

**UNIVERSIDADE DO OESTE DE SANTA CATARINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS E SAÚDE**

**MARIANE CAROLINA DE ALMEIDA**

**AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS PSICOBiolÓGICOS E DAS  
CONCENTRAÇÕES DE CORTISOL E SEROTONINA EM PACIENTES  
COM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS TRATADOS COM  
GLICOCORTICOIDES**

**Dissertação de Mestrado**

**Joaçaba**

**2018**

Mariane Carolina de Almeida

**AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS PSICOBIOLOGICOS E DAS  
CONCENTRAÇÕES DE CORTISOL E SEROTONINA EM PACIENTES  
COM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS TRATADOS COM  
GLICOCORTICOIDES**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Biociências e Saúde - PPGBS, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Biociências e Saúde, da Universidade do Oeste de Santa Catarina.

**Orientador: Prof Antuani Rafael Baptistella, PhD**

**Coorientador: Prof Diego Carvalho, PhD**

Joaçaba

2018

A447a Almeida, Mariane Carolina de.

Avaliação dos aspectos psicobiológicos e das concentrações de cortisol e serotonina em pacientes com neoplasias hematológicas tratados com glicocorticoides / Mariane Carolina de Almeida. — Joaçaba, 2018.  
77 f., il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Biociências e Saúde) —  
Universidade do Oeste de Santa Catarina, 2018.  
Bibliografia: f. 57-62.

1. Câncer. 2. Glicocorticoides. 3. Depressão. I. Título.

CDD 616.994019

**MARIANE CAROLINA DE ALMEIDA**

**AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS PSICOBIOLOGICOS E DAS  
CONCENTRAÇÕES DE CORTISOL E SEROTONINA EM PACIENTES  
COM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS TRATADOS COM  
GLICOCORTICOIDES**

Esta dissertação foi julgada e aprovada como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Biociências e Saúde no Programa de Mestrado em Biociências e Saúde da Universidade do Oeste de Santa Catarina

Joaçaba, 29 de agosto de 2018

---

Prof Dr. Jovani Antonio Steffani  
Coordenador(a) do Programa

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Antuani Rafael Baptistella  
Orientador

---

Profª Drª Maria Del Pilar Almela Rojo  
Universidad de Murcia - Espanha  
Examinador Externo

---

Profª Drª Aline Pertile Remor  
UNOESC  
Examinador Interno

---

Profª Drª Carina Rossoni  
UNOESC  
Examinador Interno

Dedico este trabalho aos pacientes oncológicos que fizeram parte da minha história, partilhando suas experiências e contribuindo para o meu crescimento profissional e, sobretudo, pessoal. Dedico a estes guerreiros, que não conhecem sua força, mas são capazes das mais corajosas proezas na luta pela vida.

A Deus, por ser meu guia, protetor.

A minha mãe Jacy, por me mostrar que com o amor tudo é possível, e que a honestidade e dedicação são princípios que devo seguir.

Ao Eduardo, por ser meu porto seguro, por acreditar em meu potencial, pelo incentivo, por não me deixar cair nos momentos mais difíceis e por tolerar a distância de 9000 km, entendendo que o amor sempre prevalece.

Aos meus irmãos, cunhadas e sobrinhos, pelo carinho, pelo apoio e expectativa que demonstram pelo meu crescimento.

Aos meus amigos, colegas e alunos por sempre estarem ao meu lado, por toda a força, carinho e amizade.

Aos pacientes, pois, sem eles, minha escolha não teria sentido, dependo deles para praticar o cuidado.

Ao meu orientador professor Antuani Rafael Baptistella e coorientador professor Diego Carvalho, por serem atenciosos, pessoas maravilhosas que me incentivaram muito, com certeza serão exemplos que levarei para toda minha vida.

A acadêmica de enfermagem Emanuely Cristina Duarte pela disponibilidade e apoio a pesquisa.

Ao Hematologista Eduardo Machado, Enfermeira Michele Stock, Enfermeira Esdra Picinatto, equipe de enfermagem e recepção do setor de Oncologia do Hospital Universitário Santa Terezinha pelo apoio e compreensão da importância do trabalho desenvolvido.

Aos professores do colegiado que sempre demonstraram dedicação e carinho no que fazem, os quais jamais serão esquecidos por mim.

A todos os professores, amigos, colegas de classe, pessoas que tive contato durante o intercâmbio na Universidade de Murcia, Espanha. Agradeço pelo carinho, pela oportunidade de poder conhecê-los, foi uma experiência maravilhosa que vivi, e com certeza essas pessoas fizeram com que minha estadia fosse mais agradável e feliz possível.

Ao governo do Estado de Santa Catarina, pelo apoio financeiro.

“O degrau de uma escada não serve para descansar, mas sim para sustentar o pé o tempo necessário para que o homem coloque o outro pé um pouco mais alto.”

(Aldous Huxley)

## RESUMO

O tratamento dos tumores hematológicos comumente envolve o uso de glicocorticoides (GCs), fármacos que alteram a modulação na liberação de serotonina e cortisol endógenos. Os hormônios endógenos exercem uma importante função na modulação do comportamento. O cortisol é um marcador para o estresse e situações relacionadas a memória, e a serotonina é o neurotransmissor relacionado aos sintomas depressivos. O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos dos GCs sobre as concentrações endógenas de cortisol e serotonina, relacionado a sintomas depressivos e a memória operacional nos pacientes com neoplasias hematológicas que utilizaram GCs concomitante à quimioterapia. A coleta de dados foi realizada através de um questionário sociodemográfico, aplicação do Inventário de Depressão de Beck (IDB) e do teste *2-Back*, além de coletas de sangue periférico para análise de serotonina e cortisol séricos, no momento pré tratamento e após cinco meses do início do tratamento. Foram incluídos 12 pacientes com idade média de 49,9 anos  $\pm$  14,2, sendo que 50% dos pacientes eram do sexo feminino e 50% eram do sexo masculino. Dentre os tipos de tumores hematológicos, a distribuição foi de 3 pacientes para cada tipo de neoplasia. O tempo de diagnóstico foi de  $3 \pm 2,5$  meses. Não foi observado diferença no score de depressão de IDB, na acurácia do teste de memória, nas concentrações de serotonina e cortisol séricos entre o período pré e pós tratamento. Ao separar os pacientes entre os que tiveram aumento do IDB e aqueles com diminuição, observou-se que o tipo de tratamento quimioterápico realizado está associado à essa diferença. Ao analisar os resultados do grupo que recebeu dose maior de GCs (>1000 mg) em comparação ao grupo que recebeu dose menor de GCs (<1000 mg) observou-se que o primeiro grupo teve um aumento nas concentrações de serotonina em relação ao segundo grupo ( $p=0,013$ ). Além disso, houve uma tendência ao grupo que recebeu uma maior quantidade de corticoide a apresentar mais sintomas depressivos comparados ao outro grupo (dose<1000 mg) ( $p=0,052$ ). Em relação a memória operacional, verificou-se que o grupo dose <1000 mg apresentou um desempenho na memória operacional melhor que o grupo dose >1000 mg ( $p=0,0001$ ), o qual foi exposto a altas doses de GCs no período de cinco meses. Desta forma, ao separar os grupos em pré e pós quimioterapia não foi observado diferença dos sintomas depressivos, concentrações de serotonina e cortisol e memória operacional, porém, quando os grupos foram separados conforme dose de GC recebida, notou-se que os pacientes que receberam uma dosagem maior que 1000mg apresentaram mais sintomas depressivos, maiores concentrações de serotonina sérica e ainda uma piora na memória operacional quando comparados ao grupo que recebeu uma dose menor de GC (dose<1000mg).

Palavras-chave: Neoplasias. Linfoma. Glicocorticoides. Depressão. Memória.

## ABSTRACT

Treatment of haematological tumors commonly involves the use of glucocorticoids (GCs), modulating modulating agents in the release of endogenous serotonin and cortisol. Endogenous hormones play an important role in modulating behavior. Cortisol is a marker for stress and memory-related situations, and serotonin is the neurotransmitter related to depressive symptoms. The aim of this study was to investigate the effects of GCs on endogenous concentrations of cortisol and serotonin, related to depressive symptoms and operational memory in patients with haematological malignancies that used GCs concomitantly with chemotherapy. Data collection was performed through a sociodemographic questionnaire, Beck Depression Inventory (BDI) and 2-Back test, as well as peripheral blood samples for serotonin and serum cortisol analysis, at the time of treatment and after five months of starting treatment. Twelve patients with a mean age of 49.9 years  $\pm$  14.2 were included, with 50% of the patients being female and 50% being male. Among the types of hematological tumors, the distribution was 3 patients for each type of neoplasia. The diagnosis time was 3  $\pm$  2.5 months. No difference was observed in the BDI depression score, the accuracy of the memory test, serum serotonin and cortisol concentrations between the pre and post treatment period. When separating patients between those who had an increase in BDI and those with a decrease, it was observed that the type of chemotherapy treatment performed is associated with this difference. When analyzing the results of the group that received higher doses of GCs (> 1000 mg) compared to the group that received lower doses of GCs (<1000 mg), it was observed that the first group had an increase in serotonin concentrations in relation to the second group ( $p = 0.013$ ). In addition, there was a tendency for the group receiving a higher amount of corticosteroid to present more depressive symptoms compared to the other group (dose <1000 mg) ( $p = 0.052$ ). Regarding operational memory, the dose group <1000 mg presented a better operational memory performance than the dose group > 1000 mg ( $p = 0.0001$ ), which was exposed to high doses of GCs in the five months. Thus, when separating the groups in pre and post chemotherapy, no difference was observed in depressive symptoms, serotonin and cortisol concentrations, and operational memory. However, when the groups were separated according to the GC dose received, it was observed that patients who received a dose greater than 1000mg showed more depressive symptoms, higher serum serotonin concentrations and even worse operating memory when compared to the group receiving a lower dose of GC (dose <1000mg).

Keywords: Neoplams. Lymphoma. Glucocorticoids. Depression. Memory.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Detalhamento do desenho do estudo.....	30
<b>Figura 2.</b> Notebook utilizado para aplicar o teste 2 Back com o Software Open-Sesame.....	35
<b>Figura 3.</b> Esquema ilustrativo do teste de memória operacional 2 Back.....	36
<b>Figura 4.</b> Fluxograma de seleção da amostra do estudo.....	37
<b>Figura 5.</b> Delta Serotonina e Cortisol pós-pré.....	45
<b>Figura 6.</b> Separação em Grupos: Dose<1000 mg e Dose>1000 mg de glicocorticoides.....	46
<b>Figura 7.</b> Teste 2 Back pré e pós tratamento da amostra de pacientes com neoplasias hematológicas (n = 12).....	47

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Perfil sociodemográfico da amostra de pacientes com neoplasias hematológicas (n = 12).....	38
<b>Tabela 2.</b> Comorbidades, histórico familiar e hábitos de vida da amostra de pacientes com neoplasias hematológicas (n = 12).....	40
<b>Tabela 3.</b> Perfil clínico da amostra de pacientes com neoplasias hematológicas (n = 12).....	41
<b>Tabela 4.</b> Inventário de Depressão de Beck, Dosagem de Serotonina e Cortisol da amostra de pacientes com neoplasias hematológicas (n = 12).....	42
<b>Tabela 5.</b> Características demográficas e clínicas de pacientes com aumento ou diminuição do score do Inventário de Depressão de Beck pós tratamento (n = 12).....	43
<b>Tabela 6.</b> Relação da dose de glicocorticoides usada pelos pacientes com neoplasias hematológicas (< 1000 mg e > de 1000 mg) com os resultados de exames laborarias e Inventário de Depressão de Beck (n = 12).....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABVDD	Adrimicina, Bleomicina, Vimblastina, Dacarbazina e Dexametasona
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AMPc	Adenosina-monofosfato-cíclico
ANOVA	Análise de Variância
CyBoRD	Ciclofosfamida, Bortezomibe e Dexametasona
CRF	Fator de liberação de corticotrofina
dL	Decilitro
DP	Desvio Padrão
EBV	<i>Epstein-Barr</i>
EUA	Estados Unidos da América
FCDP	Fludara, Ciclofosfamida, Dexametasona e Prednisona
GABA	<i>Gamma-AminoButyric Acid</i> (Ácido gama aminobutírico)
GCs	Glicocorticoides
GCT	Glicocorticoide
HHA	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
HHV8	Herpes vírus tipo 8 humano
HPA	Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal
HTLV	<i>Human T lymphotropic vírus</i> ( <i>Vírus linfotrópico de células T humanas</i> )
HUST	Hospital Universitário Santa Terezinha
IDB	Inventário de Depressão de Beck
IMC	Índice de Massa Corpórea
IL-2	Interleucina-2
LH	Linfoma de Hodgkin
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
LNH	Linfoma não Hodgkin
LTP	<i>Long-Term Potentiation</i> (Potencial de longa duração)
mg	Miligrama
MINI CHOP	Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona
ml	Mililitro
MM	Mieloma Múltiplo
MP	Melfalano e Prednisona
ng	Nanogramos

RCHOP	Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona
SPSS	Statistical Package for Social Science
Serot	Serotonina
SNC	Sistema Nervoso Central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF-a	Fator de necrose tumoral-a
TTO	Tratamento
5-HT	Serotonina (5-hidroxitriptamina)
µg	Micrograma

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1 CÂNCER .....	14
1.2 MIELOMA MÚLTIPLO .....	14
1.3 LINFOMA NÃO HODGKIN .....	15
1.4 LINFOMA DE HODGKIN .....	17
1.5 LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA.....	18
1.6 UTILIZAÇÃO DE GLICOCORTICOIDES POR PACIENTES ONCOLÓGICOS	20
1.7 DEPRESSÃO ASSOCIADA AOS GLICOCORTICOIDES .....	23
1.8 MEMÓRIA OPERACIONAL.....	25
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	29
2.1 OBJETIVO GERAL.....	29
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	29
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	30
3.1 AMOSTRA DE PACIENTES .....	30
3.2 DESENHO DO ESTUDO.....	30
3.3 ASPECTOS ÉTICOS.....	31
3.4 COLETA E ANÁLISE DE DADOS.....	31
3.4.1 <b>Dados Sociodemográficos e Clínicos</b> .....	31
3.4.2 <b>Inventário de Depressão de Beck</b> .....	32
3.4.3 <b>Coleta de sangue periférico</b> .....	32
3.4.4 <b>Dosagem de Serotonina</b> .....	33
3.4.5 <b>Dosagem de Cortisol</b> .....	33
3.4.6 <b>Avaliação da Memória Operacional</b> .....	34
3.4.7 <b>Análise Estatística</b> .....	36
<b>4 RESULTADOS</b> .....	37
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	48
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	54
<b>7 INTERDISCIPLINARIDADE E APLICABILIDADE DO ESTUDO</b> .....	55

<b>REFERÊNCIAS</b> .....	57
<b>ANEXOS</b> .....	63
ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....	64
ANEXO B – IMAGEM DE ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL E NÃO SAUDÁVEL.....	66
ANEXO C – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK.....	67
ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	72
<b>APÊNDICES</b> .....	74
APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO .....	75

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CÂNCER

O câncer é um problema de saúde pública mundial, sendo a segunda causa mais comum de mortes. Segundo estimativa realizada em 2012, ocorreram 14 milhões de casos novos e 8 milhões de óbitos por câncer no mundo naquele ano (INCA, 2017). Para 2025, são estimados 20 milhões de casos novos de câncer no mundo (INCA, 2015). A estimativa para o Brasil no biênio 2018-2019 indica 600 mil casos novos de câncer, para cada ano (INCA, 2017). Nas últimas três décadas, a taxa de sobrevida relativa em 5 anos para todos os cânceres combinados aumentou 20 pontos percentuais entre brancos e 24 pontos percentuais entre negros, mas ainda assim permanece substancialmente menor para negros (70% versus 63%, respectivamente). Para todos os tipos de câncer diagnosticados durante 2005-2011, a taxa foi de 69%, tendo em vista os anos de 1975-1977 com uma taxa de 49%, houve um aumento significativo da sobrevida (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

Este estado patológico é resultado de um desenvolvimento celular desordenado, não controlado pelo organismo e que prejudica o funcionamento de órgãos e tecidos (INCA, 2017). A melhoria na sobrevida dos pacientes diagnosticados com câncer, pode estar associada ao diagnóstico precoce, mudanças de hábitos e até mesmo ao tratamento adequado (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

O câncer é uma doença cuja taxa de mortalidade e sobrevida, vão depender do tipo de tumor, estadiamento ao diagnóstico e o desenvolvimento do tumor (SILVA; AQUINO; SANTOS, 2008). Dentre os diferentes tipos de câncer, estão os tumores hematológicos que compreende os linfomas, as leucemias e o Mieloma Múltiplo (MM), os quais representam cerca de 7% das neoplasias malignas, sendo importantes causas de morbidade e mortalidade no mundo (HOFFBRAND; MOSS, 2018), sendo objetos deste estudo.

## 1.2 MIELOMA MÚLTIPLO

O MM é um tipo de câncer de medula óssea que afeta os plasmócitos monoclonais. A replicação clonal destas células se dá na medula óssea, e sua evolução pode levar à disfunção de alguns órgãos. Em geral, corresponde a 1% dos

tumores malignos e, dentre as neoplasias hematológicas, é responsável por 10% a 15% das mesmas. O Mieloma geralmente é conhecido como Mieloma Múltiplo por afetar múltiplas áreas do corpo, podendo se localizar na coluna vertebral, pélvis, braços e pernas (CAMPO et al., 2011). Dor óssea e anemia são sintomas característicos da doença. Entre os principais fatores causais está a exposição ao benzeno, inseticidas, herbicidas ou radiação. Ainda, foram descritos fatores genéticos com o aparecimento da doença em irmãos gêmeos, e alguns casos relacionados a herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi, ou herpes-vírus humano tipo 8 (*Human Herpes Virus 8 - HHV8*). A sobrevida média dos pacientes com MM é de 2,5 a 3 anos. O estadiamento é determinado por estádios I (caracterizado por presença de pequena massa tumoral,  $<0,6 \times 10^{12}$  células/m<sup>2</sup>), II (massa tumoral intermediária) e III (presença de grande massa tumoral,  $> 1,2 \times 10^{12}$  células/m<sup>2</sup>) (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004).

Para o tratamento pode-se considerar a quimioterapia com melfalano e prednisona (100 mg) (esquema MP), ambos nos dias 1,2,3 e 4. O ciclo é repetido a cada 21 dias. Uma segunda opção de tratamento, com Doxorrubicina, nos dias 1 e 4, Vincristina, nos dias 1 e 4, e Dexametasona (40 mg), nos dias 1, 3 e 5, sendo realizados 4 a 6 ciclos a cada 21 dias, de acordo com a evolução da doença, pode ser utilizada (FORONES et al., 2005).

### 1.3 LINFOMA NÃO HODGKIN

No Brasil, estima-se uma incidência de 5.370 casos de Linfoma Não Hodgkin (LNH) em homens e 4.810 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. De cada 100 mil homens, 5,19 casos novos podem surgir e a cada 100 mil mulheres 4,55 casos novos. No ranking de frequência de câncer na região Sul, o LNH é o 11º tipo tumoral mais frequente, com 7,36 casos para 100 mil homens, e 5,96 casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2017). Em relação a mortalidade, estima-se 21.270 óbitos por linfoma nos Estados Unidos da América (EUA) em 2018, sendo 20.150 por LNH, tendo em vista que as taxas de mortalidade obtiveram um declínio de 2,5% ao ano entre 2003 e 2012 (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

O LNH é uma doença que afeta as células do sistema linfóide e é caracterizada pela presença de massas tumorais as quais comprometem estruturas nodais e extranodais, sendo acompanhado ou não de fadiga e de sintomas B (febre,

emagrecimento e sudorese noturna). Observa-se que algumas infecções virais desempenham um importante papel na patogênese de alguns tipos de LNH (FORONES et al., 2005). Apesar do LNH ser uma doença com a etiologia parcialmente desconhecida, existe forte evidência de associação ao desenvolvimento do LNH e a função imune alterada. Esta doença se estabelece quando um linfócito B, T ou NK (mais frequentemente do tipo B) se transforma em uma célula maligna, capaz de crescer descontroladamente e disseminar-se. Os linfomas de células T correspondem cerca de 10 a 15% de todos os linfomas. Linfomas que atingem células T e NK são classificados como linfomas de alto grau, uma vez que a evolução clínica é quase sempre mais grave comparados ao linfoma nas células B. As células tumorais possuem cromatina frouxa, núcleos irregulares e nucléolos pequenos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004).

O LNH possui uma variação na apresentação clínica e história natural da doença, tendo em vista que alguns subtipos possuem uma progressão mais lenta enquanto outros são mais agressivos, fatos esse que não se observa no Linfoma de Hodgkin (LH). O principal fator que difere o LNH do LH, é a presença das células de Reed-Sternberg no LH, as quais são células B neoplásicas. O sistema de estadiamento é o mesmo descrito para o LH, todavia incluem radiografia de tórax (HOFFBRAND; MOSS, 2018). O sistema de estadiamento utilizado é o de Ann Arbor, proposto em 1971, e será descrito adiante (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004).

Os fatores de risco ambientais estão relacionados à manipulação de solventes orgânicos e em indivíduos que manipulam substâncias químicas. Em relação aos demais fatores de risco, observa-se que algumas infecções virais desempenham papel importante na patogênese de alguns tipos de LNH, podendo citar o Epstein-Barr (EBV), HTLV-I (*Vírus linfotrópico de células T humanas-I*), o HHV8, dentre outros (FORONES et al., 2005).

Geralmente os pacientes com LNH possuem boa sobrevida, podendo ficar anos sem tratamento. Os linfomas de baixo grau geralmente apresentam sobrevida prolongada, de 6 a 10 anos, o LNH possui uma taxa de sobrevida de 5 anos de 71% (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018). A radioterapia é o tratamento utilizado em estádios I ou II, já em estágio III ou IV utiliza-se a quimioterapia (FORONES et al., 2005). O esquema terapêutico utilizado para o tratamento denomina-se MINI CHOP, que consiste em Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona (40 a 100mg). As três primeiras são de administração endovenosa, já a Prednisona é de

administração por via oral com uso de 1 a 5 dias. A terapia é realizada por quatro a seis ciclos de 21 dias de intervalo (FORONES et al., 2005). A prednisona é um medicamento da classe dos glicocorticoides (GCs), os quais possuem ação antitumoral, induzindo a apoptose em células hematológicas neoplásicas (GREENSTEIN et al., 2002).

#### 1.4 LINFOMA DE HODGKIN

Este tipo de linfoma é uma neoplasia de origem linfoide, surge quando um linfócito (mais frequentemente do tipo B) se transforma em uma célula maligna, capaz de crescer descontroladamente e disseminar-se. Este tipo de câncer não possui um tipo celular característico, apresentando expressiva heterogeneidade morfológica e genética (INCA, 2017), visto que há a proliferação de células malignas, chamadas de células de Reed-Sternberg. A etiologia da doença parece estar relacionada ao vírus EBV. Nos EUA e na Europa ocidental, as células da doença de Hodgkin clássica possuem o EBV em 50% dos casos. Geralmente o EBV é monoclonal, o que indica que a célula foi infectada antes de sua transformação neoplásica. Durante a infecção, há a expressão de algumas proteínas EBNA-1, ENBA-2 e LMP-1, visto que a última exerce atividade transformadora sobre as células do tipo B, garantindo uma vantagem proliferativa as células infectadas (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004).

Para o Brasil, estimam-se 1.480 casos novos de LH em homens e 1.050 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 1,43 casos novos a cada 100 mil homens e 0,96 para cada 100 mil mulheres. Este tipo de Linfoma, na região Sul, é o 14º mais frequente dentre o sexo masculino, sendo que a cada 100 mil homens a estimativa é de 2,47 casos, e em relação as mulheres são 1,29 casos a cada 100 mil pessoas do sexo feminino, ocupando a 17ª posição (INCA, 2017). A incidência de LH, nos EUA, aumentou nos anos de 2001 a 2007, porém, entre 2008 a 2012, diminuiu a incidência em aproximadamente 2,4% ao ano. As taxas de mortalidade do LH têm diminuído nas últimas quatro décadas, visto que entre 2003 e 2012, as taxas diminuíram 2,5% ao ano (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

Os pacientes que possuem a doença de Hodgkin geralmente apresentam tumoração cervical indolor causada pelo aumento de um gânglio ou de um grupo de gânglios linfáticos. Em relação ao estadiamento da doença, há quatro objetivos

principais: auxilia na modalidade terapêutica mais adequada; bom valor prognóstico; assegura a detecção de todas as áreas acometidas, sendo que essas deverão ser reavaliadas ao final do tratamento para a determinação do sucesso do tratamento; e permite a comparação dos resultados entre diferentes instituições. O sistema de estadiamento utilizado no linfoma de Hodgkin é de Ann Arbor, proposto em 1971, o qual descreve 4 fases de estadiamento. O estágio I refere-se ao envolvimento de uma única região linfóide, dentre essas, baço, timo, ou o envolvimento de uma área não linfóide. Já no II há o envolvimento de duas ou mais regiões do mesmo lado do diafragma, com ou sem o envolvimento localizado de uma área ou órgão não linfóide. No estágio III há o envolvimento de duas ou mais regiões em ambos os lados do diafragma, com ou sem envolvimento de uma área não linfóide. No estágio IV há o envolvimento difuso ou disseminado de um ou mais órgãos ou tecidos não linfóides, com ou sem envolvimento dos gânglios (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004).

O tratamento é realizado com intenção curativa, e pode ser através de radioterapia localizada na área ganglionar atingida, visto que deve-se englobar todas as regiões ganglionares e extraganglionares que estejam em risco (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2004). Ainda, outra opção é a terapia combinada, utilizada nos estágios I e II, tendo em vista que esta modalidade reduz a chance de recidiva, porém não altera a sobrevida em relação a radioterapia isolada (FORONES et al., 2005). Nos estágios III e IV utiliza-se a quimioterapia menos tóxica, chamada ABVDD, baseada em Adrimicina, Bleomicina, Vimblastina e Dacarbazina e Dexametasona (8 a 10mg). A terapia é realizada por seis a oito ciclos de 28 dias de intervalo (FORONES et al., 2005). O LH possui uma taxa de sobrevida de 5 anos 86% (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

## 1.5 LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

A leucemia é um câncer da medula óssea e do sangue que é classificado em quatro grupos principais com base no tipo celular e taxa de crescimento: Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), Leucemia Mielóide Aguda (LMA), Leucemia Mielóide Crônica (LMC) e Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018; INCA, 2017). Na leucemia, há uma superprodução de blastos (células imaturas). Esses blastos não se transformam em células sanguíneas maduras. Com o tempo, as células imaturas ocupam o lugar das células saudáveis, podendo ser chamadas

células leucêmicas (HOFFBRAND; MOSS, 2018). A leucemia pode se apresentar de forma aguda ou crônica, dependendo da velocidade de sua evolução e as células sanguíneas afetadas (INCA, 2017).

No Brasil, estimam-se 5.940 casos novos de leucemia em homens e 4.860 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 5,75 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 casos novos para cada 100 mil mulheres, sendo o nono e o décimo tipo mais comum de câncer, respectivamente (INCA, 2017). Estima-se que 24.370 mortes por leucemia ocorrerão em 2018 nos EUA. As taxas de mortalidade de 2006 a 2015 diminuíram cerca de 3% ao ano para a LLC (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018). No Brasil, em 2015, ocorreram 3.692 óbitos por leucemia em homens e 3.145 em mulheres (INCA, 2017).

No mundo, em 2012, foram estimados cerca de 351.965 novos casos de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). Já nos Estados Unidos, estima-se que 60.300 novos casos de leucemia serão diagnosticados em 2018. Desses, cerca de 20,940 novos casos de LLC devem ser diagnosticados, com uma incidência maior no sexo masculino, cerca de 12,990 novos casos enquanto 7,950 novos casos para o sexo feminino (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

LLC não é tão frequente em crianças (INCA, 2017), a maioria (92%) dos casos é diagnosticada em adultos com 20 anos de idade ou mais (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018). Os sintomas da leucemia podem incluir fadiga, palidez, perda de peso, infecções repetidas, febre, sangramento ou hematomas, dores ósseas ou articulares e edema dos gânglios linfáticos ou do abdome. Esses sinais podem aparecer de repente na leucemia aguda, enquanto a leucemia crônica geralmente progride lentamente com poucos sintomas e é frequentemente diagnosticada incidentalmente durante exames de sangue de rotina (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

As taxas de sobrevivência variam substancialmente por idade e subtipo de leucemia. Na LLC a sobrevida atual em 5 anos (2007-2013) é de 83% (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018). Pacientes em estágio 0 possuem uma expectativa de vida alta (HOFFBRAND; MOSS, 2018) pois os avanços no tratamento resultaram em uma melhoria na sobrevida nas últimas três décadas para a maioria dos tipos de leucemia (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2018).

O estadiamento da LLC é realizado através do sistema de Rai: estágio 0 que consiste em linfocitose absoluta; estágio I que consiste em linfocitose absoluta mais o

aumento de linfonodos; o estágio II há também a linfocitose absoluta mais o aumento de fígado e/ou baço acompanhados de linfonodopatia; III, novamente linfocitose absoluta acompanhada de anemia, linfonodopatia e organomegalia; e estágio IV, caracterizado pela linfocitose absoluta acompanhada de trombocitopenia, linfonodopatia e organomegalia. Ainda o sistema de estadiamento da LLC também é realizado através do sistema Binet, avaliando linfonodos atingidos (axilias, regiões inguinais, aumento de baço ou fígado: estágio A (50 a 60%) 0, 1 ou 2 áreas; estágio B (30%) 3, 4 ou 5 áreas; e C (<20%) não considerado. O tratamento quimioterápico é realizado com o protocolo conhecido como CHOP, baseado em Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorrubicina (por três dias consecutivos) e Prednisona (40 a 100mg) (por cinco dias consecutivos), sendo 4 a 6 ciclos, a cada 21 ou 28 dias (HOFFBRAND; MOSS, 2018).

## 1.6 UTILIZAÇÃO DE GLICOCORTICOIDES POR PACIENTES ONCOLÓGICOS

Os GCs são anti-inflamatórios esteroidais potentes com uma vasta utilização na clínica, porém seus efeitos colaterais preocupam a comunidade científica. Desde a sua descoberta na década de 1940, os GCs têm se tornado um dos tratamentos mais utilizados e eficazes para vários transtornos clínicos. Eles são utilizados como terapia de reposição em casos de insuficiência adrenal (em doses fisiológicas) assim como em doses suprafisiológicas para o tratamento de doenças dermatológicas, reumatológicas, pulmonares, hematológicas (mieloma, linfomas, leucemias), e gastrointestinais (LIU et al., 2013; SCHACKE, 2002).

Os hormônios corticosteróides (GCs e mineralcorticoides), classe ao qual o cortisol está incluído, são produzidos no córtex suprarrenal sobre o controle hipotalâmico da pituitária e das adrenais. A produção destes hormônios em um sistema sadio é influenciada pelo ciclo circadiano. Durante a manhã, a concentração sanguínea de cortisol é maior, reduzindo suas concentrações ao decorrer do dia. Esses hormônios são responsáveis pela regulação do metabolismo de sal e de água, a pressão sanguínea, o metabolismo e a função imunitária. Os corticosteróides são desencadeadores de algumas síndromes, como por exemplo a doença de Addison, onde há a deficiência desses hormônios, e já na síndrome de Cushing há excesso de cortisol (RANG et al., 2016). Alguns sintomas como hipotensão postural, perda de peso e hipoglicemia podem ser causados pela deficiência de cortisol, já hipertensão

arterial, obesidade central e intolerância à glicose, primariamente, causadas pelo excesso deste hormônio (ANDREWS; WALKER, 1999).

Terapeuticamente, os corticosteróides atuam por diversos mecanismos, como por exemplo o de transativação e transrepressão, de maneira que uma grande variedade de efeitos adversos também é observada com o uso desses fármacos (SCHACKE, 2002). Em certos casos o uso sistêmico (oral ou parenteral) dos corticosteróides está associado com a promoção de osteoporose, doenças vasculares, dislipidemia, além de hiperglicemia e diabetes (LIU et al., 2013). Ainda, há a presença de outros efeitos adversos, como supressão da resposta a infecções, ulcera péptica (GUSLANDI; TITTOBELLO, 1992), euforia, depressão e sintomas psicóticos (JUDD et al., 2014).

A teoria mais aceita é que os GCs estabelecem ligações com receptores intracelulares, que sofrem dimerização, logo migram ao núcleo e acabam interagindo com o DNA com o objetivo de modificar a transcrição gênica, inibindo a síntese de algumas proteínas e promovendo a síntese de outras (LUISI et al., 1991). Boa parte das ações dos GCs é mediada por interações de fatores regulatórios com o receptor no citosol, tendo em vista que, a maioria das proteínas mediadoras são enzimas, um exemplo da classe é a quinase dependente de adenosina-monofosfato-cíclico (AMPC). Entre as ações anti-inflamatórias e imunossupressoras, ocorre a “inibição da transcrição dos genes da ciclo-oxigenase-2, citocinas e interleucinas, moléculas de adesão celular e a forma induzida da sintase de óxido nítrico” (RANG et al., 2016, p.973); ainda pode ocorrer o bloqueio da indução do gene da osteocalcina, nos osteoblastos, que esta mediada pela vitamina D, modificando a transcrição dos genes da colagenase; outro mecanismo é o aumento na síntese e liberação de fatores anti-inflamatórios como anexina-1, a qual possui efeitos anti-inflamatórios potentes nas células bem como na liberação de mediadores (SOUZA et al., 2010).

Evidências indicam que os GC induzem a apoptose em células hematológicas, apoiando seu uso como agentes quimioterápicos para leucemias, linfomas e mieloma (GREENSTEIN et al., 2002). Os GCs como a Prednisona e a Dexamentasona possuem efeitos inibidores pronunciados na proliferação de linfócitos, na qual possuem habilidade de induzir a apoptose em linfócitos B e T. Desta forma, os GCs induzem a apoptose das células linfoides com danos genéticos e permitem a ação citotóxica dos quimioterápicos nas neoplasias hematológicas (RANG et al., 2016).

Sustenta-se a hipótese de que a apoptose é obtida via ativação de genes indutores de morte (GREENSTEIN et al., 2002). Para que os GCs tenham valor terapêutico eles devem matar as células suscetíveis de uma maneira que não produzam uma resposta inflamatória sistêmica. Este modo de morte celular programada é conhecido como apoptose. A apoptose regula a eliminação de células que não são mais necessárias, se desenvolveram de maneira imprópria ou sofreram danos genéticos. Embora diversos sinais induzam a apoptose, vários genes conservados regulam uma via de morte comum final (THOMPSON, 1995). Há uma série de eventos bioquímicos que servem como marcadores de apoptose na maioria das células. A perda da função mitocondrial é um evento comum que ocorre em resposta a estímulos extracelulares e insultos internos; bem como as moléculas específicas, como o ligante Fas e o TNF, que se ligam aos receptores da morte (receptores Fas e TNF) iniciando a cascata de sinalização para apoptose com ativação de caspase. Evidências sugerem que a morte celular mediada por GCs utiliza a via mitocondrial para iniciar a ativação de caspases (KOFILER, 2000).

A segunda teoria propõe que a apoptose é iniciada via modulação negativa de citocinas pró-inflamatórias ou os chamados genes de sobrevivência, o que ocorre via inibição da transcrição ao invés de transativação. Além disso, há alguma evidência de que a apoptose induzida por GCs seja meramente uma consequência da parada do ciclo celular (GREENSTEIN et al., 2002). Ainda, propriedades farmacológicas como alívio de efeitos colaterais dos fármacos anticâncer, são fatores que evidenciam a utilização destes fármacos por pacientes oncológicos (RANG et al., 2016).

O uso de GCs causam variados efeitos adversos, principalmente após uso prolongado do mesmo. A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) afeta diretamente a síntese endógena de GCs, sendo um dos efeitos indesejáveis causados pela ingestão prolongada do fármaco que possui ação sistêmica (LAMBERTS; BRUINING; DE JONG, 1997). Ainda outros eventos moleculares que envolvem os GCs incluem alterações nas concentrações das enzimas tirosina hidroxilase, triptofano hidroxilase, monoamina oxidase, dopamina-beta-hidroxilase e feniletanolamina-N-metiltransferase, que controlam a atividade das monoaminas como a serotonina. Além de alterar a atividade pré e pós-sináptica, podendo modificar as concentrações de receptores serotoninérgicos 5HT1A e adrenérgicos alfa-2 e beta-2 (WOLKOWITZ; REUS, 1999).

Os pacientes com diagnóstico de neoplasia hematológica estão expostos a situações constantes de estresse, fator este de risco à depressão (CALEGARI; FELDENS; SAKAE, 2011). Em geral, a depressão é um estado patológico ligado ao desequilíbrio neuroquímico de monoaminas e ainda está ligada em alguns casos ao excesso ou deficiência de alguns hormônios endógenos, como o cortisol (JURUENA et al., 2004). A utilização de GCs é mais um fator de risco, tendo em vista sua ação nas concentrações de cortisol (LAMBERTS; BRUINING; DE JONG, 1997) e serotonina endógeno (WOLKOWITZ; REUS, 1999). Logo, outras áreas cognitivas podem ser atingidas, como comportamento humano, aprendizado e habilidades de memória (COWEN, 2002). Esses itens serão detalhados adiante.

### 1.7 DEPRESSÃO ASSOCIADA AOS GLICOCORTICOIDES

A depressão é considerada uma doença afetiva, que apresenta subtipos clínicos que diferem quanto a sua duração e intensidade. O subtipo mais intenso é o de depressão maior, que se caracteriza por déficit significativo do humor com imenso sentimento de tristeza e desespero, perda da concentração, falta de prazer, preocupações pessimistas entre outros. Outro subtipo importante é a distimia, na qual se observa um estado de depressão do humor mais leve que na depressão maior, porém o estado é crônico. Ainda, outros estados depressivos são conhecidos como a depressão atípica e o distúrbio bipolar. Além disso, a depressão pode muitas vezes estar presente em outras doenças, como no caso da Doença de Parkinson, onde uma variedade de outros sintomas, entre eles a depressão, podem preceder os sintomas motores clássicos observados em tal doença (TOLOSA et al., 2007).

Os transtornos do humor primários, entre eles o transtorno depressivo maior e transtorno bipolar, estão entre as condições psiquiátricas mais prevalentes. A prevalência média ao longo da vida de episódios depressivos maiores é de 14,6% em 10 países de alta renda e 11,1% em 8 países de baixa a média renda (BROMET et al., 2011). Geralmente, o paciente deprimido perde gradativamente a capacidade de apreciar o que antes lhe proporcionava certo prazer, com uma tendência de abandono de suas atividades rotineiras. A depressão é uma doença relativamente comum nos pacientes oncológicos, tendo em vista o impacto inicial ao diagnóstico, situações relacionadas ao tratamento, bem como os variados estudos nesta área (CALEGARI; FELDENS; SAKAE, 2011).

Os avanços nos estudos genéticos, moleculares e de neuroimagem ao longo dos últimos anos melhoraram significativamente a compreensão dos mecanismos neurobiológicos da depressão (FAKHOURY, 2015). Os achados desses estudos indicam que o transtorno depressivo é caracterizado por alterações morfológicas e funcionais nas estruturas cortico-límbicas (DREVETS; PRICE; FUREY, 2008), bem como alteração na concentração de certos neurotransmissores no cérebro, incluindo dopamina, serotonina-5-hidroxitriptamina (5-HT), norepinefrina, glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA) (YOUNG et al., 2016).

Evidências crescentes também indicam que mediadores inflamatórios e fatores de crescimento contribuem para o desenvolvimento de depressão, sugerindo que eles podem constituir um conjunto confiável de biomarcadores para identificar pacientes em risco (FELGER; LOTRICH, 2013). Além disso, os achados dos estudos de associação e ligação levaram à identificação de numerosas variações genéticas que podem aumentar a vulnerabilidade a depressão (LOHOFF, 2010), revelando assim importantes detalhes sobre os mecanismos da doença. No entanto, devido à heterogeneidade clínica da depressão e à complexa interação entre fatores genéticos e ambientais, a fisiopatologia da depressão está longe de ser totalmente compreendida e ainda precisa de mais investigação (Kim, 2018).

Os hormônios endógenos exercem uma importante função na modulação do comportamento e suas alterações implicam na ocorrência de diversas doenças (JURUENA et al., 2004). O eixo endócrino mais amplamente estudado é o hipotálamo-hipófise-adrenal, do qual exerce um papel fundamental na resposta a estímulos estressores (CHAPILLON et al., 2002; JURUENA et al., 2004; LEVINE, 2000). Alguns fatores exógenos podem alterar o funcionamento do eixo HHA. Assim, esses fatores estressantes podem determinar diferentes efeitos a longo prazo, resultando em distúrbios no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), induzindo a secreção de cortisol (LEVINE, 2000). Além disso, esses distúrbios podem contribuir para a resistência à insulina e as desordens de comportamento, que incluem déficits de atenção, aprendizagem, ansiedade e depressão (WEINSTOCK, 2008).

No eixo HPA, o hipotálamo é responsável por controlar a secreção do Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) hipófise anterior, que, por sua vez, estimula a secreção pelo córtex adrenal de hormônios GCs, principalmente cortisol em humanos. O mecanismo de retroalimentação negativa dos GCs atua sobre a resposta secretória de ACTH para limitar a duração da exposição do tecido aos efeitos desses hormônios

e, assim, por exemplo, minimizando respostas imunossupressoras persistentes (TSIGOS; CHROUSOS, 2002).

O Fator de liberação de corticotrofina (CRF) tem sido importante alvo de estudos sobre alterações nervosas persistentes. O CRF é um sistema neurotransmissor que implica na mediação de emoções e na fisiopatologia das desordens de comportamento (HOLMES et al., 2005). O CRF liberado do núcleo paraventricular do hipotálamo controla a ativação do eixo HHA em resposta a situações estressantes, apesar dessas ações do CRF serem reguladas por receptores GCs, localizados no hipocampo (VÁZQUEZ et al., 1996). Desta forma, a relação da utilização de corticoides sintéticos com o eixo HHA, é proposta por vários autores que remetem a exposição por longos períodos ao tratamento com GCs a causa da inibição do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (LAMBERTS; BRUINING; DE JONG, 1997).

## 1.8 MEMÓRIA OPERACIONAL

Os hormônios adrenocorticais liberados por estimulação emocional, estão envolvidos na modulação da consolidação da memória (ROOZENDAAL, 2000). Evidências indicam que as catecolaminas e os GCs liberados pelas glândulas suprarrenais interagem na plasticidade neural e na consolidação da memória (JOËLS; FERNANDEZ; ROOZENDAAL, 2011). Os GCs são altamente lipofílicos, de forma que, atravessam a barreira hematoencefálica e se ligam diretamente aos receptores mineralocorticoides e receptores de GCs. Os neurônios possuem receptores específicos de esteroides no citoplasma das células, chamados de complexo receptor de esteroide (CER) o qual penetra no núcleo celular. O CER liga-se à cromatina e regula a transcrição de genes específicos. O efeito dos GCs a nível comportamental pode ser melhor entendido, tendo em vista que os neurônios contêm receptores específicos para esteroides no hipocampo, septo e amígdala, regiões cerebrais envolvidas no comportamento humano, humor, aprendizado e habilidades de memória (COWEN, 2002).

A Memória é o processo em que experiências anteriores desencadeiam uma alteração do comportamento em determinadas situações, desenvolvendo de certa forma uma maior atenção por parte do ser, seja humano ou animal. De certa forma há uma evocação da memória nos momentos em que as situações se assemelham. Aparentemente, o Sistema Nervoso Central (SNC) filtra a maioria das informações

recebidas, de maneira a entrar no sistema as informações com maior relevância para o indivíduo. Algumas informações são mais relevantes, tais como nosso próprio nome, porém, em algumas situações que foram previamente treinadas, como dirigir um carro, podem ser ativadas através da pré-ativação de redes neurais, ofuscando demais memórias. Desta forma, a atenção e a ativação de determinadas redes neurais irão depender do contexto vivido por determinado indivíduo (HELENE; XAVIER, 2003).

Algumas memórias duram somente alguns segundos, enquanto outras duram horas, dias, meses ou anos. Em 1949 o filósofo Ryle (1949) propôs dois tipos de memória “saber que” (conhecimento factual sobre o mundo) “saber como” (forma com que executamos tarefas aos quais fomos treinados).

Dentre os tipos de memória, verifica-se a memória de curto prazo, memórias intermediárias a longo prazo e memórias a longo prazo. A memória de curto prazo, ou memória operacional é ainda conhecida como memória de trabalho, inclui as memórias que duram de segundos a poucos minutos, e podem ser convertidas em memória de prazo mais longo. A memória intermediária a longo prazo pode durar dias ou semanas, e estas serão esquecidas de acordo com este tempo. Já a memória a longo prazo é armazenada e podem ser lembradas por anos, ou para toda a vida (RODRIGUES, 2011).

Determinados testes, como *n back*, são utilizados para avaliar a capacidade de memória de curto prazo, nos quais há a avaliação na quantidade de itens que um indivíduo consegue armazenar e ainda os itens que este ser consegue manipular. Nestes testes são considerados o tempo de reação ao estímulo, erro de omissão e acurácia da resposta avaliando o desempenho dos indivíduos demonstrando a capacidade de memória de curto prazo (RODRIGUES, 2011).

Shallice e Warrington (1970) em suas pesquisas, perceberam que pacientes com danos nos giros supramarginal e angular do hemisfério esquerdo do cérebro, possuem prejuízo da memória operacional, o que não quer dizer necessariamente que sua memória de longo prazo esteja prejudicada. A memória operacional possui capacidade de armazenamento limitada, uma pessoa com danos nas regiões citadas anteriormente, pode lembrar de no máximo dois dígitos, enquanto uma pessoa sem dano na região citada pode recordar de 7 a 8 dígitos. Um estudo de neuroimagem relatou que, pacientes com distímia tinham menos ativação em regiões frontais esquerdas, incluindo córtices pré-frontais ventro e dorsolaterais esquerdos durante

tarefas de memória de trabalho em comparação com um grupo controle saudável (VILGIS et al., 2014).

De acordo com pesquisas recentes, os problemas cognitivos observados em pacientes deprimidos, eram a deterioração da memória devido à redução da concentração e também a redução da função executiva devido à rigidez do pensamento que impedia os pacientes de mudar o foco facilmente (MARAZZITI et al., 2010). Em um estudo que utilizou ressonância magnética, quando um grupo de pacientes deprimidos e um grupo controle foram solicitados a realizar a mesma tarefa de memória de trabalho, a ativação de circuitos neurais adicionais foi necessária para o grupo de pacientes deprimidos (HARVEY et al., 2005). Ainda a literatura descreve que quase todos os quimioterápicos possuem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, desencadeando assim o processo de morte celular, logo diminuindo a divisão celular da zona subventricular do hipocampo, zona esta responsável pela função cognitiva normal (KOPPELMANS et al., 2012).

O comprometimento cognitivo após tratamento do câncer tem sido relatado. Déficits foram encontrados em grande parte de domínios cognitivos, mas as dificuldades de concentração e memória são mais frequentemente relatadas pelos pacientes (SHILLING; JENKINS, 2007). Outros estudos também detectaram efeitos consistentes do tratamento do câncer na memória de trabalho, verbal e de longo prazo. Embora as evidências sugiram que a quimioterapia pode ter consequências cognitivas duradouras (STEWART et al., 2006), existe uma variação nos resultados cognitivos, em pacientes com câncer de mama, sugerindo que outros fatores contribuem para as consequências cognitivas do tratamento do câncer (ANDREANO et al., 2011). Estudos recentes apontam para distúrbios endócrinos, como um fator potencial para explicar a dificuldade cognitiva (BERNDT et al., 2009), indicam alterações no metabolismo do hormônio do estresse, cortisol, seja como resultado do tratamento do câncer ou sofrimento emocional com o contexto da doença (HERMELINK et al., 2007).

O tratamento do câncer de mama também pode perturbar a função do eixo adrenal hipotalâmico-hipofisário, uma vez que vários estudos mostraram um metabolismo alterado do hormônio do estresse após o tratamento do câncer (BOWER; GANZ; AZIZ, 2005). Essas alterações geralmente são atribuídas ao profundo estresse psicológico que acompanha o diagnóstico e o tratamento do câncer. A possibilidade de que o estresse e a emoção possam afetar os resultados cognitivos é bem

sustentada por evidências na literatura, tendo em vista que a excitação emocional e a liberação de hormônio do estresse associados são moduladores potentes da memória (LABAR; CABEZA, 2006). O bloqueio farmacológico de receptores para o cortisol prejudica significativamente a recordação (LUPIEN et al., 2002), enquanto a administração exógena de cortisol aumenta a consolidação da memória verbal e visual. Efeitos semelhantes são obtidos usando estressores para induzir a liberação endógena de cortisol (ANDREANO; CAHILL, 2006).

Considerando que o uso de corticosteroides por longos períodos e em altas doses, como utilizado no tratamento das neoplasias hematológicas pode alterar as concentrações de cortisol (LAMBERTS; BRUINING; DE JONG, 1997) e serotonina endógenos (WOLKOWITZ; REUS, 1999), e estes têm um importante papel na depressão e na memória (JURUENA; CLEARE; PARIANTE, 2004; TOLOSA; COMPTA; GAIG, 2007), somado ao fato do paciente oncológico estar sob constante estresse, fator este de risco para depressão (CALEGARI; FELDENS; SAKAE, 2011), foi proposto, neste estudo, investigar o efeito dos GCs sobre as concentrações de cortisol e serotonina, relacionado a sintomas depressivos e a memória operacional nos pacientes com neoplasias hematológicas e linfoides, que utilizaram corticosteróides associados a quimioterapia.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos do uso de GCs sintéticos sobre os aspectos psicobiológicos e as concentrações de cortisol e serotonina em pacientes neoplasias hematológicas, tratados no setor de oncologia do Hospital Universitário Santa Terezinha (HUST) Joaçaba, Santa Catarina.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever o perfil sociodemográfico dos pacientes com neoplasias hematológicas, tratados no setor de oncologia do HUST Joaçaba.

Comparar os sintomas depressivos e a memória operacional antes e depois do tratamento oncológico e entre pacientes do estudo conforme dosagem de GC recebida.

Quantificar as concentrações de serotonina e cortisol sanguíneos nos pacientes envolvidos no estudo antes e depois do tratamento com corticoterapia.

Comparar as concentrações sanguíneas de serotonina e cortisol com as funções cognitivas de memória e depressão.

Comparar os resultados das coletas de serotonina e cortisol entre pacientes do estudo conforme dosagem de GC recebida.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

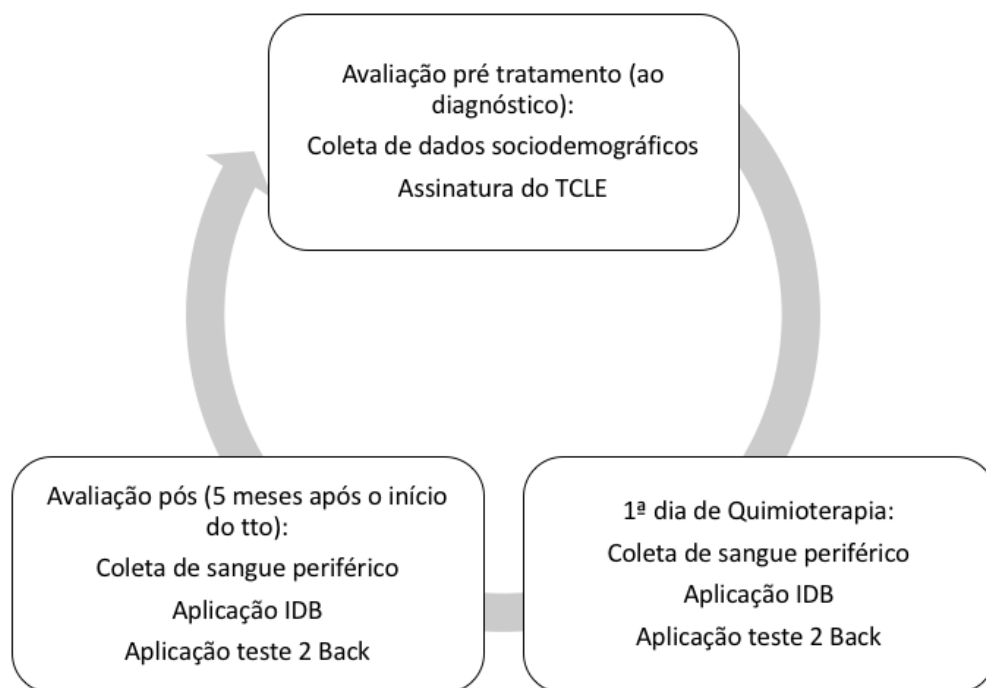
Este é um estudo analítico, prospectivo, de caráter quantitativo.

#### 3.1 AMOSTRA DE PACIENTES

Foram triados para participar dessa pesquisa pacientes com neoplasias hematológicas e linfoides que foram diagnosticados no setor de Oncologia do Hospital Universitário Santa Terezinha, no período de dezembro de 2016 a dezembro de 2017, que iniciaram o tratamento na instituição em questão.

#### 3.2 DESENHO DO ESTUDO

As coletas dos dados sociodemográficos, clínicos, aplicação do questionário para depressão, teste de memória e coleta de sangue foram realizadas antes do início do tratamento com GCs nos participantes do estudo. Uma segunda coleta de sangue, a aplicação do questionário para depressão e o teste de memória foram realizados novamente, 5 meses após o início do tratamento como representado na Figura 1.



**Figura 1** – Detalhamento do desenho do estudo.

Os critérios de inclusão foram: pacientes diagnosticados com neoplasias hematológicas e linfoides no serviço de Oncologia do HUST; Pacientes que aceitaram participar da pesquisa e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os critérios de exclusão: pacientes menores de 18 anos; Pacientes que não realizaram o tratamento durante os 5 meses ou que interromperam o mesmo antes do término; pacientes que não coletaram os exames em alguma das etapas da pesquisa.

### 3.3 ASPECTOS ÉTICOS

Esse projeto foi submetido ao Comitê de ética e Pesquisa da Universidade do Oeste de Santa Catarina e aprovado pelo parecer de aprovação número 1.800.091. Os aspectos éticos de anonimato, sigilo e privacidade recomendados pela Resolução 466, de 12/12/12, foram respeitados. Bem como o direito de o participante declinar do estudo em qualquer etapa sem prejuízo de sua assistência. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A).

Os pesquisadores se comprometeram a fornecer os resultados da pesquisa para o Hospital Universitário Santa Terezinha (HUST), bem como um exemplar do relatório será disponibilizado na biblioteca da UNOESC.

### 3.4 COLETA E ANÁLISE DE DADOS

#### 3.4.1 **Dados Sociodemográficos e Clínicos**

Os dados demográficos e clínicos foram coletados através de um questionário estruturado elaborado pelos pesquisadores. A coleta dos dados demográficos, aconteceu no Serviço de Oncologia do HUST, de forma individualizada, no dia agendado para consulta médica. O questionário foi aplicado pela investigadora, e em caso de necessidade, o paciente foi acompanhado por familiares, enquanto que os dados clínicos foram extraídos do prontuário do paciente.

O instrumento permitiu coletar informações sociodemográficos como: sexo, idade, raça/cor, estado civil, número de filhos, situação laboral, escolaridade; e dados clínicos, como: peso, altura, IMC, diagnóstico, estadiamento, tratamento; além de

histórico familiar e de saúde do paciente, hábitos de vida (tabagismo, etilismo, estilo de alimentação (Anexo B), e utilização de medicamentos prévios (Apêndice A).

### **3.4.2 Inventário de Depressão de Beck**

O Inventário de Depressão de Beck (IDB) é utilizado para medir a gravidade do nível de depressão dos pacientes, sendo amplamente utilizado na área da saúde, em especial na psicologia. A primeira versão do inventário, foi publicada em 1961 por Beck e colaboradores, visto que atualizações surgiram, a primeira em 1979, e a mais recente publicada em 1996. O IDB foi validado para a língua portuguesa por Gandini et al., (2007), e é constituído de vinte e uma questões de múltipla escolha, perguntas de auto avaliação, sobre a percepção de sintomas depressivos por parte do paciente. As perguntas avaliam diferentes sintomas de ansiedade tais como sudorese, taquicardia, irritabilidade e falta de ar (BECK, 1961; LUDWIG et al., 2012).

Cada um dos 21 itens, é composto por quatro alternativas (scores de 0, 1, 2 ou 3) com graus crescentes de gravidade. Permite a avaliação da intensidade da depressão, segundo os graus: depressão mínima (score de 0 a 11); leve (score de 12 a 19), moderada (score 20 a 35) e grave (score 36 a 63) (BECK; STEER, 1993). O resultado dessa escala depende da sinceridade do paciente ao responder as perguntas (Anexo C).

O IDB foi aplicado em dois momentos: (1) antes do início do tratamento com GCs para todos os pacientes, e (2) logo após o final de tratamento (5 meses após) para todos os pacientes envolvidos no estudo. O questionário foi entregue para que os pacientes realizassem a leitura. Aos pacientes que relataram dificuldade em leitura, a investigadora entrevistou fazendo a leitura de todos os tópicos, deixando assim, que o paciente escolhesse a opção que mais descrevesse seu estado emocional naqueles últimos dias.

### **3.4.3 Coleta de sangue periférico**

A coleta do sangue periférico foi realizada de acordo com o procedimento padrão adotado pelo serviço de Oncologia do HUST e pelo laboratório que presta serviço à Instituição. Dez mililitros de sangue venoso foram coletados na parte da manhã, entre as 07h00min e 08h30min, obedecendo o jejum de 8 horas e algumas restrições

descritas em protocolo. As coletas destas amostras se deram em dois momentos: a primeira coleta antes do início do tratamento, e a segunda coleta logo após o final de tratamento (5 meses depois do início do tratamento) para todos os pacientes envolvidos no estudo.

As amostras coletadas foram armazenadas a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , e enviadas no mesmo dia ao laboratório de referência Diagnósticos do Brasil, de São José dos Pinhais – Paraná, para análise das concentrações séricas de cortisol e serotonina.

#### **3.4.4 Dosagem de Serotonina**

As concentrações de serotonina foram dosadas pelo método de Cromatografia Líquida de alta eficiência – HPLC, com detecção eletroquímica, em equipamento Chromsystems Diagnostics® By HPLC.

Resumidamente as amostras de sangue total foram centrifugadas para a obtenção do soro; as amostras de soro foram diluídas em um frasco de reação que acompanha o kit, sendo  $100\mu\text{L}$  de soro,  $100\mu\text{L}$  de Padrão interno e  $100\mu\text{L}$  de Reagente de precipitação. Foi agitado por 30 segundos (vórtex), incubado por 10 minutos entre  $2$  a  $8^{\circ}\text{C}$ . Após este período, foi centrifugado por 10 minutos a 13.000 rotações por minuto e  $20\mu\text{L}$  de sobrenadante foi injetado no sistema HPLC para a quantificação. Valores de referência: 50,0 a 200,0 ng/mL (Chromsystems Diagnostics By HPLC – Protocolo de dosagem de serotonina no soro/plasma/sangue total).

#### **3.4.5 Dosagem de Cortisol**

As concentrações de cortisol foram analisadas pelo teste *Access Cortisol*, o qual é um imunoenensaio quimioluminescente com partículas paramagnéticas, realizado no equipamento DXI – Beckman Coulter. Preparo das amostras: adicionado  $500\mu\text{L}$  de amostra isenta de células em uma proveta de armazenamento a qual foi tapada imediatamente com a rolha e armazenadas hermeticamente à temperatura ambiente (a  $15\text{--}30^{\circ}\text{C}$ ) durante o máximo de oito horas. A amostra foi adicionada a um recipiente de reação contendo anticorpo de coelho anticortisol, conjugado com cortisol-fosfatase alcalina e partículas paramagnéticas revestidas por anticorpos de captura anticoelho. O cortisol contido na amostra competirá com o conjugado cortisol-fosfatase alcalina pelos sítios de ligação. Após o substrato quimioluminescente, Lumi-Phos\* 530, foi

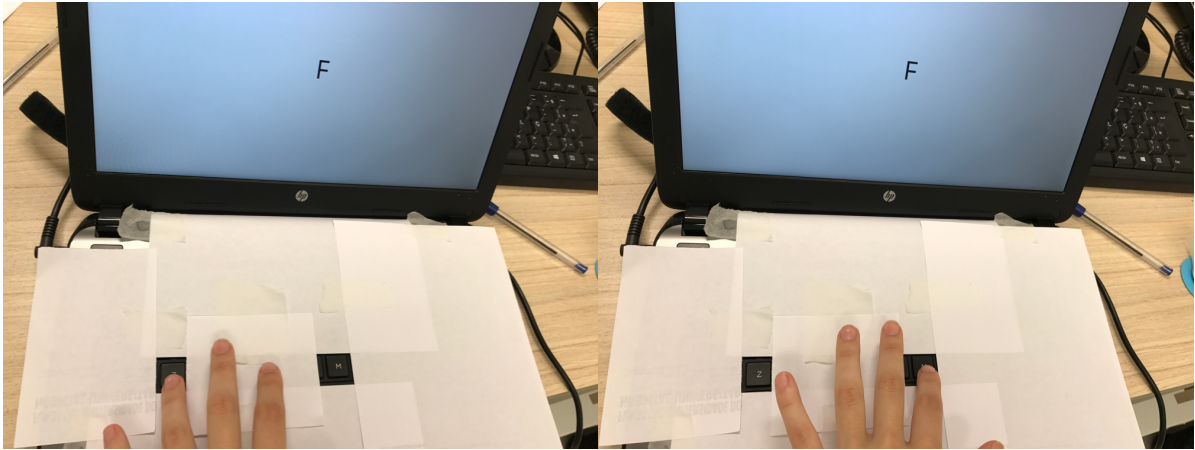
adicionado ao recipiente e a luz gerada pela reação foi medida com um luminômetro. A produção de luz é inversamente proporcional à concentração de cortisol na amostra. O valor de referência das 7 às 9 horas é de 6,70 a 22,60 µg/dL (Protocolo de dosagem de cortisol Acess Cortisol – Immunoassay Systems- Beckman Coulter – Ref 33600).

#### 3.4.6 Avaliação da Memória Operacional

A memória operacional foi avaliada através de teste *2-Back*, com a utilização do *Software Open-Sesame*; que é um *toolbox* para testes psicofísicos. O *Open-Sesame* é uma experiência gráfica, que funciona de forma flexível por uma interface que permite ao usuário a criação de um complexo de paradigmas de forma gráfica, testando a memória de curto prazo dos pacientes submetidos ao teste, podendo ser utilizada pelas ciências sociais e da vida (MATHÔT; SCHREIJ; THEEUWES, 2012).

O objetivo da realização deste teste é a análise da taxa de memorização dos pacientes através do teste *2-Back*. Determinados testes são utilizados para avaliar a capacidade de memorização operacional, nos quais há a avaliação na quantidade de itens que um indivíduo consegue armazenar e ainda os itens que este ser consegue manipular. Nestes testes são considerados o tempo de reação ao estímulo e acurácia da resposta avaliando o desempenho dos indivíduos demonstrando uma taxa de aprendizagem (RODRIGUES, 2011). Os testes foram realizados em dois momentos: o primeiro antes do início do tratamento, e o segundo logo após o final de tratamento (5 meses após o início) para todos os pacientes envolvidos no estudo. A aplicação aconteceu em um consultório com clareza adequada, livre de ruídos, com auxílio de um notebook. Inicialmente, a investigadora explicou o funcionamento do teste, informando que a primeira etapa tem o objetivo de treinamento, até que o paciente possa estar familiarizado com os comandos. Após o treinamento foi aplicado o “teste” propriamente dito, onde o paciente não recebeu auxílio para executá-lo.

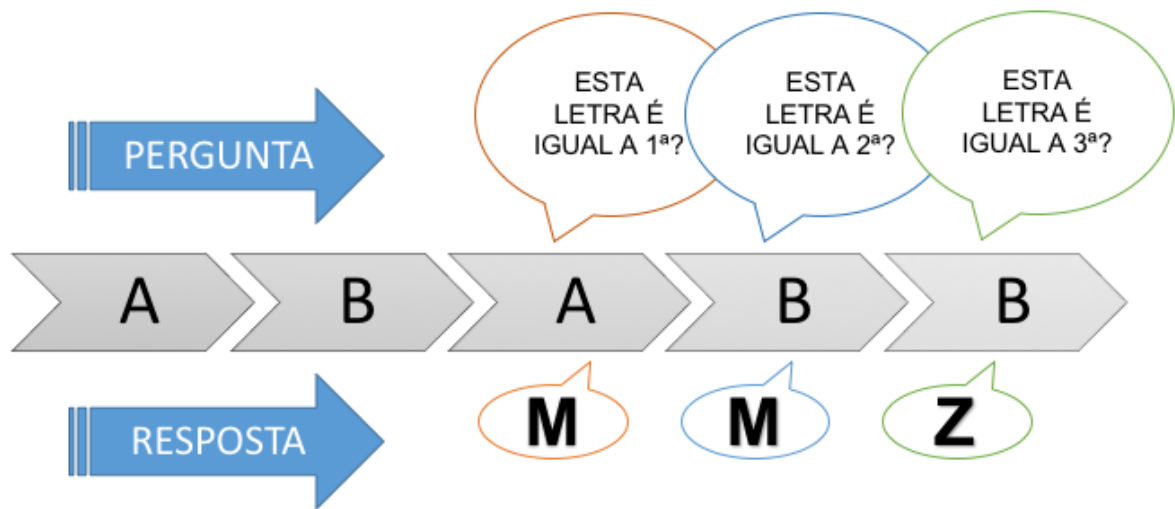
Com o objetivo de não confundir os pacientes, estavam visíveis apenas as teclas “M” e “Z” as quais foram utilizadas durante o teste *2-back* (Figura 2). A letra “M” corresponde a “igual” (sim é igual), e a letra “Z” corresponde a “diferente” (não, não é igual).



**Figura 2** – Notebook utilizado para aplicar o teste 2 Back com o Software Open-Sesame (os autores, 2017).

Cada bloco do teste apresenta uma sequência de letras, essas sequências foram aleatoriamente determinadas pelo *Software Open-Sesame*. Cada bloco apresentou 6 letras apenas, então o paciente possuía tempo entre os blocos para descanso, caso necessário. O teste é composto por quatro blocos de treino e seis blocos de teste. Após o término de cada bloco, os pacientes tiveram acesso ao seu desempenho através de porcentagem de acurácia (porcentagem de acertos).

O teste é realizado da seguinte forma: na primeira tela aparece uma determinada letra, por exemplo a letra “A”, após, na segunda tela aparece a letra “B”, já na terceira aparece a letra “A” novamente, é a partir dessa terceira tela que o paciente irá iniciar a comparação, tendo em vista, que ele irá dizer se a última letra “A” é igual (M) ou diferente (Z) a antepenúltima (ou duas letras anteriores) letra que apareceu na tela (Figura 3). Como não se tem a possibilidade de comparar as duas primeiras letras que aparecem na tela do notebook o paciente foi orientado a digitar a letra “Z” (diferente). A partir da terceira letra o paciente começou a fazer as comparações. Entre uma letra e outra os pacientes tinham um tempo de 2 segundos para realizar cada comparação, caso extrapolassem esse tempo, o programa caracterizava omissão e passava para a letra seguinte.



**Figura 3** – Esquema ilustrativo do teste de memória operacional 2 Back.

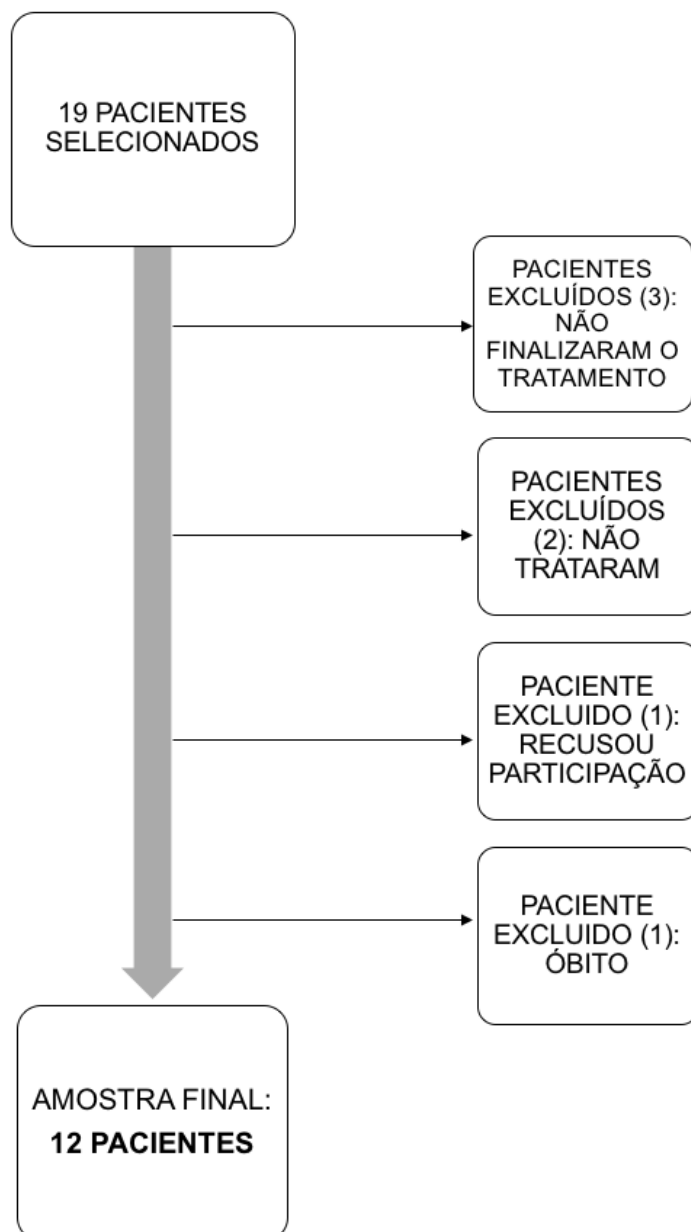
### 3.4.7 Análise Estatística

Os dados foram tabulados no programa Statistical Package for Social Science (SPSS) versão 24.0, representados em tabelas e em gráficos confeccionados no GraphPad Prism® 6 (GraphPad Prism, EUA). As comparações foram realizadas com os resultados obtidos antes do início do tratamento e após cinco meses do tratamento com corticosteróides. Ainda foram obtidas comparações entre os pacientes que utilizaram uma dose de GCs superior a 1000 mg com os pacientes que utilizaram dosagem inferior a 1000 mg. Para a análise estatística, foi realizado o cálculo de equivalência de corticoides, transformando assim os fármacos para se obter a mesma equivalência (prednisona e dexametasona).

Para comparar as médias de amostras pareadas e não pareadas foi utilizado o teste *t* de Student, e o teste de ANOVA de uma via seguida pelo teste Turkey de múltiplas comparações quando da presença de dois ou mais grupos. Para analisar as variáveis categóricas foi utilizado o teste de Exato de Fisher para as tabelas do tipo 2x2 e a análise univariada do Qui-quadrado de PEARSON para as demais. O valor de significância estatística adotado foi de  $p < 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

A amostra inicialmente selecionada para este estudo foi de 19 pacientes com diagnóstico de LNH, LH, MM ou LLC que realizaram tratamento no Hospital Universitário Santa Terezinha no município de Joaçaba. Da amostra inicial, 2 (dois) pacientes não realizaram quimioterapia, enquanto 3 (três) não terminaram o acompanhamento, apenas coletaram a primeira etapa, e 1 (um) paciente foi a óbito antes da segunda coleta dos dados. Apenas 1 (um) paciente recusou-se a assinar o TCLE e a participar do estudo (Figura 4).



**Figura 4** – Fluxograma de seleção da amostra do estudo.

A amostra final da pesquisa foi composta por 12 pacientes, com idade média de  $49,9 \pm 14,2$  anos, variando de 24 a 74 anos, sendo que 50% (6) dos pacientes eram do sexo feminino e 50% (6) eram do sexo masculino. A raça predominante foi a branca com 91,7%, e 91,7% (11) dos participantes do estudo eram casados ou viviam com companheiro. Em relação ao grau de instrução, 41,7% (5) dos pacientes tinham o ensino fundamental incompleto, e 75% (9) trabalhavam, mas encontravam-se afastados de suas atividades laborais no momento em que foram entrevistados (Tabela 1).

<b>Tabela 1.</b> Perfil sociodemográfico da amostra de pacientes com neoplasias hematológicas (n = 12)	
	<i>n (%)</i>
<i>Idade (média ± DP)</i>	
	49.9 ± 14,2
<i>Sexo</i>	
Masculino	6 (50,0)
Feminino	6 (50,0)
<i>Raça/Cor</i>	
Branca	11 (91,7)
Parda	1 (8,3)
<i>Estado Civil</i>	
Casado	11 (91,7)
Solteiro	1 (8,3)
<i>Escolaridade</i>	
Ensino fundamental incompleto	5 (41,7)
Ensino médio incompleto	1 (8,3)
Ensino médio completo	3 (25,0)
Ensino superior incompleto	2 (16,7)
Ensino superior completo	1 (8,3)
<i>Situação Laboral</i>	
Aposentado/Afastamento	9 (75,0)
Trabalhando	2 (16,7)
Desempregado	1 (8,3)

Os dados estão apresentados em frequência absoluta e frequência relativa; DP= desvio padrão.

Em relação as comorbidades, observou-se que apenas 16,7% (2) dos pacientes possuem Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus (DM) e apenas 8,3% (1) dos pacientes possuem cardiopatia. 50% (6) dos pacientes possui algum familiar de primeiro grau, que em algum momento da vida apresentou depressão, e quando questionados sobre casos de câncer em parentes de primeiro grau, 91,7% (11) dos pacientes confirmou ter ocorrido casos de neoplasia na família, com uma média de 1,83 casos de câncer na família por paciente. A maioria dos pacientes relatou não ser tabagista (66,6%), enquanto 33,3% disse ter fumado de forma regular em algum momento da vida. Sobre a alimentação, 58,3% (7) dos pacientes referem não ter uma alimentação saudável, e o Índice de Massa Corpórea (IMC) médio dos pacientes foi de  $23,7 \pm 4,5$  (Tabela 2).

<b>Tabela 2 - Comorbidades, histórico familiar e hábitos de vida da amostra de pacientes com neoplasias hematológicas (n = 12)</b>	
	<i>n (%)</i>
<b>Hipertensão Arterial Sistêmica</b>	
Sim	2 (16,7)
Não	10 (83,3)
<b>Diabetes Mellitus</b>	
Sim	2 (16,7)
Não	10 (83,3)
<b>Cardiopatía</b>	
Sim	1 (8,3)
Não	11 (91,7)
<b>Uso de medicações prévias contínuas</b>	
Sim	8 (66,7)
Não	4 (33,3)
<b>Depressão na Família</b>	
Sim	6 (50,0)
Não	6 (50,0)
<b>Câncer na Família</b>	
Sim	11 (91,7)
Não	1 (8,3)
<b>Número Familiares de primeiro grau com câncer (média ± DP)</b>	
	1,83 ± 0,9
<b>Tabagismo</b>	
Sim	4 (33,3)
Não	8 (66,6)
<b>Alimentação</b>	
Saudável	5 (41,7)
Não saudável	7 (58,3)
<b>Número de filhos (média ± DP)</b>	
	2,8 ± 2,3
<b>IMC (média ± DP)</b>	
	23,7 ± 4,5

Os dados estão apresentados em frequência absoluta e frequência relativa; DP= desvio padrão.

Em relação aos tipos de neoplasias apresentadas pelos pacientes avaliados, 25% (3) tinham LNH, 25% (3) LH, 25% (3) MM e 25% (3) apresentavam LLC. Relacionado ao estadiamento 8,3% (1) dos pacientes apresentaram estágio I, 25% (3) dos pacientes estágio II, 25% (3) dos pacientes estágio III, enquanto 41,7% (5) dos pacientes se enquadravam no estágio IV. O tratamento mais utilizado foi a associação de Rituximabe + Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Vincristina + Prednisona (RCHOP) e Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Vincristina + Prednisona (MINI CHOP) aplicada em 50% (6) dos pacientes, seguida da associação de Doxorrubicina + Bleomicina + Vimblastina + Dacarbazina + Dexametasona (ABVDD), utilizada em 25% (3) dos pacientes. Além disso, 16,7% (2) utilizaram Ciclofosfamida + Bortezomibe + Dexametasona (CyBoRD) e 8,3% (1) dos pacientes utilizou a associação de Fludara + Ciclofosfamida + Dexametasona + Prednisona (FCDP) (Tabela 3).

<b>Tabela 3 - Perfil clínico da amostra de pacientes com neoplasias hematológicas (n = 12)</b>	
	<i>n (%)</i>
<i>Tempo de Diagnóstico em meses (média ± DP)</i>	
	3 ± 2,5
<i>Tipo do Tumor</i>	
Linfoma de Hodgkin	3 (25,0)
Linfoma Não Hodgkin	3 (25,0)
Mieloma	3 (25,0)
Leucemia Linfocítica Crônica	3 (25,0)
<i>Estadiamento do Tumor</i>	
I	1 (8,3)
II	3 (25,0)
III	3 (25,0)
IV	5 (41,7)
<i>Tratamento quimioterápico</i>	
RCHOP+Mini CHOP	6 (50,0)
ABVDD	3 (25,0)
CyBoRD	2 (16,7)
FCDP	1 (8,3)

Os dados estão apresentados em frequência absoluta e frequência relativa; DP= desvio padrão.

Antes do início do tratamento, através do IDB 50,0% (6) dos pacientes foram classificados como Depressão Mínima, 25,0% (3) com Depressão Leve, 25,0% (3) com Depressão Moderada. Já, quando o questionário foi aplicado após os 5 (cinco) meses de tratamento, observou-se que 66,7% (8) dos pacientes foram classificados como Depressão Mínima, 25,0% (3) dos pacientes com Depressão Leve, 8,3% (1) dos pacientes com Depressão Moderada. A média do score do IDB antes de iniciar a quimioterapia foi de  $12,0 \pm 8,6$ , enquanto a média após os 5 (cinco) meses de tratamento foi de  $10,3 \pm 7,0$  ( $p=0,327$ ). A serotonina sérica, na primeira coleta apresentou uma média de  $106,6 \pm 90,9$  ng/mL, enquanto que após o tratamento a média foi de  $150,4 \pm 164,3$  ng/mL ( $p=0,144$ ). A média de cortisol sérico entre os pacientes antes do tratamento foi de  $7,40 \pm 3,13$  µg/dL, e após o tratamento a média foi de  $9,45 \pm 3,89$  µg/dL ( $p=0,131$ ) (Tabela 4).

<b>Tabela 4 - Inventário de Depressão de Beck, Dosagem de Serotonina e Cortisol da amostra de pacientes com neoplasias hematológicas (n = 12)</b>			
Testes	Pré-tratamento n=12 (%)	Após 5 meses de quimioterapia n=12 (%)	<i>p</i> Valor
<i>Grau de depressão</i>			
Depressão Mínima	6 (50,0)	8 (66,7)	0,150
Depressão Leve	3 (25,0)	3 (25,0)	
Depressão Moderada	3 (25,0)	1 (8,3)	
<i>Score de depressão de Beck (média ± DP)</i>			
	12,0 ± 8,6	10,3 ± 7,0	0,327
<i>Serotonina Sérica (média ± DP)</i>			
	106,6 ± 90,9	150,4 ± 164,3	0,144
<i>Cortisol Sérico (média ± DP)</i>			
	7,40 ± 3,13	9,45 ± 3,89	0,131

Dados apresentados em números absolutos de pacientes; DP= desvio padrão. Foram utilizados os testes de Qui-quadrado de PEARSON para as variáveis categóricas e o teste *t* de Student para comparar as médias de amostras pareadas. Foi considerada diferença estatística quando  $p < 0,05$ .

Ao realizar a divisão dos pacientes entre aqueles que aumentaram e aqueles que diminuiriam o score de IDB, não foi observada diferença estatística em relação ao sexo, histórico de depressão e câncer na família, bem como nos diferentes tipos tumorais, porém, houve diferença quando comparado os diferentes tipos de tratamento quimioterápico ( $p=0,029$ ), tendo em vista que 1 (um) paciente apresentou

aumento de score do IDB enquanto 2 (dois) apresentaram diminuição com a associação de medicamentos ABVDD; todos os pacientes (6) que realizaram tratamento com RCHOP e MINI CHOP obtiveram diminuição de score; enquanto os 2 (dois) pacientes com tratamento CyBoRD obtiveram aumento de score do IDB (Tabela 5).

<b>Tabela 5 - Características demográficas e clínicas de pacientes com aumento ou diminuição do score do Inventário de Depressão de Beck pós tratamento (n = 12)</b>				
Testes	Pacientes com aumento do score de IDB pós tratamento n=4 (33,3%)	Pacientes com diminuição do score de IDB pós tratamento n=8 (66,7%)	<i>p</i> Valor	
<b>Sexo</b>				
Feminino	3	3	0,545	
Masculino	1	5		
<b>Depressão na Família</b>				
Sim	2	4	1,000	
Não	2	4		
<b>Câncer na Família</b>				
Sim	3	8	0,333	
Não	1	0		
<b>Tipo do Tumor</b>				
Linfoma de Hodgkin	0	3	0,392	
Linfoma Não Hodgkin	1	2		
Mieloma	2	1		
Leucemia Linfocítica Crônica	1	2		
<b>Tratamento quimioterápico</b>				
ABVDD	1	2	<b>0,029</b>	
FCDP	1	0		
RCHOP+MINI	0	6		
CyBoard	2	0		

Dados apresentados em números absolutos de pacientes; foram utilizados os testes Exato de Fisher para variáveis categóricas em tabela 2 x 2 e o teste Qui-quadrado de PEARSON para as demais. Foi considerada diferença estatística quando  $p < 0,05$ .

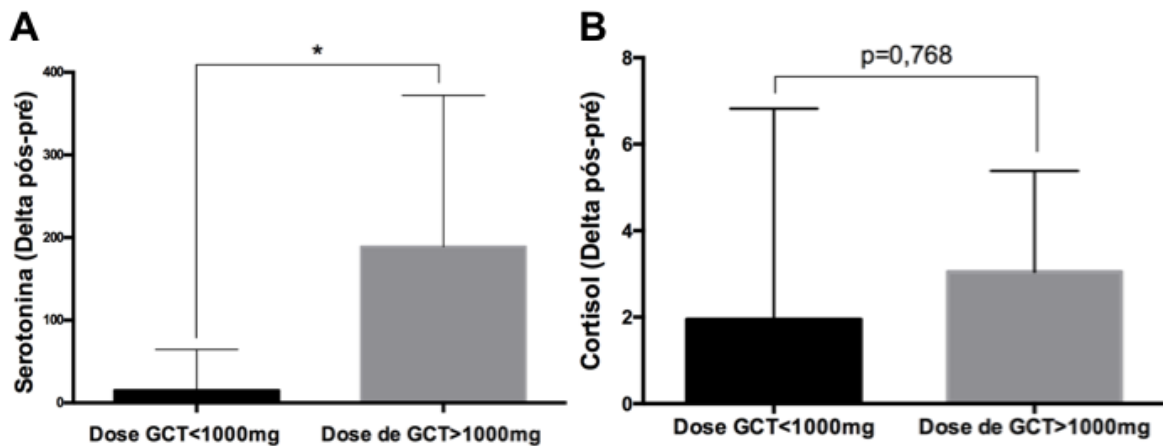
Em relação a dose de corticoide utilizada (dose acumulativa durante os cinco meses), os pacientes foram divididos em dois grupos: pacientes que receberam dose menor que 1000mg (83,3% dos pacientes) e dose maior que 1000mg (16,7% dos

pacientes). Comparando os grupos de diferentes dosagens com demais variáveis, não foi observada diferença estatística em relação a média da diferença entre o cortisol sérico pós e pré quimioterapia, ao IDB pré e pós quimioterapia, a média do score de IDB pré e pós quimioterapia, porém, houve diferença quando comparado a média da diferença entre a serotonina sérica pós e pré quimioterapia, sendo a média de 15,50 ng/mL no grupo com dose <1000 mg, e de 188,95 ng/mL no grupo de pacientes com dose >1000 mg ( $p=0,013$ ) (Tabela 6 e Figura 5).

**Tabela 6** - Relação da dose de glicocorticoides usada pelos pacientes com neoplasias hematológicas (< 1000 mg e > de 1000 mg) com os resultados de exames laboratoriais e Inventário de Depressão de Beck (n = 12)

	Dose < 1000mg n=10	Dose > 1000mg n=2	<i>p</i> Valor
<i>Cortisol (média ± DP da diferença entre pós e pré quimioterapia)</i>	1,95 ± 4,87	3,05 ± 2,33	0,768
<i>Serotonina (média ± DP da diferença entre pós e pré quimioterapia)</i>	15,50 ± 49,0	188,95 ± 183,1	<b>0,013</b>
<i>IDB pré e pós quimioterapia</i>			
Aumentou	2	2	0.091
Diminuiu	8	0	
<i>Score IDB pré tratamento (média ± DP)</i>	11,6 ± 9,19	14 ± 7,0	0,738
<i>Score IDB pós tratamento (média ± DP)</i>	8,6 ± 6,1	19,0 ± 5,65	0,052

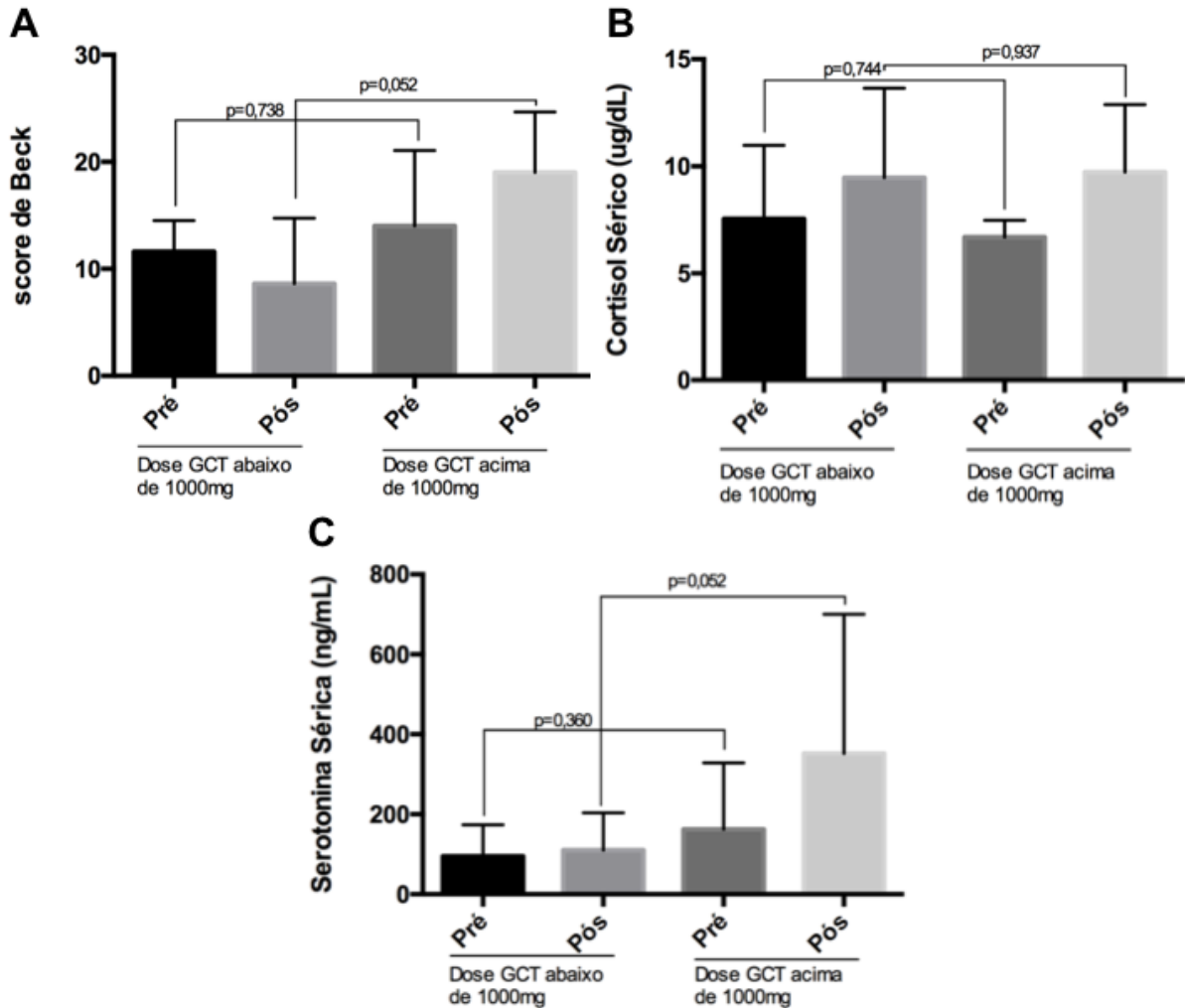
Dados apresentados em números absolutos de pacientes; DP= desvio padrão. Foram utilizados os testes Exato de Fisher para as variáveis categóricas em tabelas do tipo 2x2 e o teste *t* de Student para comparar as médias de amostras não pareadas e ainda ANOVA de uma via seguida pelo teste Turkey de múltiplas comparações. Foi considerada diferença estatística quando  $p<0,05$ .



**Figura 5** – Delta Serotonina e Cortisol pós-pré – **(A)** A figura acima se refere a diferença média das concentrações séricas de serotonina da amostra de pacientes com neoplasias hematológicas, entre o pré e o pós-tratamento (delta pós-pré), nos dois grupos ( $n = 12$ ). Os valores são expressos como média dos grupos com dose <1000mg ( $n=10$ ) e grupo com dose >1000mg ( $n=2$ ) de glicocorticoide (GCT). \* indica diferença significativa do grupo dose <1000mg ( $p=0,013$ ) em relação ao grupo dose >1000mg (Teste  $t$  para amostras não pareadas). **(B)** A figura acima se refere a diferença média das concentrações séricas de cortisol, entre o pré e o pós-tratamento (delta pós-pré), nos dois grupos. Os valores são expressos como média dos grupos com dose <1000mg ( $n=10$ ) e grupo com dose >1000mg ( $n=2$ ) de GCT. Não houve diferença significativa do grupo dose <1000mg ( $p=0,768$ ) em relação ao grupo dose >1000mg (Teste  $t$  para amostras não pareadas). Para ambas as figuras foi considerada diferença estatística quando  $p < 0,05$ .

Ao comparar a média do score do IDB entre os grupos de pacientes com dose de corticoide menor e maior que 1000 mg, observou-se que a média do score do IDB não eram diferentes entre os grupos antes do tratamento ( $p=0,738$ ), e que após o tratamento a média do score do IDB do grupo com dose antes >1000 mg foi mais alta que no grupo com dose <1000 mg (19,0 x 8,6, respectivamente), porém não houve diferença estatística entre esses dois grupos ( $p=0,052$ ) (Figura 6A). Em relação as concentrações séricas de cortisol entre os grupos de pacientes com dose de corticoide menor e maior que 1000 mg, observou-se que as concentrações de cortisol não eram diferentes entre os grupos antes do tratamento ( $p=0,744$ ), e que mesmo após o tratamento a concentração média de cortisol do grupo com dose >1000 mg mostrou-se similar ao grupo com dose <1000 mg (9,45 x 9,73  $\mu\text{g/dL}$ ) ( $p=0,937$ ) (Figura 6B). Quando avaliados as concentrações séricas de serotonina em relação aos dois grupos com diferentes doses de GCs, foi observado que as concentrações séricas de serotonina no entre os grupos antes do tratamento ( $p=0,360$ ), e que mesmo após o tratamento a concentração média de serotonina do grupo com dose antes >1000 mg teve um aumento em números absolutos, comparado ao grupo com dose <1000 mg

(351,50 x 110,19 ng/mL), porém, não houve diferença estatística entre esses dois grupos ( $p=0,052$ ) (Figura 6C).

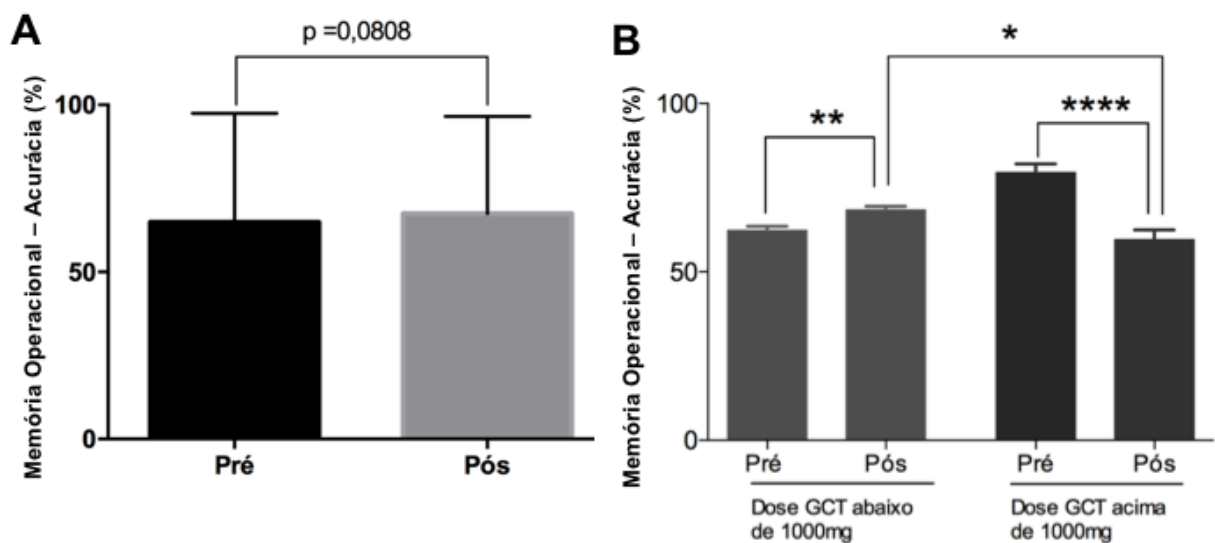


**Figura 6** - Separação em Grupos: Dose<1000 mg e Dose>1000 mg de glicocorticoides – **(A)** Score de Depressão de Beck da amostra de pacientes com neoplasias hematológicas ( $n = 12$ ). A figura acima se refere ao protocolo comportamental utilizado para análise do Score do Inventário de Depressão de Beck. Os valores são expressos como média dos grupos com dose<1000mg ( $n=10$ ) e grupo com dose>1000mg ( $n=2$ ) de GC, demonstrando a fase pré e pós quimioterápica de cada grupo (ANOVA de uma via seguida pelo teste Turkey de múltiplas comparações). **(B)** Dosagem de Cortisol sérico da amostra de pacientes com neoplasias hematológicas ( $n = 12$ ). A figura acima se refere ao protocolo comportamental utilizado para análise do Cortisol sérico. Os valores são expressos como média dos grupos com dose<1000mg ( $n=10$ ) e grupo com dose>1000mg ( $n=2$ ) de GC, demonstrando a fase pré e pós quimioterápica de cada grupo (ANOVA de uma via seguida pelo teste Turkey de múltiplas comparações). **(C)** Dosagem de Serotonina sérica da amostra de pacientes com neoplasias hematológicas ( $n = 12$ ). A figura acima se refere ao protocolo comportamental utilizado para análise da Serotonina sérica. Os valores são expressos como média dos grupos com dose<1000mg ( $n=10$ ) e grupo com dose>1000mg ( $n=2$ ) de GC, demonstrando a fase pré e pós quimioterápica de cada grupo. Para as três figuras foi considerada diferença estatística quando  $p<0,05$  (ANOVA de uma via seguida pelo teste Turkey de múltiplas comparações).

Para avaliar a memória operacional dos pacientes, bem como o impacto do tratamento na mesma, foi utilizado a acurácia da resposta no teste de memória 2-

Back. Ao comparar o teste realizado antes de iniciar o tratamento com o teste realizado após 5 (cinco) meses de tratamento, não foi observado diferença na capacidade de memória operacional nos pacientes com tumores hematológicos e linfoides, entre esses dois momentos( $p=0,080$ ) (Figura 7A).

Ao analisar a memória operacional através do -teste 2-Back, separando os pacientes entre aqueles que receberam dose menor que 1000mg e aqueles com dose maior que 1000mg de GCs, observamos que no grupo com dose menor, houve uma melhora no resultado do teste na fase pós tratamento ( $p=0,002$ ). Quando analisando o grupo com dosagem maior que 1000mg, observou-se uma redução na média de acurácia de resposta, indicando piora da memória operacional na fase pós quimioterapia ( $p=0,0001$ ). Ao comparar a fase pós tratamento entre os dois grupos, de acordo com o uso de GCs, evidencia-se que o grupo com dose >1000 mg, tem uma pior acurácia de resposta comparado ao grupo com dose <1000 mg ( $p=0,0192$ ) (Figura 7B).



**Figura 7** - Teste 2 Back pré e pós tratamento da amostra de pacientes com neoplasias hematológicas ( $n = 12$ ). **(A)** A figura acima se refere ao protocolo comportamental utilizado para análise do Teste 2 Back. Os valores são expressos como média dos grupos pré quimioterapia ( $n=12$ ) e grupo com pós quimioterapia ( $n=12$ ) (Teste  $t$  para amostras pareadas). **(B)** Separação em grupos: Dose<1000 mg e Dose>1000 mg de GCs – Teste 2 Back pré e pós tratamento da amostra de pacientes com neoplasias hematológicas ( $n = 12$ ). A figura acima se refere ao protocolo comportamental utilizado para análise do Teste 2 Back. Os valores são expressos como média dos grupos com dose<1000mg ( $n=10$ ) e grupo com dose>1000mg ( $n=2$ ) de GC, demonstrando a fase pré e pós quimioterápica de cada grupo. \*\* indica diferença significativa da fase pré ( $p=0,002$ ) em relação a fase pós quimioterápica do grupo dose<1000mg. \* indica diferença significativa da fase pós ( $p=0,0192$ ) em relação a fase pós quimioterápica de ambos os grupos. \*\*\*\* indica diferença significativa da fase pré ( $p=0,0001$ ) em relação a fase pós quimioterápica do grupo dose>1000mg. Foi considerada diferença estatística quando  $p<0,05$  para ambas figuras (ANOVA de uma via seguida pelo teste Turkey de múltiplas comparações).

## 5 DISCUSSÃO

O objetivo do trabalho foi de avaliar os efeitos dos GCs nos sintomas depressivos e na memória operacional relacionando aos resultados da quantificação de serotonina e cortisol séricos, tendo em vista os efeitos que os GCs exercem sobre regiões cerebrais envolvidas no comportamento humano, humor, aprendizado e habilidades de memória (COWEN, 2002). Neste estudo não foi observado diferença estatisticamente significativa nos sintomas de depressão dos pacientes com neoplasias hematológicas ou linfoides entre o período pré tratamento, quando comparado ao período pós tratamento ( $p=0,150$ ). O transtorno depressivo maior é uma das principais causas de incapacidade mental em todo o mundo, com uma prevalência estimada ao longo da vida de até 20% a 30% (KRUIJSHAAR et al., 2005), projetado para estar entre as causas mais comuns de morbidade até 2020. Algumas pesquisas mostraram que a parcela de fatores genéticos na causa da depressão é de 30% a 40% (LOHOFF, 2010). Também referida como depressão ou depressão maior, esse transtorno afeta mais mulheres do que homens (KESSLER, 2003) e constitui uma grande carga para a sociedade em termos de custos de saúde (KESSLER, 2012).

A etiologia da depressão é complexa e ainda não está claramente definida, mas inclui alterações nos mecanismos biológicos, vulnerabilidade biológica particular (genético, epigenético, neuroendócrino e neuro-imune), exposição ao estresse e interação com outros fatores psicossociais e fatores ambientais. Os circuitos neuronais são afetados e a conectividade neuronal é alterada, levando às modificações funcionais da neuroanatomia. As principais vias neurobiológicas alteradas são sistemas monoaminérgicos, sistemas neuroendocrinológicos (eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e disfunção tireoidiana), neurotrofinas (como fator neurotrófico derivado do cérebro ou BDNF), vias de estresse oxidativo e processos inflamatórios (RANTAMAKI; YALCIN, 2016). Variadas são as pesquisas voltadas a genômica relacionada a depressão, nesse sentido, o sistema serotoninérgico representa um dos alvos principais de estudo, devido ao seu envolvimento na regulação do humor e da ansiedade (KIM, 2018). A serotonina, monoamina mensurada neste estudo, possui um papel importante nos sintomas de ansiedade, obsessividade e compulsividade (RODRÍGUEZ et al., 2015). Estes prejuízos cognitivos causados pelos sintomas depressivos, atuam como fator determinante para

a formação de novas memórias, fato esse, que expressa a contínua necessidade de investigações nestas áreas.

A depressão manifesta-se por uma ampla variedade de sinais e sintomas associados ao humor, cognição, interesse, tomada de decisões, ansiedade, motivação, alterações psicomotoras, energia, apetite, peso, fala, sono, comportamento suicida, efeitos circadianos, melancolia, despersonalização e desrealização (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; KENDLER, 2016). Muitos dos sintomas acima foram avaliados através do IDB, ao final, a somatória dos itens resultou em um score definindo o grau de sintomas depressivos apresentados pelo paciente. O transtorno depressivo também é associado à presença de complicações cardiovasculares e metabólicas (HARE et al., 2014), tornando-se um dos mais significativos problemas de saúde na sociedade.

Sentimentos depressivos podem ser encontrados nos pacientes oncológicos principalmente na fase mais recente ao diagnóstico. Nos estudos realizados por Calegari et al. (2011), no qual foi aplicado o IDB em 33 pacientes com câncer de mama, 48,5% das pacientes apresentava depressão mínima, 33,3% das pacientes apresentava depressão leve, 9,1% depressão moderada e 9,1% demonstrou depressão grave.

Verificou-se o mesmo padrão nesta pesquisa, tendo em vista que 50% dos pacientes apresentou nível de depressão mínima. Já, quando comparamos os sintomas depressivos antes de iniciar o tratamento com os sintomas após os cinco meses de quimioterapia observamos de modo geral uma melhora na média do score de depressão de Beck. Um estudo de coorte que acompanhou mulheres com neoplasia de mama durante cinco anos demonstrou que os sintomas depressivos tendem a apresentar uma queda gradativa ao decorrer dos anos, sugerindo assim, que no primeiro ano, próximo ao diagnóstico, os sintomas depressivos tendem a ser mais frequentes (BURGESS et al., 2005).

Ao realizar a divisão dos pacientes entre aqueles que aumentaram e aqueles que diminuíram o score de IDB, não foi observada diferença estatística em relação ao sexo, histórico de depressão e câncer na família, bem como nos diferentes tipos tumorais, porém, houve diferença quando comparado os diferentes tipos de tratamento quimioterápico ( $p=0,029$ ).

Em relação a dose de corticoide utilizada (dose acumulativa durante os cinco meses), os pacientes foram divididos em dois grupos: pacientes que receberam dose

menor que 1000mg (83,3% dos pacientes; n=10) e dose maior que 1000mg (16,7% dos pacientes; n=2). Verificou-se que o grupo que recebeu dose maior de GC, apresentou uma média do score de IDB mais elevada no período pós-tratamento, em comparação aos pacientes que receberam uma dose inferior a 1000mg de GC (19,0 x 8,6, respectivamente). Desta forma, houve uma tendência do grupo que recebeu uma maior quantidade de GC a apresentar mais sintomas depressivos comparados ao outro grupo (dose<1000 mg) (p=0,052). Como um dos grupos avaliado possui um n de apenas 2 pacientes, número que é insuficiente para avaliar a significância estatística dos dados, as coletas deste projeto continuam sendo realizada para aumento do n amostral.

Seguindo a mesma divisão de grupos pelas doses <1000 mg e >1000 mg, observou-se que o 100% dos pacientes do grupo que recebeu maior quantidade de corticoide obtiveram aumento no score do IDB na avaliação pós tratamento, enquanto apenas 20% dos pacientes do grupo dose <1000 mg apresentaram aumento no score do IDB (p=0,091), resultado que pode ser consequência da exposição a altas doses de GCs no período de cinco meses. A utilização de GCs é mais um fator de risco para a depressão tendo em vista sua ação nas concentrações de cortisol endógeno (LAMBERTS; BRUINING; DE JONG, 1997). Os hormônios endógenos exercem uma importante função na modulação do comportamento, sendo que seus desequilíbrios, podem gerar as doenças (JURUENA et al., 2004).

A memória operacional ou memória de trabalho refere-se a um sistema que mantém informações relevantes de caráter temporário que é constantemente atualizado para orientar o comportamento. Está associada à ativação de uma rede de função executiva frontoparietal (BADDELEY, 2003). Os hormônios, entre eles o cortisol, afetam rapidamente a plasticidade neuronal pela ligação a receptores de membrana mineralocorticoide, levando a uma mudança na liberação de glutamato (KARST et al., 2005).

Ao avaliar a memória operacional dos pacientes, bem como o impacto do tratamento na mesma, não observamos diferença significativa nos pacientes envolvidos no estudo (p=0,080). No entanto nos estudos desenvolvidos por Koppelmans e colaboradores (2012) foi comparado o desempenho cognitivo de pacientes com câncer de mama que realizaram uso de quimioterápicos com uma amostra populacional de mulheres nunca diagnosticadas com câncer. Observou-se que as pacientes que fizeram uso de quimioterapia apresentaram desempenho pior

do que o grupo de referência nos testes cognitivos de memória verbal imediata ( $p=0,015$ ) e atrasada ( $p=0,002$ ). Outro estudo relacionado a memória de trabalho, um estudo duplo-cego e controlado por placebo, no qual foi administrado corticoide para 72 homens saudáveis, com objetivo de avaliar o desempenho cognitivo no teste de memória *n-back*, foi observado que a amostra que recebeu o GC (hidrocortisona) apresentou pior desempenho na memória de trabalho comparado aos que receberam placebo ( $p=0,045$ ) (HENCKENS et al., 2011).

Neste trabalho, observou-se que no grupo que usou a menor dose de GCs, houve uma melhora significativa da memória operacional no teste pós tratamento ( $p=0,002$ ), a qual pode estar relacionada ao fator treinamento, que pode acontecer a cada teste realizado. Por outro lado, o grupo com dosagem maior que 1000 mg, constatou-se uma redução na média de acurácia de resposta no teste de memória *2-Back* após o tratamento ( $p=0,0001$ ). Além disso, no período pós tratamento, a memória operacional do grupo com dose menor de GC, é melhor que a memória do grupo com dose maior de GC. Esses resultados indicam um efeito negativo das altas doses de GCs na memória operacional dos pacientes com neoplasias hematológicas e linfoides. O efeito dos GCs a nível comportamental pode ser melhor entendido, tendo em vista, os receptores específicos para esteroides no hipocampo, no septo e amígdala, e regiões cerebrais envolvidas no comportamento humano e habilidades de memória que os neurônios possuem (COWEN, 2002). Nos estudos de Henckens et al. (2011) demonstrou que os GCs possuem efeito pronunciado na memória operacional, indicando um pior desempenho do grupo que foi exposto as doses de hidrocortisona comparado ao grupo placebo.

Ao realizar a comparação das concentrações séricas de serotonina pré tratamento com o pós tratamento não foi observado diferença, além de que as médias nos dois momentos estavam dentro dos parâmetros da normalidade. Já quando comparado os grupos com baixa e alta dose de GC, evidenciou-se uma tendência de aumento da serotonina no período pós tratamento no grupo com dose mais alta de GC. O potencial de longa duração, do inglês *Long-Term Potentiation* (LTP) é um fenômeno inicialmente descrito na formação hipocampal, no qual, acredita-se que seja um dos principais mecanismos envolvidos na formação de memórias. O LTP é uma excitação duradoura, iniciada em CA1 do hipocampo que aumenta a excitabilidade de toda a via tri-sináptica hipocampal. Esta atividade excitatória é mediada, primariamente, por atividade colinérgica e glutamatérgica (NAKAUCHI; SUMIKAWA,

2012). Entretanto, algumas monoaminas, como a noradrenalina e a serotonina podem ter ação facilitatória sobre o mecanismo de consolidação de memórias e LTP (MLINAR; STOCCA; CORRADETTI, 2014). Portanto, o aumento das concentrações de serotonina observado nos pacientes que receberam doses mais altas de GC poderia facilitar a aquisição temporária de informações, como avaliado no teste *n-back*. Entretanto, esta melhora não foi observada neste trabalho. Espera-se que os pacientes com sintomas depressivos apresentem diminuição da função da serotonina no cérebro e secreção elevada de cortisol. As concentrações elevadas de cortisol podem diminuir a função cerebral da 5-HT levando a manifestação do estado depressivo (COWEN, 2002). A amostra de pacientes deste estudo, de modo geral, comparando o a coleta de dados antes de iniciar a quimioterapia com a coleta após o tratamento, aumentou as concentrações de serotonina, acompanhados com a melhora no score do IDB.

Além de todos os fatores ambientais, o estresse relacionado a doença, a quimioterapia, o desequilíbrio dos neurotransmissores, pode-se acrescentar que os pacientes oncológicos diferem dos demais pacientes devido a fatores específicos da doença que influenciam o surgimento da psicopatologia. Estudos indicam, que a depressão também está mediada por citocinas pró-inflamatórias e pelo eixo HPA. A secreção de cortisol no córtex adrenal pode tornar-se desequilibrada por vários fatores. No caso das citocinas pró-inflamatórias os tumores danificam o tecido e ativam as respostas imunes. Isso causa um aumento na produção de algumas citocinas, como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleucina-2 (IL-2), que ativam o eixo HPA e estimulam a hipófise anterior para liberar ACTH. Logo, a secreção de cortisol do córtex adrenal torna-se desequilibrada e irregular (RODRÍGUEZ et al., 2015; TIAN et al., 2014).

Os estudos de Chang e Lin (2017) demonstram que pacientes com câncer de pulmão apresentaram maiores níveis de depressão e concentrações mais altas de cortisol quando comparados com grupo de pessoas saudáveis. Outros estudos que avaliaram concentrações salivares de cortisol, apontam maiores concentrações em pacientes oncológicos em relação a grupos controles saudáveis (LUTGENDORF et al., 2008). Em relação ao cortisol sérico, não foi observada diferença significativa entre os momentos pré e pós tratamento. Tendo como base nos valores de referência basais de cortisol, a média das duas coletas realizadas nesta pesquisa esteve dentro dos parâmetros da normalidade. Quando comparado a diferença média das

concentrações séricas de cortisol, entre o pré e o pós-tratamento (delta pós-pré), nos dois grupos de diferentes dosagens de GC, não houve diferença estatística ( $p=0,768$ ), todavia, os pacientes do grupo com dosagem maior de GC apresentaram a média do delta cortisol maior dos que os que receberam a dose inferior a 1000 mg. Além disso, os pacientes do grupo dose  $>1000$  mg obtiveram um pior desempenho no teste de memória e apresentaram mais sintomas depressivos comparados ao grupo  $<1000$  mg.

De 12 (doze) pacientes, 66,7% (8) realizavam uso de medicamentos prévios contínuos, entre eles, hipoglicemiantes orais, anti-hipertensivos, diuréticos, analgésicos e anti-inflamatórios. Apenas 16,66% (2) dos pacientes faziam uso de antidepressivos. Com relação aos efeitos de medicações psicotrópicas, alguns estudos compararam o desempenho cognitivo de pacientes com uso de medicações psicotrópicas com pacientes não medicados. No entanto, o tamanho limitado dos grupos estudados não os permitiu tirar conclusões definitivas sobre prejuízos cognitivos (HAFEMAN et al., 2012). Outros estudos indicam que medicações antipsicóticas podem ter um impacto prejudicial no funcionamento cognitivo de pacientes com Transtorno Bipolar, todavia drogas antidepressivas e os anticonvulsivantes não parecem interferir na função executiva (FRANGO et al., 2005).

Este estudo é pioneiro em compreender o efeito dos GCs, nos sintomas depressivos e na capacidade de memória operacional, em uma amostra de em pacientes oncológicos, e é de extrema importância, já que a avaliação dos déficits cognitivos, geralmente não são prioridade nos serviços assistenciais de oncologia.

Como limitações do estudo, pode-se destacar o pequeno tamanho da amostra de pacientes, principalmente considerando que o hospital onde a pesquisa foi desenvolvida é um centro de referência em oncologia.

## 6 CONCLUSÕES

Nesta pesquisa, ao comparar os sintomas depressivos antes de iniciar o tratamento com a coleta após os cinco meses de quimioterapia, não foi observado diferença significativa nas médias do score de IDB. Todavia, verificou-se que o grupo que recebeu dose maior de GC, obteve a média do score de IDB mais elevada no período pós-tratamento, comparada aos pacientes que receberam uma dose inferior a 1000mg de GC, mostrando uma tendência do uso de GC estar relacionado aos sintomas depressivos em pacientes com tumores hematológicos e linfoides.

Em relação a memória operacional, não houve diferença significativa ( $p=0,080$ ) ao comparar o teste de memória *2-Back* antes de iniciar o tratamento com o teste pós cinco meses de tratamento com quimioterápicos e GCs. Porém, verificou-se que o grupo de GC com dose maior que 1000 mg apresentou um pior desempenho na memória operacional, quando comparado ao grupo que recebeu doses menores que 1000 mg.

Embora as médias das concentrações séricas de serotonina estejam dentro dos parâmetros da normalidade, quando separados em grupos com dosagens de corticoides menores e dosagens maiores que 1000mg, observou-se uma tendência de aumento no período pós tratamento no grupo com maior dose de GC, quando comparado ao grupo com menor dose. Em relação as concentrações de cortisol sérico, não foi observado diferença comparando a coleta pré e pós tratamento.

## 7 INTERDISCIPLINARIDADE E APLICABILIDADE DO ESTUDO

Todos os profissionais de saúde entendem o quão impactante é o diagnóstico de câncer para o paciente e seus familiares, todavia, a prioridade não está relacionada ao mantimento da saúde mental do paciente e tampouco para a avaliação dos déficits cognitivos. Relacionar as incidências dos sintomas depressivos e os déficits cognitivos com os fatores causais possui como objetivo principal prevenir o surgimento dos mesmos em futuras populações, avaliando assim os desfechos a que esses distúrbios poderiam estar relacionados, sejam eles medicamentos, ambiente, hereditariedade, entre outros.

Considerando o aumento a cada ano da incidência do câncer, sabendo que a quimioterapia aumenta o tempo de sobrevivência do paciente, aumentando assim a expectativa de vida após o diagnóstico, estudar esses prejuízos cognitivos após a utilização da quimioterapia é de extrema importância. Tendo em vista que a função cognitiva pode apresentar-se reduzida em alguns domínios, incluindo memória operacional, sintomas depressivos, ansiedade, entre outros, precisa-se estar preparado para a prevenção e minimização dos agravos.

O primeiro passo é deixar claro aos pacientes sobre a possibilidade de alterações cognitivas e a todo o momento estar atento a identificar a presença desses déficits, trabalhando ativamente com a equipe interdisciplinar. Posteriormente, o objetivo é buscar minimizar os prejuízos na qual a equipe multidisciplinar deverá promover intervenções facilitando a recuperação do paciente, e promovendo assim uma melhor qualidade de vida aos pacientes após o tratamento do câncer.

Observou-se, que no setor de oncologia, a interdisciplinaridade é importantíssima para uma melhor abordagem ao paciente, tendo em vista todo o trabalho realizado a cerca da adesão a quimioterapia e o comprometimento do paciente com o acompanhamento de sua saúde neste setor. O objetivo final de toda a equipe é de promover o autocuidado por parte do paciente propiciando assim uma melhor qualidade de vida. Infelizmente, ainda não se alcançou a excelência do trabalho interdisciplinar, tendo em vista, o aumento gradativo do número de pacientes oncológicos ao decorrer dos anos, concomitante a insuficiência de número de profissionais para atuar na oncologia. Por exemplo, a ausência do profissional psicólogo dentro da oncologia, pode prejudicar o trabalho de prevenção em saúde

mental, assim como a ausência de outros profissionais de saúde, se torna um fator prejudicial no processo do cuidado.

Diante disso, se faz necessário uma boa interação entre os profissionais de saúde das diferentes especialidades que estão envolvidos no cuidado destes pacientes oncológicos. É importante ressaltar que a manutenção da saúde segue em paralelo a segurança do paciente, tendo em vista, que cada cuidado executado pela equipe multidisciplinar faz toda a diferença para a prevenção de doenças e agravos.

Em um estudo de revisão integrativa, a qual analisou 84 artigos na área de enfermagem na oncologia, indicou que reflexões críticas sobre o cuidado, destacando a questão da interdisciplinaridade e integralidade, são temas abordados a âmbito nacional (SILVEIRA; ZAGO, 2006). Costa (2007) afirmou, que mesmo considerando a saúde como um campo transdisciplinar, ao observarmos os serviços de saúde que contemplam o atendimento de equipe multiprofissional, assim como a oncologia, percebe-se que a organização de serviços ainda se faz de forma fragmentada.

Esta pesquisa apresentou dados importantes em relação aos fatores sociodemográficos e clínicos que influenciam diretamente na qualidade de vida desses pacientes que utilizam GCs em sua terapia. Tais informações serão relevantes para utilização de toda equipe interdisciplinar do setor de oncologia.

Uma boa atuação de toda equipe no reconhecimento dos riscos aponta a relação de custo benefício, onde é coerente investir em prevenção de saúde, educação continuada, e economizar em reabilitação da saúde. Portanto deve ficar clara a importância de toda a equipe interdisciplinar na promoção, prevenção e reabilitação em saúde, visto que estes profissionais possuem competência e uma participação singular nos cuidados e prevenção de agravos a saúde de seus pacientes.

## REFERÊNCIAS

- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts and Figures 2018**.Atlanta: **American Cancer Society**, 2018. Disponível em: <<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>>
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**.American Journal of Psychiatry. American Psychiatric Publishing. Washington, 2013.
- ANDREANO, J. M. et al. Effects of breast cancer treatment on the hormonal and cognitive consequences of acute stress. **Psycho-Oncology**, v. 1098, n. August 2011, p. 1091–1098, 2011.
- ANDREANO, J. M.; CAHILL, L. Glucocorticoid release and memory consolidation in men and women. **Psychological Science**, v. 17, n. 6, p. 466–470, 2006.
- ANDREWS, R. C.; WALKER, B. R. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. **Clinical Science**, v. 96, n. 5, p. 513–523, 1999.
- BADDELEY, A. Working memory: Looking back and looking forward. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 10, p. 829–839, 2003.
- BECK, A. T. et al. An Inventory for Measuring Depression. **Archives of General Psychiatry**, p. 4461–571., 1961.
- BECK, A. T. An Inventory for Measuring Depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 4, n. 6, p. 561, 1 jun. 1961.
- BECK, A. T.; STEER, R. A. **Beck Depression Inventory - Manual**.TX: Psychological Corporation. San Antonio, 1993.
- BERNDT, U. et al. Cognitive effects of systemic therapy in patients with breast cancer. **Breast Care**, v. 4, n. 3, p. 177–182, 2009.
- BOWER, J. E.; GANZ, P. A.; AZIZ, N. Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. **Psychosomatic Medicine**, v. 67, n. 2, p. 277–280, 2005.
- BROMET, E. et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. **BMC medicine**, v. 9, p. 90, 2011.
- BURGESS, C. et al. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. **British Medical Journal**, v. 330, n. 7493, p. 702–705, 2005.
- CALEGARI, E. G.; FELDENS, V. P.; SAKAE, T. M. Prevalence of depressive symptoms in patients with breast cancer undergoing chemotherapy in a tertiary center in Tubarão/ SC. **Associação Médica Brasileira**, v. 40, p. 49–55, 2011.
- CAMPO, E. et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. **Blood**, v. 117, n. 19, p. 5019–5032, 2011.
- CHANG, W. P.; LIN, C. C. Relationships of salivary cortisol and melatonin rhythms to sleep quality, emotion, and fatigue levels in patients with newly diagnosed lung cancer. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 29, p. 79–84, 2017.

- CHAPILLON, P. et al. Effects of pre- and postnatal stimulation on developmental, emotional, and cognitive aspects in rodents: a review. **Developmental psychobiology**, v. 41, n. 4, p. 373–87, dez. 2002.
- COSTA, R. P. Interdisciplinaridade e equipes de saúde: concepções. **Mental**, v. 5, n. 8, p. 107–124, 2007.
- COWEN, P. J. Cortisol, serotonin and depression: All stressed out? **British Journal of Psychiatry**, v. 180, n. FEV., p. 99–100, 2002.
- DREVETS, W. C.; PRICE, J. L.; FUREY, M. L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression. **Brain Structure and Function**, v. 213, n. 1–2, p. 93–118, 2008.
- FAKHOURY, M. New insights into the neurobiological mechanisms of major depressive disorders. **General Hospital Psychiatry**, v. 37, n. 2, p. 172–177, 2015.
- FELGER, J. C.; LOTRICH, F. E. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. **Neuroscience**, v. 246, p. 199–229, 2013.
- FORONES, N. M. et al. **Oncologia**. Manole. Barueri, SP, 2005.
- FRANGOU, S. et al. The Maudsley Bipolar Disorder Project: Executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. **Biological Psychiatry**, v. 58, n. 11, p. 859–864, 2005.
- GANDINI, R. C. et al. Inventário de Depressão de Beck - BDI: validação fatorial para mulheres com câncer. **Psico-USF**, v. 12, n. 1, p. 23–31, 2007.
- GREENSTEIN, S. et al. Mechanisms of glucocorticoid-mediated apoptosis in hematological malignancies. **Clinical Cancer Research**, v. 8, n. 6, p. 1681–1694, 2002.
- GUSLANDI, M.; TITTOBELLO, A. Steroid ulcers: a myth revisited. **British Medical Journal**, v. 304, p. 655–656, 1992.
- HAFEMAN, D. M. et al. Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: An updated review. **Bipolar Disorders**, v. 14, n. 4, p. 375–410, 2012.
- HARE, D. L. et al. Depression and cardiovascular disease: A clinical review. **European Heart Journal**, v. 35, n. 21, p. 1365–1372, 2014.
- HARVEY, P. O. et al. Cognitive control and brain resources in major depression: An fMRI study using the n-back task. **NeuroImage**, v. 26, n. 3, p. 860–869, 2005.
- HELENE, A. F.; XAVIER, G. F. A construção da atenção a partir da memória. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 25, n. Supl II, p. 12–20, 2003.
- HENCKENS, M. J. A. G. et al. Time-dependent corticosteroid modulation of prefrontal working memory processing. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 14, p. 5801–5806, 2011.
- HERMELINK, K. et al. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Results of a prospective, multicenter, longitudinal study. **Cancer**, v. 109, n. 9, p. 1905–1913, 2007.
- HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em Hematologia**. 7. ed. Artmed. São Paulo, 2018: [s.n.].

HOLMES, A. et al. Early life genetic, epigenetic and environmental factors shaping emotionality in rodents. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 29, n. 8, p. 1335–46, 2005.

INCA. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância.** Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <<http://santacasadermatoazulay.com.br/wp-content/uploads/2017/06/estimativa-2016-v11.pdf>>

INCA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância.** Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <<https://www.agenciabrasilia.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2018/02/estimativa-cancer-2018.pdf>>

JOËLS, M.; FERNANDEZ, G.; ROOZENDAAL, B. Stress and emotional memory: A matter of timing. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 15, n. 6, p. 280–288, 2011.

JUDD, L. L. et al. Adverse Consequences of Glucocorticoid Medication: Psychological, Cognitive, and Behavioral Effects. **Am J Psychiatry**, v. 171, p. 1045–1051, 2014.

JURUENA, M. F.; CLEARE, A. J.; PARIANTE, C. M. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. **Revista brasileira de psiquiatria (São Paulo, Brazil : 1999)**, v. 26, n. 3, p. 189–201, set. 2004.

KARST, H. et al. Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 52, p. 19204–19207, 2005.

KENDLER, K. S. The phenomenology of major depression and the representativeness and nature of DSM criteria. **American Journal of Psychiatry**, v. 173, n. 8, p. 771–780, 2016.

KESSLER, R. C. Epidemiology of women and depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 74, n. 1, p. 5–13, 2003.

KESSLER, R. C. The costs of depression. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 35, n. 1, p. 1–14, 2012.

KIM, Y. K. **Understanding depression.** Springer, 2018.

KOFLER, R. The molecular basis of glucocorticoid-induced apoptosis of lymphoblastic leukemia cells. **Histochemistry Cell Biology**, v. 114, n. 1, p. 1–7, 2000.

KOPPELMANS, V. et al. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 10, p. 1080–1086, 2012.

KRUIJSHAAR, M. E. et al. Lifetime prevalence estimates of major depression: an indirect estimation method and a quantification of recall bias. **European Journal of Epidemiology**, v. 20, n. 0393–2990 (Print), p. 103–111, 2005.

LABAR, K. S.; CABEZA, R. Cognitive neuroscience of emotional memory. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 1, p. 54–64, 2006.

- LAMBERTS, S.; BRUINING, H.; DE JONG, F. Corticosteroid therapy in severe illness. **The New England journal of medicine**, v. 337, n. 18, p. 1285–1292, 1997.
- LEVINE, S. Influence of psychological variables on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **European journal of pharmacology**, v. 405, n. 1–3, p. 149–60, 29 set. 2000.
- LIU, D. et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 9, n. 1, p. 1, 2013.
- LOHOFF, F. W. Overview of the genetics of major depressive disorder. **Current Psychiatry Reports**, v. 12, n. 6, p. 539–546, 2010.
- LUDWIG, M. W. B. et al. Ansiedade, depressão e estresse em pacientes com síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Psicologia**, v. 64, n. 1, p. 31–46, 2012.
- LUISI, B. F. et al. **Crystallographic analysis of the interaction of the glucocorticoid receptor with DNA**. *Nature*, 1991. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/352497a0>><http://www.nature.com/nature/journal/v352/n6335/abs/352497a0.html>>
- LUPIEN, S. J. et al. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: Studies in young human populations. **Psychoneuroendocrinology**, v. 27, n. 3, p. 401–416, 2002.
- LUTGENDORF, S. K. et al. Interleukin-6, cortisol, and depressive symptoms in ovarian cancer patients. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 29, p. 4820–4827, 2008.
- MARAZZITI, D. et al. Cognitive impairment in major depression. **European Journal of Pharmacology**, v. 626, n. 1, p. 83–86, 2010.
- MICALI, F. G.; DIEZ-GARCIA, R. W. **Instrumento imagético para orientação nutricional**. Material produzido a partir da Dissertação de Mestrado intitulada “Construir e avaliar um instrumento imagético para orientação alimentar” apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Investigações Biomédicas., 2014.
- MLINAR, B.; STOCCA, G.; CORRADETTI, R. Endogenous serotonin facilitates hippocampal long-term potentiation at CA3/CA1 synapses. **Journal of Neural Transmission**, v. 122, n. 2, p. 177–185, 2014.
- NAKAUCHI, S.; SUMIKAWA, K. Endogenously released ACh and exogenous nicotine differentially facilitate long-term potentiation induction in the hippocampal CA1 region of mice. **European Journal of Neuroscience**, v. 35, n. 9, p. 1381–1395, 2012.
- RANG, H. P. et al. **Rang e Dale: farmacologia**. 8. ed. Elsevier. Rio de Janeiro, 2016: [s.n.].
- RANTAMAKI, T.; YALCIN, I. Antidepressant drug action - From rapid changes on network function to network rewiring. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 64, p. 285–292, 2016.
- RODRIGUES, F. V. **Orientação encoberta da atenção visual em não-músicos e músicos com estudo formal em música**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2011.

- RODRÍGUEZ, V. P. et al. Depresión y cáncer: una revisión orientada a la práctica clínica. **Revista Colombiana de Cancerología**, v. 19, n. 3, p. 166–172, 2015.
- ROOZENDAAL, B. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. **Psychoneuroendocrinology**, v. 25, n. 3, p. 213–238, 2000.
- RYLE, G. **The concept of mind**. Routledge, 1949.
- SCHACKE, H. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 96, n. 1, p. 23–43, 2002.
- SHALLICE, T.; WARRINGTON, E. K. Independent functioning of verbal memory stores: a neuropsychological study. **The Quarterly journal of experimental psychology**, v. 22, n. 2, p. 261–273, 1970.
- SHILLING, V.; JENKINS, V. Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 11, n. 1, p. 6–15, 2007.
- SILVA, S. S.; AQUINO, T. A. A.; SANTOS, R. M. Patients with cancer: cognitions and emotions coming from diagnosis. **Revista Brasileira de Terapias Cognitivas**, v. 4, n. 2, p. 73–88, 2008.
- SILVEIRA, C. S.; ZAGO, M. M. F. Pesquisa brasileira em enfermagem oncológica: uma revisão integrativa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 14, n. 4, p. 614–619, 2006.
- SOUZA, M. C. et al. Glicocorticoides e osteoporose – artigo de revisão. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 6, p. 57–64, 2010.
- STEWART, A. et al. A Meta-Analysis of the Neuropsychological Effects of Adjuvant Chemotherapy Treatment in Women Treated for Breast Cancer. **The Clinical Neuropsychologist**, v. 20, n. 1, p. 76–89, 2006.
- THOMPSON, C. B. Apoptosis in the Pathogenesis and Treatment of Disease. **Source: Science, New Series**, v. 26712519, n. 5203, p. 1456–1462, 1995.
- TIAN, R. et al. A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. **The Scientific World Journal**, p. 8, 2014.
- TOLOSA, E.; COMPTA, Y.; GAIG, C. The premotor phase of Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, v. 13, n. SUPPL. SEPT., p. 2–7, 2007.
- TSIGOS, C.; CHROUSOS, G. P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 53, n. 4, p. 865–871, out. 2002.
- VÁZQUEZ, D. M. et al. Regulation of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNAs in the hippocampus of the maternally deprived infant rat. **Brain research**, v. 731, n. 1–2, p. 79–90, 26 ago. 1996.
- VILGIS, V. et al. Frontoparietal function in young people with dysthymic disorder (DSM-5: Persistent depressive disorder) during spatial working memory. **Journal of Affective Disorders**, v. 160, p. 34–42, 2014.
- WEINSTOCK, M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 32, n. 6, p. 1073–1086, 2008.
- WOLKOWITZ, O. M.; REUS, V. I. Treatment of depression with antiglucocorticoid

drugs. **Psychosomatic Medicine**, v. 61, n. 5, p. 698–711, 1999.

YOUNG, J. J. et al. Is there progress? An overview of selecting biomarker candidates for major depressive disorder. **Frontiers in Psychiatry**, v. 7, n. APR, p. 1–15, 2016.

ZAGO, M.A.;FALCÃO, M.A.;PASQUINI, P. **Hematologia: fundamentos e práticas**. Editora Atheneu. São Paulo, 2004.

**ANEXOS**

## ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS PSICOBIOLOGICOS E DAS CONCENTRAÇÕES DE CORTISOL E SEROTONINA EM PACIENTES COM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS TRATADOS COM GLICOCORTICOIDES

**A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS:** O motivo que nos leva a propor este estudo deve-se a grande problemática a qual representa a depressão e problemas relacionados a memorização em pacientes oncológicos, visto que estas doenças acometem boa parte da população. De acordo com o INCA (INSTITUTO NACIONAL DE CANCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA) (2016) “é esperado que, nas próximas décadas, o impacto do câncer na população de países em desenvolvimento corresponda a 80% dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para 2025”.

O procedimento de coleta de dados se dará da seguinte forma: serão coletadas duas amostras de sangue de cada paciente, a primeira no início do tratamento e a segunda amostra no final do tratamento, sendo que as amostras serão coletadas de via venosa. Essas amostras serão encaminhadas para o exame laboratorial de dosagem de serotonina e cortisol, e os resultados serão analisados pela pesquisadora e orientador. Ainda, dois questionários serão aplicados, um de história pregressa e o outro sobre depressão, e uma atividade através do computador que avaliará a memória operacional dos pacientes que irão participar do estudo.

**DESCONFORTOS, RISCOS E BENEFÍCIOS:** A sua participação neste estudo não vai gerar desconforto ou risco. E ainda saberemos dados importantes da clínica de cada paciente.

**FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA:** Caso identificarmos risco elevado a depressão, medidas de acolhimento serão repensadas para melhor atendimento aos pacientes.

**GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO:** Você poderá solicitar esclarecimento sobre a pesquisa em qualquer etapa do estudo. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação na pesquisa a qualquer momento, seja por motivo de constrangimento e ou outros motivos. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame laboratorial serão enviados para você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Este consentimento está impresso e assinado em duas vias, uma cópia será fornecida a você e a outra ficará com o pesquisador(es) responsável(is).

**CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO:** A participação no estudo, não acarretará custos para você e não será disponibilizada nenhuma compensação financeira. No caso de você sofrer algum dano decorrente dessa pesquisa poderá comunicar as enfermeiras da clínica onde você realiza o procedimento de quimioterapia.

### DECLARAÇÃO DO SUJEITO PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELO SUJEITO PARTICIPANTE:

Eu, ....., fui informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e ou retirar meu consentimento. Os responsáveis pela pesquisa acima, certificaram-me de que todos os meus dados serão confidenciais. Em caso de dúvidas poderei chamar a mestrandia Mariane Carolina de Almeida, Rua Orlando Vendramini, nº07, São Vicente, – Herval D'Oeste - SC, Fone: 049-88484010 e o pesquisador responsável Fisioterapeuta Dr. Antuani Rafael Baptistella ou ainda entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Unoesc e Hust, Rua Getúlio Vargas, nº 2125, Bairro Flor da Serra, 89600-000- Joaçaba – SC, Fone: 49-3551-2012. Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

#### Assinatura do sujeito pesquisado ou impressão dactiloscópica.

Assinatura:

Nome legível:

Endereço:

RG:

Fone:



Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

.....  
Assinatura do Pesquisador Responsável

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ANEXO B – IMAGEM DE ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL E NÃO SAUDÁVEL



OPÇÃO A



OPÇÃO B

(MICALI; DIEZ-GARCIA, 2014).

## ANEXO C – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

**INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

Nº de sequência: \_\_\_\_\_.

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos.

Neste questionário aparecem vários grupos de afirmações. Por favor, leia com atenção cada um deles. A seguir, assinale qual das afirmações de cada grupo descreve melhor os seus sentimentos durante a última semana, incluindo o dia de hoje. Faça um círculo no número que está à esquerda da afirmação que escolheu. Se dentro do mesmo grupo houver mais que uma afirmação que considere aplicável ao seu caso, assinale-a também. Certifique-se que leu todas as afirmações dentro de cada grupo antes de fazer a sua escolha.

**1.**

0 Não me sinto triste.

1 Sinto-me triste.

2 Sinto-me sempre triste e não consigo deixar de o estar.

3 Sinto-me tão triste ou infeliz que não o consigo suportar.

**2.**

0 Não me sinto especialmente desanimado quanto ao futuro.

1 Sinto-me desanimado quanto ao futuro.

2 Sinto que não há nada porque lutar.

3 Sinto que não tenho esperança no futuro e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

**3.**

0 Não me sinto um fracasso.

1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.

2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que vejo é um fracasso atrás do outro.

3 Acho que, como pessoa, sou um fracasso total.

**4.**

- 0 Tenho tanto prazer nas coisas como antes.
- 1 Não tenho tanto prazer nas coisas como antes.
- 2 Já não tenho prazer nenhum com as coisas.
- 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

**5.**

- 0 Não me sinto especialmente culpado.
- 1 Sinto-me culpado em bastantes ocasiões.
- 2 Sinto-me culpado na maioria das ocasiões.
- 3 Sinto-me sempre culpado.

**6.**

- 0 Não sinto que estou a ser castigado.
- 1 Sinto que talvez esteja a ser castigado.
- 2 Sinto que vou ser castigado.
- 3 Sinto que estou a ser castigado.

**7.**

- 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
- 1 Estou decepcionado comigo mesmo.
- 2 Estou descontente comigo mesmo.
- 3 Detesto-me.

**8.**

- 0 Não me considero pior que as outras pessoas.
- 1 Critico-me pela minha fraqueza ou pelos meus erros.
- 2 Culpo-me sempre pelas minhas falhas.

3 Culpo-me por tudo de mal que acontece.

**9.**

0 Não tenho nenhum pensamento de suicídio.

1 Às vezes penso suicidar-me, mas não o farei.

2 Desejava pôr fim à minha vida.

3 Suicidava-me se tivesse oportunidade.

**10.**

0 Não choro mais que o habitual.

1 Choro mais agora do que era costume.

2 Agora, choro o tempo todo.

3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que queira.

**11.**

0 Não estou especialmente irritado.

1 Irrito-me e chateio-me mais facilmente do que costumava.

2 Sinto-me irritado o tempo todo.

3 Agora não me irritam em absoluto coisas que antes me irritavam.

**12.**

0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas.

1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.

2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.

3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

**13.**

0 Tomo as minhas próprias decisões como antes.

1 Evito tomar decisões mais do que costumava.

2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.

3 É-me impossível tomar decisões.

**14.**

0 Não sinto que a minha aparência seja pior do que costumava ser.

1 Preocupo-me porque pareço envelhecido ou pouco atraente.

2 Sinto que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer pouco atraente.

3 Creio que tenho um aspecto horrível.

**15.**

0 Trabalho o mesmo que antes.

1 Custa-me mais que o habitual começar qualquer coisa.

2 Tenho que obrigar-me a mim mesmo para fazer qualquer coisa.

3 Sou incapaz de levar a cabo uma tarefa.

**16.**

0 Durmo tão bem como sempre.

1 Não durmo tão bem como costumava.

2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que é habitual e tenho dificuldade em voltar a adormecer.

3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a adormecer.

**17.**

0 Não me sinto mais cansado que o normal.

1 Canso-me com mais facilidade do que costumava.

2 Canso-me quando faço qualquer coisa.

3 Estou demasiado cansado para fazer qualquer coisa.

**18.**

- 0 O meu apetite não diminuiu.
- 1 Não tenho tanto apetite como antes.
- 2 Agora tenho muito menos apetite.
- 3 Perdi completamente o apetite.

**19.**

- 0 Não perdi peso ultimamente.
- 1 Perdi mais de 2 kg. 2 Perdi mais de 4 kg.
- 3 Perdi mais de 7 kg.
- 4 Estou deliberadamente a tentar perder peso, comendo menos: SIM ( ) NÃO ( )

**20.**

- 0 Não me preocupo mais que o habitual com a minha saúde.
- 1 Preocupo-me com problemas físicos como dores, etc.; Perturbações no estômago ou constipações.
- 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é-me difícil pensar em outra coisa.
- 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

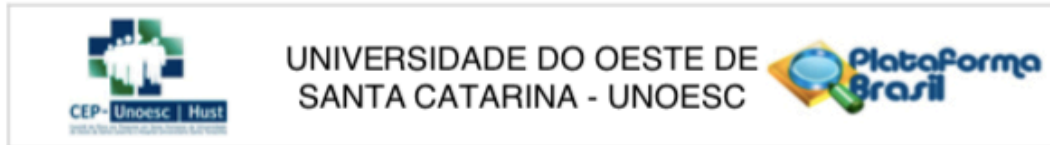
**21.**

- 0 Não tenho observado qualquer mudança recente no meu interesse sexual.
- 1 A relação sexual atrai-me menos que antes.
- 2 Estou muito menos interessado em sexo do que antes.
- 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

**Score Total:**

(LUDWIG et al., 2012; BECK et al., 1961).

## ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** RELAÇÃO DOS NÍVEIS DE CORTISOL E SEROTONINA COM A AVALIAÇÃO DA MEMÓRIA OPERACIONAL E O INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS EM USO DE GLICOCORTICÓIDES EM RELAÇÃO AOS QUE NÃO UTILIZAM TAL MEDICAMENTO.

**Pesquisador:** Antuani Rafael Baptistella

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 60912416.1.0000.5367

**Instituição Proponente:** FUNDACAO UNIVERSIDADE DO OESTE DE SANTA CATARINA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.800.091

#### Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa de dissertação de mestrado, apresentado ao Programa de Pós-graduação em Biociências e Saúde, da Universidade do Oeste de Santa Catarina, PPG em Biociências e Saúde.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os efeitos de uso de glicocorticoides sintéticos sobre a depressão e a memória em pacientes com Mieloma e Linfoma não Hodgkin tratados com corticoterapia em pacientes do setor de oncologia do Hospital Universitário Santa Terezinha (HUST) Joaçaba, Santa Catarina. Quantificar níveis de serotonina e cortisol em pacientes com Mieloma e Linfoma não Hodgkin antes e depois do tratamento com corticoterapia, além de comparar com o grupo controle composto de pacientes com Linfoma Hodgkin, os quais não utilizam corticoide sintético. Relacionar o uso dos corticosteroides com alterações na capacidade de memória. Identificar e avaliar a resposta clínica do tumor em relação a depressão. Avaliar os efeitos dos glicocorticoides na função do eixo Hipotálamo, Hipófise e Adrenais.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não existem riscos. Como Benefícios listam-se a avaliação dos efeitos de uso de glicocorticoides sintéticos sobre a depressão e a memória em pacientes com Mieloma e Linfoma não Hodgkin

**Endereço:** Rua Getúlio Vargas, nº 2125, Centro Administrativo  
**Bairro:** Flor da Serra **CEP:** 89.600-000  
**UF:** SC **Município:** JOACABA  
**Telefone:** (49)3551-2012 **Fax:** (49)3551-2004 **E-mail:** cep@unoesc.edu.br



UNIVERSIDADE DO OESTE DE  
SANTA CATARINA - UNOESC



Continuação do Parecer: 1.800.091

tratados com corticoterapia em pacientes do setor de oncologia do Hospital Universitário Santa Terezinha (HUST) Joaçaba, Santa Catarina, para futuras intervenções.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto possui cunho científico e ético adequado.

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

Os termos estão de acordo com o requisitado pelas normativas vigentes.

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

O projeto está apto para aprovação

**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_805700.pdf	07/10/2016 20:52:19		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODEPESQUISA.doc	07/10/2016 20:43:21	MARIANE CAROLINA DE ALMEIDA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODECONSENTIMENTOLIVREESCLARECIDO.docx	07/10/2016 20:42:33	MARIANE CAROLINA DE ALMEIDA	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoassinada.pdf	07/10/2016 20:21:23	MARIANE CAROLINA DE ALMEIDA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

JOACABA, 31 de Outubro de 2016

Assinado por:  
Marcio Giusti Trevisol  
(Coordenador)

Endereço: Rua Getúlio Vargas, nº 2125, Centro Administrativo  
Bairro: Flor da Serra CEP: 89.600-000  
UF: SC Município: JOACABA  
Telefone: (49)3551-2012 Fax: (49)3551-2004 E-mail: cep@unoesc.edu.br

## APÊNDICES

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

**TÍTULO: AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS PSICOBIOLÓGICOS E DAS CONCENTRAÇÕES DE CORTISOL E SEROTONINA EM PACIENTES COM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS TRATADOS COM GLICOCORTICÓIDES.**

Mestranda: Mariane Carolina de Almeida / Iniciação Científica: Acadêmica de Enfermagem Emanuely Cristina Duarte  
 Professor Orientador: Dr. Antuani Rafael Baptistella/ Co-orientador: Diego de Carvalho

FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

Número de Registro: \_\_\_\_\_

Hospital: \_\_\_\_\_

Nome do Médico: \_\_\_\_\_

**Dados Pessoais**

Data da primeira consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_.

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_. Idade: \_\_\_\_\_. Sexo: ( ) F ( ) M

Raça/Cor: ( ) Branca ( ) Parda ( ) Negro ( ) Amarelo ( ) Indígena

Estado Civil: ( ) Solteiro ( ) Casado ( ) Divorciado ( ) Viúvo

Outros: \_\_\_\_\_

Número de Filhos: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Telefone Residencial: \_\_\_\_\_ Telefone Celular: \_\_\_\_\_

Outros telefones: \_\_\_\_\_

E mail: \_\_\_\_\_

Escolaridade: ( ) Analfabeto ( ) Fundamental Incompleto ( ) Fundamental Completo

( ) Ensino Médio Incompleto ( ) Ensino Médio Completo ( ) Ensino Superior Incompleto

( ) Ensino Superior Completo Outra: \_\_\_\_\_

Situação de trabalho no momento:

( ) Desempregado.

( ) Trabalha meio período. Função: \_\_\_\_\_

( ) Trabalha em dois períodos. Função: \_\_\_\_\_

( ) Aposentado/Pensionista/Afastamento. Função anterior: \_\_\_\_\_

( ) Outra situação: \_\_\_\_\_

Endereço Residencial: Rua \_\_\_\_\_ n° \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Município: \_\_\_\_\_

**Hábitos cotidianos**

Tabagismo: ( ) Sim ( ) Não Quanto tempo: \_\_\_\_\_

Alcoolismo: ( ) Sim ( ) Não Quanto tempo: \_\_\_\_\_

Alimentação: ( ) Opção A ( ) Opção B (EM ANEXO)

Comorbidades: \_\_\_\_\_

Outras: \_\_\_\_\_

Faz uso de algum outro medicamento: ( ) Sim ( ) Não

Quais: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### Histórico Familiar

Existe casos de depressão na família? ( ) Sim ( ) Não Grau de

Parentesco: \_\_\_\_\_

Casos de Câncer na família? ( ) Sim ( ) Não

Quantos: \_\_\_\_\_

Qual? \_\_\_\_\_

Grau de Parentesco: \_\_\_\_\_

Outras doenças presentes na família:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### Diagnóstico

Como soube do diagnóstico de câncer?

( ) Percebeu por acaso. ( ) Por exames de rotina.

( ) Exames solicitados pelo médico.

( ) Outro especifique: \_\_\_\_\_

Fez Biópsia? ( ) Sim ( ) Não

Mês/Ano Diagnóstico: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Tipo de Tumor:

\_\_\_\_\_

Estadiamento: \_\_\_\_\_

### Tratamento

Tipo de tratamento, se já fez o tratamento prévio:

\_\_\_\_\_

Primeiro dia de quimioterapia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Último dia de quimioterapia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Tratamento de escolha para quimioterapia: \_\_\_\_\_

Intercorrências ao decorrer do tratamento:

\_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Desistência do paciente sobre a participação no projeto: ( ) Sim ( ) Não

Data: \_\_/\_\_/\_\_

Paciente transferido para outra unidade de oncologia: ( ) Sim ( ) Não  
Data: \_\_/\_\_/\_\_

Desistência/Suspensão/Mudança tratamento/Óbito do paciente: ( ) Sim ( ) Não  
Data: \_\_/\_\_/\_\_  
Data da primeira interação com o paciente: \_\_/\_\_/\_\_

---

Assinatura Avaliador

---

Assinatura Paciente