

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

LAIS DAIENE COSMOSKI PERACETTA

ESTUDO NÃO INVASIVO DA PRESSÃO INTRACRANIANA EM
PACIENTES PRÉ - E PÓS - QUIMIOTERAPIA PARA O
TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA, PULMÃO E PRÓSTATA

PONTA GROSSA

2018

LAIS DAIENE COSMOSKI PERACETTA

**ESTUDO NÃO INVASIVO DA PRESSÃO INTRACRANIANA EM
PACIENTES PRÉ - E PÓS - QUIMIOTERAPIA PARA O
TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA, PULMÃO E PRÓSTATA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Ponta Grossa, para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso

PONTA GROSSA

2018

P426

Peracetta, Laís Daiene Cosmoski

Estudo não invasivo da pressão intracraniana em pacientes pré- e pós- quimioterapia para o tratamento de câncer de mama, pulmão e próstata/ Laís Daiene Cosmoski Peracetta. Ponta Grossa, 2018. 52 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas – Área de concentração: Fármacos, Medicamentos e Biociências Aplicadas à Farmácia), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Velloso

1. Pressão intracraniana. 2. Quimioterapia. 3. Método não invasivo. I. Velloso, José Carlos Rebuglio. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa- Mestrado em Ciências Farmacêuticas. III. T.

CDD : 616.075

Ficha catalográfica elaborada por Maria Luzia F. Bertholino dos Santos–CRB9/986



Programa de
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas Programa de
Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas
Associação Ampla entre a
Universidade Estadual do Centro-Oeste e a Universidade Estadual de Ponta



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS-
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: FÁRMACOS, MEDICAMENTOS E BIOCIÊNCIAS
APLICADAS À FARMÁCIA, NÚMERO DA ATA 05/2018, DA MESTRANDA LAIS DAIENE
COSMOSKI PERACETTA REALIZADO NO DIA 28 DE FEVEREIRO DE 2018, NA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA.

Aos vinte e oito dias de fevereiro de dois mil e dezoito, às 09h00min no Auditório do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Bloco M, sala 115, da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) em seção pública sob a presidência do Professor Doutor José Carlos Rebuglio Velloso, reuniu-se a Banca Examinadora de defesa da Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas da mestranda Lais Daiene Cosmoski Peracetta na linha de pesquisa: Avaliação Clínico/Laboratorial de Processos Fisiopatológicos, constituído pelos demais Doutores (membros titulares): Margarete Aparecida Salina Maciel (UEPG) e Omar Arafat Khdusi Khalil (IFPR/Londrina). Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e a candidata das normas que regem a defesa de dissertação de Mestrado e definiu-se a ordem a ser seguida pelos examinadores para arguição. O título do trabalho foi: "MONITORAÇÃO NÃO INVASIVA DA PRESSÃO INTRACRANIANA DE PACIENTES EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO." Encerrado a defesa, a banca pronunciou-se APROVADA a dissertação, considerado como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. A aluna deverá entregar, no prazo de até 30 dias, a versão definitiva da dissertação de Mestrado, com as modificações sugeridas pelos membros da banca examinadora. Nada mais havendo a ser tratado, lavrou-se a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Observações (se necessário): CUMPRIR SOLICITAÇÕES DA BANCA PARA MELHORIA NO TRABALHO

Alteração de título: sim ☒ não ☐

Novo título: ESTUDO NÃO INVASIVO DA PRESSÃO INTRACRANIANA EM PACIENTES PRÉ- E PÓS- QUI-
MIO TERÁPIA PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA, PULMÃO E PRÓSTATA.


José Carlos Rebuglio Velloso 1 - (Declin - UEPG) - Presidente


Margarete Aparecida Salina Maciel 2 - (Declin - UEPG) - Titular


Omar Arafat Khdusi Khalil (IFPR/Londrina) - Titular

Ponta Grossa, 28 de fevereiro de 2018.

*Dedico esta dissertação a minha família,
por me incentivar nos estudos e na vida.
Com vocês, cada escolha me fortaleceu.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por cumprir suas promessas, me abençoando sempre, com os planos que reservou para mim e por prover tudo eu que eu necessito para que a Sua vontade fosse feita.

Aos meus pais Marcos Alberto Cosmoski e Andria Regina Vaccari Cosmoski por me proporcionarem a maravilhosa oportunidade de estudar, por serem meu exemplo de bondade e perseverança e por sempre acreditarem em mim mais do que eu mesma.

Aos meus irmãos Marcos Alberto Cosmoski Filho e Gabriel Cosmoski que sempre tornaram a minha vida mais colorida, em especial a nova irmã que eu ganhei, minha cunhada SaynneSchwabBiederman, por toda ajuda, você já mora no meu coração.

Ao meu avô, Arno Felix Vaccari, que tão cedo me deixou, mas que me influenciou em cada escolha durante a minha vida, sua falta nunca deixará de ser sentida.

Ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. José Carlos RebuglioVelloso, por me aceitar em seu grupo de pesquisa, me ensinar com farta paciência e confiar no trabalho que idealizamos juntos. Muito obrigada professor!

Ao Prof. Dr. Gustavo Henrique Frigieri Vilela pelo incentivo, parceria e pela ajuda na análise dos dados e a colega Prof.^a MSc Danielle CristyaneKalva Borato, que foi de suma importância.

A Prof.^a MSc. Cristiane Rickli Barbosa, por toda ajuda e parceria a mim concedida desde os primeiros dias, você foi indispensável em todos os momentos. Obrigada!

A toda equipe do Centro de Quimioterapia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa o meu agradecimento especial, sempre muito prestativos e ao Laboratório Santa Casa por ceder os resultados laboratoriais para as análises.

E a todos que, de alguma forma, ajudaram na execução deste trabalho. Obrigada!

“... intentastes o mal contra mim, porém Deus o transformou em bem...”
[GÊNESIS 50:20]

RESUMO

A pressão intracraniana (PIC) é originada pela combinação de três componentes: as estruturas encefálicas (tecido encefálico), o líquido cefalorraquidiano e o sangue circulante. Quando um destes componentes altera o seu volume, o organismo tende a corrigir essa discrepância com uma compensação, porém existem casos em que esse mecanismo não é bem-sucedido, ocasionando aos pacientes desconfortos, entre eles: cefaleia, alterações visuais, náuseas e vômitos. Atualmente, para monitorar a PIC é necessária cirurgia de crânio e introdução de sensores no encéfalo do paciente. Neste contexto, pesquisadores desenvolveram método totalmente não-invasivo para monitorização da PIC, o que proporcionou a possibilidade de avaliação da PIC em diferentes doenças e obtenção de dados úteis na prevenção das intercorrências e auxílio na conduta de médicos e enfermeiros. Uma possibilidade de aplicação a ser considerada são os pacientes em tratamento quimioterápico contra o câncer, nos quais são frequentes e variadas as intercorrências. Desta forma, esta pesquisa teve como objetivo identificar, por meio de método não-invasivo, alterações na PIC desses pacientes, antes e após uma sessão de quimioterapia, e relacionar a elas possíveis intercorrências e dados clínicos e laboratoriais dos pacientes. Foram convidados para a pesquisa, pacientes em tratamento quimioterápico com os cânceres primários mais incidentes no local escolhido para a pesquisa, realizada a monitoração da PIC antes e depois da sessão de quimioterapia. Os dados foram analisados pelo SPSS 20.0® (Chicago, EUA). Foram notadas alterações na pressão intracraniana em relação à monitorização pré- e pós-sessão. Foram observadas diferenças estatísticas significativas, nas pacientes do grupo mama, quando comparadas a PIC antes e após a sessão de quimioterapia. Cabe destacar que as pacientes não demonstraram alteração na PIC pré-quimioterapia, porém foram encontradas alterações na monitoração pós-quimioterapia. O presente trabalho mostrou que a quimioterapia é fator potencial para proporcionar alteração da pressão intracraniana dos pacientes submetidos ao tratamento.

Palavras-chave: Pressão intracraniana. Quimioterapia. Método não-invasivo.

ABSTRACT

Intracranial pressure (ICP) is caused by a combination of three components: brain structures (brain tissue), cerebrospinal fluid, and circulating blood. When one of these components changes its volume, the body tends to correct this discrepancy with compensation, but there are cases in which this mechanism is not successful, causing patients discomfort, among them: headache, visual changes, nausea and vomiting. Currently, to monitor the ICP, surgery is needed on the skull and the introduction of sensors into the patient's brain. In this context, researchers developed a totally non-invasive method for ICP monitoring, which provided the possibility of ICP assessment in different diseases and obtaining useful data in the prevention of complications and assistance in the conduct of doctors and nurses. One possibility of application to be considered are the patients in chemotherapy treatment against cancer, in which the interurrences are frequent and varied. Thus, this study aimed to identify, through a noninvasive method, changes in the ICP of these patients, before and after a chemotherapy session, and to relate to them possible interurrences and clinical and laboratory data of the patients. Patients undergoing chemotherapy treatment with the primary cancers most incidental to the place chosen for the research were invited to the study, before and after the chemotherapy session. Data were analyzed by SPSS 20.0® (Chicago, USA). Changes in intracranial pressure were noted in relation to pre and post-session monitoring. Significant statistical differences were observed in patients in the breast group when compared to ICP before and after the chemotherapy session. It should be noted that the patients did not show alterations in the pre-chemotherapy ICP, but alterations in the post-chemotherapy monitoring were found. The present study showed that chemotherapy is a potential factor to provide alteration of the intracranial pressure of patients submitted to treatment.

Keywords: Intracranial pressure. Chemotherapy. Noninvasive method.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Monitoramento da Pressão Intracraniana de forma não-invasiva	13
Figura 2 - Ilustração da colocação dos sensores invasivos.....	19
Figura 3- Subclasses de pressão intracraniana.....	20
Figura 4- Onda de PIC alterada patologicamente.....	29
Figura 5 - Onda de PIC alterada potencialmente patológica.....	29
Figura 6 - Gráfico de porcentagem das alterações encontradas pós quimioterapia.....	30
Figura 7 - Gráfico de porcentagem das alterações da utilização dos fármacos pelas pacientes participantes da pesquisa.....	35
Figura 8 - Diagrama de barras exibindo as médias e os desvios-padrão da relação P1/P2 da Pressão Intracraniana (PIC) para os grupos controle e neoplasia de mama pré e pós quimioterapia. *diferença estatística com relação ao grupo controle ($p < 0,05$). †diferença estatística entre os grupos pré e pós quimioterapia ($p < 0,05$).....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características clínicas dos grupos estudados: neoplasia de mama, próstata e pulmão	28
Tabela 2 - Valores de média $\pm$ desvio-padrão dos parâmetros laboratoriais dos grupos estudados: neoplasia de mama, próstata e pulmão	32
Tabela 3- Pacientes com a pressão intracraniana alterada pré-quimioterapia e pós-quimioterapia	33
Tabela 4 - Relação P2/P1 da pressão intracraniana (PIC) pré e pós quimioterapia dos grupos estudados: neoplasia de mama, próstata e pulmão	33
Tabela 5 – Caracterização dos grupos estudados: controle e neoplasia de mama.....	34
Tabela 6- Valores de mediana e intervalo interquartil dos parâmetros laboratoriais dos grupos estudados: controle e neoplasia de mama.....	36

LISTA DE SIGLAS

PIC	Pressão Intracraniana
P1	Pico sistólico
P2	Pico tidal
P3	Máximo dicrótico
DNA	Ácido desoxirribonucleico
RNA	Ácido ribonucleico
LCR	Líquido cefalorraquidiano
HIC	Hipertensão Intracraniana
MAMA	Grupo com câncer de Mama
PRO	Grupo com câncer de Próstata
PUL	Grupo com câncer de Pulmão
CON	Grupo com Controle
CAN	Grupo com Câncer
PSA	Antígeno Prostático
IR	Insuficiência Renal
RBC	RedBloodCells – Eritrócitos
Hb	Hemoglobinas
VG	Volume Globular
VGCM	Volume Globular Corpuscular Médio
HbCM	Hemoglobina Corpuscular Média
CHbCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
LEU	Leucócitos
LIN	Linfócitos
NEU	Neutrófilos
PLA	Plaquetas
RDW	RedCellDistributionWidth
N/L	Razão Neutrófilos/Linfócitos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 CÂNCER.....	15
2.1.1 Etiologia.....	15
2.1.2 Fatores de Risco.....	15
2.1.3 Fisiopatologia.....	16
2.1.4 Tratamento.....	16
2.2 PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC).....	18
2.2.1 Método Não-Invasivo de Avaliação da PIC.....	19
3 JUSTIFICATIVA.....	21
4 OBJETIVOS.....	22
4.1 GERAL.....	22
4.2 ESPECÍFICOS.....	22
5 MATERIAL E MÉTODOS.....	23
5.1 SELEÇÃO DE SUJEITOS.....	23
5.2 COLETA DE DADOS PESSOAIS.....	24
5.3 EXAMES LABORATORIAIS.....	24
5.4 MONITORAÇÃO NÃO-INVASIVA DA PIC.....	24
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
7 CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS.....	40
ANEXO A PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	44
ANEXO B AUTORIZAÇÃO DE REALIZAÇÃO DO PROJETO NO HOSPITAL.....	48
ANEXO C TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	49
ANEXO D INFORMAÇÕES NECESSÁRIAS PARA PESQUISA.....	51
ANEXO E VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES LABORATORIAIS.....	52

1 INTRODUÇÃO

Derivado do latim *cancer* e do grego *karkínos* (caranguejo), o câncer já inclui mais de 200 tipos conhecidos de doença. A ocorrência de alterações no processo de divisão celular é a característica mais comum, proporcionando um crescimento rápido e anormal quando comparado ao processo fisiológico correto de proliferação (COSTA e COUTINHO, 2011).

As estimativas apresentadas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontam a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer no Brasil em 2018 e 2019 para cada ano, dos quais cerca de 170 mil serão de pele não-melanoma, próstata (68 mil) em homens e mama (60 mil) em mulheres também serão os mais frequentes. Além destes, entre os 420 mil novos casos, espera-se que sejam 8,7% pulmão, 8,1% intestino, 6,3 estômago e 5,2 cavidade oral (INCA, 2018). O câncer é um problema de saúde pública e se desenvolve com múltiplas etapas ao longo dos anos. (FACINA, 2014; COSTA e COUTINHO, 2011).

Já em 2014, foi estimado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) 27 milhões de novos casos de câncer para o ano de 2030 em todo o mundo, e 17 milhões de mortes pela doença. Os países em desenvolvimento serão os mais afetados, o Brasil encontra-se entre eles (INCA, 2014).

A longevidade e qualidade de vida de pacientes com câncer têm aumentado consideravelmente mediante o aprimoramento dos tratamentos específicos, porém esse aumento acarreta em algumas consequências, por exemplo, as metástases. As metástases intracranianas são as frequentes e temidas complicações neurológicas, por serem responsáveis por sintomas incapacitantes, morte precoce e desistência do tratamento. As metástases cerebrais ocorrem em cerca de 20 a 25% dos pacientes e apresentam manifestações clínicas semelhantes aos tumores intracranianos primários, mas apresentam uma evolução mais rápida, os sintomas são progressivos e incluem o aumento da pressão intracraniana (PIC) (PATCHELL, 1995).

Uma complicação comum em pacientes com neoplasia de mama, próstata e pulmão, é a compressão da medula espinhal, sendo uma causa de morbidade muito relevante. Alguns sintomas como cefaleia, náuseas, vômitos e depressão do nível de consciência acontecem em decorrência da alteração da PIC (TORRES; MARADEI S e TABAK, 2012).

Em 2005 um relato do caso de uma jovem que desenvolveu um quadro de hipertensão intracraniana durante o uso de tetraciclina. Esta reação adversa está descrita em

bula e é rara, porém, nesta pesquisa, se torna considerável por ser um dos fármacos utilizados no tratamento dos pacientes. É possível que esse mesmo efeito seja notado em outras classes de medicamentos também utilizados durante a quimioterapia, contudo a literatura tem dados escassos sobre o assunto (SANTOS, 2005; GILMAN, 2003).

O número de sobreviventes ao câncer tem aumentado gradualmente nas últimas décadas e as condições de risco estão relacionadas a sua doença inicial e seu tratamento, ou seja, cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou tratamento sistêmico. Complicações cardiovasculares, como infarto do miocárdio, são efeitos colaterais comuns destas terapias, podendo acontecer logo após o tratamento, meses ou até anos depois. São também, comumente relatadas, pelos próprios pacientes, queixas de mal-estar durante as sessões de quimioterapia, provenientes do tratamento (DESANTIS et al, 2014).

A aferição da PIC é indicada para monitoramento dos parâmetros fisiológicos neuro-específicos em unidades de atenção a problemas neurais. A PIC caracteriza-se pelo volume combinado das estruturas encefálicas, do líquido cefalorraquidiano e do sangue circulante. Quando um destes componentes altera seu volume, o organismo tende a corrigir essa discrepância com uma compensação, uma autorregulação. Alterações da PIC, sem monitoramento, estão associadas à isquemia cerebral, deficiência e morte neurológica, além de que, em muitos casos, é uma manifestação primária ou secundária, de algum outro processo patológico (IEVA, 2013; GREENBERG, 2006).

Atualmente para monitorar a PIC é necessário perfurar o crânio e introduzir os sensores cirurgicamente. No entanto, um novo método não-invasivo, para aferição da PIC, foi desenvolvido pela equipe do Professor Dr. Sérgio Mascarenhas e Dr. Gustavo Henrique Frigieri Vilela, do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo (IFSC/USP). Esse novo método, consiste em um sistema externo de chips (Figura 1) que transmite, em tempo real, sinais elétricos que são visualizados em um monitor (MORGADO, 2011).

Figura 1- Monitoramento da Pressão Intracraniana de forma não-invasiva



Fonte: PIOVEZAN, S. 2015.

Considerando que vários fatores podem elevar a PIC em pacientes oncológicos, como a presença de metástases cerebrais e o próprio tratamento quimioterápico, a monitoração da PIC destes indivíduos, pelo método não-invasivo, pode ser útil, tanto no estudo da fisiopatologia da doença, quanto como uma ferramenta auxiliar em possíveis intercorrências durante o tratamento quimioterápico. Desta forma, procura-se influenciar diretamente, positivamente, a qualidade de vida do paciente (BARBOSA, 2016).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CÂNCER

2.1.1 Etiologia

Por definição, o câncer é o crescimento descontrolado de células anormais no corpo, com o potencial para se espalhar para outras partes. As células cancerosas também são chamadas de malignas. Carcinogênese é o processo pelo qual o câncer começa podendo iniciar-se de forma espontânea ou ser provocada pela ação de agentes carcinogênicos (químicos, físicos ou biológicos). Em todos os casos, verifica-se a indução de alterações mutagênicas e não-mutagênicas ou epigenéticas nas células. O tempo para a carcinogênese ser completada é indeterminável, podendo ser necessários muitos anos para que se verifique o aparecimento do tumor. Teoricamente, a carcinogênese pode ser interrompida em qualquer uma de suas etapas (INCA, 2002).

As chances de sobrevivência do indivíduo são dependentes do tipo de câncer instalado. Alguns tipos de câncer, como adenocarcinoma do pâncreas, apresentam uma chance de sobrevivência diminuída, quando comparado com outros, como o carcinoma basocelular da pele, que tem apenas uma pequena chance de morte (COLE; KRAMER, 2016).

Outro risco enfrentado por pacientes com câncer são as metástases, e principalmente as cerebrais, que são a razão mais comum para a mortalidade por câncer e, entre outras complicações encontra-se a alteração da pressão intracraniana (CHOY; NEMAN, 2016).

2.1.2 Fatores de Risco

Muitos tipos de câncer diferentes afetam os seres humanos, podendo ser causados por exposição de células humanas a produtos químicos indesejáveis, fármacos, alimentos, e agentes físicos, incluindo a luz ultravioleta e a radiação. O câncer é o resultado de uma célula quimicamente danificada lutando para sobreviver. Estima-se que 10 % das mortes por câncer são devidas a obesidade ou uma dieta pobre. Em 2012, 14,1 milhões de novos casos

de câncer foram detectados em todo o mundo, e 8,2 milhões de pessoas morreram em razão desta doença (COLE; KRAMER, 2016).

A incidência, a distribuição geográfica e o comportamento de tipos específicos de cânceres estão relacionados a múltiplos fatores, incluindo sexo, idade, raça, predisposição genética e exposição a carcinógenos ambientais. Destes fatores, os ambientais são, provavelmente, os mais importantes. Os carcinógenos químicos (particularmente aqueles presentes no tabaco e resultantes de sua combustão e metabolismo), bem como determinados agentes, como os azocorantes, aflatoxinas e benzeno, foram claramente implicados na indução de câncer no homem e animais. Certos vírus de DNA do grupo herpes e papiloma, bem como vírus de ácido ribonucléico (RNA) do tipo C, foram também implicados como agentes produtores de câncer em animais, podendo ser igualmente responsáveis por alguns cânceres no homem (INCA, 2002).

2.1.3 Fisiopatologia

Os genes guardam e fornecem informação para a ordenação das estruturas, formas e funções das células no organismo. As alterações que levam ao câncer, ocorrem em genes denominados protooncogenes, inativos em células normais, mas, quando ativados, transformam-se em oncogenes, responsáveis pela cancerização das células. Quando ocorre esta mutação genética tem início uma replicação incorreta das células que se proliferam até que o tumor seja visível. A multiplicação descontrolada e irreversível se dá quando o câncer já está instalado, podendo vir a afetar o funcionamento dos órgãos, onde começam as manifestações clínicas e sua proliferação pode ser ainda mais exacerbada quando a célula em questão se encontra, por exemplo, em estresse oxidativo (TOYOKUNI, 2016).

2.1.4 Tratamento

O tratamento do câncer geralmente é uma combinação de diferentes modalidades. O tumor é suscetível a cirurgia, e a radioterapia alvo e quimioterapia são opções, assim como as combinações de diferentes fármacos anticâncer. A maioria destes fármacos convencionais têm sido concebidos tendo como alvo o ácido desoxirribonucleico (DNA), no momento da divisão celular. Entretanto, uma vez que as células tumorais não são as únicas células em proliferação no organismo, também se desenvolvem os problemas. As células que revestem o

trato digestivo, células da medula óssea e células epidérmicas são todas altamente proliferativas. Assim, os pacientes com câncer submetidos a quimioterapia geralmente sofrem com a indesejada queda de cabelo, anemia e propensão para infecções, efeitos secundários que limitam o tratamento (MALCOLM, 2001).

As abordagens moleculares vêm sendo muito pesquisadas. A maior parte delas é baseada no conhecimento da biologia da célula cancerosa, e se refere ao uso de fármacos com alvos seletivos e subdividem-se em oito grandes grupos de acordo com o mecanismo de ação. Uma das tecnologias de supressão gênica é o RNAi (*RNA interference*), cujo método permite bloquear a expressão de um oncogene que sofreu mutação (BERNARDI A; JACQUES-SILVA M C; LENZ G, 2003).

Atualmente, encontram-se antineoplásicos mais ativos e menos tóxicos, mas ainda afetam tanto as células normais como as neoplásicas, porém devido a diferença entre os processos metabólicos entre elas, as células malignas sofrem maior dano (DAVIDSON, 2016).

O DNA age como responsável por determinar as funções celulares, sendo assim, a interferência nesta comunicação irá afetar a função e a proliferação das células cancerosas. Os fármacos utilizados interferem de algum modo neste mecanismo, e a compreensão deste ciclo levou a definição da ação nos antineoplásicos, de acordo com o seu nível de ação celular:

- Ciclo-inespecífico – atuando nas células que estão ou não no ciclo proliferativo.
- Ciclo-específico – que atuam somente naquelas que se encontram em proliferação.
- Fase-específicos – atuando em determinada fase do ciclo celular.

A via endovenosa é a de preferência para administração e considerada a mais segura para a infusão do tratamento. Os efeitos tóxicos e terapêuticos dos quimioterápicos podem variar de acordo com o tempo de exposição e a concentração plasmática. Os tecidos atingidos dependem da droga utilizada (REIS, 2008).

2.1.4.1 Efeitos Colaterais

A quimioterapia pode provocar efeitos colaterais, como por exemplo, efeitos neurológicos, como cefaléia, sonolência, confusão mental, paralisia motora, dor nos membros inferiores, rigidez na nuca, convulsão e, em casos raros, produzir um estado de depressão e coma (BARROS et al., 2000). Podem ser observados ainda efeitos cardiovasculares associados à falência do miocárdio e hipotensão; fibrose pulmonar, podendo causar sintomas como tosse seca, dispnéia e febre, perda de peso, ruídos em bases pulmonares, calafrios, mal-

estar e cefaléia. Pode-se observar, ainda, hiperpigmentação do trajeto como reações tardias, trombose, escurecimento das veias e alopecia (POLICASTRO et al., 2000). Os efeitos colaterais podem influenciar direta ou indiretamente na homeostase do corpo humano.

2.2 PRESSÃO INTRACRANIANA (PIC)

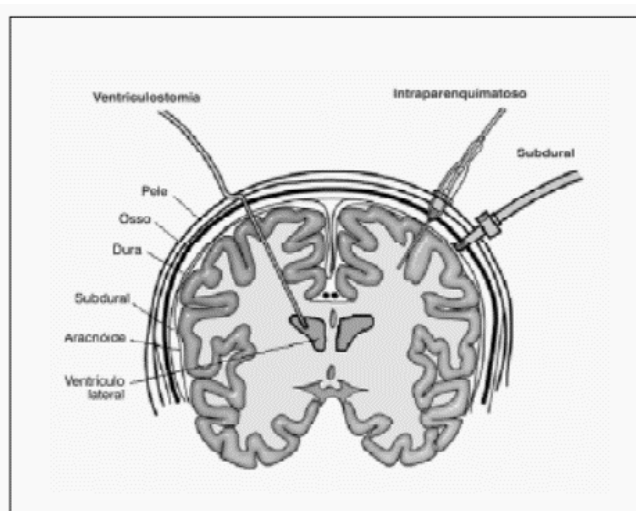
A PIC é formada no interior da caixa craniana e apresenta a pressão atmosférica como referência. A variação fisiológica da PIC encontra-se entre 5 e 15 mmHg e considera a relação entre o conteúdo da caixa craniana, o cérebro, líquido cefalorraquidiano e sangue, o volume destes componentes tende a permanecer constante. Uma vez que ocorra a alteração do volume de um destes itens pode levar a uma alteração na pressão intracraniana (CARLOTTI, 1998).

O líquido cefalorraquidiano (LCR) constitui 10% do volume intracraniano, em todo o sistema nervoso. O LCR circula ao redor da medula no canal raquidiano, o efeito das pulsações cardíacas nas artérias do plexo coroide, juntamente com a propagação da corrente líquórica provoca uma onda de pressão (CARLOTTI, 1998).

Segundo a doutrina de Monro-Kellie, o crânio é um compartimento rígido que não aceita facilmente acomodar qualquer matéria adicional. Quando os componentes saem do padrão reconhecido pelo organismo, com o aparecimento de, por exemplo, hematomas e tumores, o equilíbrio da PIC é inicialmente mantido por processos de autorregulação que promovem uma mudança compensatória do volume sanguíneo cerebral e do volume do fluido cerebrospinal fora da cabeça, ou seja, quando um dos componentes do encéfalo aumenta, os outros devem reduzir-se proporcionalmente. Quando esta compensação falha e o equilíbrio é perdido se manifesta uma alteração na PIC (IEVA, 2013; MIZUMOTO, 2005).

Atualmente para monitorar a PIC é necessário perfurar o crânio e introduzir sensores cirurgicamente (Figura 2). Um dreno intraventricular ligado a um transdutor de pressão externo ainda é considerado “padrão ouro”, porém com algum tempo de monitoração o risco de infecção começa a crescer, este risco é estimado entre 5% a 20%. A inserção do cateter ventricular pode ser dificultada ou impossibilitada em casos de edema cerebral (WOLFLA, 1996).

Figura2 - Ilustração da colocação dos sensores invasivos.



Fonte: J. Pediatr. (Rio J.) vol.79 no.4 Porto Alegre July/Aug. 2003

2.2.1 Método Não-Invasivo de Avaliação da PIC

Mesmo em crânios de indivíduos adultos, como consequência das variações de pressão, ocorrem alterações volumétricas (MASCARENHAS et al., 2012). Mostrando-se possível que a PIC do paciente seja medida indiretamente, através do método não-invasivo, as alterações podem ser identificadas (MORGADO, 2011).

Cérebros não complacentes, ou seja, que apresentam um desequilíbrio entre massa encefálica, volume de sangue e volume de LCR, demonstram variações da pressão intracraniana por meio de deformidades na superfície do crânio, desta forma, um sensor fica em contato com a cabeça do paciente e detecta essas anormalidades, transmitindo essas alterações para um monitor, em formato de onda, onde elas podem ser visualizadas (PIOZEVAN, 2015).

O formato da onda de PIC consiste em três picos (P1, P2 e P3), (Figura 3) a forma de cada onda indica um elemento a ser analisado, sendo P1 referente a pressão arterial, P2 referente a complacência cerebral e P3 referente ao fechamento da válvula aórtica. Em uma PIC normal estes picos se apresentam no gráfico, respectivamente, de forma decrescente. Uma vez a complacência alterada, teremos um P2 superior aos dois outros picos, indicando assim uma alteração na pressão intracraniana (ADAMS; BELL; MCKINLAY, 2010).

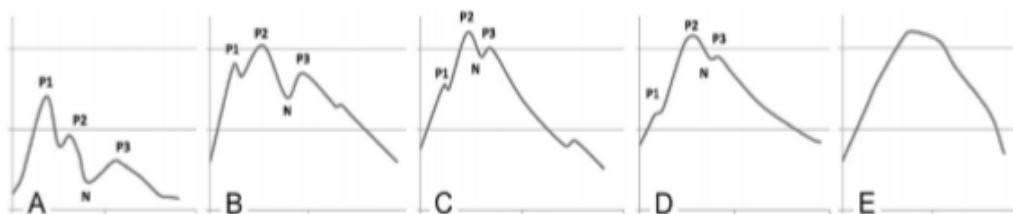
A razão entre a amplitude dos picos P2 e P1 (pressão arterial e complacência cerebral), determina uma relação para avaliar a PIC dos pacientes, sendo esperado sempre um resultado inferior a 0,90 para ser considerada normal (BARBOSA, 2016).

Existem relações de alguns parâmetros com a fisiologia, como por exemplo, a área da curva é proporcional à variação de volume de sangue injetado no cérebro durante a pulsação cardíaca. Quando levamos em consideração a amplitude máxima do pulso, máximo entre os máximos P1, P2 e P3, é proporcional à variação máxima de volume. Já a relação entre o volume e a pressão intracraniana (PIC) é exponencial, em geral. E, portanto, é possível inferir o valor relativo da PIC média através da análise da amplitude do pulso (AVEZZAT; EIJNDHOVEN, 1984).

O tempo que o pulso leva para atingir o máximo, que é normalizado pelo tempo total do pulso, é inversamente proporcional a resistência vascular cerebral. Desta forma acredita-se que a morfologia do pulso é dependente da capacidade de compensação cerebrovascular, capacidade do organismo de manter a PIC constante, manter a complacência cerebral, independente da variação da pressão arterial (NUCCI; DE BONIS; MANGIOLA; et al, 2016).

A morfologia do pulso de pressão pode ser classificada em cinco subclasses, nesta pesquisa foram diferenciadas em três níveis. Normal, onde $P2 < P1$, demonstrando valores de razão $P2/P1 \leq 0,90$ (Figura 4A). Limiar, onde a razão $P2/P1$ demonstra valores compreendidos entre 0,90 – 1,09 (Figura 4B-C). Anormal, onde $P2 > P1$, demonstrando valores de razão $P2/P1 \geq 1,10$ (Figura 4D-E). Para que essa classificação seja feita, leva-se em consideração P1 como pico sistólico, P2 como pico tidal e P3 como máximo dicrótico.

Figura3- Subclasses de pressão intracraniana.



Fonte: NUCCI C G, DE BONIS P, MANGIOLA A, et al, 2016.

Desta forma, a análise da morfologia das ondas de PIC permite avaliação da complacência cerebral e alterações de PIC por condições diversas.

3 JUSTIFICATIVA

O câncer vem sendo um dos males do século, assim como todas as complicações que ele acarreta. Avanços tecnológicos permitiram que diversos tipos de cânceres, atualmente, possam ser curados. Porém esta é uma estrada árdua, pois além de ser uma doença extremamente grave e de rápida progressão, seu tratamento é longo e complexo, podendo muitas vezes ocasionar efeitos colaterais que dificultam a vida dos pacientes. Dentre os efeitos mais relatados pelos pacientes, durante e após a quimioterapia, estão cefaléia, tontura, e enjoô, podendo ou não evoluir para vômito. Tais intercorrências podem evoluir para desmaios, perda da consciência e até a morte.

Até o momento, é desconhecida, a ocorrência de alterações de PIC nestas situações, entretanto, sabe-se com certeza que a pressão intracraniana é composta por alguns fatores que são direta ou indiretamente prejudicados pela quimioterapia o que torna relevante a investigação deste parâmetro em pacientes que realizam esse tipo de tratamento contra o câncer.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Monitorar a pressão intracraniana (PIC) de pacientes com câncer de mama, próstata e pulmão antes e após uma sessão de quimioterapia utilizando o método não-invasivo.

4.2 ESPECÍFICOS

- i. Investigar se ocorrem alterações na PIC nos pacientes com câncer;
- ii. Estudar se ocorrem variações na PIC após a sessão de quimioterapia;
- iii. Relacionar as alterações de PIC aos dados laboratoriais, e dados clínicos.

5 MATERIAL E MÉTODOS

O presente projeto foi aprovado pela COEP-UEPG, Parecer N.2.072.638 (ANEXO A) e pelo Comitê de ética em Pesquisa do Hospital Santa Casa de Misericórdia da cidade de Ponta Grossa-PR(ANEXO B), onde a pesquisa foi realizada. Os indivíduos selecionados foram esclarecidos sobre a pesquisa e participaram da mesma voluntariamente após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO C).

Os resultados dos exames realizados pelo Laboratório do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa foram obtidos via sistema informatizado do Hospital assim como pesquisa de prontuário de cada paciente, assim como os dados referentes ao estado geral dos pacientes, data de nascimento, primeiro câncer a se manifestar, início do tratamento, comorbidades, além de outras informações (ANEXO D).

O tratamento estabelecido para os pacientes dependia do tipo de câncer e protocolos usualmente seguidos pelo Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa.

5.1 SELEÇÃO DE SUJEITOS

Os voluntários foram divididos em grupo teste (CAN; indivíduos com câncer e em quimioterapia, subdividido em grupos mama, próstata e pulmão) e grupo controle (CON; indivíduos sem câncer e, portanto, sem tratamento quimioterápico). A quantidade de indivíduos incluídos foi equivalente entre os grupos pelas características clínicas como idade e gênero. Foram analisadas as mesmas variáveis para ambos os grupos. O grupo CAN foi subdividido em grupo mama, grupo próstata e grupo pulmão, de acordo com o tipo de câncer primário apresentados pelos voluntários.

Desta forma, foram critérios de inclusão para o grupo teste, realização de quimioterapia no ambulatório oncológico da instituição onde foi realizada a pesquisa e que apresentassem como doença primária o câncer de mama, próstata ou pulmão, podendo ou não fazer tratamentos paralelos. Para o grupo controle o critério de inclusão foi ausência de neoplasias diagnosticadas. Para ambos os grupos, os voluntários deveriam ser maiores de idade e sem debilidade mental. Foram critérios de exclusão: tratamentos realizados em domicílio, dependentes químicos, gestantes e menores de idade.

5.2 COLETA DE DADOS PESSOAIS

A coleta dos dados referentes ao estado geral do paciente, como idade, peso, altura, comorbidades e temperatura dos pacientes deu-se via sistema informatizado da Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa-PR e via entrevista, realizada no dia em que os pacientes realizaram sua sessão de quimioterapia.

5.3 EXAMES LABORATORIAIS

As amostras laboratoriais de sangue venoso foram coletadas antes das sessões de quimioterapia pelo Laboratório de Análises Clínicas da Santa Casa, para realização de exames rotineiros de hemograma completo e creatinina. Os resultados foram obtidos através de consulta aos prontuários. Foram analisados, contagem de eritrócitos (RBC), hemoglobina sérica (Hb), volume globular (VG), volume globular corpuscular médio (VGCM), hemoglobina corpuscular média (HbCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHbCM), contagem absoluta de leucócitos (WBC), contagem de linfócitos (LIN), contagem de neutrófilos (NEU), contagem de plaquetas (PLA), a variação de tamanho das hemácias (redcelldistributionwidth – RDW).

O laboratório, citado acima, utilizou o aparelho Sysmex XE 2000, para análise dos hemogramas. E o CS 800 Lab Test para análises bioquímicas, no caso deste estudo, análise da creatinina.

5.4 MONITORAÇÃO NÃO INVASIVA DA PIC

Utilizou-se o equipamento “Braincare” não-invasivo para monitoração da PIC cedido pela equipe do Professor Dr. Sérgio Mascarenhas e Dr. Gustavo Henrique Frigieri Vilela (Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo - IFSC/USP) e fundadores da empresa “Braincare Desenvolvimento e Inovação Tecnológica”. A medição pré-quimioterapia foi realizada antes de o paciente iniciar a infusão do soro com o quimioterápico. Neste momento foi solicitado ao paciente que permanecesse imóvel por 5

minutos para monitoramento da PIC. Ao final da sessão de quimioterapia, o mesmo procedimento foi realizado novamente com monitorização da PIC durante 5 minutos.

O tempo de monitoração foi estipulado em conjunto com os desenvolvedores do equipamento utilizado.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizado o teste de *Shapiro Wilk* para avaliar a normalidade dos dados. As características clínicas e laboratoriais apresentaram distribuição normal e foram apresentadas como média e desvio padrão para as variáveis contínuas e para as variáveis categóricas como frequência absoluta (n) e relativa (%). As relações P2/P1pré e pós quimioterapia não apresentaram distribuição normal e foram demonstradas como mediana e intervalo interquartil, sendo as possíveis diferenças avaliadas pelo teste de *Wilcoxon*.

Depois das análises estatísticas comparando os grupos de estudo entre si, foi realizada uma nova análise estatística apenas para comparar o grupo mama, pré e pós-quimioterapia, com o grupo controle. Para estas análises, foi aplicado o teste de *Kolmogorov-Smirnov* para avaliar a normalidade dos dados. Como a maioria das características clínicas e laboratoriais não apresentaram distribuição normal, foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil para as variáveis contínuas e para as variáveis categóricas como frequência absoluta (n) e relativa (%). As possíveis diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste *Mann-Whitney*. As relações P2/P1 da PIC apresentaram distribuição normal e foram apresentadas como média e desvio padrão. As relações P2/P1 pareadas obtidas antes e após a quimioterapia foram analisadas pelo teste *t de student* para amostras pareadas. Entretanto, os resultados do grupo controle com relação ao grupo mama pré e pós quimioterapia foram analisados pelo teste *t de student* para amostras independentes.

Em todas as análises o nível de significância foi pré-fixado em $p < 0,05$. Os dados foram avaliados por meio do programa estatístico SPSS 20.0® (Chicago, EUA).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Trata-se de um estudo caso-controle para o qual se definiu tamanho amostral de acordo com o número de voluntários disponíveis no centro de oncologia que realizavam quimioterapia periodicamente. Durante o período de estudo, foram consultados estudos realizados com variáveis semelhantes, entretanto, como a variável pressão intracraniana ainda é pouco estudada não foi realizado cálculo do tamanho amostral.

Foram escolhidos os cânceres mais incidentes, segundo o local onde a pesquisa foi desenvolvida, sendo os mesmos: mama, próstata e pulmão (MAM, PRO e PUL respectivamente). Em princípio esperava-se obter grupos com número SEMELHANTE de pacientes, porém a demanda de cada grupo foi diferente.

O câncer de pulmão é um dos mais presentes, tanto em homens quanto em mulheres. Em 1999, no Brasil, 12% das mortes por câncer ocorreram em razão da neoplasia pulmonar. O câncer de pulmão é a primeira causa de óbito para homens e a segunda para mulheres (DE CASTRO; VIEIRA; ASSUNÇÃO, 2004).

O maior obstáculo para os pacientes do grupo PUL, foi a agressividade da doença, vários pacientes encontram-se em frágil estado de saúde. Foi observado que alguns pacientes iniciam a preparação para a quimioterapia, mas tem a sua sessão cancelada em decorrência de um resultado alterado dos exames laboratoriais, e antes que possam retornar para dar continuidade ao tratamento, vêm a falecer. Outras vezes todo o tratamento quimioterápico é cancelado, e inicia-se um tratamento paliativo, que visa alívio de dores e conforto ao invés de cura, por tratar-se de pacientes já em fase terminal.

Foram diagnosticados 1,1 milhão de novos casos de câncer de próstata, no levantamento de 2012, trata-se da segunda neoplasia mais frequente em homens no mundo inteiro (DAMIÃO R; et al, 2015). No grupo de estudo próstata, percebe-se variação no protocolo de tratamento, pois os pacientes, podem ser classificados em baixo, médio e alto risco, de acordo com os dados de biópsia, antígeno prostático (PSA) e escore de Gleason (HAESE; DWORSCHCK; PARTIN; 2002).

O tratamento hormonal, a base de leuprorrelina, foi o mais empregado, aplicado mensalmente na forma de injeção. Outros pacientes, em menor número nesta condição, realizam a quimioterapia em si, pois o câncer de próstata primário, já evoluiu formando metástases.

O acetato de leuprorrelina é um análogo nonapeptídeo sintético do hormônio natural de liberação de gonadotrofina que, quando administrado continuamente, inibe a secreção pituitária de gonadotrofina e suprime a esteroidogênese testicular (ELIGARD, 2016).

Para este grupo de estudo, foi obtido um número maior de voluntárias, em relação aos outros grupos, conforme será apresentado mais adiante. O câncer de mama foi o mais incidente em mulheres de quase todas as grandes regiões do Brasil, em 2014, exceto na região norte (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). A taxa de mortalidade, é crescente e representa a primeira causa de morte por câncer na população feminina brasileira: 12,66 óbitos/100 mil mulheres em 2015 (CORRÊIA; PEREIRA; LEITE; et al, 2017). Alguns dos principais fatores predisponentes são o histórico familiar, idade, menstruação precoce, menopausa tardia, obesidade, ausência de gravidez e reposição hormonal (HANSEL, 2007).

A caracterização dos grupos estudados está apresentada na Tabela 1. Dentre as comorbidades mais prevalentes, destacou-se a hipertensão arterial sistêmica, seguida de diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, osteoporose, aneurisma de aorta (Tabela 1).

O grupo próstata tem os pacientes com mais idade, seguido pelo câncer de pulmão e mama. Observou-se o mesmo comportamento para o parâmetro da pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica. Estas e as demais características clínicas dos três grupos selecionados estão apresentadas na tabela.

Tabela 1- Características clínicas dos grupos estudados: neoplasia de mama, próstata e pulmão

Parâmetros Clínicos	Neoplasia		
	Mama (n=27)	Próstata (n=08)	Pulmão (n=04)
Idade, (anos)	49,70 ± 13,12	72,50 ± 4,93	63,25 ± 18,57
Sexo, n (%)			
Masculino	0 (0)	08 (100)	03 (75)
Feminino	27 (100)	0 (0)	01 (25)
Peso (Kg)	67,67 ± 13,46	67,62 ± 8,86	76,50 ± 17,23
Altura (m ²)	1,61 ± 0,08	1,66 ± 0,43	1,72 ± 0,15
IMC (Kg/m ²)	25,96 ± 4,84	24,56 ± 3,30	25,46 ± 1,33
Temperatura (°C)	36,04 ± 0,56	35,60 ± 1,66	35,93 ± 0,72
PAS (mmHg)	119 ± 14	132 ± 22	130 ± 14
PAD (mmHg)	73 ± 11	82 ± 14	75 ± 6
Comorbidades, n (%)			
Hipertensão Arterial Sistêmica	7 (26)	5 (62)	1 (25)
Diabetes Mellitus	3 (11)	1 (12)	0 (0)
Osteoporose	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Hipertrigliceridemia	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Aneurisma de Aorta	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Ausência	16 (59)	3 (37)	2 (50)

Valores de média ± desvio-padrão ou frequência absoluta (n) e relativa (%).

IMC, índice de massa corporal;

PAS, pressão arterial sistólica;

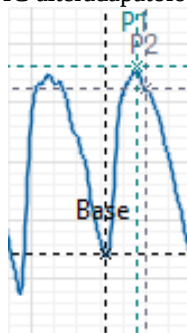
PAD, pressão arterial diastólica.

Sabendo que o volume de líquido circulante é um dos componentes na PIC (CARTOLLI, 1998), entendemos que existindo alteração na pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, é possível notar alterações na pressão intracraniana também.

Antes da quimioterapia todos os pacientes demonstraram PIC normal. Após a sessão, verificou-se que dos 39 pacientes do grupo CAN, 6 deles demonstraram alteração patológica,

depois da quimioterapia,(Figura 4), baseando-se na relação $P2/P1$. Foram observadas algumas intercorrências, como tontura, cefaleia e ânsia de vômito, contudo, não foi possível relacionar estes sintomas com a alteração da pressão intracraniana.

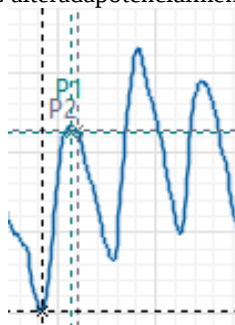
Figura4- Onda de PIC alteradapatologicamente.



Fonte: Aautora

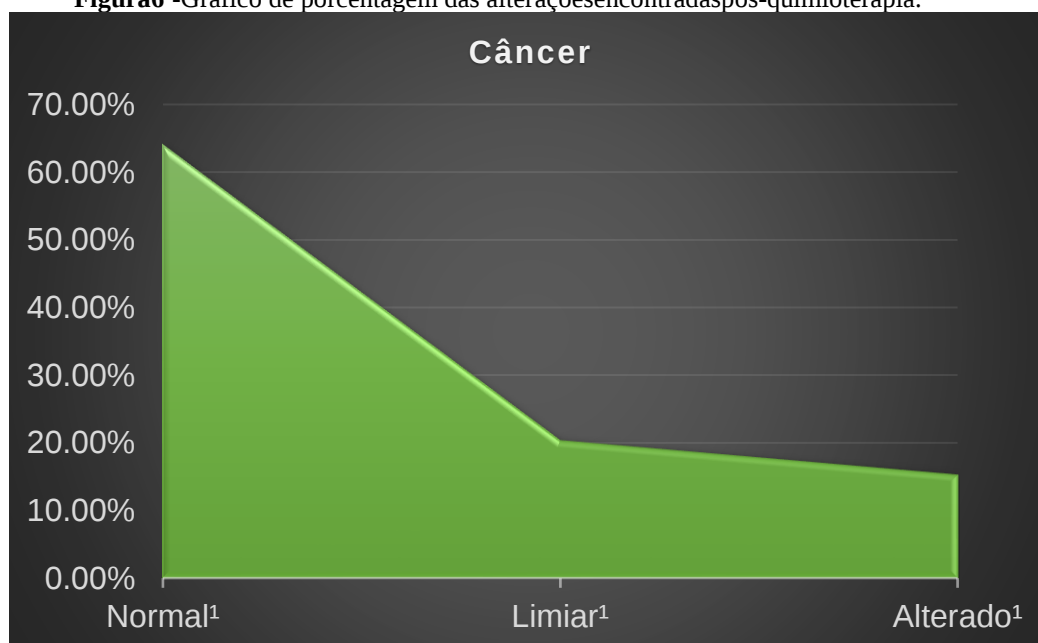
De forma mais tênue, pôde-se observar alteração potencialmente patológica da PIC de 8 pacientes participantes do grupo CAN, no qual a variável atingiu um nível limiar, depois da quimioterapia, (Figura 5) com potencial para tornar-se patológico.

Figura5 -Onda de PIC alteradapotencialmentepatológica.



Fonte: Aautora

Dentre os 39 pacientes do grupo CAN, 16 pacientes pertencentes aos grupos MAM e PUL, após a sessão de quimioterapia, demonstraram alteração na sua PIC em relação à PIC pré-sessão, todas porém enquadradas dentro de valores de normalidade, ou seja, não ultrapassaram o valor da razão $P2/P1$ de 1,00. Esse dado confirma a hipótese de que a quimioterapia pode influenciar a PIC, mas deixa em aberto a possibilidade de interferência na complacência cerebral (Figura 6).

Figura6 -Gráfico de porcentagem das alterações encontradas após-quimioterapia.

Fonte: A autora

No grupo controle, nenhum dos pacientes apresentou alteração em sua PIC, todos os valores obtidos para a razão P2/P1, não ultrapassaram 0,90.

Estes dados obtidos, foram compatíveis com a literatura consultada, na qual, de acordo com Cameron (2016), as complicações vasculares podem ocorrer como efeitos colaterais dos quimioterápicos.

A toxicidade vascular da quimioterapia reflete frequentemente disfunção endotelial, com perda de efeitos vasodilatação e reprimidas funções anti-inflamatórias e vasculares reparadoras (CAMARON; TOUYS; LANG, 2016). Desta forma pode-se perceber novamente que a quimioterapia pode influenciar diretamente um dos componentes da PIC, o volume de sangue circulante, podendo indiretamente alterar a complacência cerebral.

Quanto à idade, percebe-se que, ao escolher o tratamento apropriado para os pacientes, principalmente idosos, deve-se dar atenção especial a algumas alterações fisiológicas, como função renal reduzida, que predispõe uma a maior toxicidade do quimioterápico. A frequência da insuficiência renal (IR) em pacientes com câncer não está definida, mas as prevalências entre eles vêm sendo demonstrada de 33 até 60% (LAUNAY-VACHERet al, 2004). A creatinina plasmática, é utilizada para avaliação da função renal na prática clínica diária (REISER; PORUSH, 1995). Os exames são realizados no sangue colhido anteriormente à quimioterapia, como parte da rotina de trabalho do hospital.

Os valores observados para creatinina sérica (Tabela 2) demonstram que os pacientes participantes da pesquisa apresentam bom funcionamento renal, considerando os valores referenciais (ANEXO C) (HOWANITZ PJ, STEINDEL SJ, HEARD NV, 2002). Isto pode ser explicado pelo fato de que, uma vez que creatinina, ou algum dos parâmetros hematológicos estejam muito alterados, o paciente é proibido de realizar a sessão de quimioterapia, podendo retornar ao tratamento apenas quando os valores atingirem faixa de referência. Assim, é esperado que, ao realizarem a sessão de quimioterapia, os pacientes não tenham grandes alterações em seus exames.

Segundo Ulsenheimer et al (2007), o fator mais específico, no hemograma, para acompanhamento do câncer, seria a série branca, pois a patologia afeta a resposta imune corporal. No presente estudo, a contagem total de leucócitos demonstrou que o grupo de estudo (CAN) está dentro dos padrões de normalidade. Entretanto, quando as contagens para os grupos MAM e CON são comparadas, percebe-se diferença estatisticamente significativa entre eles, demonstrando que os participantes da pesquisa que não fazem quimioterapia (grupo controle), têm uma contagem de leucócitos total superior.

É comum que a anemia apareça em pacientes portadores de câncer. A "anemia da doença crônica", como é chamada, se mostra imprecisa e se adapta a mecanismos fisiológicos comuns a infecções, inflamações inespecíficas e neoplasias, sem diferenciação entre etiologias tão diversas. A base desta anemia é a utilização defeituosa de ferro durante a doença crônica, que se manifesta no primeiro ou segundo mês de evolução da doença, sendo geralmente do tipo hipo ou normocrômica (SABA, 1998).

Neste aspecto, também foram observados valores que coincidem com a literatura para a série vermelha do sangue dos pacientes dos grupos de estudo. Foram analisadas ainda, as contagens de linfócitos e neutrófilos (Tabela 2).

Tabela2 -Valores de média $\pm$ desvio-padrão dos parâmetros laboratoriais dos grupos estudados: neoplasia de mama, próstata e pulmão

Parâmetros Laboratoriais	Neoplasia		
	Mama (n=27)	Próstata (n=08)	Pulmão (04)
Eritrócitos (Milhões/ μ L)	<u>3,96 $\pm$ 0,48</u>	4,20 $\pm$ 0,36	<u>3,89 $\pm$ 0,61</u>
Hemoglobina (g/dL)	<u>11,94 $\pm$ 1,34</u>	12,55 $\pm$ 1,02	<u>11,62 $\pm$ 2,45</u>
Hematócrito (%)	<u>34,24 $\pm$ 3,88</u>	36,39 $\pm$ 2,60	<u>33,87 $\pm$ 6,02</u>
VCM (fL)	87,15 $\pm$ 4,88	86,75 $\pm$ 5,50	86,75 $\pm$ 3,09
HCM (pg)	30,38 $\pm$ 1,61	30,06 $\pm$ 2,31	29,70 $\pm$ 2,17
CHCM (%)	34,64 $\pm$ 0,76	34,51 $\pm$ 0,94	34,16 $\pm$ 1,39
Leucócitos totais (/ μ L)	5.297 $\pm$ 2.262	7.452 $\pm$ 1.306	7.510 $\pm$ 3.218
Neutrófilos (/ μ L)	3.470 $\pm$ 1.965	3.829 $\pm$ 1.382	5.053 $\pm$ 2.456
Linfócitos (/ μ L)	1.259 $\pm$ 518	1.769 $\pm$ 671	1.596 $\pm$ 860
Plaquetas (/ μ L)	252.000 $\pm$ 89.600	243.000 $\pm$ 61.500	322.000 $\pm$ 173.000
Neutrófilo/Linfócito	2,75 $\pm$ 1,79	3,33 $\pm$ 1,80	3,77 $\pm$ 2,10
Creatinina (g/dL)	0,70 $\pm$ 0,16	1,06 $\pm$ 0,22	0,95 $\pm$ 0,16

VCM, volume corpuscular médio

HCM, hemoglobina corpuscular média

CHCM, concentração hemoglobínica corpuscular média.

___ valores alterados.

Todos os pacientes apresentaram PIC pré-quimioterapia normal, conforme apresentado na Tabela 3. No que diz respeito à avaliação da PIC pós-quimioterapia, observaram-se alterações da PIC nos grupos Mama e Pulmão. Neste sentido, no grupo mama 15 (56%) indivíduos não demonstraram alteração patogênica da PIC, 07 (26%) apresentaram a PIC no limiar e 05 (18%) exibiram anormalidade..No grupo pulmão, 02 (50%) dos indivíduos permaneceram com a PIC normal, 01 (25%) indivíduo teve sua PIC no limiar e 01 (25%) apresentou PIC normal.

Tabela3- Pacientes com a pressão intracraniana alterada pré-quimioterapia e pós-quimioterapia

Pacientes com PIC alterada						
	Razão P2/P1 pré-químio (n)			Razão P2/P1 pós-químio (n)		
	Total	Anormal	Limiar	Total	Anormal	Limiar
Mama	27	0	0	27	5	7
Próstata	9	na	na	9	0	0
Pulmão	4	0	0	4	1	1

Os valores da razão P2/P1 pré- e pós-quimioterapia também foram comparados entre os grupos, conforme demonstrado na Tabela 4. Neste sentido, observou-se diferença estatística significativa dos valores de P2/P1 pré-quimioterapia do grupo mama comparados aos valores pós-sessão de quimioterapia

Tabela4 -Relação P2/P1 da pressão intracraniana (PIC) pré e pós quimioterapia dos grupos estudados: neoplasia de mama, próstata e pulmão

Neoplasia	Relação P2/P1 Pré Quimioterapia	Relação P2/P1 Pós Quimioterapia	Valor P
Mama	0,80 (0,78 – 0,87)	0,89 (0,85 – 0,94)	0,025*
Próstata	0,0 (0,0 – 0,0) - na	1,0 (1,0 – 1,1)	0,068
Pulmão	0,96 (0,91 – 1,07)	0,85 (0,85 – 0,93)	0,144

Valores de mediana e intervalo interquartil.

Teste de Wilcoxon.

*diferença estatística entre os grupos estudados ($p < 0,05$).

Percebendo a maior adesão, ao presente estudo, por parte das pacientes do grupo MAM, foi estabelecido também um grupo controle (CON) com características semelhantes, porém sem câncer diagnosticado, para que mais comparações pudessem ser feitas conforme demonstrado no esquema representado na Figura 10. Dentro das comparações entre os parâmetros clínicos, apenas a pressão arterial diastólica demonstrou uma diferença estatística significativa (Tabela 5).

Tabela 5 – Caracterização dos grupos estudados: controle e neoplasia de mama

Parâmetros Clínicos	Controle (n=22)	Mama (n=27)	Valor P
Idade, (anos)	43 (53 – 47)	48 (39 – 59)	0,700
Peso (Kg)	70,0 (65,5 – 76,2)	66,0 (59,0 – 71,0)	0,201
Altura (m ²)	1,64 (1,59 – 1,64)	1,62 (1,53 – 1,67)	0,359
IMC (Kg/m ²)	27,02 (24,39 – 28,33)	26,95 (22,77 – 29,75)	0,962
PAS (mmHg)	120 (120 – 130)	110 (110 – 130)	0,321
PAD (mmHg)	80 (80 – 80)	70 (60 – 80)	0,023*
Comorbidades, n (%)†			
<i>Hipertensão Arterial Sistêmica</i>	2 (9)	7 (26)	-
<i>Diabetes Mellitus</i>	1 (5)	3 (11)	-
<i>Dislipidemia</i>	0 (0)	1 (4)	-
<i>Doenças Cardiovasculares</i>	1 (5)	1 (4)	-
<i>Ausência</i>	18 (89)	16 (59)	-

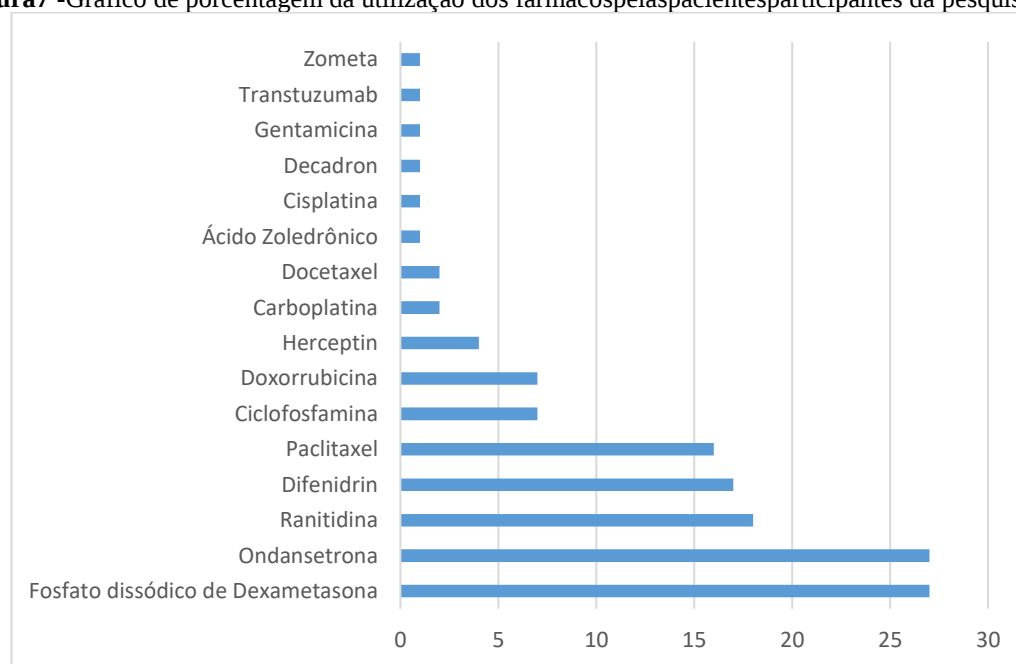
Valores de mediana e intervalo interquartil ou frequência absoluta (n) e relativa (%).
 Teste de *Mann-Whitney*.
 *diferença estatística entre os grupos estudados (p<0,05).
 †somente estatística descritiva

IMC, índice de massa corporal;
 PAS, pressão arterial sistólica;
 PAD, pressão arterial diastólica.

O protocolo mais comum para as pacientes com câncer de mama é o que utiliza como quimioterápico o fármaco Paclitaxel, podendo ser utilizado como tratamento adjuvante do câncer de mama, ou seja, posteriormente ao tratamento principal. Ou como tratamento de primeira linha, quando é utilizado após recidiva da doença dentro de 6 meses de terapia adjuvante e como tratamento de segunda linha é utilizado após falha da quimioterapia combinada para doença metastática, onde ocorre a disseminação da doença de um órgão para outro. Também é utilizado na terapia de primeira linha em câncer avançado ou metastático de mama, em combinação com Trastuzumabe. Está descrito na bula deste quimioterápico que a sua utilização poderá apresentar diminuição da pressão arterial, aumento da pressão arterial e diminuição dos batimentos cardíacos durante a administração do Paclitaxel (GLENMARK LTDA, 2014).

Além do Paclitaxel e do Transtuzumabe, fazem parte do protocolo das pacientes participantes do estudo também fazem os quimioterápicos Herceptin, Docetaxel, Carboplatina, Cisplatina, Doxorubicina e Zometa. Cada protocolo é estipulado pelo médico responsável. Ainda são utilizados os fármacos, Ácido Zoledrônico, Ondansetrona, Fosfato dissódico de Dexametasona, Ciclofosfamida, Gentamicina, Tetraciclina, Difenidrina e Ranitidina, como forma de preparar as pacientes para a infusão da quimioterapia. A Figura 7 demonstra a quantidade que esses medicamentos são utilizados pelas pacientes participantes da pesquisa. Após toda a aplicação do quimioterápico é infundido 250mL de soro fisiológico puro para que o tratamento não se acumule nas veias das pacientes.

Figura7 -Gráfico de porcentagem da utilização dos fármacos pelas pacientes participantes da pesquisa.



Fonte: A autora

Em relação aos parâmetros laboratoriais, vale enfatizar, que todos os resultados obtidos dos indivíduos do grupo CON tiveram suas medianas dentro dos valores de referência podendo assim ser utilizado como grupo de comparação (Tabela 6).

Tabela6-Valores de mediana e intervalo interquartil dos parâmetros laboratoriais dos grupos estudados: controle e neoplasia de mama

Parâmetros Laboratoriais	Controle (n=22)	Mama (n=27)	Valor P
Eritrócitos (Milhões/ μ L)	4,47 (4,26 – 4,61)	4,01 (3,67 – 4,19)	< 0,001*
Hemoglobina (g/dL)	12,85 (12,25 – 13,82)	12,10 (10,80 – 12,90)	0,009*
Hematócrito (%)	37,55 (36,58 – 39,10)	35,10 (31,20 – 37,10)	0,002*
VCM (fL)	84 (81 – 86)	87 (84 – 90)	0,011*
HCM (pg)	29,50 (28,20 – 30,19)	30,30 (29,10 – 31,20)	0,013*
CHCM (%)	34,84 (34,30 – 35,16)	34,65 (33,96 – 35,31)	0,507
Leucócitos totais (/ μ L)	7.215 (5.270 – 8.962)	4.970 (3.610 – 6.590)	0,006*
Neutrófilos (/ μ L)	4.126 (2.819 – 4.978)	3.198 (2.022 – 4.628)	0,064
Linfócitos (/ μ L)	2.306 (1.538 – 3.315)	1.165 (1.015 – 1.582)	< 0,001*
Plaquetas (/ μ L)	233.000 (203.000 – 275.000)	247.000 (197.000 – 304.000)	0,651
Neutrófilo/Linfócito	1,55 (1,34 – 2,39)	2,31 (1,68 – 2,79)	0,028*
Creatinina (g/dL)	0,81 (0,72 – 0,87)	0,79 (0,63 – 0,87)	0,296

Teste de *Mann-Whitney*.
 *diferença estatística entre os grupos estudados (p<0,05).
 VCM, volume corpuscular médio
 HCM, hemoglobina corpuscular média
 CHCM, concentração hemoglobínica corpuscular média.

Com os resultados obtidos a partir da série eritrocitária, percebe-se que as pacientes do grupo MAM apresentam maior probabilidade de desenvolver distúrbios como a anemia, como esperado (SABA, 1998). Novamente relacionamos uma doença, inerente à quimioterapia, com uma alteração direta em um dos componentes da formação da PIC, podendo indiretamente influenciar no valor da PIC.

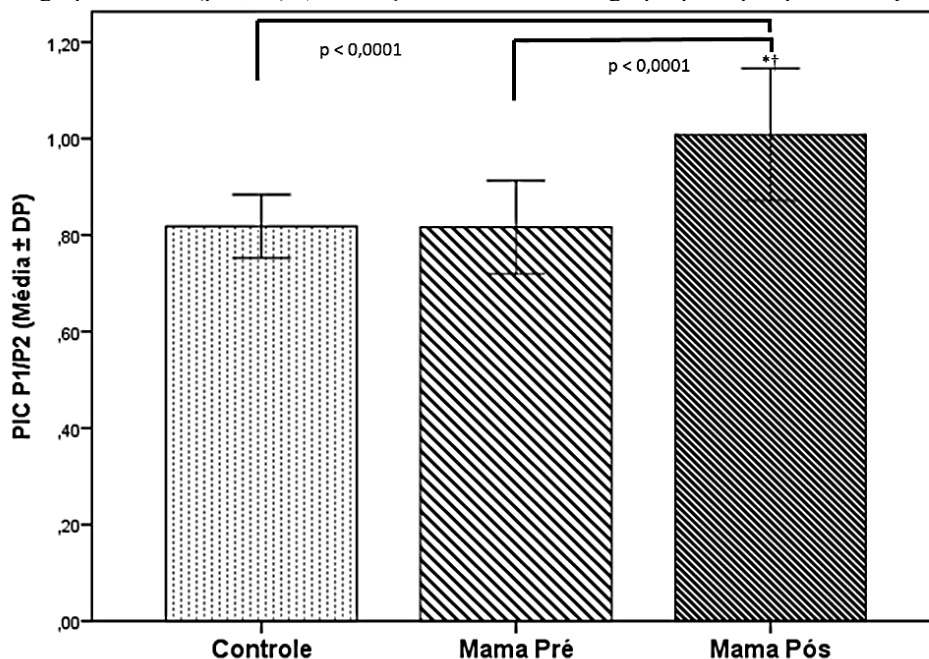
Os pacientes com câncer, assim como pacientes com outras doenças crônicas, desenvolvem inflamação crônica (OKYAY GU, INAL S, ONEÇ K, ER RE, et al, 2013; LEE S, CHOE JW, KIM HK, SUNG J; 2011). Como resultado do estímulo inflamatório, os

leucócitos liberam citocinas inflamatórias, como $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 e proteína C reativa (PCR), assim como algumas enzimas proteolíticas, que têm efeitos destrutivos no miocárdio, podendo até resultar em redução da função ventricular esquerda e insuficiência cardíaca.(REICHLIN T, SOCRATES T, EGLI P, POTOCKI M, et al, 2010). A partir da contagem absoluta de linfócitos e neutrófilos, calculou-se a razão neutrófilo/linfócito (N/L), a qual vem sendo utilizada como biomarcador para prognóstico de risco cardiovascular, uma vez que os leucócitos, de forma geral, estão intimamente ligados ao processo inflamatório (VERDOIA, M. 2016). Ainda neste aspecto, nossos resultados deixam claro que o grupo de estudo demonstra uma maior tendência a desenvolver doenças cardiovasculares, uma vez que o valor cresce proporcionalmente ao risco.

Todos os indivíduos do grupo controle exibiram PIC normal; assim como, os pacientes do grupo mama na avaliação pré-quimioterapia. Porém, na avaliação pós-quimioterapia 05 (18%) pacientes com neoplasia de mama exibiram anormalidade, 07 (26%) apresentaram resultados no limiar da anormalidade e 15 (56%) não demonstraram alteração da PIC. Desta forma, os valores da relação P2/P1 foram assim comparados: i) grupo mama pré- X grupo mama pós-quimioterapia; ii) grupo controle X grupo mama pré-quimioterapia e iii) grupo controle X grupo mama pós-quimioterapia.

O grupo controle apresentou $0,818 \pm 0,066$ como valores de média para relação P2/P1; enquanto, o grupo neoplasia de mama apresentou $0,816 \pm 0,096$ antes da quimioterapia e $1,008 \pm 0,137$ após quimioterapia. Foi observada diferença estatística no grupo mama pré- e pós-quimioterapia ($p < 0,0001$) e entre o grupo controle e pós-quimioterapia ($p < 0,0001$) (Figura 8). Entretanto, não houve diferença significativa entre o grupo controle e pré-quimioterapia ($p = 0,944$) (Figura 8).

Figura8 - Diagrama de barras exibindo as médias e desvios-padrão da relação P2/P1 da Pressão Intracraniana (PIC) para os grupos controle e neoplasia de mama pré e pós quimioterapia. *diferença estatística com relação ao grupo controle ($p < 0,05$). †diferença estatística entre os grupos pré e pós quimioterapia ($p < 0,05$).



Fonte: A autora.

Fica claro que existe uma diferença significativa entre o valor da razão P2/P1, obtida após as pacientes com neoplasia de mama realizarem a sessão de quimioterapia, quando comparadas aos resultados obtidos para as integrantes do grupo controle. Nota-se a mesma diferença quando se compara o valor da razão P2/P1 das pacientes do grupo MAM, antes e após a sessão. Porém quando confrontados os valores da razão P2/P1 entre o grupo CON e MAM pré quimioterapia não encontramos nenhuma diferença, demonstrando com clareza que a alteração na pressão intracraniana ocorre em razão da quimioterapia.

7 CONCLUSÃO

Verificou-se que os pacientes participantes da pesquisa apresentaram níveis satisfatórios para parâmetros laboratoriais em relação a valores referenciais. No entanto, quando comparados ao grupo controle, observa-se diferença para os valores laboratoriais do grupo CAN e subgrupo MAM.

Ocorrem variações na PIC nos pacientes com câncer, notadamente em mulheres com câncer de mama. Acredita-se que tais alterações decorram do tratamento quimioterápico que interfere de várias formas, direta e indiretamente, nos componentes da pressão intracraniana. Entretanto, não foi possível identificar exatamente por qual razão a quimioterapia causa as alterações na PIC. Desta forma, acreditamos ser necessário o acompanhamento, por meio da tecnologia BrainCare, do paciente em tratamento quimioterápico com monitorização seriada da pressão intracraniana no decorrer de todo o tratamento quimioterápico.

REFERÊNCIAS

®Eligard acetato de leuprorrelinaPólioófilo para suspensão injetável 7,5 mg. Bula do Profissional da Saúde de 26 de julho 2016.

ADAMS, J. P.; BELL, D.; MCKINLAY, J. **Neurocriticalcare: a guidetopractical management.** London: Springer, 2010.

AVEZZAT C J J, EIJNDHOVEN J H M van. **Cerebrospinal fluid pulse pressureandcraniospinal dynamics: a theoretical, clinicaland experimental study.** Academic Hospital Rotterdam andEramusUniversity. 1984.

BALDOTTO C.S. et al., Meningite neoplásica associada a tumores sólidos. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica.** v. 9 p. 96-103. 2012

BARBOSA, C.R. **Avaliação laboratorial e monitoração não invasiva da pressão intracraniana em pacientes submetidos à hemodiálise** 2015, 61p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Saúde – Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2016.

BERNARDI A; JACQUES-SILVA M C; LENZ G. Abordagem molecular no desenvolvimento de fármacos anti-tumorais. **Infarma.** v.15 n. 9-10 p. 61-63. 2003

BRASIL. Instituto Nacional do Câncer. Controle do Câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 2ªed. Rio de Janeiro: Pro-Onco. 1993.

CAMARON A C, TOUYS R M, LANG N N, Vascular ComplicationsofCancerChemotherapy. **CanadianJournalofCardiology** 32 852e862. 2016.

CARLOTTI JR C.G.; COLLI B.O. e DIAS L.A.A. Hipertensão intracraniana. **Medicina, Ribeirão Preto.** v. 35 p.552-562. 1998.

CHOY, C; NEMAN J. **The ChoroidPlexusand Cerebrospinal Fluid.** Emerging Roles in CNS Development, Maintenance, andDiseaseProgression. p. 77–102. Academic Press 2016.

COLE, L.; KRAMER, P. R. **HumanPhysiology, Biochemistryand Basic Medicine.** HumanCancerandCarcinogenesis. Academic Press. p. 197-200, 2016.

CORRÊIA C S L, PEREIRA L C, LEITE I C G, et al. **Rastreamento do câncer de mama em Minas Gerais: avaliação a partir de dados dos sistemas de informações do Sistema Único de Saúde.** Epidemiol. Serv. Saude, Brasília, 26(3):481-492, jul/set 2017.

COSTA JR A.L. e COUTINHO S.M.G., O câncer: algumas informações, crenças e atitudes. Publicado em: 13/01/2011. Disponível em: <http://www.sbp.org.br/img/trabalhos/11/1.pdf> Acesso em: 25/04/2016.

DAMIÃO R, FIGUEIREDO R T, DORNAS M C, et al. **Câncer de próstata.** Hospital Universitário Pedro Ernesto. Revista HUPE. Rio de Janeiro, 14(Supl. 1):80-86, 2015.

DAVIDSON, B. A. et al. Tumor grade and chemotherapy response in endometrioid endometrial cancer. **Gynecologic Oncology Reports**. v. 17 p. 3-6, 2016.

DE CASTRO M S M, VIEIRA V A, ASSUNÇÃO R M. **Padrões espaço-temporais da mortalidade por câncer de pulmão no Sul do Brasil**. Rev. Bras. Epidemiol. Vol. 7, Nº 2, 2004.

DESANTIS, C. E et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics 2014. CA Cancer J Clin v. 64 p. 252-71, 2014.

FACINA, T. Estimativa 2014 – Incidência de Câncer no Brasil. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Brasil)**. v. 60(1), p. 124, 2014.

GILMAN, G. A. As bases farmacológicas da terapêutica. 10a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.

Glenmark Farmacêutica LTDA. PACLITAXEL. Solução injetável 1 frasco-ampola contendo solução injetável 20 mg/mL. GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 09/01/2014.

GREENBERG M. S. Handbook of neurosurgery. 6ª ed. New York: Thieme. p 866–85, 2006.

HAESE A, DWORSCHCK R T, PARTIN A W. **Percent free prostate specific antigen in the total prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. Range does not substantially increase the number of biopsies needed to detect clinically significant prostate cancer compared to the 4 to 10 ng./ml. range.** J Urol. 168:504-8, 2002.

HANSEL, D. **Fundamentos da Patologia, Câncer de Mama**.pág. 553 - 557. Rio de Janeiro Guanabara Koogan, 2007.

HOWANITZ PJ, STEINDEL SJ, HEARD NV. Laboratory Critical Values Policies and Procedures. Arch Pathol Lab Med. p126:663-9. 2002.

HU et al. Patent Application Publication. **Morphological clustering and analysis of intracranial pressure pulses (MOCAIP)** US 2011/0201961 A1. 18/08/2011.

IEVA D.A., SCHIMITZ E.M., CUZIMANO M.D. Analysis of Intracranial Pressure: Past, Present, and Future. **The Neuroscientist**. v. 1, 1-12, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa 2018/2019**. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/enfermagem/docs/cap2.pdf>>. Acesso em: 19/09/2018.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Fisiopatologia do câncer**. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/introducao.asp>>. Acesso em: 19/09/2018.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Prospectiva do câncer para 2030**. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencia_noticias/site/home/noticias/2013/inca_ministerio_saude_apresentam_estimativas_cancer_2014>. Acesso em: 19/09/2018.

LAUNAY-VACHER V, IZZEDINE H, REY J-B, et al. **Incidence of renal insufficiency in cancer patients and evaluation of information available on the use of anticancer drugs in renally impaired patients.** MedSciMonit. 10(5):CR209-12. 2004

LEE S, CHOE JW, KIM HK, SUNG J. High-sensitivity C-reactive protein and cancer. J Epidemiol. 2011;21(3):161-8.

MALCOLM, R. A. Encyclopedia of Life Sciences. **Cancer.** Nature Publishing Group. 2001.

MASCARENHAS, S. et al. The new ICP minimally invasive method shows that the Monroe-Kellie doctrine is not valid. **Acta Neurochir Suppl.** v. 114, p. 117-120, 2012.

Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil.** Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2015.

MIZUMOTO, N.; TANGO, H. K.; PAGNOCCA, M. L. Efeitos da Hipertensão Arterial Induzida sobre a Complacência e Pressão de Perfusão Encefálica em Hipertensão Intracraniana Experimental: Comparação entre Lesão Encefálica Criogênica e Balão Subdural. **Revista Brasileira de Anestesiologia.** v. 55 p. 289-307, 2005.

MORGADO, L. Monitorar sem invadir. Instituto Ciência Hoje. Publicado em: 12/09/2011 Disponível em: <http://cienciahoje.uol.com.br/noticias/2011/09/monitorar-sem-invadir/?searchterm=Monitorar%20sem%20invadir>. Acesso em 24/04/2016.

NUCCI C G, DE BONIS P, MANGIOLA A, et al. **Intracranial pressure wave morphological classification: automated analysis and clinical validation.** Acta Neurochir (Wien). 158: 581–588. 2016.

OKYAY GU, INAL S, ONEÇ K, ER RE, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. Ren Fail; 35(1):29-36, 2013.

PATCHELL, A. R. Metastatic brain tumors. In: Brain tumors in adults. Black PM, Wen PY (eds.). WB Saunders Company, Philadelphia, 1995, pp. 95-9.

PIOVEZAN, S. Pesquisadores desenvolvem novos meios de medir pressão intracraniana. 2015. Disponível em: <http://g1.globo.com/sp/sao-carlos-regiao/noticia/2015/03/pesquisadores-desenvolvem-novos-meios-de-medir-pressao-intracraniana.html> Acesso em: 24/06/2016.

REICHLIN T, SOCRATES T, EGLI P, POTOCKI M, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. ClinChem; 56(6):944-51, 2010.

REIS, P. E. D. et al. Efeitos adversos identificados em local de infusão intravenosa periférica por drogas quimioterápicas. **Ciência y Enfermería.** v. 2 p. 55-64, 2008.

REISER I W, PORUSH JG. **Evaluation of renal function.** In: Massry SG & Glassock RJ, eds. – Textbook of Nephrology. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1780-1788. 1995.

SABA, HI: **Anemia in Cancer Patients. Introduction and Overview.** Cancer Control 5(2): 3-5, 1998.

SANTOS A.J. et al., Metástases cerebrais. **Rev. Neurociências**. v. 9 p.20-26. 2001

SANTOS F.X. et al., Hipertensão intracraniana com manifestações oculares associada ao uso de tetraciclina: relato de caso. **Arq Bras Oftalmol**. v.5 p. 701-703. 2005.

STEINER, L. A.; PJD ANDREWS, P. J. D. British Journal of Anaesthesia. **British Journal Anaesthesia**. v. 97 p.26-38,2006.

TORRES, L. G; MARADEI S.; TABAK D., Complicações neurológicas no paciente oncológico. **Onco&**. v. 3 p. 15-21. 2012

TOYOKUNI, S. Oxidative stress as an iceberg in carcinogenesis and cancer biology. **Archives of Biochemistry and Biophysics**. v. 595 p. 46-49, 2016.

ULSENHEIMER A, SILVA ACP, FORTUNA FV. **Perfil nutricional de pacientes com câncer segundo diferentes indicadores de avaliação**. Rev bras nutr clín; 22(4):292-7. 2007.

VERDOIA, M. et al. **Neutrophil to lymphocyte ratio and the extent of coronary artery disease: Results from a large cohort study**. Angiology, v. 67, n. 1, p. 75-82, Jan 2016.

WOLFLA, C. E. et al. **Brain tissue pressure gradients created by expanding frontal epidural mass lesion**. Journal Neurosurgery v. 84 p.642–647, 1996.

YUH, E. L.; DILLON, W. P. **Intracranial Hypotension and Intracranial Hypertension**. Neuroimag. Clin. N. Am., v. 20, p. 597–617, 2010.

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

FACULDADES PONTA
GROSSA/ PR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MONITORAÇÃO NÃO INVASIVA DA PRESSÃO INTRACRANIANA DE PACIENTES EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Pesquisador: JOSÉ CARLOS REBUGLIO VELLOSA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 66782317.6.0000.5689

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.072.638

Apresentação do Projeto:

A pressão intracraniana (PIC) é caracterizada pelo volume combinado de três componentes: as estruturas encefálicas (tecido encefálico), o líquido cefalorraquidiano e o sangue circulante. Quando um destes componentes altera o seu volume, o organismo tende a corrigir essa discrepância com uma compensação, porém existem casos onde esse mecanismo não é bem sucedido, ocasionando aos pacientes desconfortos, entre eles a cefaléia, as alterações visuais, as náuseas e vômitos. Esta pesquisa tem como objetivo provar cientificamente com a utilização do método não invasivo para aferir a pressão intracraniana desses pacientes, que estas intercorrências estão correlacionada a alteração da PIC, uma vez que os sintomas se parecem. Atualmente, para monitorar a PIC é necessário perfurar o crânio e introduzir os sensores cirurgicamente no paciente, com o avanço da tecnologia foi desenvolvido um novo método não invasivo para aferição da PIC, neste contexto, a verificação da PIC pode consistir em um dado importante na prevenção das intercorrências e auxílio na conduta de médicos oncologistas e enfermeiros. O objetivo do presente trabalho

Continuação do Parecer: 2.072.638

será monitorar a pressão intracraniana (PIC) de pacientes em tratamento quimioterápico antes e após a sessão de quimioterapia através de um novo método não invasivo, relacionando os resultados com o perfil clínico e laboratorial do paciente.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Monitorar a pressão intracraniana (PIC) de pacientes com câncer antes e após uma sessão de quimioterapia através de método não invasivo, relacionando os resultados com o perfil clínico do paciente.

Objetivo Secundário:

Verificar se ocorrem variações na PIC de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia; Observar possíveis intercorrências durante a infusão de fármacos, como a tontura, cefaleia, náusea e o vômito; Estabelecer um perfil laboratorial dos pacientes estudados; Obter informações suficientes para indicação da aplicação de um novo método não invasivo para monitoração da PIC em pacientes que realizam quimioterapia.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por se tratar de um método não invasivo o mesmo não confere riscos, contudo, há possibilidade de estresse por parte do paciente devido a realização da monitoração. Sendo assim será priorizado o bem-estar do voluntário buscando ocasionar o mínimo de estresse possível.

Benefícios:

Entender o comportamento da PIC (pressão intracraniana) em uma sessão de quimioterapia. Com este trabalho espera-se definir a aplicação do novo método para aferição da pressão intracraniana nos pacientes com câncer, correlacionando os resultados obtidos com o perfil clínico e laboratorial dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa importantíssima para a área.

FACULDADES PONTA GROSSA/ PR



Continuação do Parecer: 2.072.638

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos encontram-se de acordo com a Resolução 466/2012.

Recomendações:

Enviar relatório parcial e final.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trabalho aprovado. Enviar relatório parcial e final.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO_764103.pdf	25/04/2017 15:52:30		Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	25/04/2017 15:49:15	Lais Daiene Cosmoski	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Detalhado.doc	25/04/2017 15:46:20	Lais Daiene Cosmoski	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Danielle.pdf	17/03/2017 21:43:40	Lais Daiene Cosmoski	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Lais.docx	17/03/2017 21:43:17	Lais Daiene Cosmoski	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Jose.docx	17/03/2017 21:41:21	Lais Daiene Cosmoski	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cris.docx	17/03/2017 21:39:30	Lais Daiene Cosmoski	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Question.docx	17/03/2017 21:31:10	Lais Daiene Cosmoski	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Aceite.pdf	17/03/2017 21:30:14	Lais Daiene Cosmoski	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	17/03/2017 21:01:20	Lais Daiene Cosmoski	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	17/03/2017 21:00:28	Lais Daiene Cosmoski	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

FACULDADES PONTA
GROSSA/ PR



Continuação do Parecer: 2.072.638

Não

PONTA GROSSA, 19 de Maio de 2017

Assinado por:
Cristiane Ansbach Pereira Mendes
(Coordenador)

Endereço: Rua Tomazina, 710

ANEXO B – AUTORIZAÇÃO DE REALIZAÇÃO DO PROJETO NO HOSPITAL

	DOCUMENTO DE GESTÃO DG - 481	Revisão	003
		Data	05/11/2015
		Página	01 de 01
Carta de Aceite de Projeto de Pesquisa			

Ponta Grossa, 08 de Março de 2017.

Prezado pesquisador (a) Prof. Dr. José Carlos Rebuglio Veloso, após avaliação do seu projeto em pesquisa intitulado por "monitoração não invasiva da pressão intracraniana de pacientes em tratamento quimioterápico" informamos que esta comissão aceita o seu desenvolvimento na Santa Casa de Misericórdia de Ponta Grossa, sendo que o início do mesmo será permitido após a apresentação do documento referente à aprovação do comitê de ética em pesquisa a qual seu projeto foi submetido.

Atenciosamente,

		
Dr. Miguel Henrique Schuinski Diretor Técnico CRM 11856	Dr. Marcelo Derbil Schafrenski Presidente da Comissão de Avaliação em Pesquisa - COAP CRM 17192	Almir José Marlon Coordenador do Núcleo de Ensino e Pesquisa - SCMPG

Elaboração/Atenção: Coordenador do Hospital de Ensino Aproveção: Coordenador do Hospital de Ensino

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**Universidade Estadual de Ponta Grossa****Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação**

COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS

Av.: Gen. Carlos Cavalcanti, 4748 CEP: 84030-900 Bloco M, Sala 12

Campus Uvaranas Ponta Grossa Fone: (42) 3220.3108 e-mail: seccoep@uegp.br

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Eu, _____, estou sendo convidado (a) a participar da pesquisa com o título: “Monitoração não invasiva da Pressão Intracraniana de pacientes em tratamento quimioterápico”, sob responsabilidade do Prof. Dr. José Carlos RebuglioVelloso, do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da UEPG, com a participação da biomédica, Lais DaieneCosmoski.

Sei que esta pesquisa tem por objetivo verificar variações na minha pressão intracraniana (PIC) antes e após a sessão de quimioterapia através de um equipamento não-invasivo, assim como a pressão arterial (PA) através do método convencional, relacionando os resultados dos meus exames laboratoriais, com a finalidade de avaliar o uso da medida de PIC como prevenção das intercorrências durante as sessões de quimioterapia. Os dados serão divulgados através de resumos em congresso e/ou artigos.

Sei que todas as informações que darei vão ficar em sigilo, ou seja, meu nome não vai ser divulgado. Fui informado (a) que os parâmetros avaliados (PIC, Pressão arterial e peso) serão verificados antes e após a sessão de quimioterapia, além de medida minha altura.

Estou ciente que não tenho obrigação de participar do estudo e que posso sair dele em qualquer momento sem sofrer qualquer dano. Em caso de dúvidas, posso entrar em contato com qualquer um dos membros da pesquisa ou com a Comissão de Ética em Pesquisa da UEPG:

José Carlos RebuglioVelloso

UEPG campus Uvaranas, Bloco M, sala 21.

Telefone: (42) 3220-3113.

Lais DaieneCosmoski

UEPG campus Uvaranas, Bloco M, sala 21.

Telefone: (42) 99849-4488.

Comitê de Ética em Pesquisa.

UEPG campus Uvaranas, Bloco M, sala 100.
3108.

Telefone: (42) 3220-

Li, portanto, este termo, fui orientado(a) quanto a esta pesquisa e concordo, voluntariamente em participar desta pesquisa, sabendo que não receberei ou pagarei nenhum valor econômico pela minha participação.

Assinatura do convidado para a pesquisa

Assinatura pesquisador responsável

Assinatura pesquisadora participante

Ponta Grossa, ____ de _____ de 2017.

ANEXO D - INFORMAÇÕES NECESSÁRIAS PARA PESQUISA

1. Paciente: _____
 2. Data de Nascimento: ____/____/____
 3. Primeiro câncer a se manifestar: _____

 4. Início do Tratamento: _____
 5. Comorbidades: _____

 6. Fumante: () SIM () NÃO Por quanto tempo? _____
 7. Medicamentos: _____

 8. Internamento recente? () SIM () NÃO Em razão do câncer? () SIM () NÃO
Quando? _____
Motivo? _____
Tempo de internamento _____
- Anotações: _____

MEDIÇÕES

VARIÁVEIS	Pré-quimioterapia	Pós- quimioterapia
Pressão Intracraniana		
Pressão Arterial		
Peso		
Altura		

ANEXO E – VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES LABORATORIAIS

Valores de Referência dos Exames Laboratoriais

Parâmetros	Valores de Referência
Eritrócitos	4,00 a 5,20 milhões/ μ
Hemoglobina	12,0 a 16,0 g/dL
Volume Globular	36,0 a 46,0 %
VG Corpuscular Médio	80 a 100 fL
HbCorp. Média	26,0 a 34,0 pg
ConcentraçãoHbCorp Média	31,0 a 36,0 %
Leucócitos	4000 a 11000 / μ
Linfócitos	1000 a 5000 / μ
Neutrófilos	2000 a 7000 / μ
Plaquetas	1450000 a 450000 / μ
RDW	> 15,00%
Creatinina	0,55 a 1,30 g/dL