Projeto de Pesquisa:
Avaliação na modulação da resposta inflamatória pelos anestésicos propofol e sevoflurano em pacientes com câncer de mama submetidas a mastectomia: um estudo prospectivo, randomizado e controlado em centro único

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF/Documento: 301.481.918-27	Nome: Claudio Lera Orsatti
Telefone: 1436241109	E-mail: orsatti@unoeste.br

Instituição Proponente

CNPJ: 44.860.740/0001-73	Nome da Instituição: ASSOCIACAO PRUDENTINA DE EDUCACAO E CULTURA APEC

Essa submissão de emenda é exclusiva do seu Centro Coordenador?

A emenda não é exclusiva de seu Centro Coordenador, então quando a emenda for aprovada, esta SERÁ replicada nos Centros Participantes vinculados e nos Comitês de Ética das Instituições Coparticipantes.

É um estudo internacional? Não

■ **Assistentes**

CPF/Documento	Nome
463.100.958-62	GUILHERME RIBEIRO AGOSTINHO
394.482.438-55	LEONARDO MICHELLIN PARRA

■ **Equipe de Pesquisa**

CPF/Documento	Nome
058.376.669-23	PATRICIA MAYUMI HONDA
526.235.458-04	ANA BEATRIZ PEREZ BERTOCHI

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo

- Clínico

Título Público da Pesquisa: Avaliação na modulação da resposta inflamatória pelos anestésicos propofol e sevoflurano em pacientes com câncer de mama submetidas a mastectomia: um estudo prospectivo, randomizado e controlado em centro único

Contato Público

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
394.482.438-55	LEONARDO MICHELLIN PARRA	14982143043	leomparra@gmail.com

Contato Científico: PATRICIA MAYUMI HONDA

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Estudo: Intervenção/Experimental

Condições de saúde ou problemas

Condição de saúde ou Problema
técnica anestésica e neoplasia de mama
resposta inflamatória e HSP

Descritores Gerais para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
C50	Neoplasia maligna da mama

Descritores Específicos para as Condições de

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
C50	Neoplasia maligna da mama

Tipo de Intervenção: Comparador

Natureza da Intervenção

- Fármaco/Medicamento/Vacina

Descritores da Intervenção

Descritores da Intervenção

Intervenções
dosar mediadores inflamatórios HSP27 no intraoperatório
comparar resposta inflamatória de acordo com técnica anestésica

Fase

- Fase 1

Desenho:

estudo prospectivo, randomizado e controlado em centro único, em pacientes submetidas a anestesia geral com propofol ou sevoflurano para mastectomias devido a câncer de mama

Apoio Financeiro

CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
				Financiamento Próprio

Palavra Chave

Palavra-chave
HSP27
câncer de mama
anestesia

Resumo:

O câncer de mama é a neoplasia mais prevalente em mulheres em todo o mundo e a maioria das pacientes será submetida a algum tipo de intervenção cirúrgica durante o tratamento. Evidências indicam que o ato cirúrgico, associado à anestesia geral, desencadeia uma resposta inflamatória, imunológica e metabólica significativa, que pode contribuir para a recorrência tumoral local e metástases à distância. Dentre os mediadores dessa resposta, destacam-se as proteínas de choque térmico (HSPs), especialmente a HSP27, envolvida na regulação do estresse celular, na modulação da resposta inflamatória e na progressão tumoral. A escolha do agente anestésico pode influenciar diretamente essa resposta, sendo, portanto, um potencial alvo terapêutico para a melhora dos desfechos oncológicos. Portanto, este estudo propõe avaliar comparativamente o impacto da anestesia venosa total com propofol versus a anestesia inalatória com sevoflurano na modulação da resposta inflamatória mediada pela HSP27 em pacientes com câncer de mama submetidas à mastectomia. Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado e com grupos paralelos. Serão incluídas 80 mulheres com idade ¿18 anos e diagnóstico confirmado de câncer de mama, randomizadas em dois grupos: Grupo Propofol (indução e manutenção exclusivamente com propofol) e Grupo Sevoflurano (indução com propofol e manutenção com sevoflurano por via inalatória). Serão coletadas amostras sanguíneas em três momentos: antes da indução anestésica (M1), ao final da cirurgia (M2) e entre 18 e 24 horas após o término do procedimento (M3), para análise sérica dos níveis de HSP27 por ELISA. Serão também avaliadas variáveis clínicas, como tempo de recuperação anestésica, incidência de náuseas e vômitos, duração da internação hospitalar e ocorrência de complicações nas primeiras 24 horas pós-operatórias. A análise estatística será realizada com testes apropriados à distribuição dos dados, incluindo comparações inter e intragrupos e modelos multivariados para controle de fatores de confusão. O estudo deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e será registrado em plataforma de ensaios clínicos reconhecida (ClinicalTrials.gov ou ReBEC).

Introdução:

O câncer de mama é o tipo de neoplasia maligna mais comum entre as mulheres em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, com aproximadamente 2,1 milhões de novos casos diagnosticados em 2025, representando cerca de 23% de todos os cânceres femininos (1). No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou 66.280 novos casos anuais para o triênio 2020¿2022 (2). Apesar dos avanços no diagnóstico precoce e no tratamento, o câncer de mama continua sendo um importante problema de saúde pública(1). Para os casos em estágio inicial e não metastáticos, a cirurgia representa o principal tratamento, seja na forma de mastectomia total ou cirurgia conservadora (3). No entanto, mesmo com a eficácia da abordagem cirúrgica, a recorrência local e a metástase ainda representam desafios clínicos significativos(4). A presença de micrometástases não detectadas no momento da cirurgia e a influência de fatores perioperatórios na biologia tumoral são aspectos que merecem atenção(4,5).Dentre os fatores perioperatórios, destacam-se o estresse cirúrgico, o tipo de anestesia utilizada e a resposta inflamatória sistêmica desencadeada pelo procedimento, os quais podem modular o microambiente tumoral e interferir na progressão da doença(3,4). Nesse contexto, torna-se relevante investigar como esses fatores influenciam os desfechos oncológicos, especialmente em relação à recorrência tumoral e à disseminação metastática.Durante a cirurgia, o trauma tecidual ativa sistemas inflamatórios, promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-¿), interleucina 6 (IL-6) e IL-8(6). Essas moléculas desempenham papéis essenciais na resposta imune e no microambiente tumoral, podendo favorecer a proliferação celular, a evasão imunológica e a progressão tumoral(7¿9). Paralelamente, o estresse celular induzido pelo procedimento cirúrgico estimula a expressão de proteínas de choque térmico (heat shock proteins, HSPs), uma família conservada de proteínas com função citoprotetora. As HSPs são classificadas com base em seu peso molecular (por exemplo, HSP27, HSP60, HSP70 e HSP90) e desempenham papéis fundamentais como chaperonas moleculares, auxiliando no dobramento correto de proteínas, na prevenção de agregação proteica e na recuperação celular frente a diferentes tipos de estresse fisiológico e patológico(10¿13). No contexto oncológico, entretanto, essas proteínas assumem um papel ambíguo: além de protegerem células normais, algumas HSPs ¿ como a HSP27 ¿ têm sido associadas à resistência tumoral, agressividade celular e evasão da apoptose em diversos tipos de câncer, incluindo o câncer de mama(14¿16).A escolha da técnica anestésica pode influenciar significativamente a resposta imunológica e inflamatória em pacientes com câncer de mama submetidas à cirurgia (17,18). O propofol, anestésico intravenoso com propriedades antioxidantes e imunomoduladoras, tem sido associado à preservação da imunidade inata, à redução da liberação de citocinas inflamatórias e a possíveis efeitos protetores contra a progressão tumoral (18,19). Em contraste, o sevoflurano, um anestésico volátil, pode suprimir a imunidade celular mediada e aumentar a expressão de fatores pró-tumorais, como a HSP27 (18¿20). Essas proteínas, podem estar relacionada à progressão tumoral e à resistência à apoptose, pode ser modulada por agentes anestésicos e pela resposta inflamatória ao trauma cirúrgico, representando um possível elo entre a anestesia e a biologia tumoral residual (21,22).Embora estudos retrospectivos sugiram que a anestesia com propofol esteja associada a uma maior sobrevida em pacientes com câncer, os dados ainda são inconclusivos(23). Ensaios clínicos randomizados não demonstraram diferenças estatisticamente significativas em desfechos de longo prazo, como recorrência ou mortalidade, possivelmente devido a amostras pequenas ou seguimento limitado(4,23,24). Contudo, a crescente evidência justifica a realização de estudos prospectivos, com análise sistemática de marcadores imunológicos e moleculares, focando no impacto da anestesia na evolução do câncer de mama.Espera-se que os resultados deste estudo contribuam para a definição de protocolos anestésicos mais seguros e eficazes em cirurgias oncológicas, melhorando a recuperação dos pacientes e impactando positivamente a evolução do câncer. Além disso, este estudo preenche uma lacuna crítica na literatura, oferecendo dados inéditos sobre a influência de diferentes anestésicos na modulação da HSP27, um marcador molecular emergente no câncer de mama.

Hipótese:

Espera-se que os níveis séricos de HSP27 sejam significativamente menores no grupo anestesiado com propofol em comparação ao grupo que receberá sevoflurano, especialmente em momentos pós operatórios

Objetivo Primário:

avaliar os anestésicos propofol e sevoflurano na modulação à resposta inflamatória da HSP27 em pacientes com câncer de mama submetidas à mastectomia

Objetivo Secundário:

¿ Comparar a variação dos níveis séricos de HSP27 em três momentos distintos do perioperatório (pré-indução, pós-cirurgia imediata e 24 horas após) entre os grupos propofol e sevoflurano.¿ Avaliar e comparar entre os grupos a incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios, o tempo de recuperação anestésica, a duração da internação hospitalar e a ocorrência de complicações clínicas nas primeiras 24 horas pós-operatórias.

Metodologia Proposta:

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado, com delineamento em grupos paralelos (propofol versus sevoflurano), realizado no hospital Amaral Carvalho com centro cirúrgico especializado em oncologia. O protocolo será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa local. Todas as pacientes assinarão Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo será registrado em plataforma de ensaios clínicos (ex.: ReBEC ou ClinicalTrials.gov).

Critério de Inclusão:

Serão incluídas mulheres ¿18 anos com diagnóstico confirmado de câncer de mama (qualquer subtipo histológico), programadas para cirurgia com intenção curativa (mastectomia total ou parcial), com ou sem obesidade (IMC ¿ 30 para classificação de obesas).

Critério de Exclusão:

Os critérios de exclusão serão: infecção ativa; doenças autoimunes ou inflamatórias crônicas; uso de corticoides ou imunossupressores nas 2 semanas anteriores; doença hepática ou renal crônica descompensada; cirurgias reconstrutivas imediatas com tempo cirúrgico estimado > 4h; alergia conhecida a qualquer dos anestésicos do protocolo

Riscos:

A participação nesta pesquisa segue todas as normas legais e éticas, porém, é importante ressaltar que existe a possibilidade de ocorrerem riscos mínimos, comuns em estudos deste tipo, como vazamento de dados. A coleta de sangue poderá acarretar desconfortos previsíveis, como leve desconforto durante coleta de sangue, obstrução da veia e inchaço no local da coleta

Benefícios:

o estudo poderá trazer informações importantes sobre o conhecimento do efeito das anestesias sobre a resposta imunológica, que é fundamental para o direcionamento de estratégias de saúde, incluindo medidas preventivas primárias e secundárias, que pode, por sua vez, reduzir os impactos socioeconômicos nesta população

Metodologia de Análise de Dados:

As variáveis contínuas serão avaliadas quanto à normalidade (teste de Shapiro-Wilk). Comparações intergrupos: teste t ou Mann-Whitney (conforme distribuição). Comparações intragrupo (momentos): ANOVA para medidas repetidas ou Friedman. Correlação entre níveis de HSPs e variáveis clínicas: Pearson ou Spearman. Análise multivariada para controle de fatores de confusão (IMC, tipo de cirurgia, tempo cirúrgico). Significância estatística definida como $p < 0,05$.

Desfecho Primário:

Avaliar em qual grupo os níveis séricos de HSP27 serão menores (propofol versus sevoflurano) e em que momento isso ocorre (pré operatório, pós operatório ou algumas horas após)

Desfecho Secundário:

Comparar, dentre as técnicas anestésicas citadas, incidência de náuseas e vômitos pós operatórios, tempo de recuperação anestésica, duração da internação hospitalar e ocorrência de complicações clínicas nas primeiras 24h pós operatórias

Tamanho da Amostra no 80

Países de Recrutamento

País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da pesquisa
Sim	BRASIL	80

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim

Detalhamento:

prontuários com avaliação pré anestésica, ficha de anestesia e recuperação pós anestésica

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

80

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem realizadas
grupo propofol	40	anestesia venosa com propofol
grupo sevoflurano	40	anestesia inalatória com sevoflurano

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Centros Coparticipantes

CNPJ	Nome da Instituição Co-participante	Nome do Responsável	Nome do Comitê de Ética	Instituição Selecionada Via Plataforma Brasil
50.753.755/0001-35	FUNDACAO DOUTOR AMARAL CARVALHO	Patricia Mayumi Honda	Hospital Amaral Carvalho / Fundação Dr. Amaral Carvalho	Sim

Propõe dispensa do TCLE?

Não

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)

coleta de amostras	07/07/2025	31/12/2025
redação científica, divulgação e defesa dissertação	01/07/2026	31/12/2026
análise/aprovação comitê de ética	13/06/2025	31/07/2025
seleção participantes	07/07/2025	31/12/2025
processamento e análise de amostras	07/07/2025	30/06/2026
análise de dados, interpretação e escrita científica	01/01/2026	30/06/2026

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R$)
material de coleta	Custeio	R$ 1.000,00
Total em R$		R$ 1.000,00

Bibliografia:

1. Breast Cancer Facts & Figures [Internet]. [citado 26 de maio de 2025]. Disponível em: https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html 2. Silva IN de CJAG da. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Inca; 2018. 3. Christiansen P, Carstensen SL, Ejlertsen B, Kroman N, Offersen B, Bodilsen A, et al. Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival¿a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Acta Oncologica. 2 de janeiro de 2018;57(1):19¿25. 4. Paruk F, Chausse JM. Monitoring the post surgery inflammatory host response. J Emerg Crit Care Med. setembro de 2019;3:47¿47. 5. Yang W, Cai J, Zabkiewicz C, Zhang H, Ruge F, Jiang WG. The Effects of Anesthetics on Recurrence and Metastasis of Cancer, and Clinical Implications. World J Oncol. junho de 2017;8(3):63¿70. 6. Marik PE, Flemmer M. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. outubro de 2012;73(4):801¿8. 7. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. International Immunology. 1o de março de 2021;33(3):127¿48. 8. Qian S, Golubnitschaja O, Zhan X. Chronic inflammation: key player and biomarker-set to predict and prevent cancer development and progression based on individualized patient profiles. EPMA Journal. 1o de dezembro de 2019;10(4):365¿81. 9. Zhao H, Wu L, Yan G, Chen Y, Zhou M, Wu Y, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. Sig Transduct Target Ther. 12 de julho de 2021;6(1):1¿46. 10. Pockley AG. Heat shock proteins as regulators of the immune response. The Lancet. agosto de 2003;362(9382):469¿76. 11. Pockley AG. Heat Shock Proteins, Inflammation, and Cardiovascular Disease. Circulation. 26 de fevereiro de 2002;105(8):1012¿7. 12. Pockley AG, Henderson B, Multhoff G. Extracellular cell stress proteins as biomarkers of human disease. Biochemical Society Transactions. 1o de dezembro de 2014;42(6):1744¿51. 13. Gomez CR. Role of heat shock proteins in aging and chronic inflammatory diseases. GeroScience. outubro de 2021;43(5):2515¿32. 14. Vidyasagar A, Wilson NA, Djamali A. Heat shock protein 27 (HSP27): biomarker of disease and therapeutic target. Fibrogenesis Tissue Repair. 7 de maio de 2012;5(1):7. 15. Yang S, Xiao H, Cao L. Recent advances in heat shock proteins in cancer diagnosis, prognosis, metabolism and treatment. Biomedicine & Pharmacotherapy. outubro de 2021;142:112074. 16. Edkins AL, Price JT, Pockley AG, Blatch GL. Heat shock proteins as modulators and therapeutic targets of chronic disease: an integrated perspective. Phil Trans R Soc B. 19 de janeiro de 2018;373(1738):20160521. 17. Potocnik I, Kerin-Povsic M, Markovic-Bozic J. The influence of anaesthesia on cancer growth. Radiology and Oncology. 1o de março de 2024;58(1):9¿14. 18. Yediy¿ld¿z MB, Durmu¿ ¿, Ak HY, Ta¿k¿n K, Ceylan MAD, Yüce Y, et al. Comparison of inhalation and total intravenous anesthesia on inflammatory markers in microdiscectomy: a double-blind study. BMC Anesthesiol. 10 de maio de 2025;25(1):238. 19. Markovic-Bozic J, Karpe B, Potocnik I, Jerin A, Vranic A, Novak-Jankovic V. Effect of propofol and sevoflurane on the inflammatory response of patients undergoing craniotomy. BMC Anesthesiol. dezembro de 2015;16(1):18. 20. Hwang JW, Jeon YT, Lim YJ, Park HP. Sevoflurane Postconditioning-Induced Anti-Inflammation via Inhibition of the Toll-Like Receptor-4/Nuclear Factor Kappa B Pathway Contributes to Neuroprotection against Transient Global Cerebral Ischemia in Rats. IJMS. 6 de novembro de 2017;18(11):2347. 21. Rantanen T, Honkanen T, Paavonen T, Rantanen L, Oksala N. Altered expression of HSP27 and HSP70 in distal oesophageal mucosa in patients with gastro-oesophageal reflux disease subjected to fundoplication. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). fevereiro de 2011;37(2):168¿74. 22. Shan Y, Xie K, Zhou Q, He R, Chen Z, Feng W. Sevoflurane alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury via actitation of heat shock protein-70 in patients undergoing double valve replacement surgery. 23. Li R, Mukherjee MB, Jin Z, Liu H, Lin K, Liu Q, et al. The Potential Effect of General Anesthetics in Cancer Surgery: Meta-Analysis of Postoperative Metastasis and Inflammatory Cytokines. Cancers (Basel). 15 de maio de 2023;15(10):2759. 24. Zhang Y, Yu P, Bian L, Huang W, Li N, Ye F. Survival benefits of propofol-based versus inhalational anesthesia in non-metastatic breast cancer patients: a comprehensive meta-analysis. Sci Rep. 16 de julho de 2024;14(1):16354. 25. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. Anesthesia E-Book [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2009. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=NdtScV4iZGYC

Upload de Documentos

Arquivo Anexos:

Tipo	Arquivo
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf
Declaração de Pesquisadores	e306_Emenda_CEP_UNOESTE.pdf
Outros	6_Termo_de_Confidencialidade_Claudio_hac.pdf
Outros	7_LattesPatricia_hac.pdf
Outros	1_Oficio_DDS_hac.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_PMH.pdf
Outros	Declaracao_Pesquisadores.pdf
Outros	Declaracao_de_anuencia_hac.pdf
Outros	6_Termo_de_Confidencialidade_Ana_hac.pdf

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracaodeinfraestrutura.pdf
Parecer Anterior	RP_CEP_PMH.docx
Outros	4_Autorizacao_Chefe_de_Servico_mastologia_hac.pdf
Outros	5_Declaracao_de_Onus_Financeiro_hac.pdf
Outros	8_Termo_de_Compromisso_Relatorio_Final_hac.pdf
Outros	7_LattesClaudio_hac.pdf
Outros	6_Termo_de_Confidencialidade_Patricia_hac.pdf
Outros	7_LattesAna_hac.pdf
Comprovante de Recepção	PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_2582038.pdf
Outros	4_Autorizacao_Chefe_de_Servico_Anestesia_hac.pdf
Outros	2_Oficio_CEP_hac.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PMH.docx

Finalizar

Manter sigilo da integra do projeto de pesquisa: Sim

Prazo: Até a publicação dos resultados

Justificativa da Emenda:

Inclusão do centro coparticipante