira análise

Pacientes do ambulatório de oncogeriatria com idade igual ou superior a 60 anos no momento de admissão no estudo, com diagnóstico confirmado de câncer. Foram incluídos todos os pacientes elegíveis que concordaram em participar do estudo. Os pacientes foram divididos em dois grupos: expostos ao uso de opioides e não expostos ao uso de opioides.

3.2.2 Na segunda análise

Os pacientes da coorte do ambulatório de oncogeriatria foram divididos em dois grupos, conforme a exposição ou não ao uso de opioides. Foi realizado convite fonado a 20 pacientes do ambulatório, para consulta reavaliação com o geriatra pesquisador. Desses compareceram 07 do grupo de idosos com câncer em uso de opioides e 08 do grupo de não expostos a opioides.

Foram formados dois grupos de comparação, externos à coorte, compostos por:

- idosos com idade igual ou superior a 60 anos, sem o diagnóstico de câncer e não expostos ao uso de opioides - recrutados entre os participantes da Universidade Aberta à Terceira Idade (UnATI) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), com 08 voluntários;
- jovens não expostos ao uso de opioides e sem diagnóstico de câncer recrutados entre os estudantes da UFPE, com 08 voluntários.

3.3 PERÍODO DE REFERÊNCIA

Estudo prospectivo – primeira análise: de janeiro de 2015 até outubro de 2017;

Estudo prospectivo – segunda análise: maio de 2019.

3.4 LOCAL DO ESTUDO PARA OS GRUPOS DA COORTE

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

O serviço de oncogeriatria do IMIP foi pioneiro no Nordeste e iniciou suas atividades em março de 2015, sendo destinado à população idosa oncológica. São

oferecidas consultas e interconsultas com médicos oncologistas, geriatras, equipes de cuidados paliativos e equipe interdisciplinar (fisioterapia, enfermagem, serviço social, psicologia, educador físico, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional e nutricionista), atividades educacionais e culturais para pacientes e familiares, capacitação permanente para profissionais de saúde envolvidos no cuidado e a sociedade em geral, além da produção de conhecimento científico que norteia a melhoria de cuidados nesta população.

3.4.1 Local do estudo para coleta dos grupos externos à coorte

Os indivíduos do grupo controle jovem foram recrutados no campus da UFPE. A Universidade Federal de Pernambuco é uma das melhores universidades do país, em ensino (graduação e pós-graduação) e pesquisa. No âmbito internacional, a instituição está entre as mil melhores do mundo e a 14^o melhor do país.

A UFPE reúne mais de 40 mil pessoas, entre professores, servidores técnico-administrativos e alunos de graduação e pós-graduação, distribuídos em três campi: Recife, Caruaru e Vitória de Santo Antão. No Campus Recife, onde será realizada a coleta de dados, são mais de 40 prédios, entre eles a Reitoria, nove Centros Acadêmicos, oito Órgãos Suplementares, Centro de Convenções, Concha Acústica, Clube Universitário, Creche, Casas dos Estudantes Masculina e Feminina e o Restaurante Universitário.

Os indivíduos do grupo controle idoso foram recrutados entre os participantes da UnATI, programa de educação permanente para pessoas idosas, vinculado ao Programa do Idoso (PROIDOSO), da Pró-Reitoria de Extensão e Cultura da UFPE. A UnATI tem por objetivo: promover e incentivar ações para melhoria da qualidade de vida de pessoas idosas, mediante a realização de cursos de extensão que estimulem a aquisição de novos conhecimentos, com inclusão e participação social.

Esses grupos externos à coorte foram criados no intuito de melhor analisar a influência do opioide sobre o sistema imunológico, na medida em que se excluem neles a exposição relativa a idade (nos jovens) e ao câncer (nos idosos saudáveis) como fatores que podem depletar a frequência de células imunes.

3.5 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DA AMOSTRA

3.5.1. Da primeira análise

3.5.1.1 Critérios de inclusão

- Idade igual ou superior a 60 anos no momento de admissão;
- Diagnóstico de câncer confirmado por histologia, citologia ou imunoistoquímica.

3.5.1.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com câncer de pele, tipo carcinoma basocelular ou epidermoide não metastáticos;
- Pacientes submetidos a tratamento oncológico cirúrgico prévio.

3.5.2 Da segunda análise

3.5.2.1 Critérios de inclusão para o grupo da coorte de expostos ao uso de opioides

- Idade igual ou superior a 60 anos no momento de admissão;
- Diagnóstico de câncer confirmado por histologia, citologia ou imunoistoquímica;
- Não ter sido submetido a procedimento cirúrgico para retirada do tumor;
- Não ter diagnóstico de infecção aguda;

- Estar em uso de opioides.

3.5.2.2 Critérios de inclusão para o grupo da coorte de não expostos ao uso de opioides

- Idade igual ou superior a 60 anos no momento de admissão;
- Diagnóstico de câncer confirmado por histologia, citologia ou imunoistoquímica;
- Não ter sido submetido a procedimento cirúrgico para retirada do tumor;
- Não ter diagnóstico de infecção aguda;
- Não estar em uso de opioides desde a admissão no serviço de Oncogeriatria.

3.5.2.3 Critérios de inclusão para os grupos controle externos à coorte da Oncogeriatria

3.5.2.3.1 Grupo idoso

- Ter idade maior ou igual a 60 anos no momento da coleta laboratorial;
- Não ter diagnóstico firmado ou suspeito de câncer;
- Não ter mais que dois diagnósticos de doenças crônicas;
- Não ter diagnóstico de infecção aguda;
- Não estar em uso de opioides.

3.5.2.3.2 Grupo jovem

- Ter idade maior que 18 anos e menor que 40 anos no momento da coleta laboratorial;

- Não ter diagnóstico firmado ou suspeito de câncer;
- Não ter diagnósticos de doenças crônicas;
- Não ter diagnóstico de infecção aguda;
- Não estar em uso de opioides.

3.5.2.4 Critérios de exclusão para os grupos internos à coorte da oncogeriatria

- Pacientes com câncer de pele, tipo carcinoma basocelular ou epidermoide não metastáticos;
- Pacientes submetidos a tratamento oncológico cirúrgico prévio.

3.5.2.5 Critérios de exclusão para os grupos externos à coorte

- Pacientes com câncer confirmado ou suspeito;
- Pacientes em uso de opioides;
- Pacientes infecções crônicas ou agudas que possam repercutir em baixa imunidade.

3.6 MÉTODO DE COLETA DE DADOS

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

Realizado inicialmente treinamento da equipe para uniformização do protocolo de atendimento e coleta de dados, de acordo com rotina estabelecida no ambulatório de oncogeriatria do IMIP. Pacientes contactados no momento da

admissão no serviço para verificar a elegibilidade, informados sobre os objetivos do estudo e convidados a participar. O pesquisador principal e/ou auxiliar de pesquisa procederam a leitura e tomada da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Prosseguiu-se com avaliação basal por uma equipe multidisciplinar composta por oncologista clínico, geriatra e equipe multidisciplinar (fisioterapeuta, educador físico, fonoaudiólogo, terapeuta ocupacional e nutricionista). Nesse momento, coletadas as variáveis sociodemográficas, os antecedentes nosológicos e hábitos de vida, dados relacionados ao tipo de tumor, realizada a AGA e coletada amostra de sangue periférico (10mL) em tubo com anticoagulante EDTA e com heparina sódica dos pacientes.

De acordo com o protocolo de acompanhamento, cada participante foi contactado pelos pesquisadores pelo menos uma vez por mês durante o período de doze meses ou até a ocorrência de óbito. Por meio de telefonemas ou contatos presenciais, foi feito o monitoramento de informações relacionadas à evolução da doença, a eventos adversos e à terapia oncológica realizada através de instrumento padronizado.

Estimulou-se que os pacientes fizessem contato com o serviço de oncologia em caso de intercorrências, e uma linha telefônica ficou permanentemente disponível para esse fim. Foi realizada a avaliação periódica do prontuário e do sistema de informação (ao final do primeiro mês, do terceiro, ao final do sexto e do décimo segundo mês de seguimento). Houve, ainda, uma ficha padronizada para registros caso ocorra infecção. Os pacientes hospitalizados foram visitados três vezes por semana. Informações complementares foram obtidas dos prontuários físicos e eletrônicos.

3.6.2 Procedimentos para seleção dos sujeitos e coleta dos dados dos indivíduos do grupo controle de não expostos, externos à coorte

Os jovens foram estudantes dos cursos de graduação ou pós-graduação da UFPE e os idosos estudantes da UnATI, todos devidamente matriculados no período da coleta. Foi verificada a elegibilidade e informados sobre os objetivos do estudo,

sendo convidados a participar. O pesquisador principal e/ou auxiliar de pesquisa procedeu a leitura e tomada da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Nesse momento, coletadas as variáveis sociodemográficas, os antecedentes nosológicos e os hábitos de vida e realizada a coleta de amostra de sangue periférico (10mL) em tubo com anticoagulante EDTA e com heparina sódica dos pacientes.

A seleção da amostra foi aleatória e foram convocados aqueles que estavam no campus Recife no dia da coleta.

3.6.3 Exames laboratoriais

Realizados exames laboratoriais com amostra de sangue periférico que foram analisados no Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami – LIKA/UFPE.

Para as determinações laboratoriais foi analisado um volume de quatro mililitros de sangue em tubo com anticoagulante, ácido etilenodiamino tetra-acético - EDTA (BD Vacutainer®). O sangue total foi utilizado para realização da frequência de células CD3, CD4 e CD8.

3.6.4 Variáveis da primeira análise

A exposição aos opioides foi definida como o registro do uso desses medicamentos, continuamente, desde a primeira consulta no ambulatório. A morte foi definida como a morte do paciente após a admissão no serviço.

A idade dos participantes do estudo foi descrita por meio de uma variável numérica contínua; as demais variáveis foram categorizadas em: gênero (masculino ou feminino); cor da pele (branca ou não branca); morar com um parceiro (morar com ou sem parceiro); escolaridade (≤ 4 e > 4); tabagismo (atual / ex-fumante ou não-fumante; uso de álcool (uso indevido de álcool atual / antigo ou uso indevido de álcool).

Infecção associada à assistência à saúde foi definida como qualquer notificação de um evento com características infecciosas, seja em ambulatório ou em ambiente hospitalar, confirmado por exames laboratoriais e histórico clínico da doença registrada no prontuário.

Os marcadores laboratoriais utilizados foram: nível de hemoglobina (12 a 17,4 g / dL), leucócitos (3.400 a 9.600 células / mL) e plaquetas (140 a 400 K / uL), considerados anormais quando acima ou abaixo desses valores médios.

Em relação ao tumor, foi definida a topografia primária (próstata, sistema digestivo, mama, sistema ginecológico feminino, sistema urinário, pulmão e outros); e doença metastática (metástase presente ou ausente).

Na AGA realizada neste estudo, o Índice de Comorbidade Charlson (CCI) 23, a Escala de Desempenho Karnofsky (KPS) 24, o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) 25,26, a Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15) 27, o A Mini-Avaliação Nutricional (MNA-SF) 28 e a Avaliação Nutricional (MNA) 29,30 foram consideradas.

As alterações nos instrumentos da CGA foram analisadas como fatores de risco para o desfecho primário, óbito. Os dados foram considerados em termos de escores normais ou anormais. Escores anormais dos instrumentos foram definidos como: ICC ≥ 2 , KPS ≤ 50 , GDS ≥ 5 , MEEM <18 sem escolaridade e <24 com escolaridade, MNA-SF <12 , MAN <24 . Pacientes com MNA-SF anormal (<12) foram submetidos de forma complementar ao MNA global. Este último foi estratificado em pacientes com risco de desnutrição e desnutridos (escore $\leq 23,5$) e sem risco nutricional (≥ 24); pacientes com MNA-SF normal (≥ 12) foram considerados sem risco nutricional.

3.6.5 Variáveis da segunda análise

Exposição a opioides foi definida como o uso de morfina (mínimo de 20mg por dia) ou codeína (mínimo de 120mg por dia) continuamente, por mais de três meses (exposição crônica).

Os dados demográficos selecionados foram idade, sexo, cor da pele, escolaridade, status de emprego e status familiar. Os dados do tumor incluíram a topografia primária (próstata, sistema digestivo, mama, sistema ginecológico

feminino, sistema urinário, pulmão e outros) e doença metastática (metástase presente ou ausente). O Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) e a Escala de Desempenho Paliativo (PPS) foram realizados, respectivamente, para acessar comorbidades (escores anormais definidos como $ICC \geq 2$) e status funcional (anormal quando $PPS < 80\%$).

A partir do Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30) serão utilizadas as perguntas sobre dor, saúde global (auto percepção) e qualidade de vida. Os resultados foram categorizados em ausente ou presente (para dor) e ruim ou bom para a auto percepção da saúde global e qualidade de vida.

Os marcadores laboratoriais avaliados foram os linfócitos T CD3 +, CD4 + e CD8 +, que foram analisados sob a perspectiva da frequência (porcentagem de células registradas durante a análise por citometria de fluxo) e a contagem total de cada tipo de célula por microlitro, identificada em amostras de sangue.

3.6.6 Determinação fenotípica de células T Efetoras por citometria de fluxo

Para caracterização fenotípica celular foram utilizados anticorpos específicos conjugados com diferentes fluorocromos anti-humano: células T efetoras (CD3+, CD4+, CD8+). Após as respectivas marcações as amostras foram adquiridas no citômetro de fluxo (Accuri C6 CSampler (BD Biosciences©)) e os dados obtidos foram analisados com software FlowJo (Tree Star, Inc – Ashland, OR, USA).

4 RESULTADOS

4.1 ARTIGO 1: DEATH IN THE USE OF OPIOIDS: A PROSPECTIVE COHORT STUDY IN OLDER PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF CANCER.

Hugo Moura de Albuquerque Melo¹, Jurema Telles de Oliveira Lima², Flávia Augusta de Orange², Maria Julia Gonçalves de Mello², Mirella Rebello Bezerra², Fabrício Oliveira Souto¹, José Luiz de Lima Filho¹

ABSTRACT

To evaluate the association between the use of opioid and death in this population studied, using a statistical modelling resource, considering clinical and laboratory variables. The analysis was performed from a prospective cohort study in the older participants with a diagnosis of cancer, with an internal comparison group. An analysis was performed from the 747 patients included in the cohort. Of these, 59 were exposed to the use of opioids. Of the remaining 688, 59 were randomized to the group composition of the non-exposed to opioids. Opioid users are three times more likely to die than those who do not use opioids; 3.69 chances of infection; those with abnormal leukocytes are 14 times more likely to die. The Mini Nutritional Assessment Short-Form considered regular reduces the chance of death by 73%; while the overall standard Mini Nutrition Assessment score reduces the odds of death by 81%. The statistical model proposed reflects the high specificity between death and opioid use in the studied group. There is a significant association between opioid use and death among patients in this group studied. Recognizing the importance and certain beneficial effects of opioids, better knowledge of the causes and associations of opioids with these adverse endpoints is suggested through robust clinical studies for a more accurate definition that may support not the intend of desprescribe, but rather for the safe prescription and use of this class of medication.

Keywords: opioid; mortality; older adults; cancer, geriatric assessment.

INTRODUCTION

The world population over 60 years of age grows at a rate of 3% a year, with a projection for the older patients by 2030 of 1.4 billion and in 2050 of 2.1 billion, and could reach 3.1 billion by 2100¹. The speed of this phenomenon in developing countries like Brazil is occurring more intensity than in developed societies². Aging must be seen, therefore, as one of the significant challenges of contemporary public health³ and the management of the related complexity represents an increasingly common problem^{4,5}.

The advancement of age is associated with a progressive decline in the functional reserve of multiple systems⁶ and a higher incidence of chronic-degenerative diseases, such as cancer^{7,8}, with age being the most critical risk factor for its development⁹⁻¹⁰. Cancer occurs approximately¹⁰⁻¹¹ times more in older people over 65 years of age than in younger patients¹¹. It is believed that an increase of

about 70% in the number of new cases of cancer occurring in the next two decades¹².

In this older population with cancer, a comprehensive geriatric assessment (CGA) is recommended, using different instruments¹³, subsidizing the choice of the type of treatment and its contraindications, based on the profile of the patient^{14,15}. Among the symptomatic therapeutic options in the older people with cancer are the opioid arsenal for the treatment of pain or control of dyspnea¹⁶.

Despite their beneficial effects, these drugs can promote adverse effects¹⁷, such as gastrointestinal symptoms (mainly constipation and nausea), dependence, analgesic tolerance, immunosuppression¹⁸⁻²⁰, and dysfunction in the intestinal barrier with greater susceptibility to infections²¹ and impact on survival²², relating the use of these drugs with death.

Thus, the objective of this research was evaluating the association between the use of opioid and death in this population studied, using a statistical modelling resource, considering clinical and laboratory variables.

MATERIALS AND METHODS

Design of the study

Analysis of prospective cohort study in older adults with a diagnosis of cancer, with a group of internal comparison. A total of 747 patients referred from 8 regional hospitals were included, attended from January 2015 to November 2017 in the Institute of Integral Medicine Professor Fernando Figueira (IMIP), a regional center of oncologic care.

Patients were divided into two groups: those exposed to the use of opioids and those not exposed to the use of opioids. Patients with skin cancer, type non-metastatic basal cell or squamous cell carcinoma and those who had undergone previous surgical treatment were excluded from follow-up.

Among the 747 patients included in the cohort, 59 were exposed to opioid use. Of the remaining 688, another 59 were randomized to compose the group of non-exposed, that is, the total number of users of opioid was included in the analysis, being equal amount randomized to the non-exposed group.

The analysis of this study was approved for execution by the Committee of Health Ethics of the Federal University of Pernambuco (CAEE: 00317118.4.0000.5208).

Data collection

After the training of the team to standardize the care protocol, data were collected according to the routine established at the Outpatient Clinic of Oncogeriatrics. After evaluating the eligibility criteria and signing the consent form, the patients were evaluated by a multidisciplinary team consisting of geriatrician, oncologist, nurse, physiotherapist, speech therapist, occupational therapist and physical educator. Sociodemographic, laboratory and clinical data were collected. According to the protocol of follow-up, each participant was contacted by the researches at least once a month during the period of follow-up until the occurrence of death.

Variables analyzed

The exposure to opioids was defined as the registration of the use of these drugs, continuingly, since the first consultation in the outpatient clinic. Death was defined as the death of the patient after admission to the service.

The age of the participants of the study was described through a continuous numerical variable; the other variables were categorized in: gender (male or female); skin color (white or non-white); living with a partner (living with or without partner); schooling (≤ 4 and > 4); smoking (current/former smoker or non-smoker; use of alcohol (current/former alcohol misuse or non-alcohol misuse).

Healthcare-associated infection was defined as any notification of an event with infectious characteristics, whether in an outpatient clinic or in a hospital environment, confirmed by laboratory tests and clinical history of the disease recorded in the medical record.

The laboratory markers used were hemoglobin (12 to 17.4 g/dL) level, leukocytes (3.400 to 9.600 cells/mcL), and platelets (140 to 400 K/uL), considered abnormal when they were higher or lower than these average values above.

Related to the tumor was defined the primary topography (prostate, digestive system, breast, female gynecological system, urinary system, lung, and others); and metastatic disease (present or absent metastasis).

In the CGA performed for this study the Charlson Comorbidity Index (CCI)²³, the Karnofsky Performance Scale (KPS)²⁴, the Mini-Mental State Examination (MMSE)^{25,26}, the Geriatric Depression Scale (GDS-15)²⁷, the Mini-Nutrition Assessment Short Form (MNA-SF)²⁸ and the Mini-Nutritional Assessment (MNA)^{29,30}, were considered.

The changes in the instruments of the CGA were analyzed as risk factors for the primary outcome, death. Data were considered in terms of normal or abnormal scores. Abnormal scores of the instruments were defined as: CCI ≥ 2 , KPS ≤ 50 , GDS ≥ 5 , MMSE <18 with no schooling and <24 with schooling, MNA-SF <12 , MAN <24 . Patients with abnormal MNA-SF (< 12) were submitted in a complementary way to the global MNA. The latter was stratified in patients at risk of malnutrition and malnourished (score ≤ 23.5) and without nutritional risk (≥ 24); patients with normal MNA-SF (≥ 12) were considered as without nutritional risk.

Statistical analysis

In order to perform the bivariate analysis, the non-parametric test of Chi-square of Pearson was used. The observed frequencies were obtained directly from the sample data, while the expected frequencies were calculated from these. The data were worked on software R, version 3.5.0.

Considering death as the primary outcome and in order to find a function that can explain this variable response based on the other explanatory variables together, a model that is a particular case of generalized linear models has been proposed³¹.

Duplication of information was withdrawn at data entry and then was observed which variables directly interfered in the death / non-death of the patient. Initially, all variables were included, and those that were not significant were removed one by one (according to whom contributed less). After adjusting the model, it was necessary to observe if there were any flaws in the fit of it. For this, the analysis of the diagnosis and residues of the proposed model was performed, and the quality (goodness) of the adjustment was analyzed to infer the predictive power of the model.

Once the proposed model was validated, its interpretation was based on the Odds Ratio function. This model was able to define the probability of death of the patients. Statistical modeling is used in predictive and explanatory studies in health research. When the dependent variable is binary (identifies whether an event

occurs), the explanatory model includes a set of variables associated with a probability of event occurrence (either as factors or markers of protection or risk)³².

Linear statistical modeling has become an essential tool in predictive and explanatory studies because of its ease of interpretation. In the formal structure of a linear model, each variable is multiplied by a coefficient, which, when standardized, directly measures the relative importance of the variable it accompanies³³.

For this study, it was considered that the dependent variable assumes only two values, 0 for non-death and 1 for death, characterizing this variable as Bernoulli³¹. It is also known that a repetition of 'successes' and 'failures' provides that Y (observation of the response-death variable) assumes a Binomial distribution. The model initially proposed is given by:

$$\log\left(\frac{\pi(X)}{1 - \pi(X)}\right) = \eta,$$

in which:

X is the matrix of the values assumed by the explanatory variables;

$\pi(x)$ is the probability that the patient will die due to the explanatory variables.

We can also write the model as:

$$\begin{aligned} \eta = & \beta_0 + \beta_1 \text{Opioid} + \beta_2 \text{Infection} + \beta_3 \text{Hemoglobin} + \beta_4 \text{Leukocytes} \\ & + \beta_5 \text{MNA Triage SF} + \beta_6 \text{MNA Global Score} \end{aligned}$$

RESULTS

Table 1 presents the classification, operational definition, and categorization of sociodemographic and clinical-laboratory variables of the patients who used opioids and those who did not. Age, skin color and leukocyte count were significantly different between groups.

After that, we tabulated (Table 2) the classification, operational definition, and categorization of death by group. According to Table 2, approximately 75% of the opioid group died, and 70% of deaths occurred within 180 days (early death) after the date of entry into the study.

Looking at variables related to the tumor, Table 3 shows that approximately 40% of those who did not use opioids and 35% of those who used opioids had a tumor of the female genital tract. Moreover, approximately 91% of those who did not use opioids and 32% of those who used opioids had tumors in the process of

metastasis. It was also observed that both the topography distribution of the tumors and the absence or presence of metastasis were significantly different between the groups that did not use opioids and those that used opioids.

Table 4 presents the classification, operational definition, and categorization of the variables related to the CGA. Similar behavior was observed between the two groups in the predominance of the CCI for the absence of comorbidities. The Charlson Index also showed that approximately 37% of patients using opioids had a high rate of comorbidities, compared to approximately 12% of those who did not use them, with a significant difference. In the evaluation of pain, approximately 47% of those who did not use opioids reported that they did not feel pain, and a similar percentage of patients who used opioids felt much pain, so the distribution of reported pain was significantly different between groups. According to the score of the MNA-SF, approximately 56% of users of opioids were malnourished, which was significantly higher than the nonuse group by the chi-square test. In the global score of the MNA, approximately 50% of those who did not use opioids and of those who did were classified as malnourished.

Table 5 presents the odds ratios of the variables in the model, along with their respective p-values and their standard errors. According to Table 5, the variables were statistically significant for the proposed model. It can be noted, as well, that users of opioids were three times more likely to die than those who did not use opioids; those who had an infection had 3.69 times the chance of dying of those who did not; those with abnormal leukocytes were 14 times as likely to die compared to those with normal leukocytes; and normal hemoglobin reduced by 67% the chance of death.

A normal score on the short form of the MNA reduced the chance of death by 73%, while a normal score on the global MNA reduced the odds of death by 81%. Based on these data, all variables were tested, and we selected those that allowed us to calculate the probability that a patient who used opioids died. This probability is given by:

$$\pi = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4}}$$

$$\pi = \frac{e^{-2,8860 + 1,1268 + 1,3068 + 2,6531}}{1 + e^{-2,8860 + 1,1268 + 1,3068 + 2,6531}} = 0,9003$$

Figure 1A shows the envelope graph, showing that the assumption that the response variable (death) assumed a binomial distribution was valid; that is, the frequency distribution of the data was adequate for the probability distribution.

The residues of Pearson were compared against the observations, that is, how well the observation was predicted by the model. There was a random behavior of the residues, which confirmed the power of the model (Figure 1B).

Figure 1C shows the residues of the components of the deviation against the observations. It was observed that these residues also presented random behavior around zero and were concentrated within the limit of the specification, corroborating the validation of the proposed model. After performing the statistical analysis of the diagnosis, the predictive power of the model was assayed in the form of the area below the ROC curve.

According to Figure 1D, the area below the curve represented 85% coverage, reflecting the high specificity between death and use of opioids in the studied group under this model.

DISCUSSION

In this study, with a population of 748 patients from an outpatient clinic of oncogeriatrics, 118 were studied (59 exposed to the use of opioids and 59 non-exposed randomized patients), considering sociodemographic, laboratory, and clinical data to analyze the chance of death, with the use of opioid as an independent predictive factor to influence this outcome.

Among the sociodemographic variables, age and skin color reached statistical significance, as did leukometry in the laboratory analysis. The topography of the tumor and the existence of metastasis also yielded significant results in the analysis between the groups. It was interesting to note that among the nonopioid-exposed group, there was a higher frequency of older people, potentially more aggressive tumors, such as gastric and pulmonary tumors, and more patients with metastasis. These characteristics would be expected to be found more frequently in the group of opioid users, which in this study was the group that had the highest death rate, and that would supposed to be more fragile.

So, of the scales applied within CGA, the CCI, the KPS, the pain variable of the QLQ-30, and the results of the MNA-SF were shown to be independent factors in the analysis between the groups of users or not of opioids.

In studies conducted in the older population with cancer, in which a CGA was used, there was a positive prediction with mortality, in association with the presence of comorbidity and nutritional risk, as identified in our study³⁴⁻³⁷. These data were confirmed in a systematic review by Yourman et al.³⁶, which ratified the association to comorbidities, with mortality in 6 to 12 months.

The CCI, used in our study, considers diagnoses and the severity of the clinical condition to reach a score of prognostic for the patient²³. Due to the relevance of its results in association with unfavorable outcomes, such as mortality^{23,38-40}, its use in the older population with cancer is considered necessary because of the predictive power to risk of death⁴¹ and, with that, an indirect impact on the therapeutic decision³⁸.

When discussing the evaluation of the nutritional status, however, there are several descriptions of the association between the worst prognosis and early mortality in research in the older adults with cancer^{36,37,42-48}. Soubeyran et al.⁴³ when investigating a population older than 70 years with tumors from several sites, evidenced three times more chance of dying, as well as a low score in MNA in its studied population, data compatible with those found in our sample studied. Martucci et al.⁴⁴ corroborated the MNA-SF being a predictor of mortality in the older adults with cancer, as suggested in our population.

In a retrospective cohort with 468 patients conducted by Edwards et al.⁴⁹, there was a correlation of the KPS as a predictor of overall survival in older patients with cancer, as was also evidenced by Yourman et al.³⁶, following the data we found. There is support, as well, for ratifying that pain in older adults with cancer, when it interferes with routine and quality of life, is also seen as an increased risk of mortality⁴⁹. It is perceived, thus, that there is a basis for the association between the prediction of mortality and the geriatric evaluations analyzed.

However, in the search for the association between the outcome of death and the use of opioids, there is still discordant information^{50,51}. In the present study, we found three times more chance of death in opioid users compared to those who did not use opioids. It was noticed, with the construction of a statistical model, that there was a high association between death and the use of opioid as the primary outcome, crediting 85% of specificity to the power of prediction of the model by the analysis of the ROC curve.

In a retrospective cohort with 50.658 patients of the Tennessee Medicaid was found that the use of opioids in patients with non-oncologic pain was associated with high rates of outpatient mortality (115/10.000 patient-years among users of morphine), for other causes, other than overdose⁵¹. This finding is corroborated by the study of Ray et al.⁵² that showed an increased risk for all causes of mortality of 1.64 for patients on chronic therapy with an opioid, compared to those who underwent analgesia with anticonvulsants or low dose of antidepressant.

In contrast, a retrospective cohort, which investigated the association between survival and prescription of opioid, having evaluated a total of 17.202 individuals, found that the prescription rate of opioid was 1.22 times higher among oncologic survivors than in controls without a diagnosis of cancer⁵⁰.

In this context, our study is the first one, of which we are aware, to specifically infer in the older population with cancer whose use of an opioid is a predictor of mortality.

Among the patients investigated, we identified that those who intervened with infection had 3.69 more chances of dying among users of opioid. Cumulative studies were showing that treatment with opioids may be associated with many negative pathophysiological consequences including respiratory depression, immunosuppression, constipation, as well as loss of homeostasis and intestinal barrier, increasing the risk of sepsis^{18-22,53,54}.

Consistent with prior laboratory studies⁵⁵⁻⁵⁷, there is a recent analysis suggesting that septic patients treated with opioids have increased mortality rates compared to those not treated with opioids (mortality within 28 days of 10.35% for patients treated with opioids versus 2.4% for those not treated, with $p < 0.001$ after adjustment for various confounding factors)⁵⁸.

It is known that, among these patients, the higher the pain, the lower the quality of life²², and that pain, per se, is already associated with increased mortality⁵⁹. Thus, there is no benefit in avoiding opioids in the context of moderate to severe pain. Contrariwise, there is a high prevalence of pain in oncology patients and the older population, and abandoning the effectiveness of pain control provided by the use of opioids, without an equivalent replacement, is both inhuman and deleterious, given the very significant adverse effect of pain and stress in the progression of cancer^{60,61}.

It is also important to note that, in our group of patients with a high degree of comorbidity (high ICC), low functionality (KPS <50) and malnourished (by MAN-SF), represent a group of older adults in frailty condition. In these, the fundamental is a deprescription practice, therefore reducing polypharmacy and side effects by expunging non-fundamental drugs^{62,63}. In this reasoning, it does not necessarily exclude the opioid, but those drugs whom, when overlap, have a high risk of death⁶⁴.

This study has as its strengths being a longitudinal cohort, in which the patients who composed the samples were referred from 8 regional centers to a specialized outpatient clinic in a teaching hospital of significant size. The non-exposed group was randomized and matched to the group exposed in the analysis. An individual follow-up was performed, and changes or variations in the characteristics of the participants were controlled so that the analytical method was rigorously applied in the longitudinal interpretation of the data. The scales used in CGA are all validated and used internationally.

However, the results of this study must be interpreted considering some limitations. It was an exploratory study with a heterogeneous population of older patients with cancer, with several histological diagnoses. The associations found should be confirmed for specific tumor groups and in other populations. There was no control or standardization of the kind of opioid or the dose, only the determination in the first consultation that the patient has already made use of some opioid drug, continuously. Besides, the studied group had characteristics that exposed it to the depletion of immunity, such as the presence of cancer per se and the age that, by immunosenescence, would already introduce a higher chance of death.

CONCLUSION

In the group of older adults with cancer investigated, it can be inferred that there is evidence of association between clinical data, such as comorbidities and malnutrition, and mortality. This outcome was also reported when opioid use was associated with this population. Therefore, it is suggested the practice of responsible deprescription, in the case of older adult patients, when association between factors related to frailty (such as malnutrition and comorbidities) and polypharmacy and, always, stimulate safe prescribing, because opioids are fundamental medications for the quality-of-life of those in pain and their safe use should continue to be encouraged, when it is the best therapeutic alternative.

Funding

The cohort that was formed in the beginning of the Oncogeriatric Outpatient was supported by FACEPE - Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco.

Conflict of Interest and Disclosures

The authors have no conflicts to disclose.

Author Contributions

Study concepts: Hugo Moura de Albuquerque Melo, Jurema Telles de Oliveira Lima, José Luiz de Lima Filho

Study design: Hugo Moura de Albuquerque Melo, Jurema Telles de Oliveira Lima, Julia Gonçalves de Mello, Mirella Rebello Bezerra, Fabrício Oliveira Souto, José Luiz de Lima Filho

Data acquisition: Hugo Moura de Albuquerque Melo, Jurema Telles de Oliveira Lima, Mirella Rebello Bezerra

Data analysis and interpretation: Hugo Moura de Albuquerque Melo, Jurema Telles de Oliveira Lima, Flávia Augusta de Orange, Maria Julia Gonçalves de Mello, Mirella Rebello Bezerra, Fabrício Oliveira Souto, José Luiz de Lima Filho

Statistical analysis: Hugo Moura de Albuquerque Melo, José Luiz de Lima Filho

Manuscript editing: Hugo Moura de Albuquerque Melo, José Luiz de Lima Filho

Manuscript review: Hugo Moura de Albuquerque Melo, Flávia Augusta de Orange, Maria Julia Gonçalves de Mello, Mirella Rebello Bezerra, José Luiz de Lima Filho

REFERENCES

1. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World population prospects: the 2017 revision, volume II: demographic profiles. New York: United Nations, 2017.
2. World Health Organization. Integrated care for older people: guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity. Switzerland: World Health Organization, 2017.
3. Miranda GMD, Mendes ACG, Silva ALA. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. Rev Brasil Geriatr Geront 2016;19(3):507-519. <https://doi.org/10.1590/1809-98232016019.150140>.

4. Cohen, AA. Complex systems dynamics in aging: new evidence, continuing questions. *Biogerontology* 2016;17(1):205-220. <https://doi.org/10.1007/s10522-015-9584-x>.
5. Vallet-Regí M, Manzano M, Rodriguez-Mañas L, Checa LM, Aapro M, Balducci L. Management of Cancer in the Older Age Person: An Approach to Complex Medical Decisions. *Oncologist* 2017;22(3). <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0276>.
6. Falandry C, Bonnefoy M, Freyer G, Gilson E. Biology of cancer and aging: a complex association with cellular senescence. *J Clin Oncol* 2014;32(24):2604-2610. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1432>.
7. White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Henley J. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. *American J Preventive Med* 2014;46(3):7-15. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.029>.
8. Hazeldine J, Lord JM. Innate immunosenescence: underlying mechanisms and clinical relevance. *Biogerontology* 2015;16(2):187-201. <https://doi.org/10.1007/s10522-014-9514-3>.
9. Tremblay D, Charlebois K, Terret C, Joannette S, Latreille J. Integrated oncogeriatric approach: a systematic review of the literature using concept analysis. *BMJ Open* 2012;2(6):e001483. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001483>.
10. Pedersen JK, Engholm G, Skytthe A, Christensen K, Academy of Geriatric Cancer Research. Cancer and aging: epidemiology and methodological challenges. *Acta Oncol* 2016;55:7-12. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1114670>.
11. Kowdley GC, Merchant N, Richardson JP, Somerville J, Gorospe M, Cunningham SC. Cancer surgery in the elderly. *The Sci World J* 2012;2012. <https://doi.org/10.1100/2012/303852>.
12. Global Burden Of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncology* 2017;3(4):524-548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>.
13. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older 102 cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann of Oncol* 2015;26(2):288-300. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu210>.

14. Kenis C, Wildiers H. (Org.). Practice guideline: Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) in oncological patients. SIOG [Internet]. 2011 [accessed 20 oct 2018]. Available in:
http://siog.org/files/public/cga_practice_guideline_wildiers_jul2011.pdf.
15. National Cancer Comprehensive Network (NCCN). Older adult oncology: version 2.2017. [S.l.]: NCCN, 2017.
16. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008;11:133-53.
17. Roy S, Ninlovic J, Banerjee S, Chaborneau RG, Das S, Dutta R, et al. Opioid drug abuse and modulation of immune function: consequences in the susceptibility to opportunistic infections. *J. Neuroimmune* 2011;6(4):442-65.
<https://doi.org/10.1007/s11481-011-9292-5>.
18. Brack A, Rittner HL, Stein C. Immunosuppressive effects os opioids-clinical relevance. *J. Neuroimmune Pharmacol* 2011;6(4):490-502.
<https://doi.org/10.1007/s11481-011-9290-7>.
19. Ma J, Wang J, Wan J. Morphine disrupts interleukin-23 (IL-23) /IL-17 – mediated pulmonary mucosal host defense against *Streptococcus pneumoniae* infection. *Infect Immun* 2010;78(2):830-7. <https://doi.org/10.1128/IAI.00914-09>.
20. Gregorian RSJ, Gasik A, Kwong WJ, Voeller S, Kavanagh S. Importance of side effects in opioid treatment: a trade-off analysis with patients and physicians. *J Pain* 2010;11(11):1095–108. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.02.007>.
21. Wang F, Meng J, Zhang L, Johnson T, Chen C, Roy S. Morphine induces changes in the gut microbiome and metabolome in a morphine dependence model. *Sci Rep* 2018;8(1):3596p. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21915-8>.
22. Zhang R, Meng J, Lian Q, Chen X, Bauman B, Chu H, et al. Prescription opioids are associated with higher mortality in patients diagnosed with sepsis: A retrospective cohort study using electronic health records. *PLoS ONE* 2018;13(1):e0190362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190362>.
23. 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.
24. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Macleod CM, editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press 1948:191-205.

25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98.
26. Lourenço RA, Veras RP. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. *Rev Sau Pub* 2006;40(4):712-719.
<https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000500023>.
27. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17(1):37-49.
28. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA®-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging* 2009;13(9):782-788.
29. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999;15(2):116-22.
30. Vellas B, Villars H, Abellan G, Soto ME, Rolland Y, Guigoz Y, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. *J Nutr Health Aging* 2006;10(6):456-465.
31. Agresti A. *An Introduction to Categorical Data Analysis*. Wiley: Florida, 2007.
32. González-Ferrer V, González-Ferrer Y, Ramírez-Marino M. Statistical Modeling in Health Research: Purpose Drives Approach. *MEDICC Review* 2017; 19(2-3):1-4.
33. Hernán MA, Robins JM. Instruments for causal inference: an epidemiologist's dream? *Epidemiol.* 2006;17(4):360–72.
34. Wildiers H, Kenis C. "Comprehensive geriatric assessment (CGA) in older oncological patients: why and how?." *J Geriatr Oncol* 2012;3(2):174-176.
<https://doi.org/10.1016/j.jgo.2011.11.005>.
35. Mariano C, Williams G, Deal A, Alston S, Bryant AL, Jolly T, et al. "Geriatric assessment of older adults with cancer during unplanned hospitalizations: An opportunity in disguise." *The oncologist* 2015;20(7):767-772.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0023>.
36. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, Widera EW, Smith AK, et al. "Prognostic indices for older adults: a systematic review." *JAMA* 2012;307(2):182-192.
<https://doi.org/10.1001/jama.2011.1966>.
37. Graham E, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P.
"Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-

analysisrandomised controlled trials." *BMJ* 2011;343:d6553.

<https://doi.org/10.1136/bmj.d6553>.

38. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011;10(4):430-439. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.03.003>.

39. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47(11):1245-51.

40. Marchena GJ, Acosta MMA, Hemmersbach MM, Conde MA, Roque CC, Hernandez RJ. The age-adjusted Charlson Comorbidity Index as an outcome predictor of patients with acute mesenteric ischemia. *Ann Vasc Surg* 2009;23(4):458-464. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2008.10.008>.

41. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(24):2595-603. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8347>.

42. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1829-1834. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.7442>.

43. Martucci RB, Barbosa MV, D'Almeida CA, Rodrigues VD, Bergman A, De Pinho NB, et al. Undernutrition as independent predictor of early mortality in elderly cancer patients. *Nutrition* 2017;34:65-70. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.09.011>.

44. Blanc-Bisson C, Fonck M, Rainfray M, Soubeyran P, Bourdel-Marchasson I. Undernutrition in elderly patients with cancer: Target for diagnosis and intervention. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;67:243-254. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.04.005>.

45. Gu W, Zhang G, Sun L, Ma Q, Cheng Y, Zhang H. Nutritional screening is strongly associated with overall survival in patients treated with targeted agents for metastatic renal cell carcinoma. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6(3):222-230. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12025>.

46. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(5):371-385. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr556>.

47. Aapro M, Arends J, Bozzetti F, Fearon K, Grunberg SM, Herrstedt J. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol* 2014;25(8):1492-1499. [https://doi.org/ 10.1093/annonc/mdu085](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu085).
48. Ferrat E, Paillaud E, Laurent M, Le Thuaut A, Caillet P, Tournigand C, et al. Predictors of 1-year mortality in a prospective cohort of elderly patients with cancer. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70(9):1148-1155. [https://doi.org/ 10.1093/gerona/glv025](https://doi.org/10.1093/gerona/glv025).
49. Edwards BJ, Zhang X, Sun M, Song J, Khalil P, Karuturi MS, et al. Overall survival in older patients with cancer. *BMJ Supportive & Palliative Care* 2018: p 1–11. [https://doi.org/ 10.1136/bmjspcare-2018-001516](https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2018-001516).
50. Smith D, Wilkie R, McBeth J. Pain and Mortality in Older Adults: The Influence of Pain Phenotype. *Arthritis Care & Research* 2018;70(2):236–243. <https://doi.org/10.1002/acr.23268>.
51. Sutradhar R, Lokku A, Barbera L. Cancer survivorship and opioid prescribing rates: population-based matched cohort study among individuals with and without a history of cancer. *Cancer* 2017;123(21):4286-93. <https://doi.org/10.1002/cncr.30839>.
52. Chung CP, Dupont WD, Murray KT, Hall K, Stein CM, Ray WA. Comparative out-of-hospital mortality of long-acting opioids prescribed for non-cancer pain: a retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018. [https://doi.org/ 10.1002/pds.4619](https://doi.org/10.1002/pds.4619).
53. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic non-cancer pain. *JAMA* 2016;315(22):2115-2423. [https://doi.org/ 10.1001/jama.2016.7789](https://doi.org/10.1001/jama.2016.7789).
54. Oderda GM, Evans RS, Lloyd J, Lipman A, Chen C, Ashburn M, et al. Cost of Opioid-Related Adverse Drug Events in Surgical Patients. *J Pain and Symptom Management*. 2003;25(3):276–83.
55. Hilburger ME, Adler MW, Truant AL, Meissler JJ Jr, Satishchandran V, Rogers TJ, et al. Morphine induces sepsis in mice. *J Infect Dis* 1997;176(1):183–8.
56. Meng J, Yu H, Ma J, Wang J, Banerjee S, Charboneau R, et al. Morphine Induces Bacterial Translocation in Mice by Compromising Intestinal Barrier Function in a TLR- Dependent Manner. *PLoS One* 2013;8:e54040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054040>.
57. Meng J, Banerjee S, Li D, Sindberg GM, Wang F, Ma J, et al. Opioid Exacerbation of Gram-Positive Sepsis,

Induced by Gut Microbial Modulation, Is Rescued by IL-17A Neutralization." *Sci Report* 2015;5:e10918. <https://doi.org/10.1038/srep10918>.

58. Banerjee S, Meng J, Das S, Krishnan A, Haworth J, Charboneau R, et al. Morphine induced exacerbation of sepsis is mediated by tempering endotoxin tolerance through modulation of miR-146a. *Sci. Rep* 2013;3:1977. <https://doi.org/10.1038/srep01977>.

59. Chau I, Fuchs CS, Ohtsu A, Barzi A, Liepa AM, Cui ZL, et al. Association of quality of life with disease characteristics and treatment outcomes in patients with advanced gastric cancer: Exploratory analysis of RAINBOW and REGARD phase III trials. *Eur J Cancer* 2018;107:115-123. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.013>.

60. Smith D, Wilkie R, Croft P, McBeth J. Pain and Mortality in Older Adults: The Influence of Pain Phenotype. *Arthritis Care Res.* 2018;70(2):236-243. <https://doi.org/10.1002/acr.23268>

61. Wigmore T, Farquhar-Smith P. Opioids and cancer: friend or foe? *Curr Opin Support Palliat Care* 2016;10(9):109-118. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000208>.

62. Steinman MA, Landefeld CS. Overcoming Inertia to Improve Medication Use and Deprescribing. *JAMA*, 2018;320(18):1867. <http://doi.org/10.1001/jama.2018.16473>.

63. Frailty, polypharmacy and deprescribing. *Drug and Therapeutics Bulletin*, 2016;54(6):69–72. <http://doi.org/10.1136/dtb.2016.6.0408>.

64. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med.* 2017;14(10):e1002396. <http://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002396>.

Table 1: Classification, operational definition, and categorization of sociodemographic and clinical-laboratory variables.

		Nonuse of opioids		Use of opioids		P-value
		n	%	n	%	
Age	60 – 70	12	20,34	33	55,93	0,0002
	71 – more	47	79,66	26	44,07	
Gender	Male	27	45,76	31	52,54	0,5807
	Female	32	54,24	28	47,46	
Skin Color	White	12	20,34	31	52,54	< 0,0001
	Nonwhite	47	79,66	28	47,46	

Living with a partner	With partner	22	37,29	31	52,54	0,0957
	Without partner	37	62,71	28	47,46	
Schooling	Up to 4 years	47	79,66	41	69,49	0,2046
	More than 4 years	12	20,34	18	30,51	
Smoking	Yes	2	3,39	3	5,08	1,0000
	No	57	96,61	56	94,92	
Alcohol misuse	Yes	25	42,37	34	57,63	0,1408
	No	34	57,63	25	42,37	
Healthcare-associated infection	Yes	43	72,88	32	54,24	0,0558
	No	16	27,12	27	45,76	
Hemoglobin	Normal	26	44,07	36	61,02	0,0971
	Anemia	33	55,93	23	38,98	
Leukocytes	Normal	56	94,92	42	71,19	0,0014
	Abnormal	3	5,08	17	28,81	
Platelets	Normal	51	86,44	44	74,58	0,1632
	Abnormal	8	13,56	15	25,42	

Table 2: Classification, operational definition, and categorization of most severe adverse event (outcome) - death.

		Non-use of opioids		Use of opioids		p-value
		n	%	n	%	
Death	Yes	20	33,90	44	74,58	0,0214
	No	39	66,10	15	25,42	
Death within 180 days	Yes	11	55,00	31	70,45	0,3562
	No	9	15,25	13	29,55	
Death between 180 and 360 days	Yes	4	6,78	7	15,91	0,7806
	No	16	27,12	37	84,09	
Death more than 360 days	Yes	5	8,47	6	13,64	0,4476
	No	15	25,42	38	86,36	

Table 3: variables related to the tumor

	Non-use of opioids	Use of opioids	P-value
--	--------------------	----------------	---------

		N	%	n	%	
Topography of the tumor (ICD 10)	Prostate	6	10,17	2	3,39	0,0053
	Gastrointestinal Tract	12	20,34	6	10,17	
	Breast	2	3,39	17	28,81	
	Female genital tract	24	40,68	21	35,59	
	Urinary System	3	5,08	2	3,39	
	Lung	8	13,56	4	6,78	
	Others	4	6,78	7	11,86	
Metastasis	Absence	5	8,47	19	32,20	0,0029
	Presence	54	91,53	40	67,80	

Table 4: Classification, operational definition and categorization of variables related to CGA

		Non-use of opioids		Use of opioid		P-value
		n	%	n	%	
Charlson Comorbidity Index (CCI)	Absence	45	76,27	35	59,32	0,0028
	Low	7	11,86	2	3,39	
	High	7	11,86	22	37,29	
Karnofsky Performance Scale (KPS)	≤ 50	7	11,86	23	38,98	0,0015
	>50	52	88,14	36	61,02	
Scale of the abbreviated Geriatric Depression (GDS-15)	Normal	2	3,39	8	13,56	0,1011
	Low	41	69,49	33	55,93	
	Medium/High	16	27,12	18	30,51	
Score of the Mini Mental State Examination (MMSE)	Normal	27	45,76	27	45,76	0,8706
	Medium	20	33,90	22	37,29	
	Severe	12	20,34	10	16,95	
Assessment of pain, from the scale of quality of life (QLQ-30 of the EORTC)	No pain	26	44,07	5	8,47	< 0,0001
	Few pain	8	13,56	9	15,25	
	Moderate pain	16	27,12	19	32,20	
	A lot of pain	9	15,25	26	44,07	
Score of the Short Form of the Mini Nutritional Assessment (MNA-SF)	Normal	24	40,68	12	20,34	0,0027
	Risk of malnutrition	20	33,90	14	23,73	

	Malnourished	15	25,42	33	55,93	
Global score of the Mini	Normal	30	50,85	29	49,15	
Nutritional Assessment (MNA)	Risk of malnutrition	25	42,37	30	50,85	0,1069
	Malnourished	4	6,78	0	0,00	

Table 5. Estimates of the parameters and test of significance of the variables selected in the model to explain the probability of a patient who uses opioid died.

Coefficients	Odds	Standar error	Pr(> z)
Intercepted	0,0558	1,4215	0,0423
Opioid	3,0858	0,4804	0,0190
Infection	3,6943	0,5140	0,0110
Hemoglobin	0,3243	0,5093	0,0270
Leukocytes	14,1980	1,1140	0,0172
MNA Triage SF	0,2657	0,5339	0,0131
MNA Global Escore	0,1845	0,9030	0,0612

Figure 1. Envelope graphs, residues of Pearson, residues of the components and ROC Curve, to analyze the power of the proposed model.

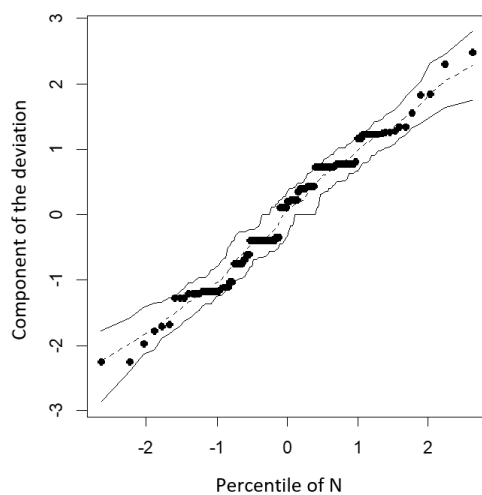


Figure 4A Normal graph of probability with envelope for the components of the deviation of the proposed model

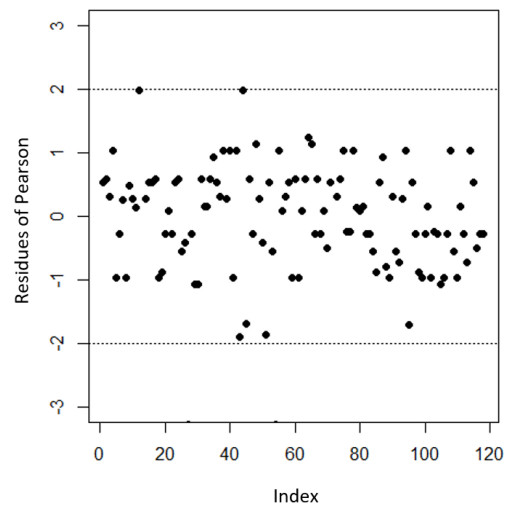


Figure 1B Graph of the residues of Pearson against the observations of the proposed model

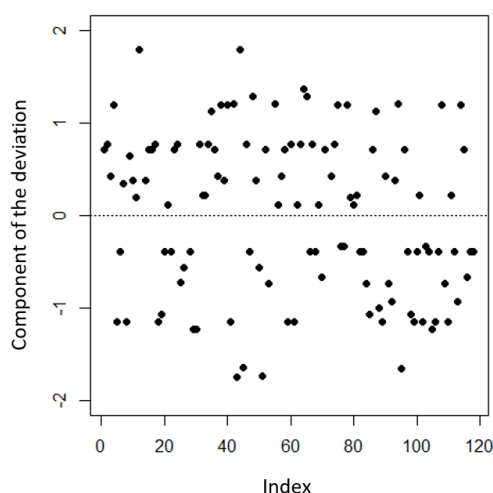


Figure 1C Graph of the residues of the components of the deviation of the proposed model

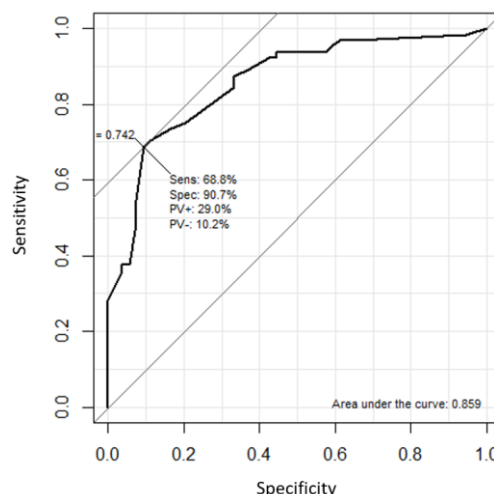


Figure 1D ROC curve for the proposed model

4.2 ARTIGO 2 – DECREASE T-LYMPHOCYTE SUBTYPES IN OLDER ADULTS WITH CANCER DURING CHRONIC TREATMENT WITH OPIOIDS.

Hugo Moura de Albuquerque Melo^{1,3}, Ana Carolina C. Pessoa de Souza⁴, Jurema Telles de Oliveira Lima⁵, Fabrício Oliveira Souto^{1,3}, José Luiz de Lima Filho^{1,6}

¹ Postgraduate Program in Applied Health Biology, Laboratory of Immunopathology Keizo Asami, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

² Recife Medical School, Center of Medical Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

³ Center of Life Sciences, Agreste Academic Center, Federal University of Pernambuco, Caruaru, Pernambuco, Brazil.

⁴ Maurício de Nassau University, Recife, Pernambuco, Brazil.

⁵ Institute of Integral Medicine Professor Fernando Figueira, Recife, Pernambuco, Brazil.

⁶ Department of Biochemistry, Center of Health Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

Corresponding author:

Hugo Moura de Albuquerque Melo

Núcleo de Atenção ao Idoso, Federal University of Pernambuco (NAI/UFPE).
Jornalista Aníbal Fernandes Ave., CDU, Recife-PE, Brazil. Zipcode: 50740-560.
Phone/fax: +55(81) 996507495 / 21267366. E-mail: hugomouramelo@gmail.com

ABSTRACT

BACKGROUND: Previous studies have shown that morphine may alter both innate and adaptive immunity. However, it is not entirely known where these changes occur and whether morphine use alters the immune profile in cancer patients. **AIMS:** Evaluate the number of circulating T lymphocytes in oncologic older adults using or not opioids. **METHODS:** The peripheral blood was collected in older patients recruited from an onco-geriatric cohort outpatient, divided into two groups: one using opioids and another not using opioids. Two external healthy groups with volunteers not exposed to morphine were added to the study and used as controls. Analysis of T lymphocyte population, TCD4⁺ and TCD8⁺, was determined in the total blood using a flow cytometer. **RESULTS:** The older adults group with cancer using opioids had a lower number of circulating CD3⁺ T lymphocytes than healthy control subjects ($p=0.008$). When investigating the number of CD4⁺ lymphocytes, a statistically significant difference was observed between the groups when comparing older adults with cancer receiving opioids with healthy young and older adults without opioids ($p=0.004$ and $p=0.005$, respectively). In the analysis with CD8⁺ there was no relevant result. **CONCLUSION:** It is important to know that opioids, when prescribed in intention to prolonged treatment or in risk groups of early death by immunosuppression, may contribute to fewer circulating lymphocytes and therapeutic alternatives should be considered and opioids use should follow a rational guideline. **Key words:** analgesics opioid, morphine, immunosuppression, immunomodulation, t-lymphocytes

ETHICAL COMPLIANCES

All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the Committee of Health Ethics of the Federal University of Pernambuco (CAEE: 00317118.4.0000.5208), and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Beyond that, all respondents agreed to participate by signing an informed consent form.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflicts to disclose.

FUNDING

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

INTRODUCTION

The increased incidence of several local and systemic infections in intravenous drug users led to the conclusion that the causative link between the drug abuse and infections could not be explained only by the injection process being the route of infection [1]. Thus, studies considered that the illegal opioids themselves were acting to modulate immune function. This concept was the starting point for several investigations, which began with heroin in the last century and nowadays the study of the effects of opioids, such as morphine, in the immune function of young and old adults [2].

Opioid drugs are widely prescribed for pain management. Despite its clinical efficacy, the common side effects of opioids include nausea and vomiting [3,4] due to a central action of morphine stimulating the chemoreceptor trigger zone [5]. The side effects of this drug on the other parts of the central nervous system are cough suppression, [6,7] sedation [8,9] and dependence leading to addiction [10]. Morphine can also induce histamine release, which causes itching of the skin and nose, and mild flushing of the skin [3,11].

Nonetheless, as investigations of morphine continue, previous studies reported that this drug is highly associated with the risk of immunomodulatory and immunosuppressive effects, as revealed by both *in vitro* and *in vivo* studies [12,13]. The mechanisms underlying morphine-induced immunosuppression, although not well delineated, may include direct and indirect actions on the cellular immune system [14,15].

Other studies have suggested that morphine has effects on both innate and adaptive immunities. Chronic morphine treatment *in vivo* could increase the Th2 differentiation of CD4⁺ T cells. In contrast to the activation of CD4⁺ helper T lymphocytes, the activity of CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes was suppressed in the cellular immune response, when acute morphine was administered [16].

To focus on the influence of morphine on host immunity, this opioid can alter mitogen-stimulated T and B-cell responses, attenuate antibody production, reduce NK cell activity, and suppress the proliferation and functions of T and B lymphocytes. In fact, it is known that immune cells express different types of opioid receptors [17], and their signalization pathways may regulate the immune response. Opioid receptors are generally classified into three distinct types: μ , δ , and κ [18]. Each class of opioid receptors is activated by appropriate endogenous opioids such as endorphins, enkephalins, and dynorphins [19].

Furthermore, the opioid therapy tends to reduce the levels of T lymphocytes ($CD3^+$), including $CD4^+$ and $CD8^+$ subpopulations in the peripheral blood of mice sensitized to picryl chloride, which in turn may lead to a reduction of specific cellular contact hypersensitivity and humoral immune responses [20]. However, in human is still a need for better investigation.

To develop this study, it was necessary to understand better this T cells regulation, influenced by morphine. T cells are divided into two broad classes depending on the expression of the molecule on the cell surface: $CD4^+$ and $CD8^+$. The $CD4^+$ T cells are known as T helper cells to act in assisting other white blood cells during the immunologic processes. The $CD8^+$ T cells are known as cytotoxic T cells, which act on destroying virally infected or tumor cells. Morphine has been found to alter $CD4^+$ and $CD8^+$ subpopulations of T cells. The suppression of host immunity by inhibiting T cell responses may be a mechanism of morphine-induced immunocompromise [21].

So, the aim of this study is to evaluate the frequency of T lymphocytes ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) in oncologic older adults using opioids, compared to a group of patients who did not use opioids.

MATERIALS AND METHODS

Design of the study

Patients were selected from a prospective cohort study in older adults with a diagnosis of cancer. Fifteen older adults randomized from oncogeriatric outpatient ambulatory were included, attended from January 2015 to December 2018 in the Institute of Integral Medicine Professor Fernando Figueira (IMIP), a regional center of oncologic care in Pernambuco, Brazil.

These volunteers from oncogeriatric outpatient scenario were divided into two groups: those exposed to the use of opioids (seven) and those not exposed to the use of opioids (eight). Patients with skin cancer, type non-metastatic basal cell or squamous cell carcinoma and those who had undergone previous surgical treatment or who were in oncologic treatment during the interviews period were excluded from follow-up.

Two other comparison groups were used, outside the ambulatory cohort, composed of: eight older healthy adults (aged 60 years and over) without the diagnosis of cancer and not exposed to opioids - recruited from the Open University of the Third Age of the Federal University of Pernambuco and, the other group, with eight healthy and young adults not exposed to the use of opioids. Both groups were aleatorily recruited from Federal University of Pernambuco students during data selected period. These unexposed groups, external to the cohort, were created to give more power to the analysis, as they were formed by individuals without cancer nor opioid exposure, both factors that can directly influence the expression of immune cells. The fact that one of the groups was young was deliberate in including the age difference in this immunological evaluation.

Data collection

Data were collected according to the routine established at the outpatient clinic. After evaluating the eligibility and signing the consent form, the patients were evaluated by the researcher physician who conducted a sociodemographic, laboratory, and clinical data collection. The outside groups of non-exposed to opioids were aleatorily invited to be interviewed and to collect the blood sample to analysis, also after evaluating the eligibility criteria and signing the consent form.

Variables analyzed

Exposure to opioids was defined as the use of morphine (minimum 20mg per day) or codeine (minimum 120mg per day) continuously, for more than three months (chronic exposure).

The demographic data selected were age, gender, skin color, schooling, employment status, and family status. Tumor data included the primary topography (prostate, digestive system, breast, female gynecological system, urinary system, lung, and others) and metastatic disease (present or absent metastasis). The

Charlson Comorbidity Index (CCI) and Palliative Performance Scale (PPS) were performed, respectively, to access comorbidities (abnormal scores defined as CCI $\geq$ 2) and functional status (abnormal when PPS $<$ 80%).

From the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) will be used the questions about pain, global health (auto perception) and quality-of-life. The results were categorized into absent or present (for pain) and poor or good for the auto perception of global health and quality-of-life.

Laboratory markers assessed were Lymphocytes T CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺, which were analyzed from the perspectives of frequency (the cells percentual registered during flow cytometry analysis) and the total counting of each kind of cells per microliters, identified in blood samples.

Flow Cytometry analysis

One hundred microliters of blood, from each patient and volunteer, were stained using anti-CD3, anti-CD4, and anti-CD8 (BD Biosciences). After stained, each sample was acquired by flow cytometry using Accuri C6 cytometer (BD Biosciences). In all analysis, 20000 events were acquired in the lymphocyte gate, detecting the following T lymphocytes subsets percentages: CD4⁺ T cells (CD4⁺/CD3⁺) and CD8⁺ T cells (CD8⁺/CD3⁺). Acquired data were analyzed using FCS Express 6 Plus software (version 6.05).

Statistical analysis

For data analysis was built a database in Microsoft Excel 2010 spreadsheet which was exported to the software SPSS, version 18, where the analysis was performed. To evaluate the personal and clinical profile of the evaluated patients, contingency tables were constructed, and Fisher's exact test was applied to compare the distribution of the profile of the evaluated groups. To assess the normality of the CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ frequency and CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ cell/microL score, the Shapiro-Wilk test was applied. In the comparison of the markers between the evaluated groups, the medians and interquartile amplitudes were calculated. The comparison of the distribution of markers between the groups was made by the Kruskal-Wallis test, and the multiple comparisons (two-by-two) was made by the

Mann-Whitney test. All conclusions were made considering the significance level of 5%.

RESULTS

General results

Table 1 shows the distribution of patients' personal profiles according to the research group. There was a higher prevalence of patients aged 71 years or older in all the three elderly groups evaluated. Among the healthy young group, 62.5% were under 30 years. Even though a punctually different number of participants aged 60 to 70 years and patients aged 71 or older were found, the distribution homogeneity test was not significant ($p\text{-value} = 0.777$), indicating that the age distribution is similar between the evaluated older groups.

For gender, there was a similar situation, in which the percentage of women was higher in most of all study groups and the distribution homogeneity test was not significant ($p\text{-value} = 0.143$), indicating that the number of male and female is similar between the study groups.

For the skin color the distribution homogeneity test was not significant ($p\text{-value} = 0.061$), indicating that there is no difference in the number of white and non-white patients between the study groups.

As for education status, the test was statistically significant ($p\text{-value} = 0.001$), being the healthy young group, in which 100% of the volunteers studied for more than eight years (expected, since all of them are university students).

Regarding retirement, it was found that most participants in all groups evaluated receive benefit. In the case of the youth group, the benefit is a scholarship (all undergraduate and postgraduate students at the university) and retirement for the older adults. The distribution homogeneity test was not significant ($p\text{-value} = 0.128$), indicating that this characteristic is similar across groups.

For family status, most patients do not live with a partner, this prevalence being higher in the young and healthy group (62.5%), followed by the group of older adults with cancer exposed to opioids (57.1%) and the distribution homogeneity test was not significant ($p\text{-value} = 0.864$), indicating that the distribution of patients residing and not residing with their partner is similar in the evaluated groups.

Table 2 shows the distribution of the clinical profile of the volunteers according to the research group. There is a higher prevalence of subjects under two score, in

the Charlson Comorbidity Index result, in all groups evaluated. The distribution homogeneity test was not significant (p-value = 0.508), confirming the previously perceived similarity of the distribution of this index classification among the evaluated groups.

The same characteristics are observed in relation to the Palliative Performance Scale in which most patients in all study groups had PPS > 70%, with a slightly lower score in the group of older adults with cancer patients receiving opioids (57.1%). Although point differences in patient performance distribution, the distribution comparison test was not significant (p-value = 0.052), indicating that performance is similar between groups.

In the pain assessment by EORTC QLQ-C30 it was found that in the group of healthy older adults and older adults with cancer receiving opioids there was a higher prevalence of pain (75.0% and 71.4%, respectively), while in the healthy young group and in older adults with cancer not exposed to opioids, most had no pain (75.0% and 62.5%, respectively). Even though differences in pain prevalence were found in the groups evaluated, the distribution comparison test was not significant (p-value = 0.161), indicating that pain distribution does not differ significantly between the study groups.

Regarding self-perception of health in the groups the distribution comparison test was significant (p-value = 0.002), indicating a relevant difference between the older adults group on opioid treatment and the others regarding self-perception of health.

The same situation is verified in the quality-of-life score, in which the distribution comparison test was significant (p-value = 0.010), indicating a relevant difference between the older adults with cancer exposed to opioids group and the others regarding the quality-of-life.

Frequency of lymphocytes evaluated

Table 3 shows the median and interquartile amplitude of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ lymphocyte frequency among the groups evaluated. It was verified that the group of healthy young adults presented higher median frequency of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺. However, in CD8⁺, the difference with the other groups was not significant (p-value = 0.299).

Table 4 shows the multiple comparison of the distribution of lymphocyte frequency markers between the evaluated groups. For CD3⁺, there was a significant difference between the group of healthy young adults and the others: older adults with cancer receiving opioids (p-value = 0.008), older adults with cancer not exposed to opioids (p-value = 0.036) and healthy older adults (p-value = 0.021). In the comparison between the groups older adults with cancer during opioid treatment, older adults with cancer not exposed to opioids and healthy older adults, the test was not significant (for all p-values greater than 0.05), indicating that the frequency measured by flow cytometry for the groups in the investigated population is similar.

For CD4⁺ frequency there was a significant difference between the group healthy young adults and the groups: older adults with cancer receiving opioids (p-value = 0.004), older adults with cancer not exposed to opioids (p-value=0.005). A reduction in CD4⁺ lymphocytes frequency was also observed in the older adults group with cancer on opioid treatment compared to older adults with cancer not exposed to opioids, but no statistical difference could be observed between these groups (p-value=0.298).

For CD8⁺ there was no significant difference in all multiple comparisons (for all p-values was greater than 0.05), indicating that the level of CD8⁺ is similar in all groups.

Cell count per microliter

Table 5 shows the median and interquartile range of the lymphocyte cells count marker, type CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ lymphocytes per microliter of biological material analyzed, between the groups evaluated. It was verified that the group of young and healthy adults presented higher median of CD3⁺ cells/microL, CD4⁺ cells/microL and CD8⁺ cells/microL. Moreover, the distribution comparison test was significant between all.

Table 6 shows the multiple comparison of the distribution of cell count markers per microliter between the groups evaluated. Pairing the groups for CD3⁺ cells/microL there was a significant difference between the healthy young group and the groups: older adults with cancer in treatment with opioids (p-value = 0.001) and older adults with cancer not exposed to opioids (p-value = 0.001). The group older adults with cancer in treatment with opioids and older adults with cancer non

exposed to opioids showed no significant difference in CD3⁺ cell count (p-value = 0.643).

For CD4⁺ there was a significant difference between the healthy young group and the groups: older adults with cancer in treatment with opioids (p-value = 0.001) and older adults with cancer non exposed to opioids (p-value = 0.001), however, had no significant difference in the healthy older adult group (p-value = 0.344). The group older adults with cancer in treatment with opioids and older adults with cancer non exposed to opioids showed no significant difference in CD4⁺ cells/microL (p-value = 0.954).

For CD8⁺ the situation was similar to the other markers, and the group older adults with cancer in treatment with opioids and older adults with cancer non exposed to opioids showed no significant difference in CD8⁺ cell count per microliter (p-value = 0.727).

DISCUSSION

In the exposed above, a tendency for lymphocyte reduction can be observed, especially in the groups of older adults with cancer and in those using opioids, in relation to the other healthier groups.

Similar to these results, morphine has been found by Sun et al. [22] to alter CD4⁺. Otherwise, differently from this literature, the present study did not find alterations at CD8⁺ subpopulations of T cells. Patients receiving postoperative pain control [23] and healthy individuals²⁴ when taking morphine, showed a decrease in the population of CD4⁺ T cells in their peripheral blood. Studies also showed that morphine can inhibit the proliferation of T cells during in vitro experiments [13,25].

Broadening the focus, it can be observed that opioids enhance contact hypersensitivity reaction [26,27] but, on the other hand, act increasing human T cell apoptosis [28], inhibiting mitogen-stimulated proliferation of lymphocytes and natural killer cells activation [17,20]. There is another study in which Filipczak-Bryniarska et al. [29] showed that repeated administration of morphine to either actively sensitized mice or to recipients before the transfer of contact hypersensitivity reaction effector cells, intensified the effector, antigen-specific Th1 lymphocyte-mediated contact hypersensitivity reaction response.

In the 1990's, Yeager et al. [30] conducted a clinical study to evaluate the in vivo effects of morphine on human immunity. The research suggests that morphine

administration, at doses within the range of analgesic use, can cause marked suppression of components of the human cellular immune system. So, it is well established, with decades of published studies, that literature points to conclude that in vivo administration of morphine suppresses the function of NK cells, T cells, B cells, and polymorphonuclear leukocytes [31].

Different from these finds above, Roy et al. [32] reported that morphine treatment in vivo could increase the Th2 differentiation of CD4⁺ T cells. Also, with morphine administration, in contrast to the activation of CD4⁺ helper T lymphocytes, the activity of CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes has been shown to be suppressed [33].

Howsoever, when the present research analyzes lymphocytes not by frequency but by cell count per microliter, the results observed can be translated into the inference that the groups studied here differ in whether or not they have cancer, but that opioid use was not shown to be a factor that statistically influenced the frequency or cell count of CD3⁺, CD4⁺ or CD8⁺ T lymphocytes. Probably, the influence of morphine into immune cells depletion in this research were diminished by the fact that there were few samples of old adults with cancer in treatment with opioids during the data collect.

These results, however, reinforce the already known that cancer act with immunosuppressive properties. The two main T cell populations that combat cancer cells are CD8⁺ cytotoxic T cells and CD4⁺ type 1 helper T cells. Nevertheless, when these cell types infiltrated a tumor, they often develop an exhausted state whereby they are unable to proliferate and produce effector molecules [34,35]. Thereby, tumor antigen-specific T cells fail to restrict tumor outgrowth. There is lot of evidence to suggest that the immunosuppressive tumor microenvironment impairs the tumoricidal functions of infiltrating CD8⁺ cytotoxic T cells and Th1 cells by producing immunosuppressive cytokines and interfering with the metabolic fitness of T cells [36].

Despite all this, current studies pointing to other variables that could also affect immunity and action or metabolism of administered drugs, like activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and secretion of endogenous opiates and glucocorticoids, known to be potentially immunosuppressive [17].

As observed by Filipczak-Bryniarsk et al. [37] the feeling of pain and nociception are associated with activation of inflammatory reaction, and thus the possibility that analgesics may act differently on activated than resting immune cells

could not be excluded. Furthermore, this study follows the statement that chronic pain in clinical condition occurs as a symptom of diseases that often are linked with dysregulation of immune response, which may possibly be exacerbated by therapy with opioid adversely affecting immune system.

And evidence continues to be produced. A recent case-control study of 4246 cases and 21146 controls (25392 participants), observed that prescribed opioids were independently associated with community-acquired pneumonia in patients living with and without HIV [38]. On the other hand, research conducted thereafter by Jakob et al. [39] using the prospective Cologne Cohort of Neutropenic Patients conducted observations in patients with chemotherapy-induced neutropenia, and were not able to identify an increased risk for pneumonia or any infection by any type of opioid in severely immunocompromised patients.

All the above only reinforces the need to further controlled prospective trials with chronic use of opioids, especially in the older adults and cancer groups, which accumulate other reasons for immunosuppression. By all of that, are understandable that the question is complex and multifactorial what signals the relevance of this kind of investigation.

CONCLUSION

It is important to know not only therapeutic but also the adverse effects of drugs. In the case of opioids, when prescribed to the older adults with the prospect of chronic and prolonged treatment or risk of early death by immunosuppression, it is considered to evaluate appropriate therapeutic alternatives, not to add the deleterious effects discussed above. In another line of care are patients in palliative care, particularly those exposed to uncontrolled, near-end-of-life symptoms, who should not be spared any efforts that could benefit them in terms of improvement in the quality of their remaining life.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Study concepts: Hugo Moura de Albuquerque Melo, Jurema Telles de Oliveira Lima, José Luiz de Lima Filho; **Study design:** Hugo Moura de Albuquerque Melo, Jurema Telles de Oliveira Lima, Fabrício Oliveira Souto, José Luiz de Lima Filho; **Data acquisition:** Hugo Moura de Albuquerque Melo; **Data analysis and interpretation:** Hugo Moura de Albuquerque Melo, Ana Carolina C. Pessoa de

Souza, Fabrício Oliveira Souto; **Statistical analysis:** Hugo Moura de Albuquerque Melo, Ana Carolina C. Pessoa de Souza, Fabrício Oliveira Souto, José Luiz de Lima Filho; **Manuscript editing:** Hugo Moura de Albuquerque Melo, Fabrício Oliveira Souto, José Luiz de Lima Filho; **Manuscript review:** Hugo Moura de Albuquerque Melo, Ana Carolina C. Pessoa de Souza, Jurema Telles de Oliveira Lima, Fabrício Oliveira Souto, José Luiz de Lima Filho.

REFERENCES

1. Risdahl JM, Khanna KV, Peterson PK, Molitor TW (1998) Opiates and infection. *J Neuroimmunol* 83(1-2):4–18. doi:10.1016/s0165-5728(97)00216-6A1
2. Hashimi M, Scott SWM, Thompson JP, Lambert DG (2013) Opioids and immunomodulation: more questions than answers. *British Journal of Anaesthesia* 111(1):80-8. <https://doi.org/10.1093/bja/aet153>
3. Yeh YC, Lin TF, Chang HC, et al (2009) Combination of low-dose nalbuphine and morphine in patient-controlled analgesia decreases incidence of opioid-related side effects. *J Formos Med Assoc* 108(7):548–553. doi:10.1016/S0929-6646(09)60372-7
4. Guo SL, Lin CJ, Huang HH, Chen LK, Sun WZ (2006) Reversal of morphine with naloxone precipitates haloperidol-induced extrapyramidal side effects. *J Pain Symptom Manage* 31(5):391–392. doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.03.002
5. Bhargava KP, Dixit KS, Gupta YK (1981) Enkephalin receptors in the emetic chemoreceptor trigger zone of the dog. *Br J Pharmacol* 72(3):471–475. doi:10.1111/j.1476-5381.1981.tb10998.x
6. Hutchings HA, Eccles R (1994) The opioid agonist codeine and antagonist naltrexone do not affect voluntary suppression of capsaicin induced cough in healthy subjects. *Eur Respir J* 7(4):715–719. doi:10.1183/09031936.94.07040715
7. Lin TF, Yeh YC, Lin FS, et al (2009) Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 102(1):117–122. doi:10.1093/bja/aen320
8. Lin TF, Yeh YC, Yen YH, Wang YP, Lin CJ, Sun WZ (2005) Antiemetic and analgesic-sparing effects of diphenhydramine added to morphine intravenous patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 94(6):835–839. doi:10.1093/bja/aei137
9. Yeh YC, Lin TF, Wang CH, Wang YP, Lin CJ, Sun WZ (2008) Effect of combining ultralow-dose naloxone with morphine in intravenous patient-controlled analgesia: the cut-off ratio of naloxone to morphine for antiemesis after gynecologic surgery. *J Formos Med Assoc* 107(6):478–484. doi:10.1016/S0929-6646(08)60156-4
10. Jardinaud F, Roques BP, Noble F (2006) Tolerance to the reinforcing effects of morphine in delta9-tetrahydrocannabinol treated mice. *Behav Brain Res* 173(2):255–261. doi:10.1016/j.bbr.2006.06.027

11. Huang YC, Tsai SK, Huang CH, et al (2002) Intravenous tenoxicam reduces uterine cramps after Cesarean delivery. *Can J Anaesth* 49(4):384–387. doi:10.1007/BF03017327
12. Sacerdote P, Manfredi B, Mantegazza P, Panerai AE (1997) Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. *Br J Pharmacol* 121(4):834–840. doi:10.1038/sj.bjp.0701138
13. Cheng WF, Chen LK, Chen CA, et al (2006) Chimeric DNA vaccine reverses morphine-induced immunosuppression and tumorigenesis. *Mol Ther* 13(1):203–210. doi:10.1016/j.ymthe.2005.06.479
14. Miyagi T, Chuang LF, Lam KM, et al (2000) Opioids suppress chemokine-mediated migration of monkey neutrophils and monocytes - an instant response. *Immunopharmacology* 47(1):53–62. doi:10.1016/s0162-3109(99)00188-5
15. Nguyen T, Kramer J, Vallejo R, et al (2009) Citalopram enhances B cell numbers in a murine model of morphine-induced immunosuppression. *Pain Pract* 9(3):195–205. doi:10.1111/j.1533-2500.2009.00259.x
16. Mojadadi S, Jamali A, Khansarinejad B, Soleimanjahi H, Bamdad T (2009) Acute morphine administration reduces cell-mediated immunity and induces reactivation of latent herpes simplex virus type 1 in BALB/c mice. *Cell Mol Immunol* 6(2):111–116. doi:10.1038/cmi.2009.15
17. Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R (2004) Opioid therapy and immunosuppression: a review. *Am J Ther* 11(5):354–365. doi:10.1097/01.mjt.0000132250.95650.85
18. Walsh D (2009) Palliative medicine. Saunders Elsevier, Philadelphia
19. Stannard C, Coupe M, Pichering T (2007) Opioids in non-cancer pain. Oxford University Press Inc., New York
20. Shahabi NA, Sharp BM (1995) Antiproliferative effects of delta opioids on highly purified CD4+ and CD8+ murine T cells. *J Pharmacol Exp Ther* 273(3):1105–1113.
21. Chang MC, Fan SZ, Hsiao PN, Cheng WF, Sun WZ (2011) Influence of morphine on host immunity. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 49(3):105–108. doi:10.1016/j.aat.2011.08.003
22. Sun WZ, Chang MC, Hsiao PN, et al (2010) Morphine-sparing effect by COX-1 inhibitor sustains analgesic function without compromising antigen-specific immunity and antitumor effect of naked DNA vaccine. *Int J Immunopathol Pharmacol* 23(1):91–104. doi:10.1177/039463201002300109
23. Li W, Tang HZ, Jiang YB, Xu MX (2003) Influence of different doses of fentanyl on T lymphocyte subpopulations and natural killer cells of patients with esophageal tumor during preoperation and postoperation. *Ai Zheng* 22(6):634–636.
24. Azarang A, Mahmoodi M, Rajabalian S, Shekari MA, Nosratabadi J, Rezaei N (2007) T-helper 1 and 2 serum cytokine assay in chronic opioid addicts. *Eur Cytokine Netw* 18(4):210–214. doi:10.1684/ecn.2007.0107
25. Wang J, Charboneau R, Balasubramanian S, Barke RA, Loh HH, Roy S (2001) Morphine modulates lymph node-derived T lymphocyte function: role of caspase-3, -8, and nitric oxide. *J Leukoc Biol* 70(4):527–536.
26. Hogen Esch AJ, van der Heide S, van den Brink W, van Ree JM, Bruynzeel DP, Coenraads PJ (2006) Contact allergy and respiratory/mucosal complaints from heroin (diacetylmorphine). *Contact Dermatitis* 54(1):42–49. doi:10.1111/j.0105-1873.2006.00745.x

27. Nelson CJ, Lysle DT (2001) Morphine modulation of the contact hypersensitivity response: characterization of immunological changes. *Clin Immunol* 98(3):370–377. doi:10.1006/clim.2000.4995
28. Abo-Elnazar S, Moaaz M, Ghoneim H, Molokhia T, El-Korany W (2014) Th17/Treg imbalance in opioids and cannabinoids addiction: relationship to NF- κ B activation in CD4⁺ T cells. *Egypt J Immunol* 21(2):33–47.
29. Filipczak-Bryniarska I, Nowak B, Sikora E, et al (2012) The influence of opioids on the humoral and cell-mediated immune responses in mice. The role of macrophages. *Pharmacol Rep* 64(5):1200–1215. doi:10.1016/s1734-1140(12)70916-7
30. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, et al (1995) Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology* 83(3):500–508. doi:10.1097/00000542-199509000-00008
31. Eisenstein TK, Hilburger ME (1998) Opioid modulation of immune responses: effects on phagocyte and lymphoid cell populations. *J Neuroimmunol*. 1998;83(1-2):36–44. doi:10.1016/s0165-5728(97)00219-1
32. Roy S, Wang J, Charboneau R, Loh HH, Barke RA. Morphine induces CD4⁺ T cell IL-4 expression through an adenylyl cyclase mechanism independent of the protein kinase A pathway (2005) *J Immunol* 175(10):6361–6367. doi:10.4049/jimmunol.175.10.6361
33. Laudenbach M, Baruffaldi F, Vervacke JS, et al (2015) The frequency of naive and early-activated hapten-specific B cell subsets dictates the efficacy of a therapeutic vaccine against prescription opioid abuse. *J Immunol* 194(12):5926–5936. doi:10.4049/jimmunol.1500385
34. Baitsch L, Baumgaertner P, Devêvre E, et al (2011) Exhaustion of tumor-specific CD8⁺ T cells in metastases from melanoma patients. *J Clin Invest* 121(6):2350–2360. doi:10.1172/JCI46102
35. Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol*. 2011;12(6):492–499. doi:10.1038/ni.2035
36. Wang H, Franco F, Ho PC (2017) Metabolic Regulation of Tregs in Cancer: Opportunities for Immunotherapy. *Trends Cancer* 3(8):583–592. doi:10.1016/j.trecan.2017.06.005
37. Filipczak-Bryniarska I, Nazimek K, Nowak B, Kozłowski M, Wąsik M, Bryniarski K (2018) In contrast to morphine, buprenorphine enhances macrophage-induced humoral immunity and, as oxycodone, slightly suppresses the effector phase of cell-mediated immune response in mice. *Int Immunopharmacol* 54:344–353. doi:10.1016/j.intimp.2017.11.039
38. Edelman EJ, Gordon KS, Crothers K, et al (2019) Association of Prescribed Opioids With Increased Risk of Community-Acquired Pneumonia Among Patients With and Without HIV. *JAMA Intern Med* 179(3):297–304. doi:10.1001/jamainternmed.2018.6101
39. Jakob CEM, Stecher M, Claßen AY, Hamprecht A, Cornely OA, Vehreschild JJ (2019) Association Between Prescribed Opioids and Infections in Patients With Neutropenia and Cancer [published online ahead of print, 2019 Nov 4]. *JAMA Intern Med* e194714. doi:10.1001/jamainternmed.2019.4714

Table 1. Distribution of the personal profile of the patients and volunteers evaluated according to the research group.

Rated fator	Rated Group			
	Young and Health Adults	Older and Health Adults	Older Adults with Cancer non-exposed to opioids	Older Adults with Cancer in Treatment with Opioids
Age				
Under 30 (to young group) / 60 to 70 (to older groups)	5(62.5%)	3(37.5%)	3(37.5%)	3(42.9%)
More than 30 (young group) / 71 or more (older groups)	3(37.5%)	5(62.5%)	5(62.5%)	4(57.1%)
p-value ¹ = 0.777*				
Gender				
Male	3(37.5%)	3(37.5%)	7(87.5%)	3(42.9%)
Female	5(62.5%)	5(62.5%)	1(12.5%)	4(57.1%)
p-value ¹ = 0.143				
Skin color				
Non-white	5(62.5%)	8(100.0%)	3(37.5%)	4(57.1%)
White	3(37.5%)	0(0.0%)	5(62.5%)	3(42.9%)
p-value ¹ = 0.061				
Schooling				
Until 8 years	0(0.0%)	4(50.0%)	7(87.5%)	6(85.7%)
More than 8 years	8(100.0%)	4(50.0%)	1(12.5%)	1(14.3%)
p-value ¹ = 0.001				
Employment status				
Retired / scholarship benefit	5(62.5%)	6(75.0%)	8(100.0%)	7(100.0%)
Non-retired / without benefit	3(37.5%)	2(25.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
p-value ¹ = 0.128				
Family status				
Without Partner	5(62.5%)	4(50.0%)	3(37.5%)	4(57.1%)
With Partner	3(37.5%)	4(50.0%)	5(62.5%)	3(42.9%)
p-value ¹ = 0.864				

¹p-value of Fisher's exact test. *test performed only on older adults groups.

Table 2. Distribution of the clinical profile of the subjects evaluated according to the research group.

Rated factor	Rated Group			
	Young and Health Adults	Older and Health Adults	Older Adults with Cancer non-exposed to opioids	Older Adults with Cancer in Treatment with Opioids
Charlson Comorbidity Index (CCI)				
Less than 2	8(100.0%)	7(87.5%)	8(75.0%)	5(71.4%)
More or equal to 2	0(0.0%)	1(12.5%)	2(25.0%)	2(28.6%)

p-value ¹ = 0.508				
Palliative Performance Scale (PPS)				
PPS>70% (normal)	8(100.0%)	8(100.0%)	6(75.0%)	4(57.1%)
PPS<80% (abnormal)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(25.0%)	3(42.9%)
p-value ¹ = 0.052				
Pain				
Without pain	6(75.0%)	2(25.0%)	5(62.5%)	2(28.6%)
With pain	2(25.0%)	6(75.0%)	3(37.5%)	5(71.4%)
p-value ¹ = 0.161				
Health perception auto-				
Poor (De 1-4)	0(0.0%)	1(12.5%)	3(37.5%)	6(85.7%)
Good (De 5-7)	8(100.0%)	7(87.5%)	5(62.5%)	1(14.3%)
p-value ¹ = 0.002				
Quality-of-life				
Poor (De 1-4)	1(12.5%)	1(12.5%)	3(37.5%)	6(85.7%)
Good (De 5-7)	7(87.5%)	7(87.5%)	5(62.5%)	1(14.3%)
p-value ¹ = 0.010				
Opioid				
Codein	-	-	-	2(28.6%)
Morphine	-	-	-	5(71.4%)
p-value ¹ = null				
Dose*				
<60mg pd	-	-	-	2(28.6%)
> 60mg pd	-	-	-	5(71.4%)
p-value ¹ = null				
Cancer				
Prostate	-	-	4(50.0%)	3(42.9%)
Breast	-	-	1(12.5%)	2(28.5%)
Gastrointestinal	-	-	1(12.5%)	1(14.3%)
Others	-	-	2(25.0%)	1(14.3%)
p-value ¹ = 1.000				
Metastasis				
Without metastasys	-	-	8(100.0%)	5(71.4%)
With metastasys	-	-	0(0.0%)	2(28.6%)
p-value ¹ = 0.200				
Oncologic treatment				
Without actual oncologic Treatment	-	-	8(100.0%)	7(100.0%)
During oncologic treatment	-	-	0(0.0%)	0(0.0%)
p-value ¹ = null				

¹p-value of Fisher's exact test.

*the codeine doses were converted to equivalent dosage of morphine.

Table 3. Median and interquartile range of lymphocyte frequency between the evaluated groups.

Rated Group	Median (interquartile rage)
-------------	-----------------------------

	CD3⁺	CD4⁺	CD8⁺
Older Adults with Cancer in Treatment with Opioids	56.85(16.97)	24.49(15.76)	20.00(8.91)
Older Adults with Cancer non-exposed to opioids	54.91(17.89)	32.14(12.10)	25.02(16.82)
Older and Health Adults	61.36(8.54)	41.17(10.33)	21.00(11.68)
Young and Health Adults	67.85(3.96)	42.21(8.75)	26.31(12.84)
p-value	0.019	0.002	0.299

¹p-value of the ANOVA test.

Table 4. P-value of the Mann-Whitney test for multiple comparison of lymphocytes between the evaluated groups.

Rated Group	Median (interquartile rage)		
	Older Adults with Cancer in Treatment with Opioids	Older Adults with Cancer non-exposed to opioids	Older and Health Adults
CD3⁺			
-Older Adults with Cancer in Treatment with Opioids	-	-	-
-Older Adults with Cancer non-exposed to opioids	0.817	-	-
-Older and Health Adults	0.132	0.401	-
-Young and Health Adults	0.008	0.036	0.021
CD4⁺			
Older Adults with Cancer in Treatment with Opioids	-	-	-
Older Adults with Cancer non-exposed to opioids	0.298	-	-

Older and Health Adults	0.005	0.021	-
Young and Health Adults	0.004	0.005	1.000
CD8⁺			
Older Adults with Cancer in Treatment with Opioids	-	-	-
Older Adults with Cancer non-exposed to opioids	0.298	-	-
Older and Health Adults	0.355	0.753	-
Young and Health Adults	0.064	0.600	0.208

markers evaluated (p-value <0.001).

Table 5. Median and interquartile range of the lymphocytes cell count marker, CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ per microliter, between the groups evaluated.

Rated Group	Median (interquartile rage)		
	CD3⁺ cells/microL	CD4⁺ cells/microL	CD8⁺ cells/microL
Older Adults with Cancer in Treatment with Opioids	33.0 (32.0)	9.0 (12.0)	10.0 (13.0)
Older Adults with Cancer non-exposed to opioids	31.0 (8.5)	9.5 (6.3)	7.5 (7.8)
Older and Health Adults	214.0 (142.8)	101.0 (81.5)	51.0 (49.0)
Young and Health Adults	260.5 (106.0)	124.5 (52.3)	66.0 (66.3)
p-value	<0.001¹	<0.001¹	<0.001¹

¹p-value of the Kruskal-Wallis test.

Table 6. P-value of the Mann-Whitney test for multiple comparison of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ lymphocyte count markers in cells per microliter, between the groups evaluated.

Rated Groups	Older Adults with cancer in opioids treatment	Older adults with cancer non-exposed to opioids	Older and Health Adults
---------------------	--	--	--------------------------------

CD3⁺ cells/microL			
Older Adults with Cancer in Treatment with Opioids	-	-	-
Older Adults with Cancer non-exposed to opioids	0.643	-	-
Older and Health Adults	0.001	0.001	-
Young and Health Adults	0.001	0.001	0.208
CD4⁺ cells/microL			
Older Adults with Cancer in Treatment with Opioids	-	-	-
Older Adults with Cancer non-exposed to opioids	0.954	-	-
Older and Health Adults	0.002	0.001	-
Young and Health Adults	0.001	0.001	0.344
CD8⁺ cells/microL			
Older Adults with Cancer in Treatment with Opioids	-	-	-
Older Adults with Cancer non-exposed to opioids	0.727	-	-
Older and Health Adults	0.002	0.003	-
Young and Health Adults	0.001	0.001	0.156

4.3 ARTIGO 3 – PRESCRIÇÃO DE OPIOIDES EM IDOSOS COM CÂNCER: EVIDÊNCIAS SOBRE IMUNOSSUPRESSÃO E SEU IMPACTO NA PRÁTICA CLÍNICA

Opioid prescription in elderly with cancer: evidence on immunosuppression and its impact on clinical practice

Prescripción de opioides en ancianos con cáncer: evidencia sobre inmunosupresión y su impacto en la práctica clínica

Hugo Moura de Albuquerque Melo^{1*}, Jurema Telles de Oliveira Lima², Fabrício Oliveira Souto¹, José Luiz de Lima Filho¹.

RESUMO

Objetivo: Conhecer, na população oncogeriátrica, a imunossupressão como efeito adverso do uso de opioides. Essa classe de drogas é utilizada para o controle de sintomas, principalmente, dor de intensidade moderada à forte. Há amplo conhecimento clínico sobre os efeitos colaterais mais comuns, como náusea, vômito e constipação, mas pouco é discutido sobre a imunomodulação provocada pelos opioides. **Revisão Bibliográfica:** Para a população de idosos com câncer, o controle de sintomas como a dor é fundamental no seguimento clínico. O adequado tratamento algico é feito, muitas vezes, com a prescrição de opioides que entram para uso crônico e contínuo. Além das reações adversas clinicamente observadas, há vários relatos na literatura da investigação dos efeitos imunomoduladores dessas drogas e relação com risco aumentado de sepse e maior mortalidade. **Considerações finais:** Considerar a importância do efeito imunossupressor dos opioides no planejamento terapêutico, principalmente para os tratamentos contínuos, de forma a utilizar essa droga, sempre que bem indicada, mas com segurança.

Palavras-chave: Neoplasia, Envelhecimento, Analgésicos Opioides, Imunossupressão.

ABSTRACT

Objective: To know, in the oncogeriatric population, immunosuppression as an adverse effect of the use of opioids. This class of drugs is used to control symptoms,

¹ Universidade Federal de Pernambuco, Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde (UFPE / LIKA / PPGBAS). Recife-Pernambuco.
*E-mail: hugomouramelo@gmail.com

² Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Serviço de Oncologia Clínica (IMIP). Recife-Pernambuco.

mainly moderate to severe pain. There is ample clinical knowledge about the most common side effects, such as nausea, vomiting and constipation, but little is discussed about the immunomodulation caused by opioids. **Bibliographic Review:** For the elderly population with cancer, the control of symptoms such as pain is essential in clinical follow-up. Adequate pain treatment is often done with the prescription of opioids that come in for chronic and continuous use. In addition to the clinically observed adverse reactions, there are several reports in the literature investigating the immunomodulatory effects of these drugs and their relationship with increased risk of sepsis and higher mortality. **Final considerations:** Consider the importance of the immunosuppressive effect of opioids in therapeutic planning, especially for continuous treatments, in order to use this drug, whenever well indicated, but safely.

Keywords: Neoplasm, Aging, Opioid Analgesics, Immunosuppression.

RESUMEN

Objetivo: conocer, en la población oncológica, la inmunosupresión como efecto adverso del uso de opioides. Esta clase de medicamentos se usa para controlar los síntomas, principalmente el dolor moderado a intenso. Existe un amplio conocimiento clínico sobre los efectos secundarios más comunes, como náuseas, vómitos y estreñimiento, pero se discute poco sobre la inmunomodulación causada por los opioides. **Revisión bibliográfica:** para la población anciana con cáncer, el control de síntomas como el dolor es esencial en el seguimiento clínico. El tratamiento adecuado del dolor a menudo se realiza con la prescripción de opioides que vienen para uso crónico y continuo. Además de las reacciones adversas observadas clínicamente, hay varios informes en la literatura que investigan los efectos inmunomoduladores de estos medicamentos y su relación con un mayor riesgo de sepsis y una mayor mortalidad. **Consideraciones finales:** Considere la importancia del efecto inmunosupresor de los opioides en la planificación terapéutica, especialmente para tratamientos continuos, para usar este medicamento, siempre que esté bien indicado, pero de manera segura.

Palabras clave: Neoplasia, Envejecimiento, Analgésicos opioides, Inmunosupresión.

INTRODUÇÃO

A população está envelhecendo e a proporção de categorias de faixa etária mais elevada aumentando. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, é considerado idoso o habitante de país em desenvolvimento com 60 anos ou mais e em país desenvolvido o indivíduo com idade equivalente ou superior a 65 anos. O envelhecimento é considerado um dos melhores indicadores da qualidade de qualquer sistema de saúde (FALANDRY C, et al., 2014).

A Organização das Nações Unidas projeta um ritmo de crescimento da população com 60 anos ou mais de 2,4% ao ano, antes de 2050, e de 0,7% ao ano, entre 2050 e 2100, resultando em um aumento de 50% dos idosos nas próximas quatro décadas nos países desenvolvidos, enquanto que, nos países em desenvolvimento, são estimadas taxas de crescimento anuais acima dos 3%, proporcionando um aumento aproximado de 1,6 bilhões de idosos, em 2050 e 2,4 bilhões, em 2100 (UNITED NATIONS, 2013).

No Brasil as modificações ocorrem de forma radical e bastante acelerada. As projeções mais conservadoras indicam, em 2020, que o Brasil se torna o sexto país do mundo em número de idosos, com um contingente superior a 30 milhões de pessoas. Esse acelerado processo de envelhecimento populacional e o aumento na expectativa de vida chama atenção sobre as condições de saúde e morbidade dos idosos. Aliada a isso, a mudança no perfil demográfico brasileiro vem acompanhada por alterações no perfil epidemiológico, surgindo um novo paradigma de saúde, no qual as doenças infectocontagiosas são substituídas pelas doenças crônicas não transmissíveis, muitas vezes irreversíveis, como as neoplasias (AMARAL, et al., 2013).

As principais doenças crônicas não transmissíveis que afetam os idosos em todo o mundo são as neoplasias (câncer), doenças cardiovasculares (doença coronariana, hipertensão arterial sistêmica, acidente vascular encefálico), diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças musculoesqueléticas (artrite e osteoporose), doenças mentais (demência e depressão), diminuição da visão e cegueira (MOREIRA e LOURENÇO, 2013).

O câncer é um importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo responsável por mais de 9,6 milhões de óbitos em 2018, com aproximadamente 70% em países de baixa e média renda, representando cerca de 15% de todas as causas de morte no mundo. À exceção do câncer de pele não melanoma, os tipos de câncer mais frequentes em homens são próstata (31,7%), pulmão (8,7%), intestino (8,1%), estômago (6,3%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (29,5%), intestino (9,4%), colo do útero (8,1%), pulmão (6,2%) e tireoide (4,0%) figuram entre os principais (INCA, 2017).

Com isso, é crescente o desafio em conhecer e melhor cuidar dessa população, pois o avanço da idade está associado a um declínio progressivo na reserva

funcional de múltiplos sistemas de órgãos e a uma maior incidência de doenças crônicas degenerativas, como o câncer (HIGUERA O, et al., 2016).

Assim, conforme Pedersen JK, et al. (2016), idade é o fator de risco mais importante para desenvolver câncer, justificando a importância de estudos em relação a avaliação de pacientes oncogeriátricos. E nesta população de idosos com câncer, além da imunossupressão imputada pelo processo de envelhecimento e pela própria patologia neoplásica, este grupo de pacientes ainda vem sendo submetido a regulação da imunidade em decorrência do uso de opioides (VENTURA MT, et al., 2017; ZHANG X, et al., 2017).

O presente artigo teve como objetivo, então, apresentar uma revisão de literatura na qual sejam apresentados os efeitos adversos conhecidos e discutida a imunossupressão a partir do uso de opioides em idosos com câncer.

REVISÃO DE LITERATURA

Envelhecimento populacional e oncogênese

Nas últimas décadas, todas as regiões do mundo têm experimentado uma transição demográfica (ou seja, mudanças nos padrões de mortalidade, fertilidade e expectativa de vida) juntamente com mudanças epidemiológicas caracterizada pela importância emergente das doenças crônicas, como o câncer, doenças cardiovasculares, diabetes, dentre outras. (McKEOWN RE, 2009).

O aumento mundial da população idosa envolve um grande número de pessoas afetadas por essas doenças. Globalmente, as doenças não transmissíveis matam 38 milhões de pessoas a cada ano, e o câncer, de forma geral, é responsável por 22% de todas as doenças (McKEOWN RE, 2009; POU SA, et al., 2017).

O fenômeno do envelhecimento demográfico está impulsionando a epidemia mundial dessas doenças crônicas como tendência social com amplo impacto na vida dos idosos. Demógrafos buscam explicações para a transição da mortalidade, colocando ênfase no papel da medicina moderna, ascensão nos padrões de vida e melhor nutrição, além de mudanças comportamentais e sociais (POU SA, et al., 2017).

Além disso, a chamada transição de saúde, focada nos determinantes socioculturais e comportamentais da saúde, interagem com a prestação de serviços

de saúde e fornecem uma estrutura integrativa para que facilitem a identificação de fatores subjacentes, como as tendências de mortalidade (VALLS J, et al., 2009).

O envelhecimento é, assim, um desafio para a saúde pública contemporânea, bem como um fator de risco para a oncogênese devido às alterações funcionais e fisiológicas próprias do envelhecer (POU SA, et al., 2017).

As neoplasias malignas provêm de alterações no processo apoptótico e/ou de proliferação celular gerando um desequilíbrio (heterostase), favorecendo acúmulos desordenados de células, que vão dar origem a um tumor capaz de gerar sinais e sintomas que se caracterizam como câncer. Com isso, disfunções nesses genes supressores que estão intimamente relacionados com a senescência celular podem aumentar a chance de mutações gênicas e induzir ao surgimento do câncer, uma vez que 50% dos cânceres humanos apresentam disfunção genética (KIM S, et al., 2002).

No Brasil, as neoplasias malignas foram responsáveis por 105.275 mortes, em 1990, e por 236.345 mortes, em 2015, correspondendo a 11,6% e a 17,4% do total estimado de óbitos, respectivamente. Para ambos os sexos, as taxas de mortalidade exibiram estabilidade (queda não expressiva) de 1990 para 2015. Entre as mulheres, o câncer de mama apresentou a maior taxa de mortalidade em 2015, seguido pelos cânceres de pulmão, cólon e reto, colo uterino e estômago. Já entre os homens, o principal foi o câncer de próstata, seguido pelos cânceres de pulmão, estômago, cólon e reto, e esôfago (GUERRA MR, et al, 2017).

Para a população de idosos com câncer, aos quais são atribuídos com razoável frequência diagnósticos já em condições avançadas de doença, o controle de sintomas como a dor é fundamental no seguimento clínico. O adequado tratamento algico está então preconizado, para controle de dor moderada a grave com a prescrição de opioides, que entram na cesta medicamentosa para uso crônico e contínuo. Desse modo, os efeitos terapêuticos e adversos dessas drogas precisam ser amplamente conhecidos.

Opioides

Os opioides, no decorrer dos anos, já receberam várias nomenclaturas. Narcoanalgésicos, narcóticos, hipnoanalgésicos são alguns dos termos, hoje considerados impróprios por incluírem outras substâncias não pertencentes a classe dos derivados do ópio. Houve, ainda, a denominação genérica de opiáceos, sendo

esta posteriormente restrita aos derivados naturais do ópio (GAITHER JR, et al., 2016).

O ópio, do grego “opion”, diminutivo de “opós” (suco), era obtido a partir do extrato das sementes da papoula. O termo opioide foi originalmente proposto na identificação das drogas com ação morfina símile, porém com estrutura química variada, conforme proposto por Acheson (HEINKEN A e THIELE I, 2015).

Entretanto, houve evolução conceitual e o termo opioide passou a ser utilizado a todas as substâncias naturais, semissintéticas ou sintéticas que reagem com os receptores opioides, seja como antagonista ou agonista (GAITHER JR, et al., 2016).

Assim, o termo opioide aplica-se a qualquer substância que produz efeitos semelhantes aos da morfina e que são bloqueados por antagonistas do tipo naloxona. Os opioides induzem analgesia em seres humanos e em animais, por ação em receptores específicos, alterando a resposta neuronal a estímulos nociceptivos (YAKSH TL, et al., 1999).

Entre os opioides há poucas diferenças nos efeitos colaterais, sendo a maioria comum entre as drogas da classe. Na prática clínica são referidos com mais frequência, xerostomia, constipação, vômitos, náuseas e sedação. Em casos menos usuais, alterações cognitivas (ideias delirantes, alucinações), dispepsia, hiperalgesia, prurido, mioclonias e depressão respiratória (RIPAMONTI CI, et al., 2012).

Os opioides podem atuar na redução da peristalse com consequente maior permanência do bolo fecal no intestino. Com isso, facilita-se a constipação sendo consenso a necessidade da prescrição de laxantes associados aos opioides. Como orientação acessória estimula-se atividade física e aumento da hidratação (RIPAMONTI CI, et al., 2012).

Já as náuseas e vômitos apresentam-se em maior intensidade nos primeiros dias de uso, com grande variação de intensidade entre indivíduos. Regularmente são indicados bromoprida, domperidona ou metoclopramida pelo efeito procinético e antidopaminérgico. O haloperidol também pode ser utilizado, considerando-se a ação antagonista dopaminérgica (SMITH HS, 2009).

O efeito sedativo é mais usual bem no início da utilização da droga ou quando esta encontra-se em altas doses. Pode ter sua ação potencializada por outras medicações depressoras do sistema nervoso central. A maioria dos pacientes,

entretanto desenvolve tolerância após algum tempo de tratamento e esse efeito é compensado, quando não influenciado por outros fatores (SMITH HS, 2009).

Nesse contexto, a tolerância a opioides pode surgir com a necessidade de realizar progressivos aumentos de dose para obtenção do efeito esperado, geralmente presente na utilização crônica da medicação. Entretanto, geralmente essa ascensão na dose encontra-se mais relacionada a piora de sintomas como a dor e não à tolerância farmacológica (RIPAMONTI CI, et al., 2012).

A dependência física, quando identificada correlaciona-se a situações de abstinência em geral no em suspensões repentinas do medicamento, algo evitável com ajuste adequado da posologia e redução gradual (SMITH HS, 2009).

Dos efeitos adversos conhecidos, a depressão respiratória está entre os mais temidos. Conhecendo bem as drogas e prescrevendo com segurança percebe-se que esse efeito secundário não se desenvolve se o aumento da dose for gradual. Quando há necessidade de altas doses ou disfunções orgânicas, a faixa terapêutica fica comprometida sendo os efeitos colaterais mais facilmente observados. Clinicamente precedida por sonolência a depressão respiratória pode ser revertida com a suspensão da droga, redução da dose ou uso de antagonista opioide (naloxona) (SMITH HS, 2009).

De acordo com Hardy J e Nauck F (2013), a intolerância aos efeitos adversos, mesmo antes de alcançar a dose adequada de controle de sintomas dificultam incremento posológico e condicionam o impecável tratamento desses efeitos secundários desagradáveis. A terapia efetiva dessas reações adversas sem bons resultados é um indicativo para a necessidade de rotação de opioides, adjuvância de outras classes e terapias alternativas para o controle de sintomas (que devem ser discutidas e iniciadas, preferencialmente, ainda no início do tratamento para potencializar resultados).

Além dessas reações adversas clinicamente observadas, há vários relatos na literatura da investigação dos efeitos imunomoduladores dessas drogas. Contudo, as repercussões clínicas desses efeitos ainda precisam de maiores discussões, que possam resultar em orientações clínicas claras e preventivas.

Opioides, suas ações imunorregulatórias e possíveis desfechos clínicos

O uso e abuso de opioides têm sido associados à supressão do sistema imunológico no homem por mais de 100 anos. Já é bem aceito que eles modulam a

função imune e há evidências crescentes que o uso de opioides no paciente cirúrgico e naqueles criticamente doentes tem um profundo efeito imunomodulador (FRIEDMAN H, et al., 2003).

A regulação imune refere-se à interação entre células do sistema imunológico e mediadores e pode ser afetada por qualquer estímulo que prejudique a hematopoiese das células do sistema imunológico, desenvolvimento de suas componentes e mecanismos de feedback antígeno-anticorpo (AL-HASHIMI M, et al., 2013).

Diferentes opioides afetam a função imune de maneira diferente, dependendo dos fatores relacionados às propriedades dos medicamentosos, dos fatores do hospedeiro e da duração da exposição (SACERDOTE P, 2006).

Enquanto a inter-relação entre analgésicos opioides e o sistema imunológico não é simples e pode variar dependendo do opioide estudado, intervalo de dose da droga, espécies em que são testados, parâmetros imunológicos medidos e o curso do tempo do estudo, tem aumentado a disponibilidade de dados que indicam a imunossupressão no humano induzida por opioides em uma variedade de situações díspares (BUDD K e SHIPTON E, 2004).

À medida que as investigações sobre os opioides continuam, estudos anteriores relataram que essas drogas estão altamente associadas ao risco de efeitos imunossupressores, conforme revelado por estudos *in vitro* e *in vivo* (CHENG WF, et al., 2006). Os mecanismos subjacentes à imunossupressão induzida por opioides, embora não sejam bem delineados, podem incluir ações diretas e indiretas no sistema de imunidade celular (NGUYEN T, et al., 2009).

Alguns estudos sugerem que a morfina, a droga protótipo e mais estudada entre os opioides, tem efeitos nas imunidades inatas e adaptativas. O tratamento crônico com a morfina, *in vivo*, pode aumentar a diferenciação Th2 das células T CD4 +. Em contraste com a ativação dos linfócitos T CD4 + auxiliares, a atividade dos linfócitos T citotóxicos CD8 + é suprimida na resposta imune celular, quando a morfina é agudamente administrada (MOJADADI S, et al., 2009).

A morfina exerce influência sobre a imunidade do hospedeiro, alterando as respostas das células T e B, atenuando a produção de anticorpos, reduzindo a atividade das células natural killers e suprimindo a proliferação e as funções dos linfócitos T e B. Além disso, a terapia opioide tende a reduzir o nível de linfócitos T (CD3 +), incluindo subpopulações CD4 +, CD8 + e CD4 + / CD8 + duplamente

positivas no sangue periférico de camundongos, o que, por sua vez, pode levar a uma redução de hipersensibilidade ao contato celular e respostas imunes humorais (VALLEJO R, et al., 2004).

Desse modo, a supressão da imunidade do hospedeiro pela inibição das respostas das células T pode ser um mecanismo de imunocomprometimento induzido por opioides (MING-CHENG, et al., 2011).

Essa depleção do sistema imunológico geralmente pode resultar em infecção por germes oportunistas. A invasão de um hospedeiro por agentes infecciosos patogênicos inicia uma sequência de respostas imunes por meio de interações entre uma variedade de fatores de virulência e os mecanismos de vigilância imune do hospedeiro. Uma resposta imune inadequada pode não apenas resultar em falta de proteção, mas também contribuir para a doença (ROY S, et al., 2011).

O uso e abuso crônicos de opioides foram documentados não só no comprometimento do sistema imunológico, mas também no aumento do risco de infecção oportunista (ROY S, et al., 2006; DINDA A, et al., 2005). Isso é apoiado por estudos epidemiológicos que mostram maior prevalência de infecções oportunistas como tuberculose, infecção pelo HIV e pneumonia em viciados em opioides. São importantes sinalizações desse risco, apesar das inúmeras variáveis de confusão presentes nesses cenários. (NATH A, et al., 2002).

Em estudos com animais em que as variáveis podem ser controladas, o tratamento com morfina (usado como substituto da heroína) resulta em prejuízo imunológico significativo, com maior suscetibilidade a infecções oportunistas. A defesa contra microrganismos patogênicos é mediada pelas reações iniciais da imunidade inata e pela resposta posterior da imunidade adaptativa. Foi demonstrado que o abuso de morfina crônica afeta os dois braços da defesa imune (ROY S, et al, 2006; VALLEJO R, et al., 2004).

No entanto, vale reforçar que o câncer atua também com propriedades imunossupressoras. As duas principais populações de células T que combatem as células cancerígenas são as células T citotóxicas CD8 + e as células T auxiliares CD4 + tipo 1. No entanto, quando esses tipos de células se infiltram em um tumor, geralmente desenvolvem um estado exausto pelo qual são incapazes de proliferar e produzir moléculas efetoras (BAITSCH L, et al., 2011).

Assim, as células T específicas do antígeno tumoral não conseguem restringir o crescimento tumoral. Existem muitas evidências que sugerem que o

microambiente tumoral imunossupressor prejudica as funções tumorílicas da infiltração de células T citotóxicas CD8 + e células Th1, produzindo citocinas imunossupressoras e interferindo na aptidão metabólica das células T (WANG H, et al., 2017).

Apesar de tudo isso, estudos atuais apontam para outras variáveis que também podem afetar a imunidade e ação ou metabolismo dos medicamentos administrados, como ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e secreção de opiáceos endógenos e glicocorticoides, conhecidos por serem potencialmente imunossupressores (VALLEJO R, et al., 2004).

Conforme observado por Filipczak-Bryniarsk I, et al. (2018), a sensação de dor e nocicepção está associada à ativação da reação inflamatória e, portanto, não é possível excluir a possibilidade de analgésicos agirem diferentemente nas células imunológicas ativadas e em repouso. Além disso, este estudo segue a afirmação de que a dor crônica na condição clínica ocorre como sintoma de doenças frequentemente associadas à desregulação da resposta imune, que podem ser exacerbadas pela terapia com opioides que afetam adversamente o sistema imunológico.

Dentre as evidências in vivo, vale ressaltar, entretanto, uma coorte retrospectiva de 50.658 pacientes com dor em uso de opioides, do *Tennessee Medicaid*, nos Estados Unidos. Houve associação no grupo em uso de opioides a altas taxas de mortalidade ambulatorial (115 / 10.000 pacientes-ano entre usuários de morfina) por outras causas que não a overdose (CHUNG CP, et al, 2018). Esse achado foi corroborado pelo estudo de Ray WA, et al. (2016), que mostrou um risco 1,64 vezes maior de mortalidade por todas as causas em pacientes em terapia crônica com opioide em comparação com aqueles que foram submetidos a analgesia com anticonvulsivantes ou baixa dose de antidepressivo.

Estudos cumulativos demonstraram que o tratamento com opioides pode estar associado a muitas outras consequências fisiopatológicas negativas, incluindo perda de homeostase e barreira intestinal, aumentando, dessa forma, o risco de sepse. Consistente com estudos in vitro, há uma análise recente sugerindo que pacientes sépticos tratados com opioides aumentam as taxas de mortalidade em comparação com aqueles não tratados com opioides (mortalidade em 28 dias de 10,35% para pacientes tratados com opioides versus 2,4% para aqueles não

tratados, com $p < 0,001$ após ajuste para vários fatores de confusão) (ZHANG R, et al, 2018).

Sabe-se que entre esses pacientes, maior dor está correlacionada com menor qualidade de vida e que a dor, por si só, já está associada ao aumento da mortalidade (CHAU I, et al, 2018). Portanto, não há benefício em evitar opioides no contexto de dor moderada a intensa. Além disso, existe uma alta prevalência de dor em pacientes oncológicos e na população idosa, e o abandono da efetividade do controle da dor proporcionado pelo uso de opioides, sem substituição equivalente, é desumano e deletério, dado o efeito adverso muito significativo da dor e do estresse na progressão do câncer (WIGMORE T, et al, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão propõe-se, então, a elucidar esse viés imunossupressor, pouco discutido na prática clínica, dentre os demais efeitos colaterais do uso de opioides, para que seja considerado no momento de iniciar tratamentos com expectativa de cronicidade. Com isso, não se quer destituir a importância dos opioides, mas sim estimular a reflexão sobre o acompanhamento estrito dos efeitos adversos clinicamente apresentados avaliando o risco/benefício da terapia proposta, mas sempre consciente de que o objetivo principal a ser alcançado é a qualidade de vida do paciente.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Agradecemos ao Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da UFPE e ao Serviço de Oncogeriatria do IMIP, por possibilitarem o estudo e aprofundamento nesta temática.

REFERÊNCIAS

1. AL-HASHIMI M, et al. Opioids and immune modulation: more questions than answers. **British Journal Of Anaesthesia**, 2013; 111(1): 80-88.
2. AMARAL FLJ, et al. Apoio social e síndrome da fragilidade em idosos residentes na comunidade. **Ciência e Saúde Coletiva**, 2013; 18(5): 1835–1846.
3. BAITSCH L, et al. Exhaustion of tumor-specific CD8(+)T cells in metastases from melanoma patients. **J. Clin.Invest**, 2011; 121(6): 2350–2360.

4. BUDD K, SHIPTON E. Acute pain the immune system and opioimmunosuppression. **Acute Pain**, 2004; 6(3-4): 123-135.
5. CHENG WF, et al. Chimeric DNA vaccine reverses morphine-induced immunosuppression and tumorigenesis. **Mol Ther**, 2006; 13(1): 203e10.
6. DINDA A, et al. Immunomodulatory effect of morphine: therapeutic implications. **Expert Opin Drug Saf**, 2005; 4: 669–675.
7. FALANDRY C, et al. Biology of Cancer and Aging: A Complex Association With Cellular Senescence. **Journal Of Clinical Oncology**, Alexandria, 2014; 32(24): 2604-2610.
8. FILIPCZAK-BRYNIARSK I, et al. In contrast to morphine, buprenorphine enhances macrophage-induced humoral immunity and, as oxycodone, slightly suppresses the effector phase of cell-mediated immune response in mice. **International Immunopharmacology**, 2018; 54: 344–353.
9. FRIEDMAN H, et al. Microbial Infections, Immunomodulation, and Drugs of Abuse. **Clinical Microbiology Reviews**, 2003; 16(2): 209-219.
10. GAITHER JR, et al. The Association Between Receipt of Guideline-Concordant Long-Term Opioid Therapy and All-Cause Mortality. **Journal Of General Internal Medicine**, 2016; 31(5): 492-501.
11. GALVÃO TF, PANSANI TSA, HARRAD D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 2015; 24(2), 335-342.
12. GUERRA MR, et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, 2017; 20(Supl. 1), 102-115.
13. CHAU I, et al. Association of quality of life with disease characteristics and treatment outcomes in patients with advanced gastric cancer: Exploratory analysis of RAINBOW and REGARD phase III trials. **Eur J Cancer** 2018; 107:115-123.
14. CHUNG CP, et al. Comparative out-of-hospital mortality of long-acting opioids prescribed for non-cancer pain: A retrospective cohort study. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**. 2019;28(1):48–53.
15. HARDY J, NAUCK F. Opioids for Cancer Pain. Part V. **Palliative Medicine in Cancer**, 2013; 249: 1404-1411.
16. HEINKEN A, THIELE I. Systematic prediction of health-relevant human-microbial co-metabolism through a computational framework. **Gut Microbes**, 2015; 6(2): 120-130.
17. HIGUERA O, et al. Management of pancreatic cancer in the elderly. **World Journal Of Gastroenterology**, Pleasanton, 2016; 22(2): 764-775.
18. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2018: Incidência de Cancer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**, v. 64, n. 1, p. 199-120, 2017.
19. KIM S, et al. Telomeres, aging and cancer: In search of a happy ending. **Oncogene**, 2002; 21(4): 503-511.

20. MCKEOWN RE. The Epidemiologic Transition: Changing Patterns of Mortality and Population Dynamics. **American Journal Of Lifestyle Medicine**, 2009; 3(1): 19-26.
21. MING-CHENG C, et al. Influence of morphine on host immunity. **Acta Anaesthesiologica Taiwanica**, 2011; 49(3): 105-108.
22. MOJADADI S, et al. Acute morphine administration reduces cell-mediated immunity and induces reactivation of latent herpes simplex virus type 1 in BALB/c mice. **Cell Mol Immunol**, 2009; 6(2): 111e6.
23. MOREIRA VG, LOURENÇO RA. Prevalence and factors associated with frailty in an older population from the city of Rio de Janeiro, Brazil: the FIBRA-RJ Study. **Clinics** (São Paulo, Brazil), 2013; 68(7): 979–985.
24. NATH A, et al. Molecular basis for interactions of HIV and drugs of abuse. **J Acquir Immune Defic Syndr**, 2002; 31: 62–9.
25. NGUYEN T, et al. Citalopram enhances B cell numbers in a murine model of morphine-induced immunosuppression. **Pain Pract.**, 2009; 9(3): 195-205.
26. PEDERSEN JK, et al. Cancer and aging: Epidemiology and methodological challenges. **Acta Oncologica**, London, 2016; 55(1): 7-12.
27. POU SA, et al. Burden of cancer mortality and differences attributable to demographic aging and risk factors in Argentina, 1986-2011. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2017; 33(2): e00016616.
28. QUAGLIO G, et al. Prevalence of tuberculosis infection and comparison of multiple-puncture liquid tuberculin test and Mantoux test among drug users. **Scand J Infect Dis**, 2002; 34: 574–576.
29. RIPAMONTI C, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals Of Oncology**, 2012; 23(7): 139-154.
30. RAY WA, et al. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic non-cancer pain. **JAMA** 2016;315(22):2115-2423.
31. ROY S, et al. Modulation of immune function by morphine: implications for susceptibility to infection. **J Neuroimmune Pharmacol.** 2006; 1:77–89.
32. ROY S, et al. Opioid drug abuse and modulation of immune function: consequences in the susceptibility to opportunistic infections. **J. Neuroimmune**, 2011; 6(4): 442-65.
33. SACERDOTE, P. Opioids and the immune system. **Palliative Medicine**, 2006; 20(8): 9-15.
34. SMITH HS. Opioid Metabolism. **Mayo Clinic Proceedings**, 2009; 84(7): 613-624.
35. UNITED NATIONS, **Department of Economic and Social Affairs**, Population Division. World Population Prospects: The 2012 Revision, Highlights and Advance Tables. Working Paper No. ESA/PWP.228, 2013, 118p.
36. VALLEJO R, et al. Opioid therapy and immunosuppression. **Am J Ther**, 2004; 11: 354-365.
37. VALLS J, et al. RiskDiff: a web tool for the analysis of the difference due to risk and demographic factors for incidence or mortality data. **BMC Public Health**, 2009; 9(1): 473.

38. VENTURA MT, et al. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation. **Clinical And Molecular Allergy**, 2017; 15(1).
39. WANG H, et al. Metabolic Regulation of Tregs in Cancer. **Opportunities for Immunotherapy**. 2017; 8(3): 583-592.
40. WIGMORE T, et al. Opioids and cancer: friend or foe? **Curr Opin Support Palliat Care** 2016;10(9):109-118.
41. YAKSH TL. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. **Trends In Pharmacological Sciences**, 1999; 20(8): 329-337.
42. ZHANG R, et al. Prescription opioids are associated with higher mortality in patients diagnosed with sepsis: A retrospective cohort study using electronic health records. **PLoS ONE**, 2018;13(1):e0190362.
43. ZHANG X, et al. The Biology of Aging and Cancer. **The Cancer Journal**, 2017; 23(4): 201-205.

CONCLUSÃO

Conclui-se que foram identificadas evidências de ações deletérias do uso crônico da morfina, tanto quando feita revisão de literatura, quando realizadas testagens de frequência de células imunológicas entre os voluntários do estudo. Houve, também, evidência de associação estatística entre o uso continuado dessas drogas e maior incidência de óbito, no grupo da coorte avaliado.

Contudo, considerando o tamanho da amostra utilizada e o desenho aplicado à investigação, consideramos serem necessários ensaios clínicos randomizados com a inclusão desse perfil de pacientes e controle preciso de situações como dose, tempo de uso, tipo de medicação utilizada, dentre outros parâmetros, para serem obtidas conclusões mais fortes. Sugerimos que o estudo seja conduzido com modelo animal e humano, em comparação, e que novas linhas de estudo – como a metabólica, possam ser associadas para aumentar o nível das evidências.

Ressaltamos, ainda, a importância de não temer o uso dos opioides, tendo em vista os benefícios trazidos pelo controle adequado de sintomas como a dor. Devemos, entretanto, prescrevê-los com responsabilidade para que seu uso adequado leve aos pacientes o benefício máximo, com a menor exposição possível aos riscos inerentes ao uso das drogas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De tudo que foi investigado, salta aos olhos a importância do tema quando se infere a possibilidade de agregar danos a quem já está enfermo. Assim, nosso estudo ressalta a associação de uso crônico com aumento de mortalidade e a possibilidade de imunomodulação, que merece aprofundamento e criticidade pela elevada possibilidade de variáveis de confusão nessa interface translacional, entre a bancada e a clínica, com o uso dos opioides.

Jamais deixar de prescrevê-los quando há dores fortes e agudas em cenários sem alternativas terapêuticas similares ou quando pacientes em fim de vida, que terão amplo benefício com o controle de sintomas ofertado pelos opioides em curto prazo. Conhecer bem as drogas para acompanhar seus efeitos adversos de perto e, sempre que possível, trabalhar com adjuvantes e terapias complementares que permitam redução de dose e do tempo de exposição ao fármaco.

Em paralelo, fica a transparente a necessidade de estudos mais ampliados, preferencialmente unindo estudos de bancada e ensaios clínicos em humanos, com populações melhor delimitadas e maior controle de fatores de confusão, retestando evidências estabelecidas e expandindo fronteiras, para trazer a força das evidência in vitro à clínica do dia-a-dia, de forma a beneficiar profissionais e pacientes.

REFERÊNCIAS

Academia Nacional de Cuidados Paliativos (ANCP). Manual de Cuidados Paliativos. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2012.

AL-HASHIMI, Mohammed et al. Opioids and immune modulation: more questions than answers. **British Journal Of Anaesthesia**, [s.l.], v. 111, n. 1, p.80-88, jul. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aet153>.

American Cancer Society (ACS). **Cancer facts & figures 2015**. Atlanta: American Cancer Society, 2015.

Associação Latinoamericana de Cuidados Paliativos (ALCP). Indicadores de Cuidado Paliativo. Houston: IAHPC Press, 2013.

Associação Latinoamericana de Cuidados Paliativos (ALCP). Atlas de Cuidados Paliativos na América Latina. Houston: IAHPC Press, 2012.

BAITSCH, Lukas et al. Exhaustion of tumor-specific CD8+ T cells in metastases from melanoma patients. **Journal Of Clinical Investigation**, v. 121, n. 6, p.2350-2360, 1 jun. 2011. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci46102>.

BALDUCCI, Lodovico. New Paradigms for Treating Elderly Patients With Cancer: The Comprehensive Geriatric Assessment and Guidelines for Supportive Care. **The Journal Of Supportive Oncology**, v. 1, n. 4, p.30-37, nov. 2003.

BALDUCCI, Lodovico; AAPRO, Matti. Complicated and complex: Helping the older patient with cancer to exit the labyrinth. **Journal Of Geriatric Oncology**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.116-118, jan. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2013.11.003>.

BALDUCCI, Lodovico; EXTERMANN, Martine. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. **The Oncologist**, Dayton, v. 5, n. 3, p.224-237, 1 jun. 2000. Alphamed Press. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.5-3-224>.

BRASIL. Presidência da República. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 1074/2003, de outubro de 2003, Estatuto do Idoso. DF, BRASÍLIA.

British Pain Society (BPS). The British Pain Society's opioids for persistent pain: Good practice. 2010. Disponível em: <http://www.britishpainsociety.org/book_opioid_main.pdf >. Acesso em 30 jan 2019.

BRYANT, Henry U.; BERNTON, Edward W.; HOLADAY, John W.. Immunosuppressive effects of chronic morphine treatment in mice. **Life Sciences**, [s.l.], v. 41, n. 14, p.1731-1738, out. 1987. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(87\)90601-1](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(87)90601-1).

BOLEN, Jennifer. A Guide to State Opioid Prescribing Policies. **Medscape Neurology & Neurosurgery**, 2008.

BOOTH, Martin. **Opium: a History**. New York: St. Martin's Griffin, 1998.

BUDD, Keith; SHIPTON, Edward. Acute pain the immune system and opioimmunosuppression. **Acute Pain**, [s.l.], v. 6, n. 3-4, p.123-135, dez. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acpain.2004.08.003>.

CAMPISI, Judith. Cancer and ageing: rival demons?. **Nature Reviews Cancer**, [s.l.], v. 3, n. 5, p.339-349, maio 2003. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc1073>.

CAMPISI, Judith. Aging, Cellular Senescence, and Cancer. **Annual Review Of Physiology**, Palo Alto, v. 75, n. 1, p.685-705, 10 fev. 2013. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183653>.

CHANG, Ming-cheng et al. Influence of morphine on host immunity. **Acta Anaesthesiologica Taiwanica**, v. 49, n. 3, p.105-108, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aat.2011.08.003>.

CHARLSON, Mary E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. **Journal Of Chronic Diseases**, St. Louis, v. 40, n. 5, p.373-383, jan. 1987. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).

CHAU, Diane et al. Opiates and elderly: Use and side effects. **Clinical Interventions In Aging**, [s.l.], v. 3, p.273-278, jun. 2008. <http://dx.doi.org/10.2147/cia.s1847>.

COHEN, Alan A.. Complex systems dynamics in aging: new evidence, continuing questions. **Biogerontology**, Dordrecht, v. 17, n. 1, p.205-220, 20 maio 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10522-015-9584-x>.

CORADAZZI, Ana Lúcia. Controle de sintomas em pacientes oncológicos: eterno desafio. **Revista Onco&**, v. 1, n. 5, p. 40-44, 2011.

CORBETT, Alistair D et al. 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 147, n. 1, p.153-162, 2 fev. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706435>.

COTRAN, Ramzi S; KUMAR, Vinay; COLLINS, Tucker. **Patologia estrutural e funcional**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

CORRE, Romain et al. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. **Journal Of Clinical Oncology**, New York, v. 34, n. 13, p.1476-1483, mai. 2016. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2015.63.5839>.

COSTA, Carla Alves et al. Dor oncológica. **Revista Portuguesa Pneumologia**, Lisboa , v. 13, n. 6, p. 855-867, dez. 2007.

COSTA, Syvoney; RODRIGUES, Rosiane; BARBOSA, Laurivania et al. **Câncer de pênis: epidemiologia e estratégias de prevenção**. Caderno de Graduação – Ciências Biológicas e da Saúde, Recife, v.2, n.1, p.23- 33, nov. 2013.

COSTA NETO, Sebastião Benício da; ARAUJO, Tereza Cristina Cavalcanti Ferreira; CURADO, Maria Paula. Avaliação da Qualidade de Vida de Pessoas Portadoras de Câncer de Cabeça e Pescoço. *Acta Oncológica Brasileira*. v. 20, n. 03, p. 96-104, 2010.

DAVIDSON, Charles J et al. Pethidine-augmented white cell scintigraphy in inflammatory bowel disease. **European Journal Of Nuclear Medicine And Molecular Imaging**, v. 27, n. 6, p.656-659, jun. 2000.

DEDIVITIS, Rogério A. et al. Qualidade de vida do paciente laringectomizado. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**, v. 66, n. 1, p.14-17, 2000.

DHAWAN, Bhola N. et al. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. **Pharmacological Reviews**, v. 48, n. 4, p.567-592, 1996.

DINDA, Amit et al. Immunomodulatory effect of morphine: therapeutic implications. **Expert Opinion On Drug Safety**, v. 4, n. 4, p.669-675, jul. 2005. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.4.4.669>.

EGGERS, A história do câncer em direção à cura. Hands, 15 jun. 2002.

FALANDRY, Claire et al. Biology of Cancer and Aging: A Complex Association With Cellular Senescence. **Journal Of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 32, n. 24, p.2604-2610, 20 ago. 2014. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2014.55.1432>.

FILIPCZAK-BRYNIARSKA, Iwona et al. In contrast to morphine, buprenorphine enhances macrophage-induced humoral immunity and, as oxycodone, slightly suppresses the effector phase of cell-mediated immune response in mice. **International Immunopharmacology**, v. 54, p.344-353, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2017.11.039>.

FINE, Perry G.; PORTENOY, Russel K. "Chapter 2: The Endogenous Opioid System". A Clinical Guide to Opioid Analgesia. McGraw Hill, 2004.

FOLSTEIN, Marshal F.; FOLSTEIN, Susan E.; MCHUGH, Paul R.. "Mini-mental state". **Journal Of Psychiatric Research**, Oxford, v. 12, n. 3, p.189-198, nov. 1975. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).

FRANCES, Bernard et al. Further evidence that morphine-6 beta-glucuronide is a more potent opioid agonist than morphine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 262, n. 1, p. 25–31, 1992.

FRIEDMAN, Herman; NEWTON, Catherine; KLEIN, Thomas W.. Microbial Infections, Immunomodulation, and Drugs of Abuse. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 16, n. 2, p.209-219, 1 abr. 2003. American Society for Microbiology.
<http://dx.doi.org/10.1128/cmr.16.2.209-219.2003>.

GAITHER, Julie R. et al. The Association Between Receipt of Guideline-Concordant Long-Term Opioid Therapy and All-Cause Mortality. **Journal Of General Internal Medicine**, v. 31, n. 5, p.492-501, 3 fev. 2016. Springer Nature.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11606-015-3571-4>.

Global Burden of Disease Cancer Collaboration (GBDCC). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. **Jama Oncology**, v. 3, n. 4, p.524-548, 1 abr. 2017. American Medical Association (AMA).
<http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>

GOUARDÈRES, Christine; CROS, Jean; QUIRION, Rémi. Autoradiographic localization of mu, delta and kappa opioid receptor binding sites in rat and guinea pig spinal cord. **Neuropeptides**, v. 6, n. 4, p.331-342, jul. 1985. Elsevier BV.
[http://dx.doi.org/10.1016/0143-4179\(85\)90006-x](http://dx.doi.org/10.1016/0143-4179(85)90006-x).

International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. IARC CancerBase, v. 1, n. 11, 2012. Disponível em: <<http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>>. Acesso em: 06 mar 2019.

GIGLIO, Auro Del. Câncer: Introdução ao seu estudo e tratamento. São Paulo: Pioneira, 1999.

GOZZANI, Judymara Lauzi. Opióides e antagonistas. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 44, p. 65-73, 1994.

GRANER, Karen Mendes; JUNIOR, Aderson Luiz Costa; ROLIM, Gustavo Sattolo. Dor em oncologia: intervenções complementares e alternativas ao tratamento medicamentoso. **Temas psicologia**, Ribeirão Preto, v. 18, n. 2, p. 345-355, 2010.

GRILO, Cristina Maria et al. O idoso no serviço de urgência, que realidade... *Revista de Enfermagem UFPE*, v. 8, n. 6, p. 1612-1616, mai. 2014.

HARDY, John; NAUCK, Friedemann. Opioids for Cancer Pain. Part V Palliative Medicine in Cancer. v. 249, p.1404-1411, 2013.

HAZELDINE, Jon; LORD, Janet M. Innate immunesenescence: underlying mechanisms and clinical relevance. **Biogerontology**, Boston, v. 16, n. 2, p.187-201, 10 jul. 2014. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10522-014-9514-3>.

HEINKEN, Almut; THIELE, Ines. Systematic prediction of health-relevant human-microbial co-metabolism through a computational framework. **Gut Microbes**, v. 6, n. 2, p.120-130, 4 mar. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2015.1023494>.

HENNEMANN-KRAUSE, Lilian. Aspectos práticos da prescrição de analgésicos na dor do câncer. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 11, n. 2, p. 1-16, 2012.

HIGUERA, Oliver et al. Management of pancreatic cancer in the elderly. **World Journal Of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 22, n. 2, p.764-775, 2016. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.764>.

HORNSBY, Peter J.. Cellular aging and cancer. **Critical Reviews In Oncology/hematology**, Boca Raton, v. 79, n. 2, p.189-195, ago. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.07.011>.

HURRIA, Arti et al. Improving the Evidence Base for Treating Older Adults With Cancer: American Society of Clinical Oncology Statement. **Journal Of Clinical Oncology**, New York, v. 33, n. 32, p.3826-3833, 10 nov. 2015. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2015.63.0319>.

Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Centro de Suporte Terapêutico Oncológico - Divisão Técnico-Científica de Cuidados Paliativos Oncológicos: Controle da dor. Rio de Janeiro: INCA, 2002.

Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. A mulher e o câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes Da Silva (INCA). Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: Incidencia de Cancer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, v. 64, n. 1, p. 199-120, 2017.

JEMAL, Ahmedin; SIEGEL, Rebecca L.; WARD, Elizabeth. Cancer Statistics, 2007. CA cancer. J. Clin. v. 57, n. 1, p. 43-66, 2007.

JANSEN-DURR, Pidder; OSIEWACZ, Heinz D.. Healthy ageing: a question of stress, damage and repair. **Embo Reports**, v. 3, n. 12, p.1127-1132, 16 dez. 2002. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1093/embo-reports/kvf247>.

JACOBS, Roland et al. Effects of fentanyl on cellular immune functions in man. **International Journal Of Immunopharmacology**, v. 21, n. 7, p.445-454, jul. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0192-0561\(99\)00025-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0192-0561(99)00025-9).

JUNIEN, Jean Louis; WETTSTEIN, Joseph G. Role of opioids in peripheral analgesia. **Life Sciences**, v. 51, n. 26, p.2009-2018, jan. 1992. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90150-n](http://dx.doi.org/10.1016/0024-3205(92)90150-n).

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

KENIS, Cindy; WILDIERS, Hans. (Org.). Practice guideline: Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) in oncological patients. Geneva: SIOG, 102 p. 2011. Disponível em: <http://siog.org/files/public/cga_practice_guideline_wildiers_jul2011.pdf>. Acesso em: 20 out 2018.

KIEFFER, Brigitte L.; EVANS, Christopher J.. Opioid receptors: From binding sites to visible molecules in vivo. **Neuropharmacology**, [s.l.], v. 56, n. 1, p.205-212, jan. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.07.033>.

KIM, Sahn-ho et al. Telomeres, aging and cancer: In search of a happy ending. **Oncogene**, A, v. 21, n. 4, p.503-511, jan. 2002.

KLEPSTAD, P. et al. Influence from genetic variability on opioid use for cancer pain: A European genetic association study of 2294 cancer pain patients. **Pain**, v. 152, n. 5, p.1139-1145, mai. 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.040>.

KOWDLEY, Gopal C. et al. Cancer Surgery in the Elderly. **The Scientific World Journal**, Boynton Beach, v. 2012, p.1-9, 2012. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1100/2012/303852>.

LAURENTI, Ruy. Transição demográfica e transição epidemiológica. Anais do 1º Congresso Brasileiro de Epidemiologia; 1990 set 2-6; Campinas, Brasil. Rio de Janeiro: Abrasco; . p. 143-65 1990.

LEWIS, J. et al. Opioids and pain regulation. *Pain Headache*, v. 9, p. 129-159, 1987.

LIBRERO, Julián; PEIRÓ, Salvador; ORDIÑANA, Rosa. Chronic Comorbidity and Outcomes of Hospital Care. **Journal Of Clinical Epidemiology**, Oxford, v. 52, n. 3, p.171-179, mar. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00160-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00160-7).

LOPES, Adelina. Estadiamento do Câncer. In: MURAD, André Márcio; KATZ, Artur. **Oncologia: Bases Clínicas do Tratamento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 36-40.

MARCHENA-GOMEZ, Joaquin et al. The Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index as an Outcome Predictor of Patients with Acute Mesenteric Ischemia. **Annals Of Vascular Surgery**, Detroit, v. 23, n. 4, p.458-464, jul. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2008.10.008>.

MARCONI, Maria de Andrade; LAKATOS, Eva Maria. Metodologia do trabalho científico. 6ª ed. São Paulo, SP: Atlas, 2001.

MARCONI, Maria de Andrade; LAKATOS, Eva Maria. Fundamentos de metodologia científica. 6ª ed. São Paulo, SP: Atlas, 2005.

MCKEOWN, Robert E. The Epidemiologic Transition: Changing Patterns of Mortality and Population Dynamics. **American Journal Of Lifestyle Medicine**, v. 3, n. 1, p.19-26, mai. 2009. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1559827609335350>.

MCNICOL, Ewan D; MIDBARI, Ayelet; EISENBERG, Elon. Opioids for neuropathic pain. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, ago. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd006146.pub2>.

MENDONÇA, Izabel Cristina Alves et al. Tratamento da dor do paciente oncológico. Belo Horizonte, 2008.

MICELI, Ana Valéria Paranhos. Dor crônica e subjetividade em oncologia. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 48, n. 3, p. 363-373, 2002.

MOJADADI, Shafi et al. Acute Morphine Administration Reduces Cell-Mediated Immunity and Induces Reactivation of Latent Herpes Simplex Virus Type 1 in BALB/c Mice. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 6, n. 2, p.111-116, abr. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/cmi.2009.15>.

NATH, Avi et al. Molecular basis for interactions of HIV and drugs of abuse. **Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 31, p.62-9, 2002.

Núcleo de Cuidados Paliativos (NCP). Recomendações para o tratamento farmacológico da dor. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 23, n. 4, p. 457-64, jul. 2007. <http://dx.doi.org/10.32385/rpmgf.v23i4.10384>.

ODUNAYO, Adesola et al. State-of-the-Art-Review: Immunomodulatory effects of opioids. **Journal Of Veterinary Emergency And Critical Care**, v. 20, n. 4, p.376-385, 15 jul. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-4431.2010.00561.x>.

OLIVEIRA, Marco Aurelio Pinho de; PARENTE, Raphael Camara Medeiros. Estudos de Coorte e de Caso-Controlle na Era da Medicina Baseada em Evidência. **Brasilian Journal of Videoendoscopic Surgery**, v. 3, n. 3, p. 115-125, 2010.

Organization for the Prevention of Intense Suffering (OPIS). La morfina como derecho humano. Genebra: OPIS; 2018.

PACIFICI, Gian Maria et al. Morphine glucuronidation in human fetal and adult liver. **European Journal of Clinical Pharmacology**. v. 22, p. 553–558, 1982.

PAMOUKDJIAN, Frédéric et al. L'évaluation gériatrique et les scores pronostiques chez le patient âgé atteint de cancer : une aide à la décision thérapeutique ?. **Bulletin Du Cancer**, Paris, v. 104, n. 11, p.946-955, nov. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.10.004>.

PAWELEC, Graham; DERHOVANESSIAN, Evelyn; LARBI, Anis. Immunosenescence and cancer. **Journal Of Geriatric Oncology**, Amsterdam, v. 1, n. 1, p.20-26, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2010.04.002>.

PEDERSEN, Jacob K. et al. Cancer and aging: Epidemiology and methodological challenges. **Acta Oncologica**, London, v. 55, n. 1, p.7-12, 12 jan. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/0284186x.2015.1114670>.

PETERA, Jiří; DUŠEK, Ladislav. Cancer in the elderly. **Reports Of Practical Oncology & Radiotherapy**, v. 18, n. 1, p.1-5, jan. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2012.11.001>.

POU, Sonia Alejandra et al . Burden of cancer mortality and differences attributable to demographic aging and risk factors in Argentina, 1986-2011. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro , v. 33, n. 2, e00016616, 2017.

PRZEWOŃSKI, Ryszard; PRZEWOŃKA, Barbara. Opioids in chronic pain. **European Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 429, n. 1-3, p.79-91, out. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0014-2999\(01\)01308-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0014-2999(01)01308-5).

RAMJAUN, Aliya et al. Improved targeting of cancer care for older patients: A systematic review of the utility of comprehensive geriatric assessment. **Journal Of Geriatric Oncology**, v. 4, n. 3, p.271-281, jul. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgo.2013.04.002>.

RANGEL, Odiela; TELLES, Carlos. Tratamento da dor oncológica em cuidados paliativos. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**. UERJ, v. 11, p. 34-37, 2012.

REISINE, Terry et al. Molecular Mechanisms of Opiate Receptor Coupling to G Proteins and Effector Systemsa. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, v. 780, n. 1, p.168-175, jun. 1996. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb15121.x>.

RIPAMONTI, Caterina I. et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals Of Oncology**, [s.l.], v. 23, n. 7, p.139-154, 20 set. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds233>.

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

RODRIGUES, Juliana; MANTOVANI, Maria de Fátima; CIOSAK, Suely Itsuko. O Idoso e Trauma: Perfil e Fatores Desencadeantes. **Revista de Enfermagem UFPE Online**, Recife, v. 9, n. 3, p.7071-7077, mar. 2015.

ROY, Sabita et al. Modulation of immune function by morphine: implications for susceptibility to infection. **Journal Of Neuroimmune Pharmacology**, v. 1, p.77-89, 2006.

ROY, Sabita et al. Opioid Drug Abuse and Modulation of Immune Function: Consequences in the Susceptibility to Opportunistic Infections. **Journal Of Neuroimmune Pharmacology**, v. 6, n. 4, p.442-465, 26 jul. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-011-9292-5>.

SACERDOTE, Paola et al. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 121, n. 4, p.834-840, jun. 1997. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0701138>.

SACERDOTE, Paola; LIMIROLI, Elena; GASPANI, Leda. Experimental evidence for immunomodulatory effects of opioids. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 521, p. 106-16, 2003.

SACERDOTE, Paola. Opioids and the immune system. *Palliative Medicine*, v. 20, n.

8, p. 9-15, 2006.

SARAIVA, Luciana Braga et al. Avaliação Geriátrica Ampla e sua Utilização no Cuidado de Enfermagem a Pessoas Idosas. *Journal Health Science*, v. 19, n. 4, p. 262-7, 2017.

SILVA, Lucia da; MENEZES, Estera Muszkat. Metodologia da pesquisa e elaboração de dissertação. 3ª ed. Florianópolis: Laboratório de Ensino a Distância da UFSC, 2001.

SILVA, Cassandra Ribeiro de Oliveira. Metodologia e organização do projeto de pesquisa: guia prático. Fortaleza, CE: Editora da UFC, 2004.

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

SMITH, Howard S.. Opioid Metabolism. **Mayo Clinic Proceedings**, [s.l.], v. 84, n. 7, p.613-624, jul. 2009. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-6196\(11\)60750-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-6196(11)60750-7).

STEIN, Christoph; SCHÄFER, Michael; MACHELSKA, Halina. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. **Nature Medicine**, v. 9, n. 8, p.1003-1008, ago. 2003. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nm908>.

TERRET, Catherine et al. Multidisciplinary Approach to the Geriatric Oncology Patient. **Journal Of Clinical Oncology**, v. 25, n. 14, p.1876-1881, 10 maio 2007. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.10.3291>.

TESSIER, Annie et al. Validation of the Charlson Comorbidity Index for Predicting Functional Outcome of Stroke. **Archives Of Physical Medicine And Rehabilitation**, Philadelphia, v. 89, n. 7, p.1276-1283, jul. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2007.11.049>.

THOMAZ, Adriana. Dor oncológica: conceitualização e tratamento farmacológico. *Revista Onco&*, n. 1, p. 24-29, 2010.

THOMBS, Brett D. et al. The effects of preexisting medical comorbidities on mortality and length of hospital stay in acute burn injury: evidence from a national sample of 31,338 adult patients. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 245, n. 4, p. 629-34, 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000250422.36168.67>.

TREMBLAY, Dominique et al. Integrated oncogeriatric approach: a systematic review of the literature using concept analysis. **BMJ Open**, London, v. 2, n. 6, 2012. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001483>.

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

US Department of Health and Human Services (USDHHS; World Health Organization. Global health and aging, 2015. Disponível em: <http://www.nia.nih.gov/sites/default/files/global_health_and_aging.pdf>. Acesso em: 30 dez 2018

VALLEJO, Ricardo et al. Opioid Therapy and Immunosuppression. **American Journal Of Therapeutics**, v. 11, n. 5, p.354-365, set. 2004. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.mjt.0000132250.95650.85>.

VALLET-REGÍ, María et al. Management of Cancer in the Older Age Person: An Approach to Complex Medical Decisions. **The Oncologist**, Dayton, v. 22, n. 3, p.335-342, 20 fev. 2017. Alphamed Press. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0276>.

VALLS, Joan et al. RiskDiff: a web tool for the analysis of the difference due to risk and demographic factors for incidence or mortality data. **BMC Public Health**, v. 9, n. 1, p. 473, dez. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-9-473>.

VENKATESH, Madhukumar et al. Symbiotic Bacterial Metabolites Regulate Gastrointestinal Barrier Function via the Xenobiotic Sensor PXR and Toll-like Receptor 4. **Immunity**, v. 41, n. 2, p.296-310, ago. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.014>.

VENTURA, Maria Teresa et al. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation. **Clinical And Molecular Allergy**, v. 15, n. 1, dez. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12948-017-0077-0>.

VICTOR, Germana Hunes Grassi Gomes. Cuidados Paliativos no Mundo. RBC, v. 62, n. 3, p. 267-270, 2016.

WANG, Chien-ying et al. Comparison of Charlson comorbidity index and Kaplan–Feinstein index in patients with stage I lung cancer after surgical resection. **European Journal Of Cardio-thoracic Surgery**, Berlim, v. 32, n. 6, p.877-881, dez. 2007. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.09.008>.

WANG, Haiping et al. Metabolic Regulation of Tregs in Cancer: Opportunities for Immunotherapy. **Trends In Cancer**, v. 3, n. 8, p.583-592, ago. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trecan.2017.06.005>.

WATERS, William F. Globalization, socioeconomic restructuring, and community health. *Journal of Community Health*. v. 26, n. 2, p. 79-92, abr. 2001.

WEBSTER, Nigel R. Opioids and the immune system. **British Journal Of Anaesthesia**, v. 81, n. 6, p.835-836, dez. 1998. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/81.6.835>.

WHITE, Mary C. et al. Age and Cancer Risk. **American Journal Of Preventive Medicine**, Amsterdam, v. 46, n. 3, p.7-15, mar. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.029>.

World Health Organization (WHO). **World report on ageing and health**. Luxembourg: World Health Organization, 2015. 246 p. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/1/9789240694811_eng.pdf?ua=>>. Acesso em: 20 jan 2019.

World Health Organization (WHO). **Integrated care for older people**: guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity. Switzerland: World Health Organization, 2017a. Disponível em: <<http://www.who.int/ageing/publications/guidelines-icope/en/>>>. Acesso em: 10 jan 2019.

World Health Organization (WHO). WHA70/2017/REC/1: Cancer prevention and control in the context of an integrated approach. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70-REC1/A70_2017_REC1-en.pdf?ua=1&ua=1#page=27>. Acesso em 10 nov 2018.

World Health Organization (WHO). Palliative Care. Genebra: WHO, 2017b.

WIERNAN, Evanius Garcia et al. Consenso Brasileiro sobre Manejo da Dor Relacionada ao Câncer. *RBOC*, v. 38, n. 10, p. 132-143, 2014.

WYATT, Kirk D. et al. Out of Context. **Medical Care**, Philadelphia, v. 52, p.92-100, mar. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mlr.0b013e3182a51b3d>.

YAKSH, Tony L. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. **Trends In Pharmacological Sciences**, v. 20, n. 8, p.329-337, ago. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0165-6147\(99\)01370-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0165-6147(99)01370-x).

YESAVAGE, Jerome A. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. **Journal Of Psychiatric Research**, Oxford, v. 17, n. 1, p.37-49, jan. 1982. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4).

ZHANG, Rui et al. Prescription opioids are associated with higher mortality in patients diagnosed with sepsis: A retrospective cohort study using electronic health records. **Plos One**, v. 13, n. 1, 2 jan. 2018. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0190362>.

ZHANG, Xinwen et al. The Biology of Aging and Cancer. **The Cancer Journal**, v. 23, n. 4, p.201-205, 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ppo.0000000000000270>.

ZULLIG, Leah L. et al. A Systematic Review of Conceptual Frameworks of Medical Complexity and New Model Development. **Journal Of General Internal Medicine**, Philadelphia, v. 31, n. 3, p.329-337, 30 set. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-015-3512-2>.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Modelo para participante a partir dos 18 anos)

AValiação de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, Óbito e Imunossupressão em Pacientes Oncogerítricos Usuários de Opióides

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa porque foi atendido (a) ou está sendo atendido (a) nesta instituição. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Caso prefira, converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento, rubricando e/ou assinando em todas as páginas deste Termo, em duas vias (uma do pesquisador responsável e outra do participante da pesquisa), caso queira participar.

PROPÓSITO DA PESQUISA

Esta pesquisa tem o objetivo de analisar a associação entre o uso de opióides e o desenvolvimento de infecção relacionada à assistência à saúde, óbito e imunossupressão em idosos com câncer. Os dados serão coletados através de entrevistas com duração média de 5 minutos e coleta de sangue periférico para análise da imunidade.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Você será convidado para uma consulta clínica com o pesquisador responsável e algumas perguntas serão realizadas para sua caracterização sociodemográfica. Haverá, ainda, coleta de sangue em pequena quantidade (o equivalente a dois tubos pequenos de 4 mililitros cada, ou que corresponde a aproximadamente duas colheres de sopa). Todas as amostras biológicas coletadas durante esta pesquisa, serão utilizadas apenas para os propósitos descritos neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Poderá haver consulta de dados de atendimentos prévios no prontuário, se você concordar. Os dados coletados no prontuário serão mantidos em sigilo e confidencialidade.

BENEFÍCIOS

Como benefício indireto o estudo poderá proporcionar a sugestão de imunossupressão e risco de infecção ou óbito relacionado ao uso crônico de opioides e servirá para direcionar novos estudos e sugerir orientações de uso racional desses medicamentos.

RISCOS

- Os riscos da coleta de sangue podem incluir desmaio, dor e/ou hematoma (mancha roxa na pele). Raramente pode haver um pequeno coágulo sanguíneo ou infecção no local da picada da agulha;
- Constrangimento na entrevista, que será minimizado pelo total sigilo e educação na abordagem;

CUSTOS

- Você não será remunerado por esta participação nem haverá reembolso de despesas com transporte e/ou alimentação e estes gastos eventuais deverão ser financiados de própria fonte (por você e seus familiares);
- Você não pagará por qualquer procedimento, ou teste exigido como parte desta pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem sua identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de dados relativos à pesquisa será imediatamente interrompida.

ACESSO AOS RESULTADOS DE EXAMES

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado a esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao seu médico e ele os discutirá com você. Se você tiver interesse, você poderá receber uma cópia dos mesmos.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para o(a) José Luiz de Lima Filho no telefone (81) 21263630, Flavia Augusta de Orange no telefone (81) 21224100 ou Hugo Moura de Albuquerque Melo no telefone (81) 9.9650-7495 de 8h às 17h. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IMIP. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre esta pesquisa, entre em contato com o comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP) que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas.

O CEP-IMIP está situado à Rua dos Coelho, nº 300, Boa Vista. Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º Andar tel: (81) 2122-4756 – Email: comitedeetica@imip.org.br O CEP/IMIP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30 h e 13:30 às 16:00h.

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito do estudo. Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos, benefícios e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo. Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Quando houver armazenamento de amostras/biorrepositório, inserir:

() Eu concordo em participar desta pesquisa e CONCORDO em ter minhas amostras armazenadas e utilizadas para uso em pesquisas futuras aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP e para isto deverei assinar no futuro, um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, se eu concordar.

ou

() Eu concordo em participar desta pesquisa, mas NÃO CONCORDO em ter minhas amostras armazenadas para uso em pesquisas futuras.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

Nome e Assinatura do Participante

_____/_____/_____
Data

Nome e Assinatura da Testemunha Imparcial

_____/_____/_____
Data

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo.

**Nome e Assinatura do Responsável pela
Obtenção do Termo**

_____/_____/_____
Data

Impressão digital
(opcional)

**Rubrica do Participante da
Pesquisa**

Rubrica do Pesquisador

APÊNDICE B - Questionário Sóciodemográfico aos Novos Entrevistados (Braço Prospectivo do Estudo)

Número do usuário: _____ **Data da coleta:** ____/____/____

1 - Idade: _____

2 - Sexo ☐ Masculino ☐ Feminino

3 - Cor ou raça (IBGE):

☐ Branca ☐ Negra ☐ Parda ☐ Amarela ☐ Indígena

4 - Escolaridade:

☐ Sem escolaridade

☐ Até quatro anos

☐ De quatro a oito anos

☐ De oito a doze anos

☐ Mais de doze anos

5 - Situação laboral/fonte de renda:

☐ Desempregado ☐ Autônomo/trabalhador informal

☐ Empregado formalmente ☐ Aposentado/pensionista

Auxílio de programa social: ☐ Sim ☐ Não

6 – Estado Civil:

☐ Solteiro ☐ Casado ☐ Divorciado ☐ Viúvo

7 – Tem alguma doença crônica? ☐ Não ☐ Sim. Qual(is)? _____

8 – Faz uso de alguma droga ou medicamento?

☐ Álcool ☐ Cigarro

☐ Outras. Quais? _____

PERGUNTAS EXCLUSIVAS AO GRUPO DE EXPOSTOS AO USO DE OPIOIDES:

9 - Se usa opioide, qual, em que dose, com que frequência e há quanto tempo?

OPIOIDE	DOSE	POSOLOGIA	TEMPO DE USO

10 – Qual o tipo de câncer? _____

11 – Tem metástase? ☐ Sim ☐ Não

12 – Está em tratamento oncológico? Se sim, qual? ☐ Sim ☐ Não

☐ Quimioterapia ☐ Radioterapia ☐ Imunoterapia ☐ Outra. Qual? _____

APÊNDICE C - Protocolo de Pesquisa do Ambulatório de Oncogeriatría do IMIP

NOME DO PROJETO DE PESQUISA: Fatores de risco para infecções relacionadas à assistência à saúde (IRASs) em pacientes oncológicos idosos. Um estudo de coorte prospectiva. (Tese de doutorado DINTER INCA/ IMIP)

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Coorte Oncogeriatría – Nº CONTROLE PESQUISA: ____ Checklist

Nº	Escalas	Data	Responsável
1	Crítérios de elegibilidade		
2	TCLE		
3	Variáveis sociodemográficas		
4	Exames solicitados		
5	Polifarmácia	Avaliação Geriátrica Ampla	
6	Índice de Charlson		
7	Escala de Performance de Karnofsky		
8	MAN		
9	Mini mental		
10	GDS escala de depressão		
11	IPAQ		
12	Timed up and go		
13	PPS		
14	Índice de Katz - AVD		
15	Qualidade de vida EORTC QL 30		
16	Definição da vulnerabilidade /AGA		
17	Resultados de exames / estadiamento		
18	Seguimento 1 – 30 dias		
19	Seguimento 2 – 60 dias		
20	Seguimento 3 – 90 dias		
21	Seguimento 4 – 120 dias		
22	Seguimento 5 – 150 dias		
23	Seguimento 6 – 180 dias		
24	Ficha de internamento /SPA		
25	Ficha de infecção - IRAS		

IRAS: [1] Sim [2] Não Data da 1ª IRAS: ____/____/____

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

Fluxograma do estudo:

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

Atividade	*Recrutamento	Mês 1	Mês 2	Mês 3	Mês 4	Mês 5	Mês 6	Se internamento e/ou óbito Preencher ficha de seguimento específica
Aplicação de critérios de elegibilidade								
TCLE								
Ficha de admissão								
Avaliação geriátrica ampla (AGA)								
Qualidade de vida EORTC QL 30								
Hemograma								
Plaquetas								
Creatinina								
Perfil imunológico Toll Like								
Ficha de seguimento mensal								
Avaliação de prontuário e sistema de informação								

hospitalar								
------------	--	--	--	--	--	--	--	--

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

**Avaliação geriátrica ampla (AGA): polifarmácia, Índice de Charlson, ECOG, Minimental, GDS, IPAQ, *Timed up and go*, PPS, índice de Katz, Definição da Vulnerabilidade /AGA

1 - CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

CONTROLE DE PESQUISA:

Para todos os pacientes abordados para a pesquisa

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

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

Paciente participará da pesquisa?

- ☐ Não, não preenche critérios de elegibilidade
- ☐ Não, houve recusa em participar

Se paciente não participa da pesquisa encaminhar para rotina

☐ Sim

Responder às questões seguintes

FICHA DE AVALIAÇÃO INICAL

 Local etiqueta ou identificação do/a
paciente

Nº Controle da pesquisa: _____

Data do preenchimento:

____/____/____

3- VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS
IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

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

Sexo: () Masculino () Feminino

Nome da mãe: _____

Endereço: _____

Complemento: _____

Bairro: _____ Município: _____

Estado: _____

Telefone para contato: _____

Cuidador: _____ Contato: _____

Qual seu maior desejo?

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

_____ Contato: _____

Escolaridade

 Qual foi o último ano
de estudo
concluído? _____

 (Ex.: 6º ano do
primeiro grau)

Situação Conjugal
atual:

[1] solteiro(a)

[2] casado(a)

legalmente

[3] têm união estável

Ocupação

 Aposentado com outra
ocupação

[1] _____

 Aposentado sem outra
ocupação [2]

Religião

Católica [1]

 Evangélica
[2]

Espírita [3]

Budista [4]

	há mais de seis meses	Trabalhos domésticos [3]	Outra [5]
	[4] viúvo(a)	Trabalho fora do domicílio	_____
	[5] separado(a) ou divorciado(a)	[4]	
	[88] não quis informar	Qual: _____	_____
		Profissão, quando trabalha:	
Somando a renda de todas as pessoas que moram na sua casa, inclusive você, qual é o valor em reais: _____	A sua cor da pele é:	Você reside em área:	
	[1] branca	[1] Urbana	
	[2] negra	[2] Rural	
	[3] amarela		
	[4] parda		
	[5] indígena		
	[77] não sabe		
Quantas pessoas vivem dessa renda? _____	[88] não quis informar		

Peso: _____ **Altura:** _____ **IMC:** _____

QUEIXA PRINCIPAL

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL

ANTECEDENTES:

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

Internamento recente (nos últimos 30 dias): [1] Sim [2] Não
 Motivo: [] Clínico [] Cirúrgico Tempo: _____
 Local: _____
 Resumo de alta [1] Sim (se Sim, anexar o resumo de alta) [2] Não

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

ANTECEDENTES VACINAIS:

Vacinas:

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

INTERROGATÓRIO SINTOMATOLÓGICO:

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

Quanto tempo ____

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

HÁBITOS PREGRESSOS

Tabagismo

1. Atualmente, o (a) sr.(a) fuma?

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

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

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

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

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

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

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

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

Etilismo:

Você consome bebida alcoólica? [1] Sim [2] Não

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

Já bebeu? [1] Sim [2] Não

Se sim, parou há quanto tempo? ____anos

Bebeu durante quanto tempo ____anos; Em que quantidade? _____

Tipo de bebida? _____

HIPÓTESE DIAGNÓSTICA:

Câncer de _____

CID 10 : C _____

Metástases (conhecidas na admissão): [1] Sim [2] Não Data: ____ / ____ / ____

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

DATA	Sítio	Exame comprobatório do câncer *	Resultado

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

4 - EXAMES

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

Exames relevantes para a pesquisa:

Exame	Data da solicitação	Resultado
Hemograma com plaquetas		
Creatinina		
Perfil imunológico		

	Já realizados	Data de solicitação
Exames de estadiamento		

5 - POLIFARMÁCIA

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

MEDICAÇÃO E INFORMAÇÕES DE USO:

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

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

Quais? _____

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

Data: ____/____/____

Avaliador

6 – COMORBIDADES - ÍNDICE DE CHARLSONLocal etiqueta ou identificação do/a
paciente

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

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

Data: ____/____/____

Avaliador

7- ESCALA DE PERFORMANCE KARNOFSKY

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

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

Data: ____/____/____

 Avaliador

8 – AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

QUESTIONÁRIO MAN (miniavaliação nutricional)

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

Triagem	
A	Nos últimos três meses houve diminuição da ingestão alimentar devido a perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldade para mastigar ou deglutir? 0 = diminuição severa da ingestão 1 = diminuição moderada da ingestão 2 = sem diminuição da ingestão ☐
B	Perda de peso nos últimos meses 0 = superior a três quilos 1 = não sabe informar 2 = entre um e três quilos 3 = sem perda de peso ☐
C	Mobilidade 0 = restrito ao leito ou à cadeira de rodas 1 = deambula mas não é capaz de sair de casa 2 = normal ☐
D	Passou por algum estresse psicológico ou doença aguda nos últimos três meses? 0 = sim 2 = não ☐
E	Problemas neuropsicológicos 0 = demência ou depressão graves 1 = demência leve 2 = sem problemas psicológicos ☐
F	Índice de massa corpórea (IMC = peso [kg] / estatura [m] ²) 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23 ☐
Escore de triagem (subtotal, máximo de 14 pontos) ☐ ☐	
12 pontos ou mais normal; desnecessário continuar a avaliação	
11 pontos ou menos possibilidade de desnutrição; continuar a avaliação	
Avaliação global	
G	O paciente vive em sua própria casa (não em casa geriátrica ou hospital) ☐ 0 = não 1 = sim
H	Utiliza mais de três medicamentos diferentes por dia? ☐ 0 = sim 1 = não
I	Lesões de pele ou escaras? ☐ 0 = sim 1 = não
Ref.: Guigoz Y, Vellas B and Garry PJ. 1994. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. <i>Facts and Research in Gerontology</i>. Supplement # 2:15-59. Rubenstein LZ, Harker J, Guigoz Y and Vellas B. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) and the MNA: An Overview of CGA, Nutritional Assessment, and Development of a Shortened Version of the MNA. In: "Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and Practice in the Elderly". Vellas B, Garry PJ and Guigoz Y, editors. Nestlé Nutrition Workshop Series. Clinical & Performance Programme, vol. 1. Karger, Bale, in press. ©1998 Société des Produits Nestlé S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners	
J	Quantas refeições faz por dia? 0 = uma refeição 1 = duas refeições 2 = três refeições ☐
K	O paciente consome: • pelo menos uma porção diária de leite ou derivados (queijo, iogurte)? sim ☐ não ☐ • duas ou mais porções semanais de legumes ou ovos? sim ☐ não ☐ • carne, peixe ou aves todos os dias? sim ☐ não ☐ 0,0 = nenhuma ou uma resposta «sim» 0,5 = duas respostas «sim» 1,0 = três respostas «sim» ☐ ☐
L	O paciente consome duas ou mais porções diárias de frutas ou vegetais? 0 = não 1 = sim ☐
M	Quanto copos de líquidos (água, suco, café, chá, leite) o paciente consome por dia? 0,0 = menos de três copos 0,5 = três a cinco copos 1,0 = mais de cinco copos ☐ ☐
N	Modo de se alimentar 0 = não é capaz de se alimentar sozinho 1 = alimenta-se sozinho, porém com dificuldade 2 = alimenta-se sozinho sem dificuldade ☐
O	O paciente acredita ter algum problema nutricional? 0 = acredita estar desnutrido 1 = não sabe dizer 2 = acredita não ter problema nutricional ☐
P	Em comparação a outras pessoas da mesma idade, como o paciente considera a sua própria saúde? 0,0 = não muito boa 0,5 = não sabe informar 1,0 = boa 2,0 = melhor ☐ ☐
Q	Circunferência do braço (CB) em cm 0,0 = CB < 21 0,5 = 21 ≤ CB ≤ 22 1,0 = CB > 22 ☐ ☐
R	Circunferência da panturrilha (CP) em cm 0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31 ☐
Avaliação global (máximo 16 pontos) ☐ ☐ ☐ Escore da triagem ☐ ☐ Escore total (máximo 30 pontos) ☐ ☐ ☐	
Avaliação do Estado Nutricional de 17 a 23,5 pontos risco de desnutrição ☐ menos de 17 pontos desnutrido ☐	

Data: ____/____/____

Avaliador

9 – MINI MENTAL

Local etiqueta ou identificação do/a
paciente

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

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

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL
(Folstein, Folstein & McHugh, 1.975)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

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

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta ()

Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto) ()

(alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

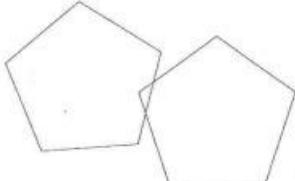
EVOCAÇÃO

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

LINGUAGEM

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

SCORE: (___/30)



Data: ____/____/____

Avaliador

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

**10 - GDS - ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA
(YESAVAGE et al., 1982)**

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

Se as respostas coincidem com a opção Ssim, anotar um 1 ponto

Avaliação

0 - 4: normal

5 - 10: depressão moderada

>10: depressão grave

Data: ____/____/____

Avaliador

13 – PPS - Palliative Performance Scale

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

Palliative Performance Scale – PPS Versão 2

%	Deambulação	Atividade e evidência da doença	Auto-cuidado	Ingesta	Nível de consciência
100	Completa	Atividade normal e trabalho: sem evidência de doença	Completo	Normal	Completa
90	Completa	Atividade normal e trabalho: alguma evidência de doença	Completo	Normal	Completa
80	Completa	Atividade normal com esforço: alguma evidência de doença	Completo	Normal ou reduzida	Completa
70	Reduzida	Incapaz para o trabalho: Doença significativa	Completo	Normal ou reduzida	Completa
60	Reduzida	Incapaz para o hobbies/trabalho doméstico: Doença significativa	Assistência ocasional	Normal ou reduzida	Completa ou período de confusão
50	Maior parte do tempo deitado ou sentado	Incapacitado para qualquer trabalho: Doença extensa	Assistência considerável	Normal ou reduzida	Completa ou período de confusão
40	Maior parte do tempo acamado	Incapaz para a maioria das atividades. Doença extensa	Assistência quase completa	Normal ou reduzida	Completa ou sonolência. +/- confusão
30	Totalmente acamado	Incapaz para qualquer atividade. Doença extensa	Dependência completa	Normal ou reduzida	Completa ou sonolência. +/- confusão
20	Totalmente acamado	Incapaz para qualquer atividade. Doença extensa	Dependência completa	Mínima a pequenos goles	Completa ou sonolência. +/- confusão
10	Totalmente acamado	Incapaz para qualquer atividade. Doença extensa	Dependência completa	Cuidados com a boca	Sonolência ou coma +/- confusão
0	Morte	-	-	-	-

Escore: _____

Data: ____ / ____ / ____

 Avaliador

15 – QLQ-C30

Local etiqueta ou identificação do/a paciente

BRAZILIAN

**EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)**

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. A informação que você fornecer permanecerá estritamente confidencial.

Por favor, preencha suas iniciais:

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

Data de hoje (dia, mês, ano):

31									

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>longa</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

Durante a última semana:

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
6. Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

Durante a última semana:

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas, como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido/a?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade de se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades <u>sociais</u> ?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.

29. Como você classificaria a sua saúde em geral, durante a última semana?

1 2 3 4 5 6 7

Péssima

Ótima

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida geral, durante a última semana?

1 2 3 4 5 6 7

Péssima

Ótima

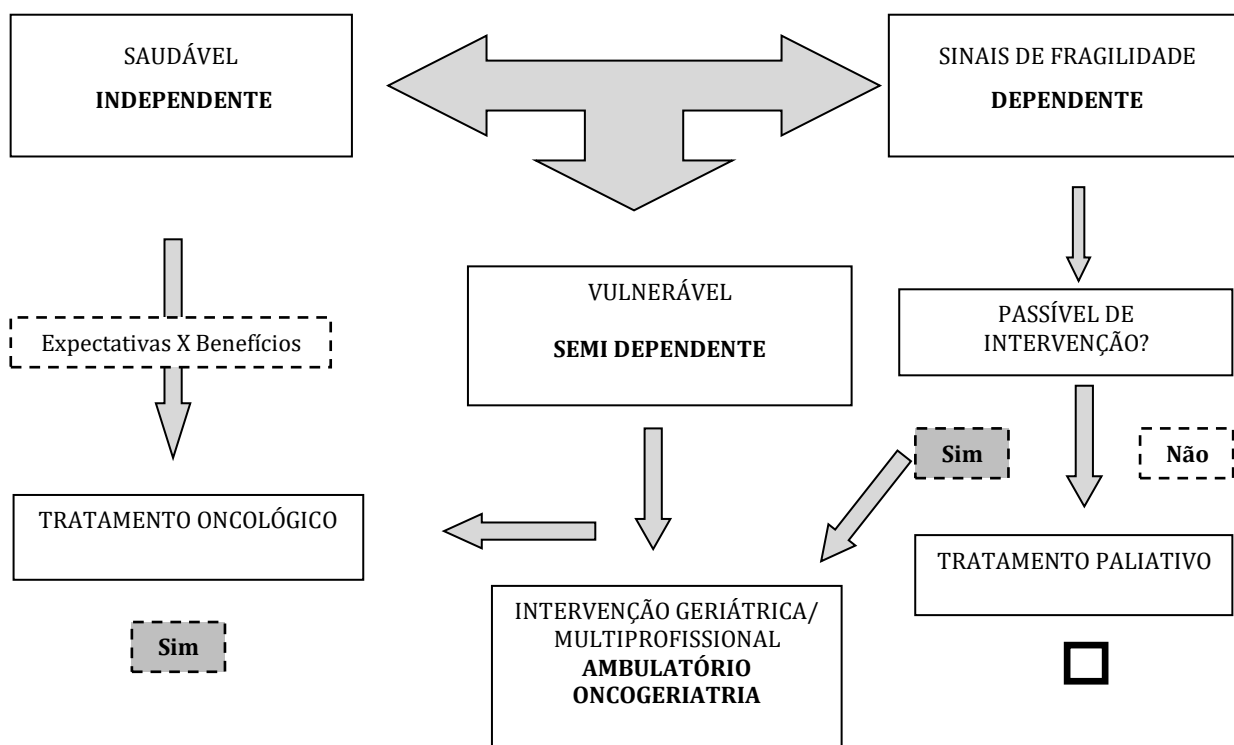
Data: ____/____/____

Avaliador

16 - DEFINIÇÃO DA DEPENDÊNCIA
AVALIAÇÃO GERIÁTRICA AMPLA

Local etiqueta ou identificação do/a
paciente

FUNCIONALIDADE
 COMORBIDADES
 CONDIÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS
 SÍNDROMES GERIÁTRICAS
 POLIFARMÁCIA
 NUTRIÇÃO
 QUALIDADE DE VIDA



ENCAMINHAMENTO:

[] Ambulatório de Oncogeriatría

[] Ambulatório de Cuidados Paliativos

Data ____/____/____

Avaliador

25 - FICHA DE NOTIFICAÇÃO IRAS

IRAS	Data	Topografia
1ª		
2ª		
3ª		

Topografia da IrAS

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

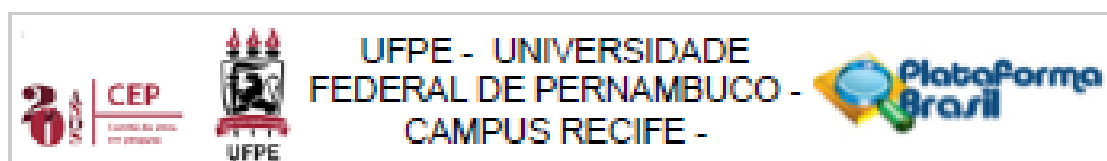
Controle microbiológico – bacterioscopia (GRAM) e culturas

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

ANEXOS

ANEXO A - Comprovante de Aprovação do Projeto do Comitê de Ética em Pesquisa

		UFPE - UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - CAMPUS RECIFE -			
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP					
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA					
Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE, ÓBITO E IMUNOSSUPRESSÃO EM PACIENTES ONCOGERIÁTRICOS USUÁRIOS DE					
Pesquisador: Hugo Moura de Albuquerque Melo					
Área Temática:					
Versão: 1					
CAAE: 00317118.4.0000.5208					
Instituição Proponente: LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEIZO ASAMI					
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio					
DADOS DO PARECER					
Número do Parecer: 3.060.736					
Apresentação do Projeto:					
Trata-se de projeto de doutorado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) da Universidade Federal de Pernambuco, intitulado AVALIAÇÃO DE INFECÇÃO RELACIONADA À ASSISTÊNCIA À SAÚDE, ÓBITO E IMUNOSSUPRESSÃO EM PACIENTES ONCOGERIÁTRICOS USUÁRIOS DE OPIOIDES de Hugo Moura de Albuquerque Melo, sob a orientação do Professor José Luiz de Lima Filho, e Co-orientação dos Professores Fabrício Oliveira Souto e Flávia Augusta de Orange. A população está envelhecendo e a proporção de categorias de faixa etária mais elevada está aumentando. O avanço da idade está associado a um declínio progressivo na reserva funcional de múltiplos sistemas de órgãos e a uma maior incidência de doenças crônico-degenerativas, como o câncer. Neste contexto, há especial preocupação com o controle de sintomas e uso de medicações apropriadas. Na lista de medicamentos utilizados em idosos com câncer estão os opioides, analgésicos para dores moderadas a fortes. Além do controle alívio essa classe de medicamentos exerce outros efeitos no organismo como a imunossupressão. Assim, pretende-se neste estudo, analisar a associação entre o uso de opioides e o desenvolvimento de infecção relacionada à assistência à saúde, óbito e imunossupressão em idosos com câncer.					
Objetivo da Pesquisa:					
Objetivo geral do projeto					
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600 UF: PE Município: RECIFE Telefone: (81)2126-8588 </td> <td style="width: 50%; border: none; text-align: right;"> E-mail: cepoca@ufpe.br </td> </tr> </table>				Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600 UF: PE Município: RECIFE Telefone: (81)2126-8588	E-mail: cepoca@ufpe.br
Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600 UF: PE Município: RECIFE Telefone: (81)2126-8588	E-mail: cepoca@ufpe.br				



Continuação do Parecer: 3.000.730

- Analisar a associação entre o uso de opióides e o desenvolvimento de infecção relacionada à assistência à saúde, óbito e imunossupressão em idosos com câncer.

Objetivos específicos da coorte retrospectiva

Em pacientes onco geriátricos divididos em expostos ou não ao uso de opióides:

- Avaliar a frequência de infecção relacionada a assistência a saúde, comparativamente entre os grupos;
- Avaliar a frequência de óbito entre os grupos, a partir da admissão no serviço até a data final de coleta;
- Verificar a existência de associação entre uso de opióides e o desenvolvimento de infecção relacionada a assistência a saúde e o óbito, considerando variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

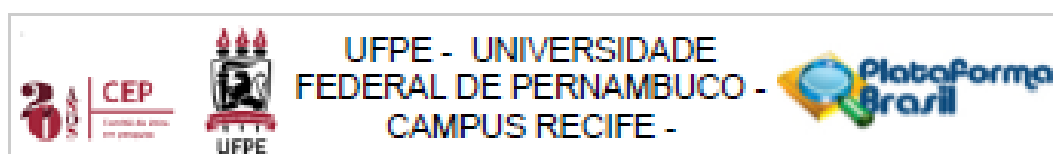
O pesquisador está ciente de todos os riscos e benefícios diretos e indiretos. "Neste estudo há possibilidade de constrangimento durante a entrevista. Para minimizar esse fato o pesquisador principal, que fará a coleta das informações, passou por treinamento e garantirá total sigilo do que for conversado, pois não haverá identificação pessoal na avaliação dos dados. Há, ainda, riscos relacionados à coleta de sangue para análise da imunidade, objetivo do estudo prospectivo. Contudo, todo o procedimento será estéril, com material descartável, com profissional habilitado para a coleta e manuseio do material e serão tomadas todas as medidas de segurança em relação aos voluntários da pesquisa e material coletado. Caso ocorra, como intercomência, pequeno hematoma no local da punção venosa, o voluntário e acompanhante(s) serão orientados como tratar.

Não estão previstos benefícios diretos. Como benefícios indiretos o estudo poderá proporcionar a identificação de risco de imunossupressão, infecção ou óbito relacionada ao uso crônico ou indiscriminado dos opióides, o que dará subsídio a novos estudos e futura formulação de políticas para racionalização do uso e prescrição."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Desenho metodológico bem realizado. Pesquisa relevante cientificamente e socialmente.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-6688 E-mail: cepcca@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.000.730

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos estão presentes.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma. Projeto cumpre as exigências da 466/12.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está **APROVADO** para iniciar a coleta de dados. Informamos que a **APROVAÇÃO DEFINITIVA** do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (Item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (Item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-6588 E-mail: cepce@ufpe.br