



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Rodrigo Ferrari Fernandes Naufal**

**O impacto do uso intraoperatório de opioides na sobrevivência de indivíduos submetidos a cirurgia para Glioblastoma Multiforme**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Flavio Ramalho Romero

**Botucatu  
2023**

**Rodrigo Ferrari Fernandes Naufal**

**O impacto do uso intraoperatório de opioides na  
sobrevida de indivíduos submetidos a cirurgia para  
Glioblastoma Multiforme**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual Paulista  
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de  
Botucatu, para obtenção do título de  
Doutor em Medicina.

Botucatu  
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Naufal, Rodrigo Ferrari Fernandes.

O impacto do uso intraoperatório de opioides na  
sobrevida de indivíduos submetidos a cirurgia para  
Glioblastoma Multiforme / Rodrigo Ferrari Fernandes  
Naufal. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista  
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de  
Botucatu

Orientador: Flavio Ramalho Romero

Capes: 40102084

1. Opióides. 2. Glioblastoma multiforme. 3. Receptores  
opioides. 4. Sobrevida.

Palavras-chave: Analgésico opioide; Glioblastoma; Receptor  
opioide; Sobrevida.

Rodrigo Ferrari Fernandes Naufal

**O impacto do uso intraoperatório de opioides na sobrevida de indivíduos submetidos a cirurgia para Glioblastoma Multiforme**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Flavio Ramalho Romero

**Comissão examinadora**

---

Prof. Dr. Flavio Ramalho Romero  
Universidade Estadual Paulista - Unesp  
Botucatu - SP

---

Prof. Dr. Guilherme Antonio Moreira Barros  
Universidade Estadual Paulista - Unesp  
Botucatu - SP

---

Prof. Dr. Marco Antonio Zanini  
Universidade Estadual Paulista - Unesp  
Botucatu - SP

---

Prof. Dr. Feres Eduardo Aparecido Chaddad Neto  
Escola Paulista de Medicina - Unifesp  
São Paulo - SP

---

Prof. Dr. Marco Vinícius Calfat Maldaun  
Hospital Sírio Libanês  
São Paulo - SP

Botucatu, 01 de março de 2023.

## DEDICATÓRIAS

A **Deus**, sem Ele nada seria possível.

Aos meus pais, **Paulo** e **Izabel**, onde quer que estejam, essa conquista também é de vocês.

Ao meu tio, **Dr. Antônio F. Ferrari**, minha maior inspiração.

Aos meus filhos **Isabella**, **Rodrigo** e **Gabriel** e à minha esposa **Adriana**, meus amores.

Aos meus "**Super Amigos**", a vida fica mais leve com vocês.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Flavio Ramalho Romero, por acreditar em meu trabalho.

Ao Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, por aceitar minha proposta de pesquisa.

Ao meu grupo de trabalho, Dr. Paulo André Ferrari, Dr. Flavio Porto, Dr. Felipe Gaia e Dr<sup>a</sup>. Lorena Reyes, por ampararem minhas ausências.

Aos meus residentes, pelo apoio e dedicação ao nosso serviço de neurocirurgia.

A Gabriel H. O. Pokorny, biomédico e pesquisador, pela competência e disponibilidade no auxílio à elaboração deste trabalho.

Aos, à época, residentes de neurocirurgia, Dr<sup>a</sup>. Lorena I. Capovilla M. G. Reyes, Dr. Mario Wolak Jr. e Georgia C. Carvalho, pela ajuda imprescindível na coleta dos dados.

*“O cientista não é o homem que fornece as verdadeiras respostas; é quem faz as verdadeiras perguntas”.*  
(Claude Lévi-Strauss)

## RESUMO

NAUFAL, R. F. F. **O impacto do uso intraoperatório de opioides na sobrevida de indivíduos submetidos a cirurgia para Glioblastoma Multiforme.** 2023. 54 f.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, 2023.

**Introdução:** Glioblastoma Multiforme (GBM) é um dos tumores malignos mais agressivos que pode acometer o ser humano. Trata-se de uma neoplasia primária do sistema nervoso central (SNC) que, até o momento, não dispõe de tratamento com perspectiva de cura e tem prognóstico de sobrevida em torno de 7 a 15 meses. Recentemente, o uso de opioides nas cirurgias oncológicas tem sido relacionado a progressão e disseminação da doença. O objetivo desse estudo é investigar a influência do uso intraoperatório de opioide na sobrevida livre de doença e na sobrevida total de pacientes submetidos a cirurgia para GBM. **Métodos:** Estudo retrospectivo observacional, com análise de prontuários de 133 pacientes que foram submetidos a 167 procedimentos cirúrgicos para ressecção de GBM. Os critérios de inclusão foram: idade maior que 18 anos, pacientes de ambos os sexos, operados de tumor cerebral com confirmação anatomopatológica de GBM. Foram excluídos pacientes que morreram no período pós-operatório de causas não relacionadas à doença de base, assim como aqueles em que não havia dados referentes às doses de drogas utilizadas no peroperatório. Foram analisadas as seguintes variáveis: início dos sintomas, idade, escores pré e pós-operatório na escala de Karnofsky (KPS), duração do procedimento cirúrgico, dose dos opoides, sobrevida livre de doença e sobrevida total, sexo, raça, extensão da ressecção cirúrgica e evolução clínica no pós-operatório. Para verificar a existência de correlação entre as variáveis quantitativas, foi utilizado o teste de *Spearman* e, para as variáveis categóricas (qualitativas), o teste *Qui-Quadrado*. O teste *Kruskal-Wallis* foi aplicado para acessar a variância nas médias entre os grupos de doses diferentes de opioides, e o teste *Log-Rank*, para acessar a sobrevida entre esses grupos. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ). Este estudo foi registrado e aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. **Resultados:** A análise de correlação da dose de opioide com as variáveis investigadas mostrou significância estatística apenas com a duração da cirurgia e a idade do paciente ( $p=0,029$  e  $0,003$  respectivamente). Não houve relação entre dose de opioide e sobrevida livre de doença ( $p=0,86$ ) nem entre essa dose e sobrevida total ( $p=0,87$ ). **Conclusão:** O presente estudo confirmou não haver relação entre dose de opioide intraoperatória e sobrevida livre de doença nem sobrevida total em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de GBM.

**Palavras-chave:** glioblastoma; analgésicos, opioides; receptor opioide mu; sobrevida livre de doença.

## ABSTRACT

NAUFAL, R. F. F. **The impact of intraoperative use of opioids on the survival of individuals undergoing surgery for Glioblastoma multiforme.** 2023. 54 f. Thesis (Doctor) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, 2023.

**Introduction:** Glioblastoma multiforme is a primary malignant tumor of the Central Nervous System (CNS) and one of the most aggressive tumors that can affect humans, with no cure so far and with an extremely reverse prognosis with an average survival that varies from 7 to 15 months. Recently, the role of opioids used in cancer surgery, has been related to the progression and spread of the disease. The objective is to investigate the influence of intraoperative opioid use in glioblastoma surgery on disease-free survival and overall survival of these patients. **Methods:** Observational and retrospective study, with analysis of medical records of 133 patients who underwent 167 surgical procedures for resection of Glioblastoma Multiforme. The inclusion and exclusion criteria were as follows: patients older than 18 years of age, of both sexes, who has operated for brain tumor with anatomopathological diagnosis of glioblastoma multiforme. Patients who died in the postoperative period from causes unrelated to the underlying disease were excluded, as were patients who did not have specific data on the drugs used in the perioperative period in their records. The following variables were analyzed: onset of symptoms, age, pre-and postoperative score at Karnofsky performance scale (KPS), duration of the surgical procedure, opioid doses, overall survival and disease-free survival, gender, race, extension of surgical resection and clinical outcome after surgery. To verify the existence of a correlation between quantitative variables, Spearman Test was applied, and, for categorical (qualitative) variables, the Chi-Square Test was used. The Kruskal-Wallis test was applied to assess the variance in means between the groups. Moreover, the log-rank test was applied to assess for survival between groups. The significance level adopted in all tests was 5% ( $p \leq 0.05$ ). This study was registered and approved by the ethical committee of the Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. **Results:** Analyzing the correlation of the total opioid dosage and the investigated variables, the surgical duration and age at surgery ( $p=0.029$  and  $0.003$ , respectively) were the only ones that showed significant relations. There was no difference regarding the volume of opioids dosage and disease-free survival time ( $p = 0.86$ ), or the overall survival ( $p = 0.87$ ). **Conclusion:** The present study confirms that there is no relationship between intraoperative opioid dose and overall survival and disease-free survival in patients undergoing surgical treatment for Glioblastoma Multiforme.

**Key words:** glioblastoma; analgesics, opioid; mu opioid receptor; disease free survival.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos dos pacientes incluídos no estudo....	18
Tabela 2 -	Sumário das variáveis quantitativas.....	20
Tabela 3 -	Correlação da Dose de Opioide com as outras variáveis quantitativas.....	21
Tabela 4 -	Classificação da variável Dose de Opioide em Quartis para análise categórica.....	23
Tabela 5 -	Frequência dos grupos de Dose de Opioide.....	23
Tabela 6 -	Resultados do Teste Qui-Quadrado evidenciando ausência de correlação da Dose de Opioide com as variáveis categóricas.....	24

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1-	Condição clínico/neurológica do paciente no pós operatório imediato.....	19
Gráfico 2 -	Histograma - distribuição da Dose de Opioide (em equivalente Fentanil) na amostra estudada.....	21
Gráfico 3 -	Tempo cirúrgico X dose de opioide.....	22
Gráfico 4 e 5 -	Correlação entre os grupos de Dose de Opioide (baixa, moderada e alta) e a Sobrevida Total e a Sobrevida Livre de Doença.....	24
Gráfico 6 -	Gráfico de <i>Kaplan-Meier</i> mostrando a probabilidade estimada de Sobrevida Livre de Doença entre os grupos de Dose de Opioide.....	25

## LISTA DE ABREVIATURAS

- GBM - Glioblastoma Multiforme
- IDH - Isocitrato dehidrogenase
- KPS - Escala de Karnofsky
- OMS - Organização Mundial de Saúde
- RM - Ressonância Magnética
- ROM - Receptor opioide  $\mu$
- SLD - Sobrevida livre de doença
- SNC - Sistema Nervoso Central
- SNP - Sistema nervoso periférico
- TMZ - Temozolamida

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>Registro do estudo e financiamentos</b> .....	<b>16</b>
<b>2.2</b>	<b>Crítérios de inclusão e exclusão</b> .....	<b>16</b>
<b>2.3</b>	<b>Variáveis analisadas</b> .....	<b>16</b>
<b>2.4</b>	<b>Análise estatística</b> .....	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
<b>3.1</b>	<b>Análise de correlação – Teste de <i>Spearman</i></b> .....	<b>21</b>
<b>3.2</b>	<b>Análise de associação – Teste Qui-Quadrado</b> .....	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>26</b>
<b>5</b>	<b>LIMITAÇÕES</b> .....	<b>31</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>32</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>33</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>38</b>
	<b>ANEXO A – Table 1 - 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous Provisional Entities are in italics</b> .....	<b>39</b>
	<b>ANEXO B - RM de crânio sugestiva de GBM– corte axial em T1 pós-contraste</b> .....	<b>40</b>
	<b>ANEXO C - RM de crânio, sugestiva de GBM, com espectroscopia</b> .....	<b>41</b>
	<b>ANEXO D - RM de crânio, sugestiva de GBM, com estudo de perfusão</b> ....	<b>42</b>
	<b>ANEXO E - ECM Degradation\metastasis</b> .....	<b>43</b>
	<b>ANEXO F - Interação Neurocirurgia-Anestesiologia em craniotomia</b> .....	<b>44</b>
	<b>ANEXO G - Relação dos pacientes</b> .....	<b>45</b>
	<b>ANEXO H - Parecer Consubstanciado do CEP</b> .....	<b>50</b>
	<b>ANEXO I - Table 1 - Karnofsky performance Status (KPS)</b> .....	<b>53</b>
	<b>ANEXO J - The figure depicts steps</b> .....	<b>55</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Gliomas são os tumores primários mais comuns do Sistema Nervoso Central (SNC), com frequência aproximada de 48%. Sua incidência anual gira em torno de 6/100.000 indivíduos na população geral.<sup>1-3</sup> Têm como origem as células da glia, astrócitos e oligodendrócitos, e assim temos os astrocitomas e os oligodendrogliomas, respectivamente. Esses tumores foram inicialmente classificados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), de acordo com suas características histológicas, em: grau II (astrocitoma difuso grau II, oligodendroglioma grau II e oligoastrocitoma grau II); grau III (astrocitoma anaplásico grau III, oligodendroglioma anaplásico grau III e oligoastrocitoma anaplásico grau III); e grau IV, chamado de Glioblastoma Multiforme (GBM), independentemente da linhagem celular que lhe deu origem. As alterações histológicas que caracterizam cada grau são: grau II – atipia citológica isolada; grau III – anaplasia e atividade mitótica; grau IV – proliferação microvascular e/ou necrose.<sup>1</sup>

Na Classificação dos Tumores do SNC pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2016, a avaliação genético-molecular, por ter valor prognóstico relevante, passou a fazer parte da nomenclatura dessas neoplasias. Com relação aos gliomas, e especificamente ao GBM, a presença de mutação do gene IDH (isocitrato desidrogenase) 1 e 2 passou a ser determinante na sua denominação. Assim, nesta atualização havia as seguintes denominações: GBM-IDH selvagem, em que não há mutação; GBM-IDH mutado; e GBM-NOS, no qual não foi possível estabelecer a ocorrência ou não da mutação.<sup>1</sup>

Em 2021 a OMS publicou uma nova classificação para os tumores do SNC, com influência ainda maior do perfil genético-molecular, que mostrou ter um peso mais significativo no prognóstico dessas neoplasias, principalmente em relação aos gliomas. Desta maneira o IDH passou a ser imprescindível para a classificação de um glioma como GBM. Este tumor está inserido em um subgrupo de gliomas agora denominado “*Gliomas Difusos do Tipo Adulto*”, cujos subtipos são: “*Astrocitoma IDH Mutado*”, “*Oligodendroglioma IDH Mutado e 1p/19q-codeletado*” e “*Glioblastoma IDH selvagem*”. Isso significa dizer que, depois da nova classificação de 2021, todo GBM deve ter o gene IDH selvagem<sup>4</sup> (Anexo A).

O Glioblastoma Multiforme (GBM) é o subtipo histológico mais frequente dentre os gliomas, e responsável por aproximadamente 50% dos casos, com incidência anual de 3/100.000. É mais comum em homens do que em mulheres (1,6:1), duas vezes mais frequente em brancos do que em negros e ocorre mais em idosos na faixa etária dos 65 anos. Trata-se de um dos tumores mais agressivos que pode acometer o ser humano, sem cura até o momento e com prognóstico extremamente desfavorável, com sobrevida média de 7 a 15 meses.<sup>2,3</sup>

O tratamento mais eficaz até o momento para o GBM consiste na máxima ressecção cirúrgica com preservação das funções neurológicas do paciente, seguida de radio e quimioterapia concomitantes. Após o término da radioterapia, o paciente é mantido sob quimioterapia por mais um ano. O quimioterápico utilizado é a Temozolamida (TMZ), um agente alquilante administrado via oral.<sup>2,5</sup>

As características do GBM na Ressonância Magnética (RM), que é o exame de eleição para este diagnóstico, são bem conhecidas: lesão heterogênea, com realce periférico ao gadolínio, de limites imprecisos, com centro hipointenso decorrente de necrose intratumoral e com edema perilesional. Nas sequências de espectroscopia e perfusão da RM, evidenciam-se pico de colina e uma lesão “quente”, respectivamente. A colina elevada na espectroscopia significa um alto índice de replicação celular, sugerindo uma neoplasia. A perfusão analisa a intensidade de fluxo sanguíneo na lesão e, quando elevada, denomina-se “lesão quente”, que é interpretada como um tumor com intensa neovascularização<sup>6</sup> (Anexos B, C, D).

Apesar do avanço da tecnologia nos exames de imagem, a confirmação de GBM ainda é dependente da avaliação anatomopatológica, e a cirurgia, além de ser parte fundamental no tratamento com impacto no prognóstico, é fundamental para a definição diagnóstica<sup>2,7</sup>.

É fato que o procedimento cirúrgico “*per se*” induz a estresse orgânico significativo, o que repercute negativamente no sistema imunológico. Outros fatores também atuam como imunossupressores no período per-operatório como a dor, a manipulação do tecido tumoral, corticoesteróides, transfusões sanguíneas e drogas anestésicas e analgésicas. Dentre essas drogas, os opioides se destacam por sua complexa interação farmacológica com efeitos adversos imediatos e a médio e longo prazos.<sup>8-10,13-17</sup>

Os opioides atuam através de seus receptores, dentre os quais se destacam  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa) e  $\delta$  (delta). O receptor opioide  $\mu$  (ROM) está presente em

vários tipos de células, incluindo as do sistema nervoso central (SNC), do sistema nervoso periférico (SNP) e do sistema imunológico. A relação desses fármacos com o sistema imune gera discussão na literatura, e os trabalhos mostram atuações antagônicas a depender do tipo de opioide, da dose e da via de administração<sup>9-12,16</sup> (Anexo E).

Vários estudos já demonstraram a presença de ROM em células tumorais. Em neoplasias malignas de esôfago, fígado, pulmão e mama já foi demonstrada a relação de aumento da expressão de ROM nas células cancerígenas, com progressão e disseminação da doença.<sup>18-24</sup> Também há evidências da presença do receptor opioide  $\mu$  em células de GBM.<sup>25,26</sup>

Na neuro-oncologia é imprescindível a atuação multidisciplinar para que os melhores resultados possam ser atingidos. A atuação de cada especialidade envolvida, tais como neurocirurgia, oncologia, anestesiologia, patologia, radiologia, radioterapia, neurologia, psicologia, fisioterapia, fonoaudiologia, entre outras, deve ser compartilhada em benefício do paciente. A relação entre anestesiologia e neurocirurgia deve ser de absoluta confiança, pois a intervenção de uma acarretará reflexos diretos na outra (Anexo F). A partir dessas premissas, este trabalho foi idealizado.

No início do século 21 houve uma explosão de óbitos na população norte-americana causada pelo uso abusivo de opioides, ao que se denominou “A Crise dos Opioides”.<sup>27-29</sup> A partir daí, houve aumento do interesse da comunidade científica a respeito das diversas implicações desses fármacos, principalmente em relação à oncologia. Na literatura, vários artigos analisaram essa relação, inclusive com GBM, mas não há nenhum estudo que confrontasse a dose de opioide intraoperatório com o prognóstico do paciente.

O presente estudo é uma análise retrospectiva de dados de prontuários de pacientes submetidos a cirurgia com diagnóstico de GBM. O objetivo primário é investigar a correlação da dose de opioide intraoperatória com a sobrevida livre de doença, e o objetivo secundário, a correlação da dose de opioide com a sobrevida total.

## **2 MÉTODOS**

Este é um estudo observacional e retrospectivo, com análise de dados de prontuários de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos para ressecção de Glioblastoma Multiforme em dois hospitais do interior do Estado de São Paulo - Hospital Regional de Presidente Prudente e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu -, no período compreendido entre os anos de 2012 e 2020. Inicialmente foram selecionados 203 pacientes, dos quais 70 foram excluídos (68 por dados incompletos nos prontuários e 2 por óbitos não relacionados ao GBM), totalizando 133 indivíduos submetidos a 167 procedimentos cirúrgicos. (Anexo G)

### **2.1 Registro do Estudo e Financiamentos**

Registrado e aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, sob o número 2.810.590 em 09 de agosto de 2018 (Anexo H).

O trabalho foi realizado com recursos próprios do autor principal, sem auxílio de financiamentos ou fomentos.

### **2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão**

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos, submetidos a cirurgia para tumor cerebral com confirmação anatomopatológica de GBM. Pacientes que evoluíram a óbito no pós-operatório, de causas não relacionadas à doença de base, foram excluídos, assim como pacientes que não possuíam, em seus registros, dados específicos das drogas utilizadas no período per-operatório.

### **2.3 Variáveis Analisadas**

A sobrevida livre de doença foi definida como o tempo entre a cirurgia e o primeiro sinal clínico e/ou de imagem indicativo de recrescimento do tumor; e a sobrevida total, o tempo entre a cirurgia e o óbito ou o último atendimento registrado no prontuário.

Com relação à sobrevida livre de doença, nos casos de pacientes submetidos a mais de um procedimento, foram considerados apenas os dados da primeira cirurgia. Na análise da sobrevida total, levou-se em consideração a soma das doses de opioide utilizadas em cada cirurgia.

As seguintes variáveis quantitativas foram analisadas: início dos sintomas (tempo entre os primeiros sintomas e o atendimento médico), idade (no momento da cirurgia), escala de Karnofsky (KPS) (30) pré e pós-operatório (Anexo I), duração do procedimento cirúrgico e doses de opioide no intraoperatório (Fentanil, Sufentanil, Morfina e Remifentanil).

As doses dos diferentes opioides foram analisadas individualmente e convertidas em doses de Fentanil nas seguintes proporções: 1µg de Fentanil é equivalente a 0,1µg de Sufentanil, 1µg de Remifentanil ou 66,6µg de Morfina. Tal medida foi necessária para que fossem obtidos dados estatísticos significativos e a escolha pelo Fentanil se deu pelo fato de ser o fármaco presente na maioria dos procedimentos.

As variáveis qualitativas analisadas foram: sexo, raça, grau de ressecção cirúrgica do tumor e condição clínica no pós-operatório imediato (melhor, pior ou mantida, em relação ao pré-operatório).

## **2.4 Análise estatística**

Foi realizada análise descritiva dos dados com apresentação de medidas numéricas (valor mínimo, valor máximo, média, desvio-padrão e coeficiente de variação) para as variáveis quantitativas, e frequências absolutas e percentuais para as variáveis qualitativas.

Para verificar a existência de correlação entre variáveis quantitativas foi aplicado o Teste de *Spearman* e, para as variáveis categóricas (qualitativas), o Teste *Qui-Quadrado*. O Teste de *Kruskall-Wallis* foi utilizado para acessar a variância das médias entre os grupos, e o Teste *Log-Rank* para a sobrevida entre os grupos. O nível de significância adotado em todos os testes foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

### 3 RESULTADOS

O estudo incluiu 133 pacientes, 45 do sexo feminino (33,8%) e 88 do sexo masculino (66,2%). Esses pacientes foram submetidos a um total de 167 procedimentos cirúrgicos (Anexo G). As variáveis categóricas relacionadas às condições do paciente foram: raça, presença de crise epilética, cefaleia e déficit neurológico no momento do diagnóstico. Ainda como variáveis qualitativas foram analisadas a evolução pós-operatória e a extensão da ressecção cirúrgica (Tabela 1).

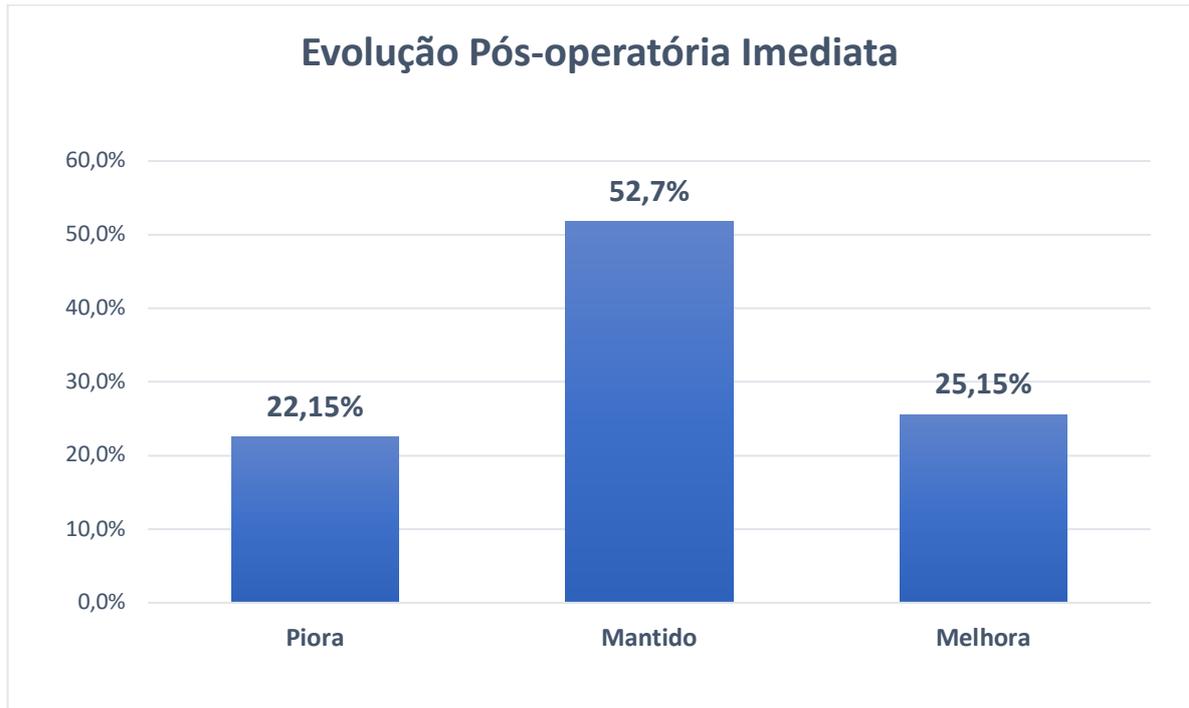
Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes incluídos no estudo

VARIÁVEIS	CATEGORIAS	N	%
RAÇA	BRANCA	101	76,94%
	PARDA	26	19,55%
	NEGRA	6	4,51%
CRISE EPILÉTICA	SIM	31	23,31%
	NÃO	102	76,69%
CEFALÉIA	SIM	74	55,64%
	NÃO	59	44,36%
DÉFICIT NEUROLÓGICO	SIM	93	69,1%
	NÃO	40	30,9%
EVOLUÇÃO PÓS-OPERATÓRIA	PIORA	37	22,15%
	MANTIDO	88	52,70%
	MELHORA	42	25,15%
GRAU DE RESSECÇÃO	Parcial	87	52,10%
	Total	79	47,30%
	Biópsia	01	0,60%
Nº CIRURGIAS POR PACIENTE	1	103	77,44%
	2	26	19,55%
	3	04	03,01%

Nota-se que a maioria dos pacientes apresentou, como sintoma inicial, algum déficit neurológico (69,1%) em comparação com outros sinais e sintomas comuns nos tumores cerebrais: cefaleia (55,64%) e crise epilética (23,31%).

Com relação às variáveis relacionadas à cirurgia, a maioria dos pacientes evoluiu com quadro clínico-neurológico mantido no pós-operatório imediato (52,7%), quando comparado às condições pré-operatórias (Gráfico 1).

Gráfico 1- Condição clínico/neurológica do paciente no pós operatório imediato



Houve semelhança na frequência de ressecções cirúrgicas parciais e totais (52,1% e 47,3% respectivamente) e apenas um paciente foi submetido a biópsia (Tabela 1).

Com relação às variáveis quantitativas, foram calculados os valores da média (a partir dos valores mínimo e máximo), do desvio padrão e do coeficiente de variação. Coletaram-se dados de idade (no momento da cirurgia), início dos sintomas (tomando-se por base a data da 1ª consulta), escore na escala de performance de Karnofsky (KPS) pré e pós-operatório, tempo de cirurgia e dose total de opioide no intraoperatório em equivalente fentanil. A sobrevida total (ST) e a sobrevida livre de doença (SLD) também foram analisadas como variáveis quantitativas (Tabela 2).

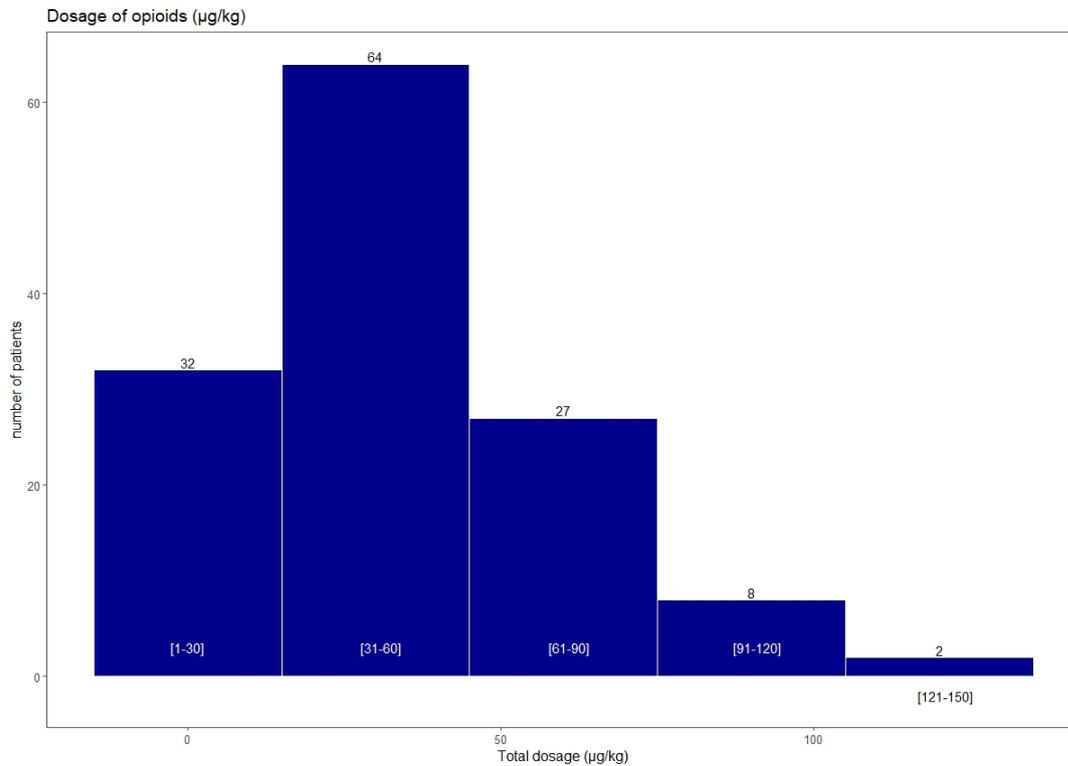
Tabela 2 - Sumário das variáveis quantitativas

<b>Variável</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>Coefficiente de Variação</b>
Idade na Cirurgia (anos)	18,0	90,0	56,2	14,2	25,3
Sobrevida Total (dias)	2,0	2417,0	228,1	325,7	142,8
Início dos Sintomas (dias)	0,0	1456,0	43,7	131,1	300,3
Karnofsky Pré (%)	0,2	100,0	45,6	40,3	88,4
Karnofsky Pós (%)	0,1	100,0	46,7	42,8	91,7
Tempo Cirúrgico (min)	90,0	480,0	262,4	85,0	32,4
Sobrevida Livre de Doença (dias)	0,0	1440,0	156,2	191,6	122,7
Dose de Opióide ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	1,5	134,8	33,8	24,9	73,7

A idade média dos pacientes foi de aproximadamente 56 anos, com desvio padrão de 14 (56,2 +/- 14,2). Com exceção do tempo cirúrgico e da idade na cirurgia, todas as outras variáveis quantitativas se mostraram muito heterogêneas com coeficiente de variação muito acima de 30%, que é o valor limite para considerar-se alta dispersão.

Especificamente em relação à dose de opioide intraoperatória, o coeficiente de variação foi acima de 73%, e a média ficou mais próxima do valor mínimo do que do valor máximo. Nota-se que a maioria dos pacientes recebeu doses entre 31 e 60 $\mu\text{g}$  de fentanil/Kg de peso. Apenas 2 pacientes receberam doses acima de 120 $\mu\text{g}/\text{Kg}$  (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Histograma - distribuição da Dose de Opióide (em equivalente Fentanil) na amostra estudada



### 3.1 Análise de correlação – Teste de Spearman

Foi aplicado o teste de *Spearman* para verificar a existência de correlação entre a variável dose de opióide e as demais variáveis quantitativas (Tabela 3).

Tabela 3 - Correlação da Dose de Opióide com as outras variáveis quantitativas.

Variável	rho	p
<b>Idade na Cirurgia</b>	<b>-0,26</b>	<b>0,003</b>
<b>Tempo Cirúrgico (min)</b>	<b>0,19</b>	<b>0,029</b>
Karnofsky Pré	-0,16	0,059
Karnofsky Pós	-0,12	0,18
Início dos Sintomas (dias)	-0,07	0,46
Sobrevida Global (dias)	-0,06	0,526
Sobrevida Livre de Doença (dias)	0,06	0,552

Os valores em negrito são significativamente estatísticos

Os resultados identificaram correlação significativa apenas com o tempo cirúrgico e a idade na cirurgia ( $p=0,029$  e  $0,003$  respectivamente). No primeiro a relação é positiva, ou seja, quanto maior o tempo cirúrgico, maior a dose de opioide utilizada (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Tempo cirúrgico X dose de opioide

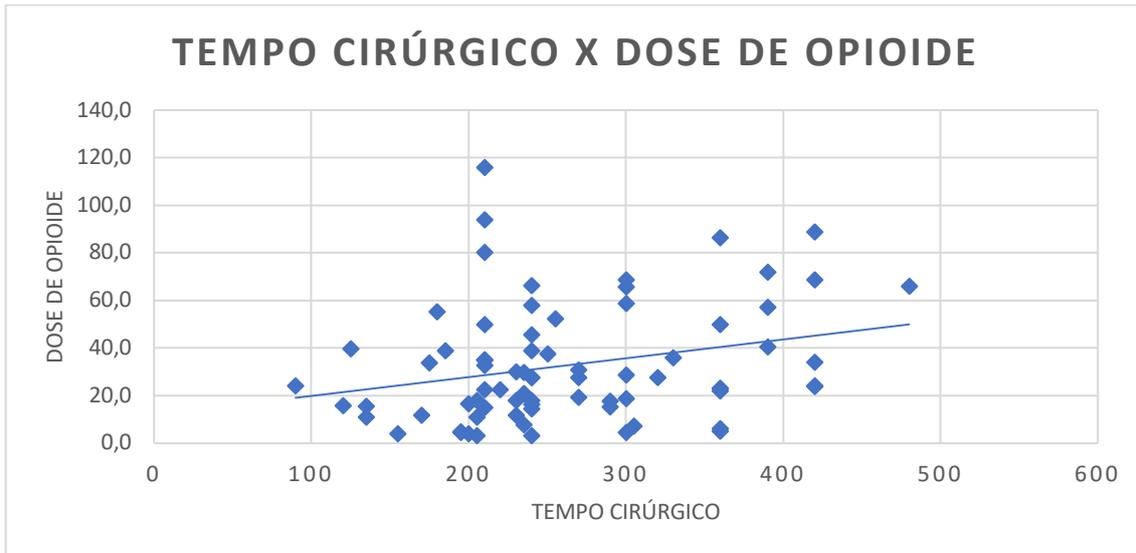


Gráfico mostrando a correlação positiva entre a Dose de Opioide ( $\mu\text{g}$  de Fentanil/Kg) e o Tempo Cirúrgico (min)

Não houve correlação estatisticamente significativa da dose de opioide com a sobrevida livre de doença, nem com a sobrevida total ( $p=0,552$  e  $0,526$  respectivamente).

### 3.2 Análise de associação – Teste Qui-Quadrado

O Teste Qui-Quadrado foi utilizado para verificar a existência de associação entre pares de variáveis categóricas. Para interpretação do teste foi adotado nível de significância de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

O teste considera as seguintes hipóteses:

$H_0$ : as variáveis são independentes

$H_a$ : as variáveis são dependentes

Se o p-valor for menor que o nível de significância adotado ( $\alpha$ ), rejeita-se a hipótese  $H_0$  e conclui-se que as variáveis são dependentes. Se for maior que o nível de significância, não se rejeita  $H_0$  e as variáveis são independentes.

Para testar a associação da dose de opioide em relação às variáveis categóricas, foi necessário estratificar os valores em doses alta, moderada e baixa. Para isso foram calculados os quartis da dose de opioide. (Tabelas 4 e 5)

Tabela 4 - Classificação da variável Dose de Opioide em Quartis para análise categórica

QUARTIS	DOSE DE OPIOIDE ( $\mu\text{G/KG}$ )
MÍNIMO	1,5
QUARTIL 1	15,9
QUARTIL 2	30,1
QUARTIL 3	45,0
MÁXIMO	134,8

Tabela 5 - Frequência dos grupos de Dose de Opioide

<b>DOSE DE OPIOIDE</b>	Alta	24,7%
	Moderada	50,0%
	Baixa	25,3%

Sendo assim:

- Do Mínimo ao 1º Quartil → Doses Baixas
- Do 1º ao 3º Quartil → Doses Moderadas
- Do 3º Quartil ao Máximo → Doses Altas

Os resultados do Teste *Qui-Quadrado* na análise de associação entre as variáveis categóricas e a dose de opioide não revelaram valores significativamente estatísticos (Tabela 6).

Tabela 6 - Resultados do Teste Qui-Quadrado evidenciando ausência de correlação da Dose de Opióide com as variáveis categóricas

	<b>Extensão da ressecção</b>	<b>Sexo</b>	<b>Raça</b>	<b>Evolução Pós-op.</b>
Dose de Opióide	0,7080	0,8104	0,4122	0,5052

Na aplicação do Teste de *Kruskall-Wallis* obteve-se a variância das médias entre os grupos de dose de opióide na relação com a sobrevida livre de doença e a sobrevida total (Gráficos 4 e 5).

Gráfico 4 e 5 - Correlação entre os grupos de Dose de Opióide (baixa, moderada e alta) e a Sobrevida Total e a Sobrevida Livre de Doença

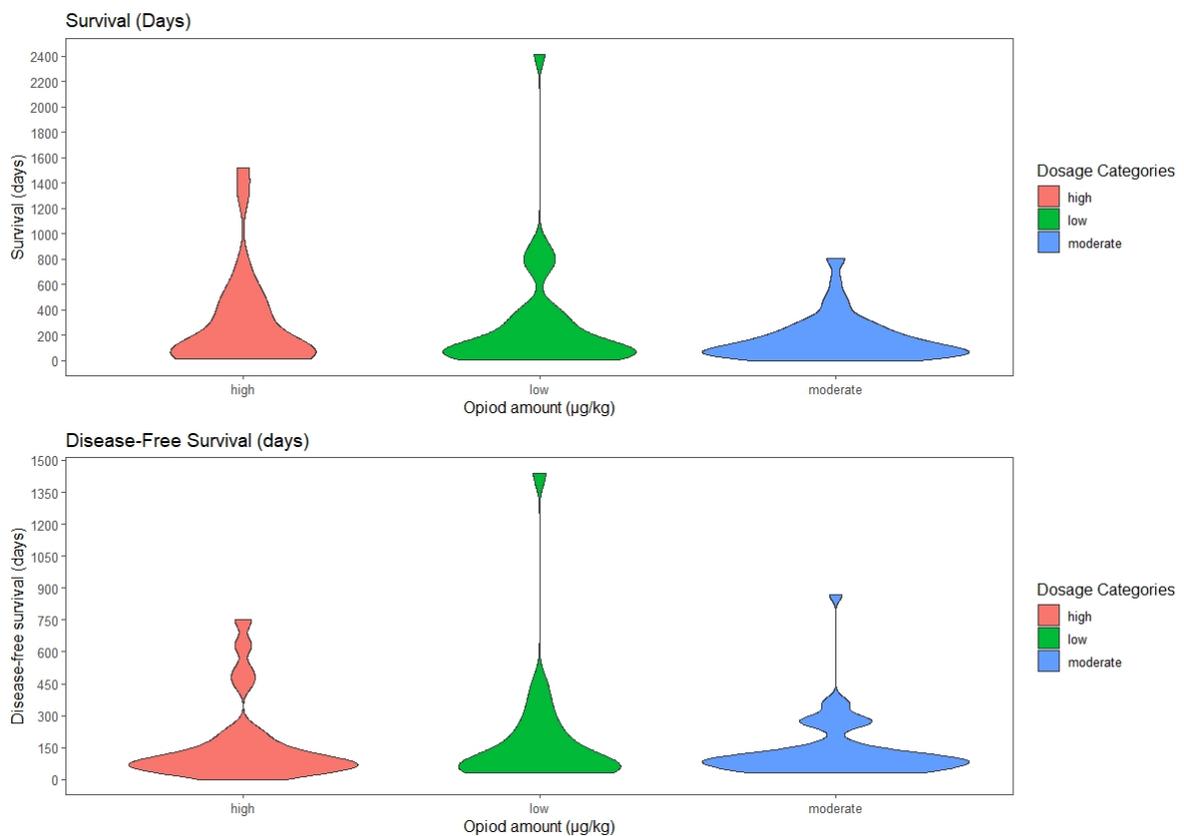


Gráfico de Violinos: correlação entre os grupos de Dose de Opióide (baixa, moderada e alta) e a Sobrevida Total e a Sobrevida Livre de Doença. Nota-se que a maioria dos pacientes tiveram SLD próximo de 150 dias e ST, 200 dias – a parte mais larga do violino está mais próxima da parte inferior do gráfico, de maneira semelhante nos diferentes grupos, ou seja, sem correlação significativamente estatística.

O Teste *Log-Rank* foi aplicado para a sobrevida livre de doença entre os grupos de dose de opioide e demonstrado em gráfico de *Kaplan-Meier* (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Gráfico de *Kaplan-Meier* mostrando a probabilidade estimada de Sobrevida Livre de Doença entre os grupos de Dose de Opióide

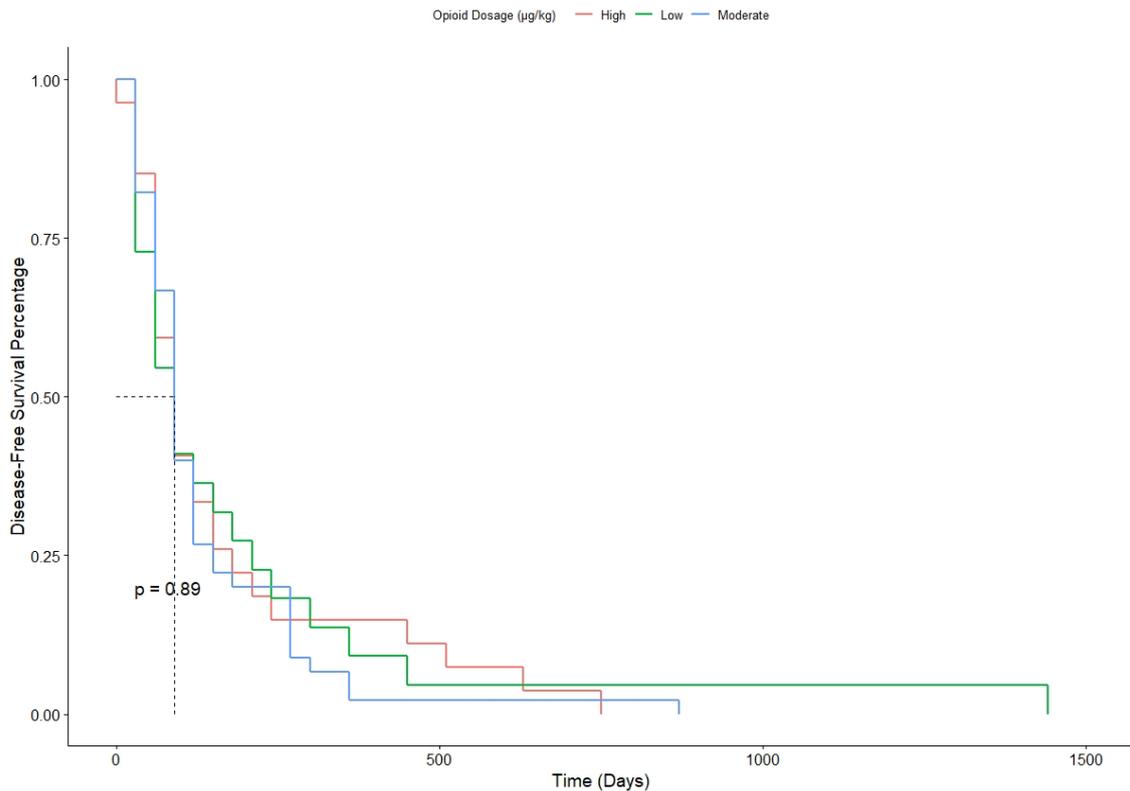


Gráfico de *Kaplan-Meier* mostrando a probabilidade estimada de Sobrevida Livre de Doença entre os grupos de Dose de Opióide. Nota-se que todos os grupos têm porcentagem similar de SLD ao longo do tempo, atingindo 50% de chance de recorrência próximo dos 90 dias (linha preta tracejada horizontal e vertical).

## 4 DISCUSSÃO

Este estudo traz mais elementos na ampla discussão a respeito da relação entre opioides e câncer. Seus resultados confirmaram a inexistência de correlação entre a dose de opioide intraoperatória e a sobrevida total e a sobrevida livre de doença em pacientes com Glioblastoma Multiforme.

Em estudo semelhante a este, Cata et al.<sup>31</sup> analisaram o uso de opioide intraoperatório em 195 pacientes com carcinoma de células escamosas da laringe e notaram associação com piora da sobrevida, porém com baixa relevância clínica. Este mesmo autor analisou de maneira similar essa possível relação com câncer de pulmão não-pequenas células<sup>32</sup> em 901 pacientes e relatou declínio da sobrevida apenas nos portadores do estágio I da doença, concluindo não ser indício suficiente para descontinuar o uso de opioides nessas cirurgias.

Em 2010 Forget et al.<sup>33</sup> publicaram artigo com análise da influência de diversos analgésicos intraoperatórios utilizados em mastectomias para câncer de mama na recorrência da doença. O opioide analisado neste trabalho foi o sufentanil que não mostrou interferência na recidiva.<sup>33</sup> Em um trabalho pré-clínico com ratos, Doornebal et al.<sup>38</sup> concluíram que a morfina não atua como facilitador da progressão e disseminação do câncer de mama lobular, invasivo e *HER2+*.<sup>38</sup>

É fato que o período per-operatório coloca o paciente com câncer em extrema vulnerabilidade imunológica por diversos fatores: estresse cirúrgico com liberação de catecolaminas e prostaglandinas, resultando em inflamação intensa; hipotermia; dano tecidual; transfusões sanguíneas; desbalanço nutricional; além do uso de anestésicos e analgésicos.<sup>39,40</sup> Dentre estes, os opioides têm papel relevante.

A interação desses fármacos na evolução das neoplasias malignas pode acontecer de duas maneiras: direta, através de receptores opioides  $\mu$  (ROM) nas células tumorais, e indireta, inibindo o sistema imune. Esta interferência pode ocorrer diretamente em imunócitos (que também expressam ROM) ou através do sistema hipotálamo-hipofisário.

Zhang et al.<sup>18</sup> demonstraram que o ROM é um risco para metástases no carcinoma de células escamosas do esôfago. Um outro estudo *in-vitro* revela que, ao inibir o receptor opioide  $\mu$ , células de hepatocarcinoma tiveram a proliferação reduzida.<sup>19</sup> Singleton et al.<sup>20</sup> analisaram amostras histopatológicas de câncer de

pulmão de indivíduos com e sem metástases e identificaram expressão significativamente maior do ROM nos primeiros, sugerindo um efeito direto deste receptor com a progressão tumoral<sup>20</sup>. Também em câncer de pulmão, Mathew et al.<sup>24</sup> concluíram em estudo *in-vitro* que os opioides, através do evidente aumento de ROM nas células neoplásicas, estimulam o crescimento tumoral. Tal efeito é bloqueado quando utilizado o metilnaltrexone, um antagonista opioide.<sup>24</sup>

Numa análise em ratos com câncer de mama, Nguyen et al.<sup>21</sup> concluíram que a morfina promove crescimento tumoral com aumento da expressão de ROM.

Uma revisão publicada em 2015 elencou vários estudos que mostram a relação direta do aumento da expressão do receptor  $\mu$  em células tumorais com disseminação tumoral e também estudos que evidenciam a atuação de antagonista opioide (metilnaltrexone) como inibidor do crescimento tumoral<sup>34</sup>. Especificamente a respeito dos antagonistas opioides como possível alvo terapêutico no controle de vários tipos de neoplasias malignas, Belltall et al.<sup>35</sup> publicaram uma revisão sobre o assunto e identificaram que a maioria dos estudos são pré-clínicos, portanto, sem evidência suficiente para essa conclusão.

Com relação ao sistema imune, Forget et al.<sup>13</sup> analisaram, em estudo em ratos, a interação com vários analgésicos e condições individuais. Os animais foram submetidos a cirurgia (laparotomia) e foi quantificada a atividade das células *Natural-Killers* (*NK cells*), que são responsáveis pela primeira linha de defesa da imunidade celular, em vários momentos do período per-operatório. O fentanil, único opioide incluso, mostrou-se um grande inibidor da atividade da *NK* e a única droga com propensão a aumentar a incidência de metástases (também foram incluídos nesta análise clonidina e quetamina).<sup>13</sup> Ainda neste contexto, Beilin et al.<sup>14</sup> publicaram estudo prospectivo e randomizado com total de 40 pacientes que foram submetidos a cirurgia com doses altas e baixas de fentanil. Os dois grupos mostraram comprometimento da atividade das células *NK*, porém o primeiro recuperou tal função muito mais tardiamente.<sup>14</sup>

Liang et al.<sup>16</sup> revisaram o tema, opioide e função imune, e concluíram que as publicações evidenciam atuações antagônicas desses fármacos. Em sua análise final os autores relatam que, em linhas gerais, opioides em doses baixas em curto intervalo de tempo tendem a estimular o sistema imune. Impactos imunossupressivos estão relacionados a doses altas e por tempo prolongado.<sup>16</sup>

Em situação oposta, Gaspani et al.<sup>36</sup> concluíram, em estudo em ratos, que o tramadol atua como imunoestimulador, aumentando a atividade das células *NK*, o mesmo não acontecendo com a morfina. O tramadol é um analgésico de ação central que tem baixa afinidade pelo receptor  $\mu$ .<sup>36</sup> Analisando os mesmos fármacos, Sacerdote et al.<sup>11</sup> chegaram a resultados semelhantes com estudo clínico em pacientes submetidos a cirurgia para câncer uterino: o tramadol apresentou efeito estimulador do sistema imune, enquanto a morfina atuou de maneira contrária.

Em uma extensa revisão a respeito da atuação dos receptores opioides no sistema imune, Eisenstein<sup>37</sup> relata que a morfina atua como imunossupressor na maioria das vezes e que essa ação é bloqueada por antagonistas opioides através do ROM.

O interesse da comunidade científica em relação às mais diversas implicações dos opioides, além da complexidade da farmacocinética dessas drogas, tem como estímulo a chamada “crise dos opioides” deflagrada nos Estados Unidos no início da década de 1990.<sup>27-29</sup> Nessa ocasião a população americana protagonizou números alarmantes de óbitos decorrentes de abuso de drogas opioides prescritas indiscriminadamente naquele país. O conjunto desses fatores negativos - inibição do sistema imunológico, interferência no prognóstico de neoplasias malignas e a crise na saúde pública norte-americana - fez surgirem com mais intensidade pesquisas sobre anestesia sem o uso de opioides (*opioid free*) e sobre as vantagens da anestesia loco-regional em relação à geral.

Nessa linha de investigação, Exadaktylos et al.<sup>41</sup> analisaram retrospectivamente 129 pacientes com câncer de mama quanto à recorrência e metástases em dois grupos, um submetido a mastectomia com anestesia paravertebral e analgesia sem opioide combinado com anestesia geral e outro com anestesia geral e analgesia com morfina. Obtiveram resultados positivamente significativos no prognóstico do grupo com anestesia paravertebral nos primeiros 30 meses de seguimento.<sup>41</sup>

Sessler<sup>42</sup> em uma breve revisão sobre o assunto, ressalta três fatores relacionados ao declínio da imunidade celular decorrentes da cirurgia para ressecção do câncer: estresse pela injúria tecidual, anestesia geral e analgesia com opioide. Em sua avaliação, baseada principalmente em estudos pré-clínicos *in-vitro* e *in-vivo*, tais fatores geram tanto comprometimento da imunidade celular quanto aumento da

angiogênese, favorecendo a recorrência do tumor. Essa tendência é minimizada pela anestesia loco-regional e analgesia livre de opioide.<sup>42</sup>

Em outra revisão, Snyder et al.<sup>43</sup> relatam a ação de várias drogas anestésicas e analgésicas, utilizadas na anestesia geral, no sistema imune. Especificamente sobre os opioides, os autores enfatizam a inibição da atividade das células *NK* proporcionada pela morfina e pelo fentanil. E, antagonicamente, o tramadol, que promove a estimulação dessas células, proporcionando atuação anti-tumoral.<sup>43</sup>

Bovill<sup>44</sup> em editorial, faz um alerta para que, mesmo sendo as evidências inconclusivas e conflitantes, se considere sempre que possível a opção de anestésias loco-regionais minimizando o uso de opioides. Sua conclusão é baseada nos vários estudos que sugerem não só uma influência imunossupressora como até a possibilidade de indução à gênese tumoral proporcionada pela anestesia geral e analgesia com opioides.<sup>44</sup>

Cata et al.<sup>45</sup> publicaram extensa revisão sobre como a anestesia regional atuaria em benefício e como a anestesia geral traria prejuízos aos pacientes submetidos a cirurgia oncológica. O artigo ilustra didaticamente as ações pró e anti-tumorais de vários fatores e fármacos (Anexo J) e conclui que ainda não há evidência suficiente para afirmar que a anestesia regional reduz o risco de recorrência após cirurgia para ressecção do câncer.<sup>45</sup> Esta mesma conclusão foi publicada por um grupo de autores experientes do Colégio de Anestesiologistas da Irlanda acerca do tópico “câncer e anestesia” em que, entre outras afirmações, atestaram: “Apesar do conceito de que as técnicas anestésicas ou analgésicas podem afetar o prognóstico de cânceres ser intrigante, não há evidência suficiente para apoiar qualquer mudança na prática clínica.”<sup>46</sup>

Sobre gliomas e técnicas anestésicas, Sung et al.<sup>47</sup> abordaram o tema em um estudo retrospectivo com 230 pacientes submetidos a primeira cirurgia para glioma divididos em 2 grupos: um submetido a bloqueio do escalpe com anestésico local após a indução anestésica e outro, sem bloqueio. O grupo com bloqueio do escalpe mostrou maior sobrevida livre de doença do que o sem bloqueio. Importante salientar que neste estudo também estavam inclusos pacientes com gliomas graus II e III.<sup>47</sup> Neste trabalho não foi identificada interferência de opioides no prognóstico dos pacientes.

Numa ampla revisão sobre a influência de técnicas anestésicas e analgésicas na progressão do GBM, Privorotskiy et al.<sup>48</sup> reportaram, entre outras conclusões, que os opioides não impactam a sobrevida após a cirurgia neste tumor.<sup>48</sup>

Dois estudos *in-vitro* relataram efeitos apoptóticos de opioides em células de glioma. Xu et al.<sup>49</sup> concluíram que o remifentanil induz apoptose em células de glioma, e Brawanski et al.<sup>26</sup> mostraram que a D,L-metadona em altas doses tem efeito apoptótico em células de glioblastoma e interage sinergicamente com a temozolamida, principal quimioterápico utilizado no tratamento do GBM.<sup>26</sup> Friesen et al.<sup>50</sup> publicaram que a D,L-metadona, atuando como agonista do receptor  $\mu$ , inibiu o crescimento de células de GBM.

Numa revisão publicada recentemente, Ramirez et al.<sup>51</sup> expõem de maneira clara quão controverso e inconclusivo é o tema “opioide e prognóstico no câncer”. Nosso estudo é inédito na literatura ao analisar a interferência da dose de opioide intraoperatória com a sobrevida de pacientes com Glioblastoma Multiforme.

## 5 LIMITAÇÕES

Trata-se de um trabalho retrospectivo de análise de prontuários, fato que deve ser considerado com relação à fidedignidade das informações.

Todos os resultados anatomopatológicos analisados não foram submetidos a análise imuno-histoquímica nem tampouco a análise genética, o que compromete a classificação na última atualização da OMS de 2021. Não há dúvidas, porém, de que são tumores gliais grau 4, pela presença de necrose tecidual, o que pressupõe neoplasias de alto grau de malignidade, com prognósticos semelhantes.

Também não avaliamos outros fatores que podem interferir no resultado final, como o uso de anestésicos inalatórios e intravenosos, o estresse cirúrgico, o uso de analgésicos opioides no pós-operatório e o uso de corticoesteroides. Neste aspecto, consideramos que a técnica anestésica utilizada em cirurgias para ressecção de GBM, é a mesma na maioria dos pacientes.

Os anestésicos inalatórios estão praticamente abolidos nesses casos. O estresse cirúrgico é algo comum a todos os pacientes, assim como o uso de corticoesteroides, especificamente a dexametasona.

A utilização de analgésicos opioides no pós-operatório é algo incomum nesses pacientes, pelo fato de não ser frequente a queixa de dor. Nesse contexto, vale ressaltar que o GBM é um tumor localmente agressivo, que não se dissemina sistemicamente com metástases.

## 6 CONCLUSÃO

Com base nos dados levantados e nas análises realizadas, este estudo conclui que não há relação entre a dose de opioide intraoperatório e a sobrevida total e sobrevida livre de doença nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico do Glioblastoma Multiforme. Esse resultado deve ser observado de maneira crítica, já que se trata de estudo retrospectivo por meio da análise de prontuários.

A revisão da literatura a respeito do assunto também não é conclusiva, o que nos leva a sugerir que não se deve prescindir dos efeitos benéficos dos opioides nos procedimentos anestésicos para cirurgia de pacientes com GBM.

## REFERÊNCIAS

1. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Rev. 4<sup>th</sup> ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
2. Wykes V, Zisakis A, Irimia M, Ughratdar I, Sawlani V, Watts C. Importance and Evidence of Extent of Resection in Glioblastoma. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2021 Jan;82(1):75-86. doi: 10.1055/s-0040-1701635.
3. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme-Literature Review. *Cancers (Basel)*. 2022 May 13;14(10):2412. doi: 10.3390/cancers14102412.
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug;23(8):1231-51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
5. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar;352(10):987-96. doi: 10.1056/NEJMoa043330.
6. Lee EJ, Ahn KJ, Lee EK, Lee YS, Kim DB. Potential role of advanced MRI techniques for the peritumoural region in differentiating glioblastoma multiforme and solitary metastatic lesions. *Clin Radiol*. 2013 Dec;68(12):e689-97. doi: 10.1016/j.crad.2013.06.021.
7. Grabowski MM, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, Vogelbaum MA. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *J Neurosurg*. 2014 Nov;121(5):1115-23. doi: 10.3171/2014.7.JNS132449.
8. Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. *Am J Ther*. 2004 Sep-Oct;11(5):354-65. doi: 10.1097/01.mjt.0000132250.95650.85.
9. Sekandarzad MW, van Zundert AAJ, Lirk PB, Doornebal CW, Hollmann MW. Perioperative Anesthesia Care and Tumor Progression. *Anesth Analg*. 2017 May;124(5):1697-708. doi: 10.1213/ANE.0000000000001652.
10. Lisowska B, Jakubiak J, Siewruk K, Sady M, Kosson D. Which idea is better with regard to immune response? Opioid anesthesia or opioid free anesthesia. *J Inflamm Res*. 2020 Nov;13:859-69. doi: 10.2147/JIR.S275986.

11. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, Ammatuna M, Panerai AE. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg*. 2000 Jun;90(6):1411-4. doi: 10.1097/00000539-200006000-00028.
12. Page GG, McDonald JS, Ben-Eliyahu S. Pre-operative versus postoperative administration of morphine: impact on the neuroendocrine, behavioural, and metastatic-enhancing effects of surgery. *Br J Anaesth*. 1998 Aug;81(2):216-23. doi: 10.1093/bja/81.2.216.
13. Forget P, Collet V, Lavand'homme P, De Kock M. Does analgesia and condition influence immunity after surgery? Effects of fentanyl, ketamine and clonidine on natural killer activity at different ages. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Mar;27(3):233-40. doi: 10.1097/EJA.0b013e32832d540e.
14. Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, Bessler H. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg*. 1996 Mar;82(3):492-7. doi: 10.1097/00000539-199603000-00011.
15. Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, Hildebrandt L, Howell AL, Weiss J, Guyre PM. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. *Anesthesiology*. 1995 Sep;83(3):500-8. doi: 10.1097/00000542-199509000-00008.
16. Liang X, Liu R, Chen C, Ji F, Li T. Opioid System Modulates the Immune Function: A Review. *Transl Perioper Pain Med*. 2016;1(1):5-13. PMID: 26985446.
17. Beilin B, Martin FC, Shavit Y, Gale RP, Liebeskind JC. Suppression of natural killer cell activity by high-dose narcotic anesthesia in rats. *Brain Behav Immun*. 1989 Jun;3(2):129-37. doi: 10.1016/0889-1591(89)90013-5.
18. Zhang YF, Xu QX, Liao LD, Xu XE, Wu JY, Wu ZY, Shen JH, Li EM, Xu LY. Association of mu-opioid receptor expression with lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus*. 2015 Feb-Mar;28(2):196-203. doi: 10.1111/dote.12165.
19. Lu J, Liu Z, Zhao L, Tian H, Liu X, Yuan C. In vivo and in vitro inhibition of human liver cancer progress by downregulation of the  $\mu$ -opioid receptor and relevant mechanisms. *Oncol Rep*. 2013 Oct;30(4):1731-8. doi: 10.3892/or.2013.2640.
20. Singleton PA, Mirzapioazova T, Hasina R, Salgia R, Moss J. Increased  $\mu$ -opioid receptor expression in metastatic lung cancer. *Br J Anaesth*. 2014 Jul;113 (Suppl 1):i103-8. doi: 10.1093/bja/aeu165.
21. Nguyen J, Luk K, Vang D, Soto W, Vincent L, Robiner S, Saavedra R, Li Y, Gupta P, Gupta K. Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer. *Br J Anaesth*. 2014 Jul;113 Suppl 1(Suppl 1):i4-13. doi: 10.1093/bja/aeu090.

22. Levins KJ, Prendeville S, Conlon S, Buggy DJ. The effect of anesthetic technique on  $\mu$ -opioid receptor expression and immune cell infiltration in breast cancer. *J Anesth*. 2018 Dec;32(6):792-6. doi: 10.1007/s00540-018-2554-0.
23. Lennon FE, Mirzapioazova T, Mambetsariev B, Poroyko VA, Salgia R, Moss J, Singleton PA. The Mu opioid receptor promotes opioid and growth factor-induced proliferation, migration and Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) in human lung cancer. *PLoS One*. 2014 Mar;9(3):e91577. doi: 10.1371/journal.pone.0091577.
24. Mathew B, Lennon FE, Siegler J, Mirzapioazova T, Mambetsariev N, Sammani S, Gerhold LM, LaRiviere PJ, Chen CT, Garcia JG, Salgia R, Moss J, Singleton PA. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation. *Anesth Analg*. 2011 Mar;112(3):558-67. doi: 10.1213/ANE.0b013e31820568af.
25. Oppermann H, Matusova M, Glasow A, Dietterle J, Baran-Schmidt R, Neumann K, Meixensberger J, Gaunitz F. D,L-Methadone does not improve radio- and chemotherapy in glioblastoma in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019 Jun;83(6):1017-24. doi: 10.1007/s00280-019-03816-3.
26. Brawanski K, Brockhoff G, Hau P, Vollmann-Zwerenz A, Freyschlag C, Lohmeier A, Riemenschneider MJ, Thomé C, Brawanski A, Proescholdt MA. Efficacy of D,L-methadone in the treatment of glioblastoma in vitro. *CNS Oncol*. 2018 Jul;7(3):CNS18. doi: 10.2217/cns-2018-0006.
27. Keefe PR. *Empire of Pain: The Secret History of the Sackler Dynasty*. New York: Anchor; 2021.
28. Hancocks S. The opioid crisis in the USA. *Br Dent J*. 2019 Jun;226(11):815. doi: 10.1038/s41415-019-0420-6.
29. Volkow ND, Blanco C. The changing opioid crisis: development, challenges and opportunities. *Mol Psychiatry*. 2021 Jan;26(1):218-33. doi: 10.1038/s41380-020-0661-4.
30. Chambless LB, Kistka HM, Parker SL, Hassam-Malani L, McGirt MJ, Thompson RC. The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2015 Jan;121(2):359-64. doi: 10.1007/s11060-014-1640-x.
31. Cata JP, Zafereo M, Villarreal J, Unruh BD, Truong A, Truong DT, Feng L, Gottumukkala V. Intraoperative opioids use for laryngeal squamous cell carcinoma surgery and recurrence: a retrospective study. *J Clin Anesth*. 2015 Dec;27(8):672-9. doi: 10.1016/j.jclinane.2015.07.012.
32. Cata JP, Keerty V, Keerty D, Feng L, Norman PH, Gottumukkala V, Mehran JR, Engle M. A retrospective analysis of the effect of intraoperative opioid dose on cancer recurrence after non-small cell lung cancer resection. *Cancer Med*. 2014 Aug;3(4):900-8. doi: 10.1002/cam4.236.

33. Forget P, Vandenhende J, Berliere M, Machiels JP, Nussbaum B, Legrand C, De Kock M. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth Analg*. 2010 Jun 1;110(6):1630-5. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d2ad07.
34. Singleton PA, Moss J, Karp DD, Atkins JT, Janku F. The mu opioid receptor: A new target for cancer therapy? *Cancer*. 2015 Aug;121(16):2681-8. doi: 10.1002/cncr.29460.
35. Belltall A, Mazzinari G, Diaz-Cambronero O, Eroles P, Argente Navarro MP. Antagonists of the Mu-Opioid Receptor in the Cancer Patient: Fact or Fiction? *Curr Oncol Rep*. 2022 Oct;24(10):1337-49. doi: 10.1007/s11912-022-01295-z.
36. Gaspani L, Bianchi M, Limirolì E, Panerai AE, Sacerdote P. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. *J Neuroimmunol*. 2002 Aug;129(1-2):18-24. doi: 10.1016/s0165-5728(02)00165-0.
37. Eisenstein TK. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. *Front Immunol*. 2019 Dec 20;10:2904. doi: 10.3389/fimmu.2019.02904.
38. Doornebal CW, Vrijland K, Hau CS, Coffelt SB, Ciampricotti M, Jonkers J, de Visser KE, Hollmann MW. Morphine does not facilitate breast cancer progression in two preclinical mouse models for human invasive lobular and HER2<sup>+</sup> breast cancer. *Pain*. 2015 Aug;156(8):1424-32. doi: 10.1097/j.pain.000000000000136.
39. Horowitz M, Neeman E, Sharon E, Ben-Eliyahu S. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Apr;12(4):213-26. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.224.
40. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg*. 2010 Jun;110(6):1636-43. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d2ad07.
41. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology*. 2006 Oct;105(4):660-4. doi: 10.1097/00000542-200610000-00008.
42. Sessler DI. Does regional analgesia reduce the risk of cancer recurrence? A hypothesis. *Eur J Cancer Prev*. 2008 Jun;17(3):269-72. doi: 10.1097/CEJ.0b013e3282f0c005.
43. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth*. 2010 Aug;105(2):106-15. doi: 10.1093/bja/aeq164.
44. Bovill JG. Surgery for cancer: does anesthesia matter? *Anesth Analg*. 2010 Jun 1;110(6):1524-6. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d8d183.

45. Cata JP, Gottumukkala V, Sessler DI. How regional analgesia might reduce postoperative cancer recurrence. *Eur J of Pain Supp.* 2022 Nov; 5(2):345-55 doi:10.1016/j.eujps.2011.08.017.
46. Buggy DJ, Borgeat A, Cata J, Doherty DG, Doornebal CW, Forget P, Gottumukkala V, Gottschalk A, Gupta A, Gupta K, Hales TG, Hemmings HC, Hollmann MW, Kurz A, Ma D, Parat MO, Sessler DI, Shorten G, Singleton P. Consensus statement from the BJA Workshop on Cancer and Anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2015 Jan;114(1):2-3. doi: 10.1093/bja/aeu262.
47. Sung CH, Tsuang FY, Shih CC, Chang JL, Liao MH, Yang YW, Lee TS, Cheng HL, Wu CY. Scalp Block Is Associated With Improved Recurrence Profiles in Patients Undergoing Primary Glioma Resection Surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2021 Jul 1;33(3):239-46. doi: 10.1097/ANA.0000000000000664.
48. Privorotskiy A, Bhavsar SP, Lang FF, Hu J, Cata JP. Impact of anesthesia and analgesia techniques on glioblastoma progression. A narrative review. *Neurooncol Adv.* 2020 Sep 16;2(1):vdaa123. doi: 10.1093/noajnl/vdaa123.
49. Xu J, Xu P, Li Z, Xiao L, Yang Z. The role of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  in glioma cell apoptosis induced by remifentanyl. *Cell Mol Biol Lett.* 2013 Dec;18(4):494-506. doi: 10.2478/s11658-013-0102-3.
50. Friesen C, Hormann I, Roscher M, Fichtner I, Alt A, Hilger R, Debatin KM, Miltner E. Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma. *Cell Cycle.* 2014;13(10):1560-70. doi: 10.4161/cc.28493.
51. Ramirez MF, Gorur A, Cata JP. Opioids and cancer prognosis: A summary of the clinical evidence. *Neurosci Lett.* 2021 Feb 16;746:135661. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135661.

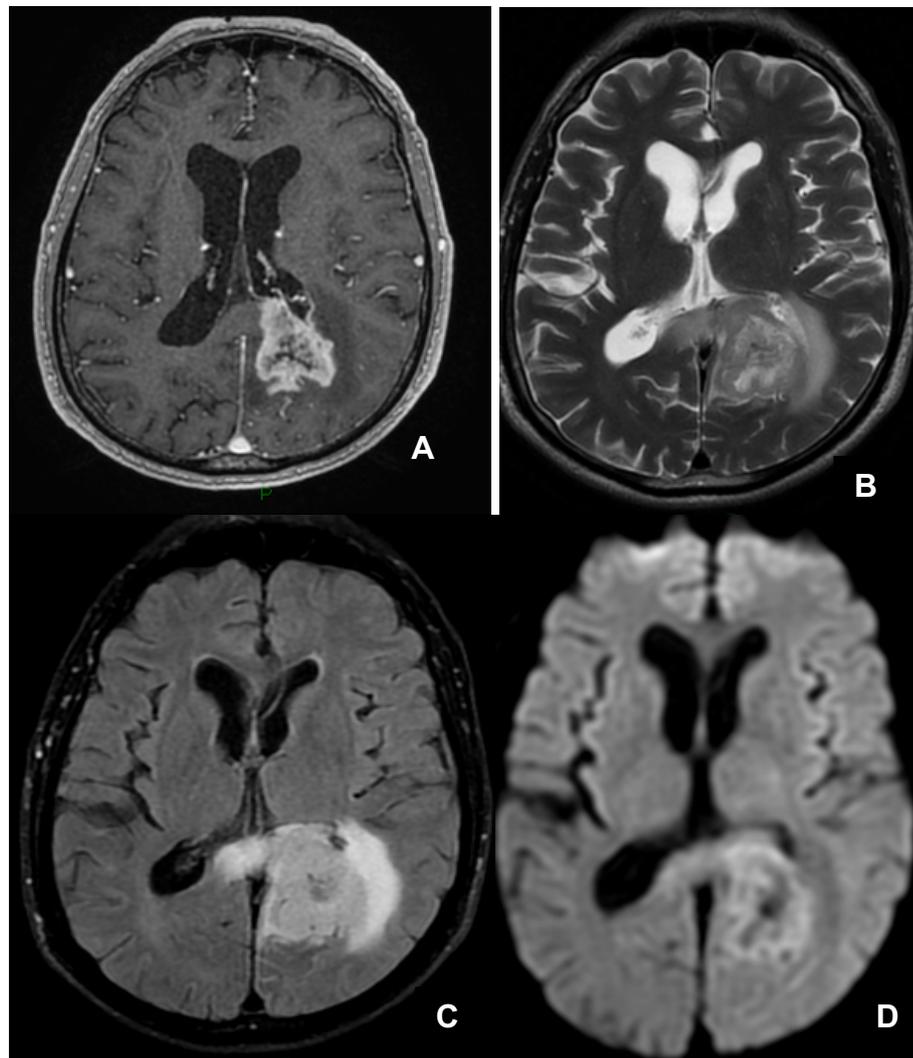
**ANEXOS**

## ANEXO A – Table 1 - 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System Provisional Entities are in italics

**Table 1** 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Provisional Entities are in Italics

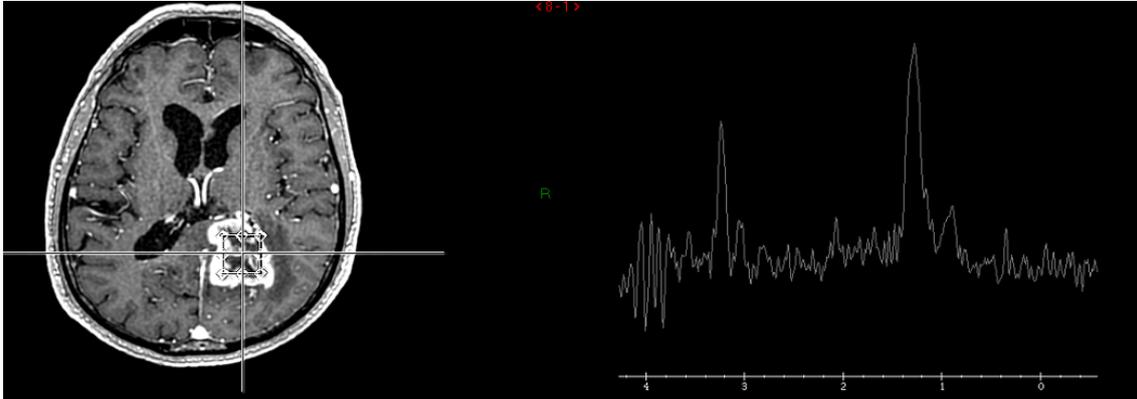
World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System, fifth edition
Gliomas, glioneuronal tumors, and neuronal tumors
Adult-type diffuse gliomas
Astrocytoma, IDH-mutant
Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted
Glioblastoma, IDH-wildtype
Pediatric-type diffuse low-grade gliomas
Diffuse astrocytoma, <i>MYB</i> - or <i>MYBL1</i> -altered
Angiocentric glioma
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young
Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered
Pediatric-type diffuse high-grade gliomas
Diffuse midline glioma, H3 K27-altered
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant
Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype
Infant-type hemispheric glioma
Circumscribed astrocytic gliomas
Pilocytic astrocytoma
High-grade astrocytoma with piloid features
Pleomorphic xanthoastrocytoma
Subependymal giant cell astrocytoma
Chordoid glioma
Astroblastoma, <i>MN1</i> -altered
Glioneuronal and neuronal tumors
Ganglioglioma
Desmoplastic infantile ganglioglioma / desmoplastic infantile astrocytoma
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor
<i>Diffuse glioneuronal tumor with oligodendroglioma-like features and nuclear clusters</i>
Papillary glioneuronal tumor
Rosette-forming glioneuronal tumor
Myxoid glioneuronal tumor
Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor
Gangliocytoma
Multinodular and vacuolating neuronal tumor
Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)
Central neurocytoma
Extraventricular neurocytoma
Cerebellar liponeurocytoma
Ependymal tumors
Supratentorial ependymoma
Supratentorial ependymoma, <i>ZFTA</i> fusion-positive
Supratentorial ependymoma, <i>YAP1</i> fusion-positive
Posterior fossa ependymoma
Posterior fossa ependymoma, group PFA
Posterior fossa ependymoma, group PFB
Spinal ependymoma
Spinal ependymoma, <i>MYCN</i> -amplified
Myxopapillary ependymoma
Subependymoma

Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-oncol* 2021

**ANEXO B - RM de crânio sugestiva de GBM**

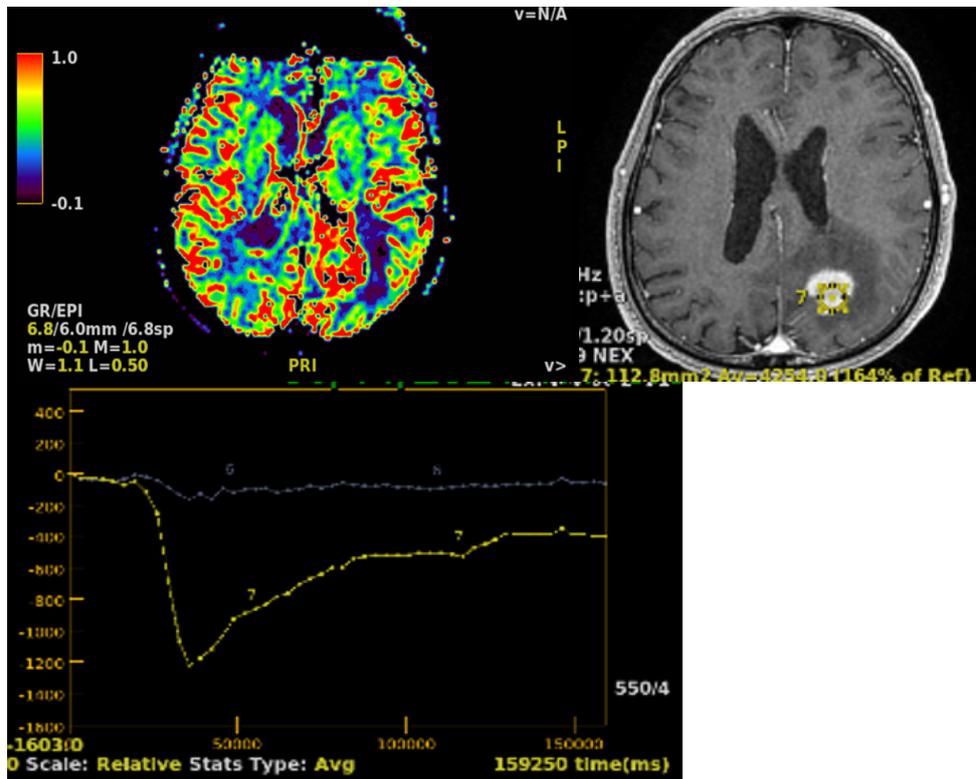
RM de crânio sugestiva de GBM– corte axial em T1 pós-contraste (A), corte axial em T2 e FLAIR (B e C) evidencia lesão expansiva e infiltrativa, com realce heterogêneo ao contraste, na região parieto-occipital esquerda, apresentando área de hipersinal perilesional no T2 e no FLAIR, sugerindo edema/infiltração. A sequência de difusão (D) mostra restrição da movimentação de moléculas de água no componente sólido/com realce

### ANEXO C - RM de crânio, sugestiva de GBM, com espectroscopia de voxel único



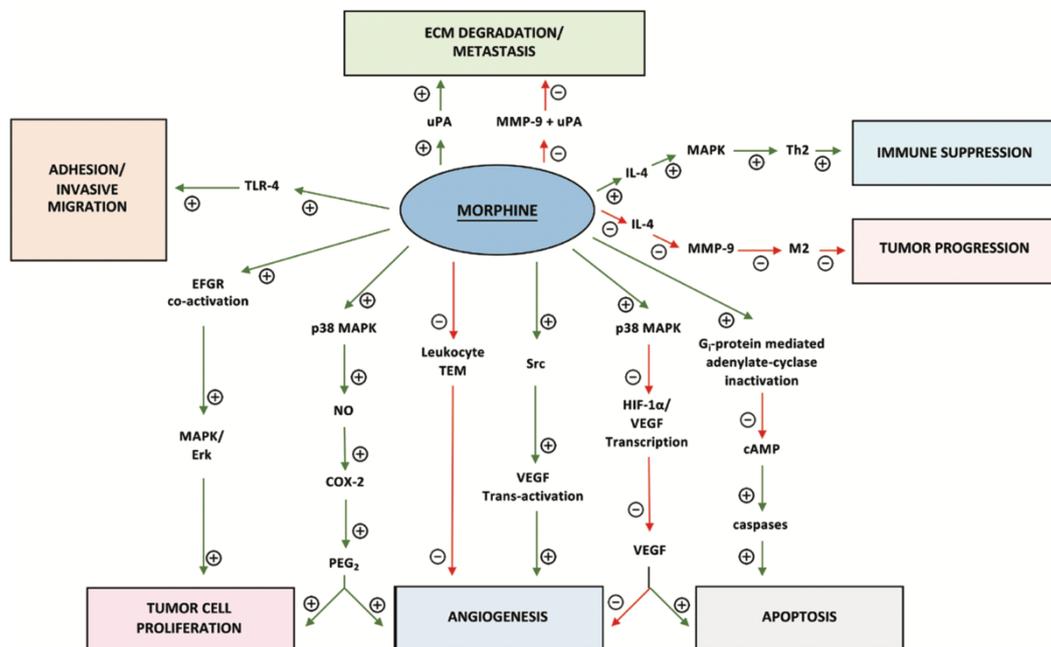
RM de crânio, sugestiva de GBM, com espectroscopia de voxel único demonstrando aumento do pico de colina (3,2ppm) e acentuada redução do pico de n-acetil-aspartato (NAA) (2ppm)

## ANEXO D - RM de crânio, sugestiva de GBM, com estudo de perfusão pesada em T2



RM de crânio, sugestiva de GBM, com estudo de perfusão pesada em T2. O mapa de cores rCBV e as curvas de intensidade de sinal-tempo demonstram aumento do volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV)

## ANEXO E – ECM Degradation\metastasis



**Figure.** Morphine cancer cell regulation pathways. Please note, that the same pathway can have opposing end results, depending on the morphine doses/mode of administration and animal models used (please see text for further detail). COX-2 indicates Cyclooxygenase-2; ECM, extracellular matrix; EGF, epidermal growth factor; Erk, extracellular-regulated kinase; IL, interleukin; MAPK, mitogen-activated protein kinase; MMPs, matrix metalloproteinases; NO, nitric oxide; PGE<sub>2</sub>, Prostaglandin E<sub>2</sub>; Src, non-receptor tyrosine kinase; uPA, urokinase plasminogen activator; VEGF, vascular endothelial growth factor; Th2, T helper 2 cells; M2, "alternative" activation of macrophages; Gi-Protein, alpha subunit of G-protein; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; HIF-1, hypoxia inducible factor 1 alpha; TLR-4, toll-like receptor 4.

Fonte: Sekandarzad MW, van Zundert AAJ, Lirk PB, et. al. Perioperative Anesthesia Care and Tumor Progression. *Anesth Analg* 2017 May;124(5):1697-1708

**ANEXO F - Interação Neurocirurgia-Anestesiologia em craniotomia com paciente acordado**



Interação Neurocirurgia-Anestesiologia em craniotomia com paciente acordado (*awake craniotomy*) para ressecção de tumor cerebral em área eloquente.

## ANEXO G - Relação dos pacientes

Iniciais	IDENTIFICAÇÃO			Data da cirurgia	Idade na cx	Data de óbito ou última consulta	Tempo de sobrevida total (dias)	Início dos sintomas (dias)	Crise epilética				Karnofsky pré -op	EXAMES RADIOLÓGICOS		Tempo de cirurgia (min)	Tipo de ressecção	Dose de fentanil (mcg/kg)	Dose de Sulfentanil mcg/kg	Dose convertida sulf	Dose de Morfina (mg/kg)	Dose de morfina mcg/kg	Dose convertida morf	Dose de Remi (mcg/kg)	Dose convertida remi	Dose total	Karnofsky pós	EVOLUÇÃO PÓS-IMEDIATA			Sobrevida livre de doença (dias)
	Data de Nasc.	Sexo	Raça						Crise epilética	(1- sim/ 0- não)	Cefaleia	(1- sim/ 0- não)		Déficit neurológico	(1- sim/ 0- não)													Epilepsia	(1- sim/ 0- não)	TC de crânio	
APS	30/11/1951	F	Branca	04/04/2019	67	06/01/2020	277	4	0	0	0	0	80	1	1	250	Parcial	1,5	0	0	0	0	0	36	36	37,5	90	X			90
AA	23/07/1968	M	Negra	15/05/2018	49	21/08/2018	98	10	0	1	1	0	100	1	1	290	Total	3,2	0	0	0	0	0	12	12	15,2	100	X			60
AFG	26/07/1938	M	Branca	12/03/2018	79	-		4	0	0	0	0	90	1	0	255	Parcial	1,5	0	0	0	0	0	0	0	1,5	60		X		60
	27/07/1938			11/06/2018	79	12/12/2018	184	0	0	1	1	0	80	1	1	235	Parcial	3,8	0	0	0	0	0	17	17	20,8	100		X		90
AA	18/08/1946	M	Branca	26/11/2013	67	18/01/2014	53	10	0	0	1	0	80	1	1	175	Total	3,1	0	0	0	0	0	0	0	3,1	60		X		-
ARC	24/12/1969	M	Parda	27/10/2017	47	16/10/2019	719	30	0	1	1	0	50	1	1	210	Total	2,9	0	0	0	0	0	12	12	14,9	60		X		90
APL	14/06/1946	M	Parda	19/03/2019	72	02/07/2019	105	60	1	1	0	1	90	1	1	380	Parcial	2,9	0	0	0	0	0	11	11	13,9					-
AES	19/04/1960	M	Branca	26/08/2011	51	-		1456	0	1	0	0	100	1	1	210	total	0	0	0	0	0	0	27	27	27	100	X			360
	20/04/1960			29/01/2013	52	31/08/2016	1310	30	0	1	0	0	100	0	1	210	total	4	0	0	0	0	0	90	90	94	80		X		300
AJJ	14/10/1945	M	Branca	17/10/2016	71	05/05/2017	200	1	1	1	0	0	100	1	1	170	Total	3,8	0	0	0	0	0	8	8	11,8	100	X			60
NA	27/02/1941	M	Branca	14/03/2018	77	13/06/2018	91	14	0	1	1	0	90	0	1	135	Total	3,1	0	0	0	0	0	8	8	11,1	100		X		90
AOB	04/10/1955	M	Branca	11/08/2019	63	-		210	0	1	1	0	60	1	0	270	Parcial	3,6	0	0	0	0	0	13	13	16,6	90		X		90
	05/10/1955			17/02/2020	64	ainda vivo		1	0	0	1	0	30	1	1	410	Parcial	3,3	0	0	0	0	0	50	50	53,3	50		X		150
AFB	29/11/1936	M	Branca	28/02/2019	82	08/03/2019	8	7	0	1	1	0	70	1	1	210	Parcial	3,1	0	0	0,05	50	0,75075075	8	8	11,85075075	70	X			-
AL	25/10/1943	M	Branca	02/01/2020	76	26/03/2020	84	15	0	0	1	0	90	1	1	230	Total	4,1	0	0	0	0	0	26	26	30,1	90		X		60
CMS	08/09/1981	M	Branca	19/12/2018	37	-		30	0	0	1	0	40	0	1	325	Parcial	3,6	0	0	0	0	0	34	34	37,6	40	X			270
	09/09/1981			04/10/2019	38	ainda vivo		0	0	0	1	0	40	0	1	255	Total	0	0	0	0	0	0	23	23	23	40	X			-
CBS	12/08/1945	M	Branca	03/01/2017	71	14/02/2017	42	60	0	0	0	0	70	0	1	300	Parcial	3,6	0	0	0	0	0	1	1	4,6	70	X			30
CBV	26/06/1981	M	Branca	19/11/2018	37	vivo	-	0	1	0	1	0	60	1	1	240	Parcial	2,7	0	0	0,07	70	1,05105105	0	0	3,751051051	60%	X			30
CGS	30/07/1977	M	Parda	30/09/2011	34	-		90	0	1	1	0	100	1	1	185	Total	4,4	0	0	0	0	0	6	6	10,4	100	X			210
	31/07/1977			09/01/2014	36	04/04/2014	85	180	0	1	1	0	50	1	1	220	Parcial	0	0,3	2,5	0	0	0	20	20	22,5	50	X			60
CMF	25/09/1958	F	Parda	14/10/2013	55	12/12/2013	59	10	0	1	1	0	60	1	1	210	Total	0	0,9	8,9	0	0	0	107	107	115,9	40		X		0
CFA	19/08/1965	F	Branca	05/02/2019	53	11/03/2020	400	15	0	1	0	0	90	1	1	195	Total	4,7	0	0	0	0	0	0	0	4,7	100		X		360
CSS	26/02/1958	M	Branca	01/08/2019	61	26/08/2019	25	15	0	1	0	0	50	1	1	380	Parcial	4,4	0	0	0,04	40	0,6006006	41	41	46,0006006	100			X	-

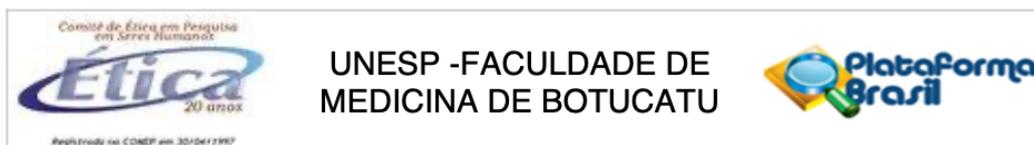
DMMF	10/10/1955	M	Parda	27/11/2017	62	04/12/2018	372	3	0	0	1	0	80	1	1	255	Total	4,2	0	0	0	0	0	48	48	52,2	100		X	150
DTPO	09/12/1989	M	Parda	11/07/2017	27	15/02/2018	219	180	1	1	1	1	50	1	1	240	Parcial	3,5	0	0	0	0	0	24	24	27,5	100		X	60
DCM	20/08/1972	F	Branca	26/05/2015	42	03/09/2015	100	40	1	1	1	0	90	1	1	440	Total	5,1	0	0	0	0	0	26	26	31,1	60	X		-
DJS	27/01/1962	M	Branca	02/10/2015	53	21/03/2016	171	21	0	1	1	0	50	1	1	205	Parcial	3,1	0	0	0	0	0	8	8	11,1	40	X		150
ECP	05/05/1969	F	Branca	24/08/2012	43	-	-	10	1	1	1	0	70	1	1	165	Total	5,2	0	0	0	0	0	31	31	36,2	100		X	60
	06/05/1969			25/10/2012	43	18/12/2012	54	3	0	0	1	0	40	1	1	90	Total	3,7	0	0	0,03	29	0,43543544	20	20	24,13543544	40	X		60
EQM	03/05/1941	M	Branca	25/07/2014	73	19/10/2016	817	20	0	0	1	0	80	0	1	305	Parcial	7,1	0	0	0	0	0	0	0	7,1	60	X		240
ESF	30/04/1952	F	Branca	02/04/2019	66	27/08/2019	147	1	1	0	0	0	90	1	1	210	Parcial	2,6	0	0	0	0	0	30	30	32,6	100		X	120
ERS	22/02/1955	F	Parda	11/04/2016	61	-	-	30	0	1	1	0	90	1	1	255	Total	0	0	0	0	0	0	90	90	90	100		X	210
	23/02/1955			09/01/2017	61	13/06/2017	155	0	0	0	0	0	100	0	1	290	Total	7,8	0	0	0	0	0	10	10	17,8	90	X		90
FAZ	26/10/1957	M	branca	24/03/2016	58	26/03/2016	2	30	0	1	1	0	60	1	1	450	parcial	4,1	0	0	0	0	0	36	36	40,1	10	X		-
GCD	12/09/1969	M	Branca	06/09/2018	48	13/03/2019	188	15	0	1	0	0	60	1	1	270	Total	2,4	0	0	0,02	19	0,28528529	15	15	17,68528529	90		X	-
HR	03/09/1958	M	Braca	11/10/2018	60	01/01/2019	82	30	1	0	0	0	90	1	1	230	Total	3	0	0	0	0	0	15	15	17,97	80	X		60
IO	04/04/1964	F	branca	23/01/2014	49	27/02/2014	35	30	0	1	0	0	90	1	1	260	Parcial	3,8	0	0	0	0	0	37	37	40,8	20	X		-
IBS	22/09/1963	M	Branca	16/10/2018	55	-	-	60	0	0	1	0	80	1	1	210	Total	0	0	0	0	0	0	29	29	29	100		X	60
	23/09/1963			28/12/2018	55	28/03/2019	90	4	1	0	1	0	50	1	1	200	Total	2,5	0	0	0	0	0	14	14	16,5	60		X	60
JPS	20/03/1935	M	Branca	28/03/2016	81	-	-	120	0	1	1	0	100	1	1	260	Total	2,6	0	0	0	0	0	9	9	11,6	100	X		120
	21/03/1935			07/11/2016	81	-	-	10	0	1	0	0	90	0	1	200	Total	2,2	0	0	0	0	0	17	17	19,2	90	X		210
	22/03/1935			03/10/2017	82	29/03/2018	177	14	0	0	0	0	70	0	1	240	Parcial	2,9	0	0	0	0	0	26	26	28,9	100		X	-
JJD	14/08/1952	M	Parda	27/01/2017	64	vivo	-	180	0	1	0	0	100	1	1	205	Total	3,1	0,6	6	0	0	0	0	0	9,1	100	X		-
JAS	07/09/1959	M	Parda	11/05/2013	53	-	-	14	0	1	1	0	90	1	1	180	Total	5,4	0	0	0	0	0	92	92	97,4	90		X	90
	08/09/1959			25/02/2014	54	01/12/2014	279	4	0	1	0	0	90	0	1	155	Parcial	4,1	0	0	0	0	0	0	0	4,1	90		X	150
JALS	02/04/1963	M	Branca	30/11/2016	53	21/12/2016	21	12	0	1	0	0	100	1	1	190	Parcial	3,8	0	0	0	0	0	3	3	6,8	80	X		-
JBS	25/12/1950	M	Parda	09/05/2013	62	-	-	30	0	0	1	0	50	0	1	390	Total	6,9	0,3	3,4	0	0	0	79	79	89,3	60	-	X	180
	26/12/1950			25/03/2014	63	10/04/2014	16	2	0	0	1	0	70	1	1	180	Parcial	3,4	0	0	0	0	0	0	0	3,4	70	X		-
JCO	27/08/1962			06/07/2012	49	-	-	7	0	1	1	0	80	1	1	240	Parcial	7,1	0	0	0	0	0	75	75	82,1	80	X		510
	28/08/1962			10/02/2014	51	16/03/2014	34	60	1	1	1	1	40	1	1	285	Parcial	6,4	0	0	0	0	0	27	27	33,4	30		X	-
JDO	27/10/1948	M	Parda	08/06/2013	64	-	-	30	0	0	1	0	80	1	1	225	Parcial	0	0,2	2	0	0	0	36	36	38	90	X		30
	28/10/1948			27/08/2013	64	24/09/2013	28	3	0	1	1	0	60	1	1	130	total	3,5	0	0	0	0	0	0	0	3,5	40	X		-
JPS	20/03/1948	M	Branca	20/03/2017	69	14/06/2017	86	5	0	1	1	0	50	1	1	330	Parcial	5,9	0	0	0	0	0	30	30	35,9	60		X	60
JRS	28/03/1979	M	Branca	22/03/2017	37	27/07/2017	127	1	1	1	1	1	40	1	1	235	Parcial	5,3	0	0	0,03	26	0,39039039	24	24	29,69039039	60		X	30
JSG	24/09/1936	M	Negro	24/04/2012	75	-	-	30	0	1	1	0	90	1	1	180	Parcial	4,3	0	0	0	0	0	34	34	38,3	100		X	870
	25/09/1936			29/10/2014	78	04/02/2015	98	0	0	0	0	0	100	0	1	120	Parcial	6,7	0	0	0	0	0	0	0	6,7	100	X		-
JBJ	15/11/1951	F	Branca	20/05/2015	63	04/08/2015	76	14	0	0	1	0	60	1	1	125	Parcial	4,6	0	0	0	0	0	35	35	39,6	40	X		90
LCR	10/03/1968	M	Branca	30/07/2012	44	-	-	14	0	1	0	0	100	1	1	200	Total	0	0,8	7,7	0	0	0	40	40	47,7	100	X		30
	11/03/1968			09/12/2012	44	vivo	-	4	0	1	0	0	100	1	1	100	Total	5	0	0	0	0	0	26	26	31	100	X		60
	12/03/1968			07/10/2015	47	vivo	-	0	0	0	0	0	100	0	1	140	Total	3,6	0	0	0	0	0	0	0	3,6	100	X		s/ recidiva
LAV	17/05/1959	M	Branca	05/02/2013	53	30/03/2013	53	20	0	0	0	0	90	1	1	205	Parcial	4,5	0	0	0	0	0	24	24	28,5	20		X	-
LF	05/07/1934	M	Branca	14/06/2013	78	21/06/2013	7	7	0	0	1	0	70	1	1	155	Parcial	2,1	0	0	0	0	0	10	10	12,1	80		X	-
LFT	14/08/1958	M	Parda	11/09/2018	60	30/11/2018	80	1	0	1	0	0	80	1	1	135	Parcial	5,5	0	0	0	0	0	10	10	15,5	80	X		30
LNR	28/08/1961	F	Branca	12/04/2016	54	06/05/2016	24	21	0	0	1	0	80	1	0	255	Total	3,9	0	0	0,06	63	0,94594595	130	130	134,8459459	100		X	-

MRS	15/05/1970	M	Parda	27/06/2019	49	vivo	-	1	1	1	0	0	90	0	1	195	Total	2,7	0	0	0	0	0	68	68	70,7	90	X		s/ recidiva
MCM	07/03/1978	M	Branca	10/12/2013	35	25/11/2014	350	60	1	1	0	0	90	1	1	235	total	7,9	0	0	0	0	0	0	0	7,9	100		X	90
MNF	14/12/1935	M	Branca	28/07/2015	79	28/01/2018	915	60	0	0	1	0	80	1	1	165	Total	3,1	0	0	0	0	0	0	0	3,1	100		X	s/ recidiva
MSB	17/11/1976	M	Parda	28/09/2016	39	03/12/2018	796	728	1	1	1	1	90	1	1	195	Parcial	2,8	0	0	0	0	0	33	33	35,8	100		X	s/ recidiva
MJS	19/05/1953	F	Branca	20/04/2012	58	01/05/2012	11	13	0	1	1	0	90	1	1	240	Total	0	0,7	7,2	0	0	0	0	0	7,2	100		X	-
MLS	14/12/1966	F	Parda	21/10/2019	52	-	-	7	0	1	1	0	70	1	1	200	Total	3,5	0	0	0	0	0	14	14	17,5	70	X		120
	15/12/1966			20/02/2020	53	29/08/2020	191	20	0	1	0	0	80	1	1	270	Total	3,5	0	0	0	0	0	0	24	24	27,5	70		X
MNA	09/02/1945	F	Branca	23/11/2017	72	17/06/2018		60	0	1	0	0	70	1	1	260	Total	5,2	0	0	0	0	0	46	46	51,2	100		X	150
MTBM	14/06/1958	F	Branca	08/08/2016	58	18/07/2017		8	0	1	1	0	80	0	1	240	Total	5	0	0	0	0	0	32	32	37	100		X	60
	15/06/1958			11/10/2016	58			1	1	1	1	0	70	1	1	295	Total	4,1	0	0	0	0	0	0	69	69	73,1	80		X
MAL	23/03/1963	M	Negra	18/11/2013	50	-	-	60	0	1	1	0	50	1	1	250	Parcial	0	0,8	8,3	0	0	0	37	37	45,3	50	X		90
	24/03/1963			03/07/2014	51	06/08/2014	34	7	0	1	1	0	50	0	1	210	total	8,3	0	0	0	0	0	0	72	72	80,3	50	X	
NBS	24/07/1964	F	Branca	19/03/2018	53	viva	-	60	0	1	1	0	60	1	1	220	Biópsia	3,1	0	0	0	0	0	13	13	16,1	80		X	-
NAB	30/09/1950	F	Branca	06/11/2019	69	06/03/2020	121	60	0	0	0	0	90	1	1	230	Parcial	2,8	0	0	0	0	0	9	9	11,8	90	X		30
NMS	06/10/1968	F	Branca	08/12/2014	46			14	0	1	0	0	40	0	1	310	Total	2,9	0	0	0	0	0	0	0	2,9	70	X		30
	07/10/1968			09/01/2015	46	17/02/2015	39	23	0	1	1	0	80	1	1	200	Parcial	4,1	0	0	0	0	0	0	0	0	4,1	90	X	
NFL	25/09/1953	M	Parda	28/07/2017	63	-	-	3	1	1	1	0	70	1	1	260	Total	3,7	0	0	0	0	0	41	41	44,7	70	X		300
	26/09/1953			31/07/2018	64	29/05/2019	302	15	0	1	1	0	70	1	1	120	Total	2,7	0	0	0	0	0	0	13	13	15,7	90		X
NMSM	18/12/1942	F	Branca	26/09/2016	73	07/04/2017	193	90	1	0	1	0	70	0	1	320	Parcial	4,7	0	0	0	0	0	23	23	27,7	100		X	180
POR	24/11/1945	F	Parda	14/01/2013	67	29/07/2013	196	90	0	0	1	0	40	1	0	195	Parcial	4,5	0	0	0	0	0	0	0	4,5	60		X	60
PNS	05/02/1968	M	Parda	06/10/2013	45	-	-	30	0	1	0	0	100	1	1	150	Parcial	0	0,4	4,1	0	0	0	76	76	80,1	100		X	30
	06/02/1968			16/07/2013	45	24/04/2014	282	15	0	1	0	0	100	1	1	155	Parcial	3,1	0	0	0	0	0	0	24	24	27,1	70		X
RFS	01/12/1968	M	Negra	19/07/2012	43	-	-	30	0	1	0	0	100	1	1	210	Total	0	0,7	6,8	0	0	0	68	68	74,8	100	X		90
	02/12/1968			22/10/2012	43	03/12/2012	42	15	0	1	0	0	80	0	1	175	Parcial	3,7	0	0	0	0	0	0	30	30	33,7	100	X	
RACC	10/03/1960	F	Branca	15/02/2013	52	06/03/2013	19	4	0	1	1	0	90	1	1	225	Parcial	0	0,4	3,8	0	0	0	48	48	51,8	40		X	-
RJG	25/11/1978	M	Parda	11/09/2012	33	ainda vivo	-	2	1	1	1	0	70	1	1	135	Parcial	5,5	0	0	0	0	0	58	58	63,5	100		X	60
	26/11/1978			27/12/2012	34	-	-	0	0	0	0	1	100	1	0	150	Total	5,8	0	0	0	0	0	40	40	45,8	100	X		570
	27/11/1978			18/12/2014	36	-	-	60	0	1	0	1	100	0	1	120	Total	6,9	0	0	0	0	0	0	17	17	23,9	100	X	
RAS	15/07/1961	M	Parda	26/03/2018	56	26/01/2019	306	1	0	0	1	0	80	1	1	205	Parcial	3,1	0	0	0	0	0	15	15	18,1	50		X	150
SJT	19/03/1961	M	Branca	31/08/2016	55	-	-	180	0	1	1	0	30	1	0	210	Total	6,4	0	0	0	0	0	0	0	6,4	100		X	300
	19/03/1961			04/07/2017	56	10/08/2018	402	0	0	0	0	0	100	1	1	205	Parcial	3,2	0	0	0	0	0	0	0	0	3,2	100	X	
STA	05/09/1966	M	Negra	03/01/2018	51	20/10/2018	290	10	0	1	1	0	90	1	1	210	Total	2,9	0	0	0	0	0	32	32	34,9	100		X	270
WBS	23/09/1966	M	Parda	17/10/2017	51	-	-	15	0	0	1	0	80	1	1	250	Total	3,9	0	0	0,06	62	0,93093093	0	0	4,830930931	100		X	450
	24/09/1966			21/02/2019	52	03/04/2019	41	0	0	0	0	0	100	0	1	240	Parcial	4,1	0	0	0,07	65	0,97597598	13	13	18,07597598	40		X	60
JFC	19/07/1940	M	Branca	9/1/2013	72	09/04/2013	90	30	1	1	0	0	90%	1	0	240	Parcial	0	0,7	7	0	0	0	32	32	39	10%		x	-
PSM	19/06/1990	F	Parda	4/3/2011	20	03/05/2015	1521	20	0	0	1	0	80%	1	0	390	Total	0	0,6	5,8	0	0	0	66	66	71,8	90%	x		630
ACM	02/05/1956	M	Branca	15/2/2013	56	25/07/2014	525	30	0	1	1	0	90%	1	1	360	Total	0	0,8	8,3	0	0	0	78	78	86,3	90%		x	240
ECF	18/09/1975	F	Branca	26/2/2013	37	12/08/2013	167	90	1	1	1	0	20%	1	0	210	Parcial	3,3	1,9	19	0	0	0	0	0	22,63	20%		x	90
AVR	08/09/1933	F	Branca	18/3/2013	79	27/11/2013	254	30	0	0	1	0	80%	1	0	240	Total	0	0,6	5,6	0	0	0	9	9	14,6	80%	x		180
CRM	07/01/1965	M	Branca	23/4/2013	48	15/07/2013	83	1	0	0	1	0	90%	1	1	240	Parcial	0	0	0	0	0	0	58	58	58	70%		x	90
LJH	15/11/1965	M	Branca	26/4/2013	47	15/10/2013	172	180	1	1	1	0	70%	1	1	360	Total	0	0	0	0	0	0	23	23	23	30%		x	30

EFC	13/11/1965	M	Branca	21/5/2013	47	05/05/2014	349	15	0	1	0	0	80%	1	1	180	Parcial	3,2	0	0	0	0	0	52	52	55,16	80%	x		60
HAR	23/04/1962	F	Branca	8/10/2014	52	13/02/2015	128	7	0	0	0	0	90%	1	1	300	Parcial	0	0,5	4,7	0	0	0	24	24	28,7	80%		x	90
CMQM	25/07/1950	F	Branca	2/11/2009	59	15/06/2016	2417	120	0	1	1	0	80%	1	1	360	Total	6,2	0	0	0	0	0	0	0	6,15	80%	x		1440
RF	15/09/1950	M	Branca	15/1/2014	63	19/12/2014	338	14	0	0	1	0	70%	1	1	240	Total	0	0,4	4,4	0	0	0	12	12	16,4	70%		x	270
MSCO	10/02/1966	F	Preta	22/1/2014	47	12/01/2015	355	7	1	1	1	0	70%	1	0	300	Total	0	0,7	6,7	0	0	0	12	12	18,7	30%		x	270
JBOGF	01/09/1983	M	Branca	18/8/2015	31	29/11/2015	103	90	1	0	0	0	90%	1	1	360	Parcial	0	0,7	7	0	0	0	43	43	50	90%	x		60
MAS	11/06/1959	M	Branca	21/3/2014	54	28/06/2015	464	60	0	1	1	0	70%	1	1	270	Parcial	0	0,6	6,4	0	0	0	13	13	19,4	70%	x		90
CAM	12/05/1949	M	Branca	3/6/2014	65	-	-	3	0	1	0	0	90%	1	1	360	Parcial	0	0,7	7	0	0	0	19	19	26	90%	x		90
	12/05/1949			13/1/2016	66	16/03/2016	63	7	0	0	1	0	40%	1	1	390	Total	0	0,7	7	0	0	0	10	10	17	40%	x		-
PPO	22/12/1957	M	Branca	29/7/2014	56	16/04/2015	261	5	1	1	1	1	60%	1	1	390	Parcial	0	0,6	6,4	0	0	0	34	34	40,4	60%	X		120
NCG	28/12/1951	F	Branca	26/9/2014	62	26/10/2015	395	20	0	1	1	0	70%	1	1	360	Parcial	0	0,5	5,1	0	0	0	18	18	23,1	50%		x	30
PSM	01/03/1944	M	Branca	3/10/2014	70	21/01/2015	110	0	0	0	0	0	90%	1	1	240	Parcial	0	0,7	6,7	0	0	0	21	21	27,7	90%	x		90
WB	30/01/1947	M	Branca	26/8/2015	68	28/08/2015	2	40	0	0	1	0	60%	1	1	300	Parcial	3,6	0	0	0	0	0	28	28	31,57	60%	x		-
IJO	19/07/1980	M	Parda	6/4/2017	36	26/05/2017	50	30	0	1	1	0	80%	1	1	390	Parcial	0,2	0	0	0	0	0	57	57	57,16	80%	x		30
JCP	31/10/1951	M	Branca	22/1/2015	63	05/02/2016	379	90	0	0	1	0	60%	1	1	240	Parcial	3,6	0	0	0	0	0	42	42	45,57	60%	x		120
VFO	20/06/1945	M	Branca	27/1/2015	69	02/03/2015	34	1	1	0	1	0	60%	1	1	240	Parcial	3,3	0	0	0	0	0	0	0	3,26	20%		x	30
RLR	22/01/1951	M	Branca	10/2/2015	64	23/03/2015	41	-	0	0	1	0	70%	1	1	360	Parcial	2,9	0	0	0	0	0	37	37	39,94	50%		x	-
EV	14/04/1965	M	Branca	13/3/2015	49	-	-	1	1	0	1	0	80%	1	1	420	Parcial	0	0,5	4,6	0	0	0	47	47	51,6	80%	x		60
	14/04/1965			28/10/2015	50	11/07/2016	257	recidiva	1	0	1	0	50%	1	1	240	Parcial	0	0,6	6,3	0	0	0	37	37	43,3	50%	x		120
KZS	23/06/1981	F	Branca	24/03/2015	33	-	-	90	0	0	1	0	70%	1	1	240	Parcial	0	0,7	7,1	0	0	0	25	25	32,1	70%	x		90
	23/06/1981			23/06/2015	34	-	-	5	0	0	1	0	50%	1	1	210	Parcial	0	0,4	4,3	0	0	0	28	28	32,3	50%	x		60
	23/06/1981			9/9/2015	34	21/10/2015	42	30	0	1	1	0	50%	1	1	240	Parcial	3,6	0	0	0	0	0	31	31	34,57	50%	x		-
AD	27/02/1956	M	Branca	11/6/2015	59	-	-	60	1	1	1	0	60%	1	1	330	Total	0	0,6	6,3	0	0	0	26	26	32,3	60%	x		150
	27/02/1956			25/2/2016	59	18/08/2017	540	7	1	0	1	0	60%	1	1	210	Total	3,1	0	0	0	0	0	32	32	35,13	60%	x		390
MEAF	22/08/1983	M	Branca	9/10/2018	35	13/12/2018	65	90	1	1	0	0	90%	1	1	360	Parcial	0	0,5	5	0	0	0	0	0	5	90%	x		30
AE	02/03/1943	M	Branca	29/10/2015	72	25/04/2016	179	15	0	0	1	0	70%	1	1	420	Parcial	3,1	0	0	0	0	0	21	21	24,13	20%		x	120
AFC	15/08/1986	M	Parda	13/9/2017	31	08/06/2018	268	recidiva	0	1	1	0	70%	1	1	420	Parcial	0	0,6	5,9	0	0	0	47	47	52,9	70%	x		120
AJ	23/04/1957	M	Branca	9/12/2015	58	23/12/2015	14	14	0	1	1	0	60%	1	0	360	Total	0	0,5	5	0	0	0	24	24	29	60%	x		-
BCM	02/09/1948	M	Branca	19/1/2016	67	05/04/2016	77	20	0	0	1	0	90%	1	1	300	Parcial	0	0,8	7,7	0	0	0	61	61	68,7	30%		x	60
MARA	21/11/1947	F	Branca	28/1/2016	68	08/05/2016	101	21	1	0	1	0	60%	1	1	330	Total	0	1,2	12	0	0	0	31	31	42,9	60%	x		-
JSP	14/07/1949	M	Branca	7/2/2016	66	05/03/2016	27	30	0	0	1	0	60%	1	1	420	Parcial	3,1	0	0	0	0	0	22	22	25,13	30%		x	-
MFB	24/07/1944	F	Branca	26/2/2016	71	23/03/2018	756	20	0	1	1	1	60%	1	1	300	Total	0	0	0	0,52	520	7,80780781	51	51	58,80780781	60%	x		750
AFF	27/03/1953	F	Branca	19/5/2016	63	12/12/2016	207	30	0	1	1	0	60%	1	1	360	Total	3	0	0	0	0	0	19	19	22,01	60%	x		90
ACV	06/04/1953	M	Branca	21/6/2016	63	01/08/2016	41	20	0	1	1	0	80%	1	1	390	Parcial	0	0,6	6,3	0	0	0	30	30	36,3	30%		x	-
APL	11/08/1944	M	Branca	15/9/2016	72	23/04/2018	585	90	0	0	1	0	80%	1	1	420	Total	0	0,5	4,8	0	0	0	64	64	68,8	80%	x		90
BA	27/09/1956	M	Branca	20/9/2016	59	07/11/2016	48	5	0	1	0	0	90%	1	1	270	Parcial	3,9	0	0	0	0	0	27	27	30,91	90%	x		30
MFC	02/12/1958	M	Branca	30/9/2016	57	-	-	2	0	1	1	0	80%	1	1	450	Parcial	0	0,7	7,1	0	0	0	83	83	90,1	80%	x		60
	02/12/1958			12/1/2017	58	21/04/2018	464	recidiva	0	0	1	0	80%	1	1	330	Total	0	0,7	7,1	0	0	0	28	28	35,1	80%	x		300
MAMS	29/01/1957	F	Branca	21/3/2017	60	11/12/2017	265	recidiva	0	0	1	0	60%	1	1	240	Total	3,9	0	0	0	0	0	15	15	18,85	60%	x		270
WPM	19/06/1961	M	Branca	22/2/2017	55	19/09/2017	209	1	1	0	1	0	60%	1	1	480	Parcial	6	0	0	0	0	0	60	60	66	60%	x		30
ACC	05/04/1935	F	Branca	30/3/2017	81	24/04/2017	25	30	0	0	1	0	60%	1	1	240	Total	0	0,7	6,8	0	0	0	27	27	33,8	30%		x	-

HB	25/09/1945	M	Branca	19/4/2017	71	19/05/2017	30	20	0	0	1	0	90%	1	1	240	Parcial	0	0,6	6,4	0	0	0	27	27	33,4	20%		x	-
PN	22/06/1946	M	Branca	12/5/2017	70	29/08/2017	109	15	0	1	0	0	90%	1	1	420	Parcial	0	0,5	4,9	0	0	0	19	19	23,9	90%	x		30
APRN	03/05/1949	M	Branca	13/7/2017	68	06/11/2017	116	15	0	0	0	0	80%	1	1	240	Total	0	0,7	7,4	0	0	0	59	59	66,4	80%	x		120
LMS	06/09/1959	M	Branca	25/7/2017	57	07/08/2017	13	14	0	0	1	0	80%	1	1	240	Total	0	0,5	5,2	0	0	0	21	21	26,2	80%	x		-
SAV	08/03/1977	F	Branca	18/8/2017	40	17/12/2018	486	30	0	1	1	0	70%	1	1	420	Total	0	0,7	6,8	0	0	0	82	82	88,8	70%	x		450
JBM	22/04/1990	F	Branca	14/9/2017	27	02/10/2017	18	90	1	0	1	1	70%	1	1	360	Parcial	0	0,7	7,1	0	0	0	57	57	64,1	70%	x		-
ACT	18/02/1954	F	Branca	5/10/2017	63	21/12/2017	77	20	0	1	0	0	90%	1	1	390	Total	4,4	0	0	0	0	0	37	37	41,44	90%	x		-
MNA	06/05/2002	M	Branca	13/6/2020	18	03/07/2018	20	recidiva	1	0	1	1	50%	1	1	330	Parcial	0	0,8	8,3	0	0	0	53	53	61,3	50%	x		-
MGS	12/03/1964	F	Branca	27/2/2018	53	16/05/2018	78	30	0	1	0	0	70%	1	0	300	Parcial	0	0,4	3,8	0	0	0	62	62	65,8	70%	x		60
JAC	15/10/1956	M	Branca	25/5/2018	61	03/06/2018	9	10	1	0	0	0	80%	1	1	210	Parcial	4,9	0	0	0	0	0	26	26	30,88	60%		x	-
RAF	18/01/1963	F	Branca	12/7/2018	55	06/08/2018	25	3	0	0	1	0	60%	1	1	210	Parcial	0	0,8	8,3	0	0	0	55	55	63,3	60%	x		-
SNS	19/11/1988	F	Branca	25/9/2018	29	11/12/2020	808	60	0	1	0	0	100%	0	1	185	Total	0	0,5	4,8	0	0	0	34	34	38,8	100%	x		360
GNS	06/01/1952	F	Branca	17/10/2018	66	18/02/2019	124	30	1	0	1	0	80%	1	1	240	Total	3,9	0	0	0	0	0	35	35	38,85	80%	x		90
MCCB	20/08/1949	F	Branca	22/11/2018	69	18/01/2021	788	30	0	0	0	0	90%	1	1	300	Total	3,6	0	0	0	0	0	7	7	10,57	90%	x		-
EMNY	02/04/1949	F	Branca	25/1/2019	69	04/06/2019	130	30	0	0	1	0	90%	1	1	210	Total	3,9	0	0	0	0	0	46	46	49,85	90%	x		90
AFNM	03/12/1942	M	Branca	9/4/2019	76	05/07/2019	87	30	0	0	1	0	70%	1	1	360	Parcial	5,8	0	0	0	0	0	17	17	22,83	70%	x		-
GCO	26/03/1952	F	Branca	21/3/2019	66	02/07/2019	103	5	0	0	1	0	80%	1	1	360	Total	6,4	0	0	0	0	0	0	0	6,43	60%		x	-
JASS	10/11/1962	M	Branca	8/5/2019	56	05/02/2021	639	30	0	0	1	0	80%	0	1	420	Parcial	5	0	0	0	0	0	29	29	34	80%	x		120
RCM	08/02/1996	M	Parda	9/5/2019	23	18/06/2019	40	20	0	1	0	0	90%	1	1	390	Total	5	0	0	0	0	0	32	32	37	90%	x		-
LPR	22/02/1929	F	Branca	31/5/2019	90	13/08/2019	74	1	0	0	1	0	70%	1	1	360	Parcial	4,6	0	0	0	0	0	0	0	4,62	50%		x	-

## ANEXO H – Parecer Consubstanciado do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** O impacto do uso intra-operatório de opióides na sobrevida de indivíduos submetidos a cirurgia para Glioblastoma Multiforme.

**Pesquisador:** RODRIGO FERRARI FERNANDES NAUFAL

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 90795518.6.0000.5411

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.810.590

#### Apresentação do Projeto:

Projeto analisado sob o Parecer: 2.756.756. e 2.775.180 (Ajustes de pendências)

Foi indicada a seguinte pendência:

1. Inserir a Autorização/Anuência do Hospital Regional de Presidente Prudente: documento apresentado e anexado na PB.

#### Objetivo da Pesquisa:

Projeto analisado sob o Parecer: 2.756.756. e 2.775.180 (Ajustes de pendências)

.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Projeto analisado sob o Parecer: 2.756.756. e 2.775.180 (Ajustes de pendências)

.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto analisado sob o Parecer: 2.756.756. e 2.775.180 (Ajustes de pendências)

.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto analisado sob o Parecer: 2.756.756. e 2.775.180.(Ajustes de pendências)

Foi indicada a seguinte pendência:

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n

**Bairro:** Rubião Junior

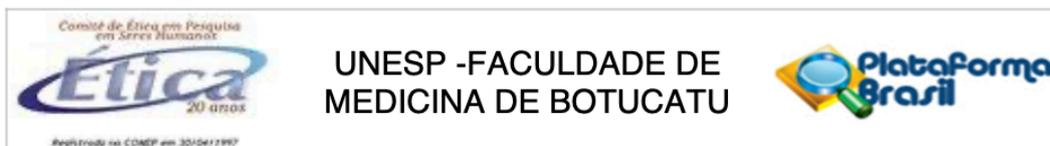
**CEP:** 18.618-970

**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**Telefone:** (14)3880-1609

**E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.810.590

1. Inserir a Autorização/Anuência do Hospital Regional de Presidente Prudente: documento apresentado e anexado na PB.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto de pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 06 de agosto de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1100961.pdf	20/07/2018 20:46:35		Aceito
Outros	Autorizaçãode2aInstituicao.pdf	20/07/2018 20:44:07	RODRIGO FERRARI FERNANDES NAUFAL	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	20/07/2018 20:40:20	RODRIGO FERRARI FERNANDES NAUFAL	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	20/07/2018 20:23:55	RODRIGO FERRARI FERNANDES NAUFAL	Aceito
Cronograma	pendencias1.pdf	05/07/2018 22:50:18	RODRIGO FERRARI FERNANDES NAUFAL	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetopdf.pdf	03/04/2018 20:18:12	RODRIGO FERRARI FERNANDES NAUFAL	Aceito

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n

**Bairro:** Rubião Junior

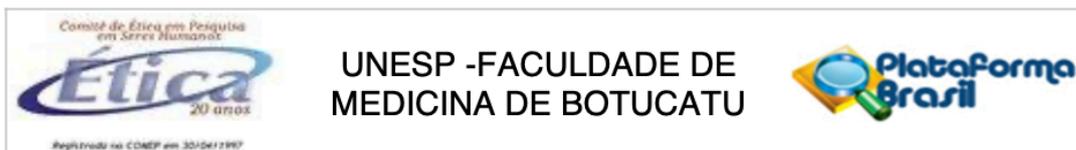
**CEP:** 18.618-970

**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**Telefone:** (14)3880-1609

**E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.810.590

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BOTUCATU, 09 de Agosto de 2018

---

**Assinado por:**  
**SILVANA ANDREA MOLINA LIMA**  
(Coordenador)

**Endereço:** Chácara Butignolli , s/n

**Bairro:** Rubião Junior

**CEP:** 18.618-970

**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**Telefone:** (14)3880-1609

**E-mail:** cep@fmb.unesp.br

**ANEXO I – Table 1 - Karnofsky performance Status (KPS)**

**Table 1** Karnofsky Performance Status (KPS)

---

100	Normal with no signs or symptoms of disease
90	Conducts normal activity with few signs of symptoms
80	Conducts normal activity with some difficulty
70	Cannot conduct normal activity but still cares for self
60	Requires occasional help to care for self
50	Requires frequent help to care for self
40	Disabled
30	Severely disabled; hospital admission may be indicated
20	Hospital admission and treatment required
10	Moribund
0	Dead

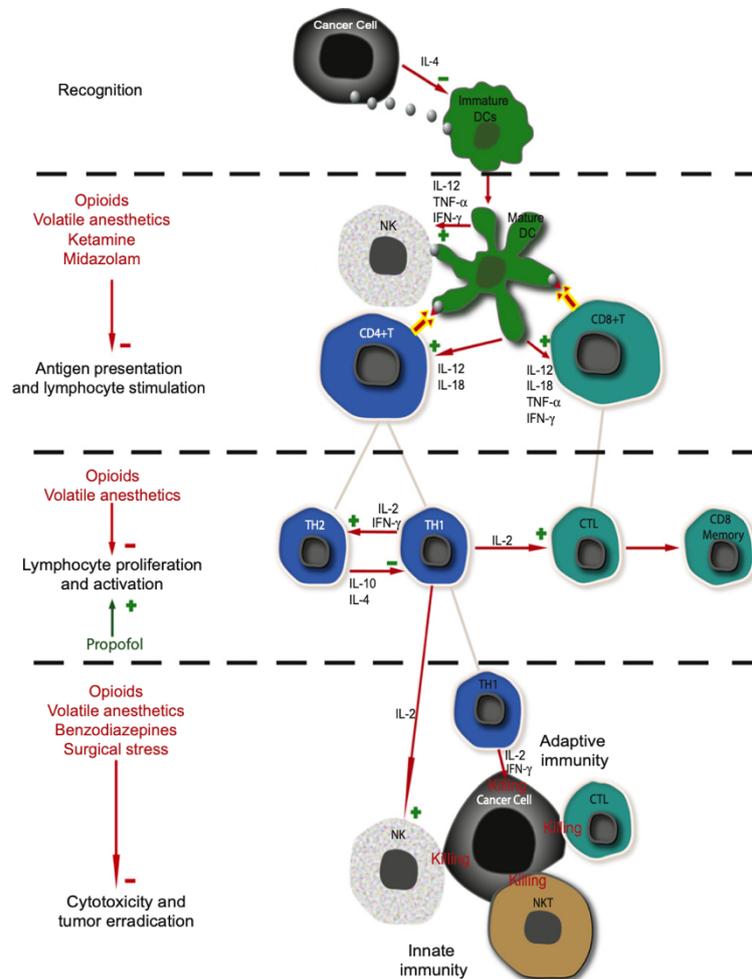
---

Chambless LB, Kistka HM, Parker SL, et. al. The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky Performance Scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2015 Jan;121(2):359-64

## ANEXO J - The figure depicts steps

J.P. Cata et al. / European Journal of Pain Supplements 5 (2011) 345–355

347



**Fig. 2.** The figure depicts the steps (antigen recognition, antigen presentation, lymphocyte proliferation and activation and tumor cell eradication) involved in immune surveillance against cancer and at which levels of the process anesthetics and analgesics exert their beneficial or detrimental actions. As shown volatile anesthetics, opioids and midazolam have suppressive at several levels of the process, and surgical stress does the same on the last step. In contrast, propofol appear to promote anti-tumor effects. DCs: dendritic cells; CTL: cytotoxic lymphocytes; NK: natural killer cells; TH: T helpers cells; IFN: interferon; IL: interleukin.

Cata JP, Gottumukkala V, Sessler DI. How regional analgesia might reduce postoperative cancer recurrence. *Eur J of Pain Supp* 5(2011)345-55.