

Anestesia no paciente oncológico: as técnicas e agentes anestésicos podem influenciar o desfecho destes pacientes? Uma revisão narrativa

Anesthesia in cancer patients: can anesthetic techniques and agents influence the outcome? A narrative review

Felipe Rangel¹, Claudia Marquez Simões², José Otávio Costa Auler Jr³

Rangel F, Simões CM, Auler Jr JOC. Anestesia no paciente oncológico: as técnicas e agentes anestésicos podem influenciar o desfecho destes pacientes? Uma revisão narrativa / *Anesthesia in cancer patients: can anesthetic techniques and agents influence the outcome? A narrative review*. Rev Med (São Paulo). 2020 jan.-fev.;99(1):40-5.

RESUMO: Introdução: A anestesia no paciente oncológico representa um desafio sob vários aspectos: pacientes complexos, com diversas comorbidades e, muitas vezes, submetidos a tratamentos adjuvantes. O tratamento cirúrgico é o tratamento de primeira linha em grande parte dos casos oncológicos e a anestesia é uma etapa essencial para viabilizar este tratamento. O uso de diferentes agentes e técnicas anestésicas hoje é visto como um dos potenciais fatores que podem vir a influenciar o desfecho oncológico. Revisamos alguns dos novos conceitos que têm surgido na literatura, referentes aos cuidados anestésicos perioperatórios e a evolução desta população. **Métodos:** Estudo bibliográfico narrativo e exploratório. Realizada pesquisa nos bancos de dados Medline e SciELO, utilizando os termos (((anesthesia) OR (anaesthesia)) AND (cancer)) até novembro de 2019 e 44 estudos foram utilizados. Resultados: Os estudos discutem o papel específico de diversos agentes anestésicos, principalmente agentes hipnóticos endovenosos, inalatórios e opioides, além de abordarem as possíveis diferenças entre as técnicas anestésicas. Além dos agentes anestésicos propriamente ditos, o papel de outros agentes frequentemente utilizados no período perioperatório foram incluídos. **Conclusões:** Técnicas de anestesia regional ainda necessitam ser mais estudadas, mas podem trazer benefícios para esta população auxiliando no controle algico perioperatório, reduzindo o consumo de opioides e a inflamação desencadeada pela resposta ao estresse. Ainda não há evidências suficientes para modificação dos agentes e técnicas utilizadas na anestesia, mas existem alguns potenciais benefícios sinalizados para o uso de anestesia venosa, técnicas de analgesia multimodal poupadora de opioides e, até mesmo, o uso de certos agentes como a lidocaína e o propofol. Poucas evidências clínicas respaldam o uso de anestesia totalmente livre de opioides com o objetivo de reduzir a recorrência tumoral e otimizar o desfecho do paciente oncológico, mas o assunto está sendo amplamente pesquisado e brevemente haverá mais novidades e evidências que poderão redirecionar a conduta anestésica perioperatória.

Descritores: Anestesia; Neoplasias; Recidiva.

ABSTRACT: *Introduction:* Anesthesia in cancer patients represents a challenge in many ways: complex patients with various comorbidities and often undergoing adjuvant treatments. Surgical treatment is the first-line treatment in most cancer cases, and anesthesia is an essential step to make this treatment possible. The use of different anesthetic agents and techniques today is one of the potential factors that may influence cancer outcome. We reviewed some of the new concepts that have emerged in the literature regarding perioperative anesthetic care and the evolution of this population. *Methods:* A narrative and exploratory bibliographic study. A search was performed on the Medline and Scielo databases using the terms (((anesthesia) OR (anesthesia)) AND (cancer)) until November 2019, and 44 studies were included. Results: These studies discuss the specific role of various anesthetic agents, especially intravenous, inhalational and opioid hypnotic agents, and address the possible differences between anesthetic techniques. We included not only the anesthetic agents themselves but also the role of other agents frequently used in the perioperative period. Conclusions: Regional anesthesia techniques still need to be studied further but they may bring benefits to this population by assisting in perioperative pain control, reducing opioid consumption and inflammation triggered by the stress response. Not enough evidence exists to modify the agents and techniques used in anesthesia, but there are some indications of potential benefits for intravenous anesthesia, opioid-sparing multimodal analgesia techniques, and even for the use of some agents such as lidocaine and propofol. Little clinical evidence supports the use of fully opioid-free anesthesia aimed to reduce recurrence and optimize the outcome of the cancer patient, but this subject is being widely studied and soon there will be more news and evidence that may redirect perioperative anesthetic management.

Keywords: Anesthesia; Neoplasms; Recurrence.

1. Pós-graduando. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1131-7535>. E-mail: felipe.rangel@hc.fm.usp.br.
2. Supervisora. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4306-5168>. E-mail: claudia.simoies@hc.fm.usp.br.
3. Prof. Titular da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina FMUSP da Universidade de São Paulo. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3919-1743>. E-mail: jose.otavio@fm.usp.br.

Endereço para correspondência: Claudia Marquez Simões. Av. Dr. Arnaldo, 251 - 13º andar. CEP: 01246-000 - São Paulo, SP, BR.

INTRODUÇÃO

A anestesia no paciente oncológico representa um desafio sob vários aspectos: são pacientes complexos, com diversas comorbidades frequentes, submetidos a tratamentos adjuvantes, muitas vezes antes do momento da indicação do tratamento cirúrgico¹. Paralelamente, o anesthesiologista ainda pode ter que lidar com o tratamento de dor crônica intensa e de difícil controle em alguns casos e, atualmente, questiona-se como a anestesia, suas técnicas e agentes podem influenciar na evolução destes pacientes e até mesmo facilitar ou proteger contra eventuais recorrências tumorais. O tratamento cirúrgico será o tratamento de primeira linha em grande partes dos casos oncológicos, sendo a anestesia uma etapa essencial para viabilizar este tratamento². O uso de diferentes agentes e técnicas anestésicas hoje é visto como um dos potenciais fatores que podem vir a influenciar o desfecho oncológico³, portanto propõe-se revisar alguns dos novos conceitos que têm surgido na literatura, referentes aos cuidados anestésicos perioperatórios e a evolução desta população.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo bibliográfico narrativo e exploratório. Uma pesquisa nos bancos de dados Medline e SciELO, utilizando os termos (((anesthesia) OR (anaesthesia)) AND (cancer)), foi realizada até a data de 15 de novembro de 2019, considerando estudos originais. No total, foram identificados 757 artigos a partir dos critérios de busca definidos. Desse total, dois revisores selecionaram inicialmente os artigos pertinentes. Por fim, para compor esta revisão foram utilizados os principais artigos.

Período perioperatório e o risco de metástase

A despeito da cirurgia ser uma indicação com intuito curativo, o período perioperatório é de alto risco para disseminação de células tumorais. As células tumorais podem disseminar-se e ao encontrar um ambiente favorável podem vir a implantar-se e permitir a recorrência tumoral tardia. O sistema imune terá um papel essencial no controle dessas células que podem cair na circulação e tanto o estresse cirúrgico quanto a própria anestesia podem ter uma influência direta na ação do sistema imune³, portanto começou-se a postular que talvez um melhor controle anestésico durante o período perioperatório possa ter impacto na recorrência tumoral a longo prazo². Tanto diferentes técnicas anestésicas^{4,5} quanto medicações anestésicas⁶⁻⁸ possibilitam levar a maior ou menor imunossupressão, bem como ter outras ações que favoreçam ou inibam a disseminação tumoral, permitindo assim tornar-se parte do amplo espectro de fatores que podem influenciar a evolução do paciente oncológico.

Agentes anestésicos

Alguns estudos *in vitro* e em animais sugeriram que alguns agentes anestésicos podem influenciar a sobrevivência das células tumorais por diversos mecanismos desde interferência com mecanismo de sinalização intracelular para apoptose, formação de citoesqueleto, modulação da resposta neuroendócrina ao trauma, entre outras. A partir dessas evidências iniciais, alguns estudos clínicos começaram a ser desenvolvidos para confirmar tais hipóteses. No entanto, ainda existem resultados controversos na literatura.

Propofol

O propofol é um agente hipnótico, amplamente usado tanto na indução quanto na manutenção da anestesia. O propofol também possui efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, que podem exercer um papel protetor contra a supressão imunológica perioperatória. O propofol leva a regulação negativa (*down regulation*) dos oncogenes e regula os genes supressores de tumores em diferentes células⁹.

O fator nuclear kappa B (NF-κB) é um complexo proteico que controla a transcrição do DNA, a produção de citocinas e a sobrevivência celular e sua regulação incorreta é associada ao câncer. O propofol induz a inibição do crescimento e apoptose de células tumorais via inibição da atividade nuclear de NF-κB. Este agente hipnótico, também, restringe a migração e invasão celular, tendo um potencial efeito protetor contra a disseminação tumoral, reduzindo, assim, a recorrência tumoral pós-manipulação cirúrgica. Outros autores demonstraram que o propofol atua também no fator 1 alpha induzido pela hipóxia, um fator essencial na regulação do crescimento e proliferação de tumores metastáticos¹⁰. Outra função demonstrada laboratorialmente é a ativação das caspases, levando à ativação da apoptose, ou seja, ativação das vias intrínsecas e extrínsecas de morte celular.

As metamieloproteinases são capazes de degradar a matriz extracelular e são responsáveis por uma série de comportamentos celulares como proliferação, adesão e angiogênese. O propofol inibe a MMP-2 e MMP-9, impedindo a proliferação, invasão e angiogênese de células de câncer de esôfago, pulmão e colorretal⁹.

As evidências existentes apontam potenciais vantagens do uso do propofol em pacientes oncológicos, no entanto necessitamos de mais estudos clínicos para entender o comportamento do uso deste agente hipnótico nas doses e durações no cenário clínico, que podem variar e ter resultados diferentes dos observados *in vitro* e em animais.

Anestésicos inalatórios

Os anestésicos inalatórios comprometem inúmeras

funções imunes, incluindo neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células T e células *natural killer*. Estes agentes também regulam positivamente o fator indutor de hipóxia e possuem propriedades antiapoptóticas, que podem promover a proliferação de células tumorais¹¹.

Um estudo clínico, que comparou o uso de agentes inalatórios com propofol em análise retrospectiva de cirurgias eletivas, demonstrou uma taxa de risco maior para os pacientes que receberam anestesia com agentes halogenados¹².

Em um grande estudo retrospectivo com mais de 5000 pacientes com câncer de mama, os autores não encontraram uma associação entre a técnica anestésica utilizada e o prognóstico a longo prazo e recorrência tumoral¹³.

Em células de carcinoma renal, o isoflurano causou a *up-regulation* dos fatores indutores de hipóxia 1- α e 2- α , levando ao aumento da expressão de fator de crescimento endotelial¹⁴. As células expostas ao isoflurano também apresentaram maior capacidade de migração. Tais achados podem revelar que o isoflurano, um agente muito frequentemente usado é capaz de ter um efeito pró-tumoral.

Por outro lado, outros estudos mostram um potencial efeito protetor dos agentes halogenados, incluindo o próprio isoflurano. Um estudo com células de carcinoma hepático indicou que o isoflurano possui efeitos inibitórios mediados pela regulação da via de sinalização de NF- κ B¹⁵. Além disso, o isoflurano é capaz de inibir a resistência apoptótica via ativação da caspase-3 e 8. Por estes achados, o isoflurano pode ser, entre os halogenados, um agente com potenciais efeitos benéficos para o tratamento clínico de pacientes com carcinoma hepático.

Nesse sentido, observa-se que existem poucos dados de estudos clínicos, sendo ainda a maior parte dados retrospectivos. Os principais estudos, que demonstram e postulam os mecanismos de ação, doam agentes halogenados nas células tumorais são estudos *in vitro* ou experimentais, portanto, ainda são necessárias mais evidências clínicas, devendo aguardar os resultados de alguns estudos clínicos prospectivos que estão sendo conduzidos e poderão trazer dados mais claros dos eventuais benefícios ou riscos do uso dos agentes halogenados. Ainda não há evidências suficientes para refutar o uso dos agentes inalatórios¹⁶, mas muito ainda precisa ser esclarecido em relação aos seus efeitos e indicações na população oncológica.

Lidocaína

A lidocaína é um agente extremamente versátil e tem sido amplamente utilizada como um dos pilares da analgesia multimodal. A lidocaína apresenta efeitos anti-inflamatórios que auxiliam na inibição do desenvolvimento de células tumorais, tendo um potencial efeito protetor¹⁷.

Também foi demonstrado que a lidocaína aumenta a atividade das células NK, potencializando o efeito

imunoprotetor do organismo contra células tumorais¹⁸.

Vários mecanismos foram proposto para o potencial efeito protetor da lidocaína contra células tumorais, tais como: inibição do receptor do fator de crescimento epidérmico, inibe a divisão celular de maneira dose-dependente, aumento da atividade da caspase 3, citotoxicidade, desmetilação do DNA de algumas células tumorais entre outros efeitos¹⁹.

A lidocaína foi, inclusive, estudada para utilização conjunta com cisplatina, por seus efeitos antitumorais, podendo constituir uma nova opção terapêutica para alguns tipos de tumor, como por exemplo o carcinoma hepatocelular²⁰.

Anti-inflamatórios

A promoção de células tumorais está intimamente ligada a prevenção de inflamação. Os anti-inflamatórios estão sendo estudados por seu potencial efeito protetor na recorrência tumoral. Quando utilizados em pacientes submetidas a ressecção de tumores de mama, ceterolaco e diclofenaco, levaram a um maior tempo livre de doença no pós-operatório, bem como maior sobrevida²¹.

Outros anti-inflamatórios não esteroidais também têm demonstrado um papel protetor contra a evolução de alguns tumores, como demonstrado no uso de baixas doses de ácido acetil salicílico para tumores de mama com receptor HER 2 positivo²². O uso de baixas doses de aspirina também foi protetor para outros tipos de tumores, como tumores gástricos²³ e colorretais²⁴.

Opioides

Os opioides são os agentes fundamentais para a terapia analgésica do período perioperatório. Tais medicamentos têm sido muito questionados no seu uso para pacientes oncológicos. Os opioides possuem um efeito imunossupressor capaz de ser extremamente deletério nesta população e tal efeito é dose dependente. Portanto, este é o racional para o uso de técnicas poupadoras de opioides ou ainda livre de opioides para os pacientes oncológicos. Recentemente o papel imunossupressor tem sido questionado, pois a ação dos opioides é muito mais complexa e pode ter um efeito imunostimulador ou duplo²⁵.

A administração de opioides de ação rápida e em baixas doses parece ter um impacto positivo no sistema imunológico. Comparativamente, o uso crônico e de altas doses tem um impacto negativo.

Por um lado, os opioides podem prevenir a inflamação e inibir o crescimento tumoral. No entanto, em altas doses e uso prolongado podem agravar a reação inflamatória, ter efeito imunossupressor, induzir à adição e aumentar a taxa de infecção. Muito ainda está sendo investigado no uso de opioides na população oncológica.

Podemos afirmar que o controle algico é a chave para o sucesso e caso não existam mais opções para controle algico, os opioides ainda constituem a principal opção terapêutica na analgesia perioperatória. O controle algico pode ter a mesma importância que buscar evitar ou reduzir o consumo de opioides, pois a dor leva também a um efeito imunossupressor deletério no paciente oncológico^{26,27}.

Outros agentes

Beta bloqueadores

Estudos em modelos animais sugerem que o estresse cirúrgico associado à disseminação de células neoplásicas favorece a retenção dessas células em determinados órgãos-alvo metastáticos. Estudos pré-clínicos sugerem que os agentes beta-bloqueadores possam ter efeito protetor contra a progressão tumoral.

Os receptores beta-adrenérgicos estão presentes em células tumorais e imunológicas²⁸ e a sinalização através destes receptores acelera a disseminação de células neoplásicas²⁹. Alguns estudos *in vivo* demonstraram que o tratamento com beta-bloqueadores previne metástases por inibir a invasão de células tumorais³⁰, inflamação associado ao tumor e neoangiogênese, limitando a disseminação tumoral³¹.

Entretanto, algumas metanálises, recentemente desenvolvidas, demonstram resultados divergentes desses dados. Yap et al.³² revisaram estudos retrospectivos que investigavam a associação do uso de beta-bloqueadores com a recorrência tumoral, sobrevivência livre de doença e sobrevivência geral, e não foram encontrados efeitos benéficos dos beta-bloqueadores sobre a recorrência tumoral. E, os benefícios com relação ao período livre de doença e sobrevivência geral são divergentes entre os estudos incluídos na metanálise. Outra metanálise, de maneira semelhante, não encontrou associação entre o de beta-bloqueadores com a progressão tumoral³³.

Dessa maneira, dadas as conclusões controversas, mais ensaios clínicos devem ser desenvolvidos para melhor avaliar a influência dos beta-bloqueadores na progressão do câncer.

Dexametasona

O uso da dexametasona no período perioperatório é interessante, pois esta droga ajuda na profilaxia de náuseas e vômitos no pós-operatório e tem efeito adjuvante no tratamento da dor pós-operatória, tanto quando usada intravenosa quanto perineural prolongando efeito dos anestésicos locais³⁴.

É de conhecimento geral que os glucocorticoides induzem imunossupressão generalizada, o que poderia ter um efeito deletério num período em que há grande dispersão de células neoplásicas, como durante as cirurgias

oncológicas. E a dexametasona em particular com suprimir significativamente a produção de linfócitos e inibir o funcionamento de células NK e promover resistência à apoptose de células tumorais³⁵.

Entretanto, uma *coorte* recente avaliou pacientes submetidas à mastectomia para analisar o uso de dexametasona quanto à recorrência tumoral, não encontrando aumento da recorrência tumoral entre as pacientes que usaram a dexametasona nessa população³⁶.

Sendo assim, mais estudos devem ser realizados para avaliar se o uso de dexametasona pode aumentar o risco de recidiva tumoral entre outros subtipos de neoplasias.

Técnica anestésica

A relação entre a técnica anestésica e recorrência tumoral tem sido extensamente estudada. Os benefícios teóricos da anestesia regional se baseiam na modulação da resposta neuroendócrina e redução do consumo de opioides, preservando a função imunológica dos pacientes, além dos efeitos diretos dos anestésicos locais nas células tumorais^{37,38}.

Contudo, estudos realizados apresentam resultados conflitantes em relação ao tempo livre de doença e a sobrevida dos pacientes. Biki et al.³⁹ fizeram uma análise retrospectiva comparando pacientes submetidos a prostatectomia radical sob anestesia geral *versus* anestesia combinada geral mais peridural e observaram que o grupo submetido à anestesia combinada teve menor risco de recidiva bioquímica (PSA). Em outro estudo, Koumpan et al.⁴⁰ compararam pacientes com neoplasia de bexiga não-invasivos submetidos à ressecção transuretral da bexiga sob raquianestesia *versus* anestesia geral e observaram que os pacientes do grupo raquianestesia tiveram menor incidência de recorrência tumoral.

Entretanto, uma metanálise realizada com 28 estudos e mais de 67.000 pacientes não encontrou relação entre a anestesia regional com redução de recidiva do tumor ou sobrevida dos pacientes⁴¹. Um estudo piloto prospectivo, randomizado e triplo cego avaliou pacientes submetidas à mastectomia comparando anestesia geral + paravertebral *versus* anestesia geral e, até o momento, não houve diferença de recorrência tumoral entre os grupos⁴².

CONCLUSÕES

A resposta neuroendócrina metabólica tem um papel essencial durante o período perioperatório e o sucesso do tratamento cirúrgico nos pacientes oncológicos. A anestesia tem o potencial de reduzir esta resposta, inibir a inflamação, controlar a dor e, ainda, por diversos outros mecanismos moleculares, influenciar positiva ou negativamente na evolução oncológica.

Técnicas de anestesia regional ainda necessitam

ser mais estudadas, mas podem trazer benefícios para esta população auxiliando no controle algico perioperatório, reduzindo o consumo de opioides e da inflamação desencadeada pela resposta neuroendócrina metabólica ao estresse.

No momento, ainda não há evidências suficientes para modificação completa dos agentes e técnicas utilizadas na anestesia para os pacientes oncológicos, mas existem alguns potenciais benefícios sinalizados para o uso de anestesia venosa, técnicas de analgesia multimodal

poupadora de opioides e até mesmo o uso de certos agentes específicos como a lidocaína e o propofol. Poucas evidências clínicas, até a data atual, respaldam o uso de anestesia totalmente livre de opioides pensando em reduzir a recorrência tumoral e otimizar o desfecho do paciente oncológico^{43,44}, mas o assunto está sendo amplamente pesquisado e brevemente haverá mais novidades e evidências que poderão redirecionar a conduta anestésica perioperatória.

REFERÊNCIAS

1. Kurosawa S. Anesthesia in patients with cancer disorders. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25(3):376-84. doi: 10.1097/ACO.0b013e328352b4a8.
2. Cakmakaya OS, Kolodzie K, Apfel CC, Pace NL. Anaesthetic techniques for risk of malignant tumour recurrence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 7;(11):CD008877. doi: 10.1002/14651858.CD008877.pub2.
3. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg.* 2010;110(6):1636-43. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181de0ab6.
4. Weng M, Chen W, Hou W, Li L, Ding M, Miao C. The effect of neuraxial anesthesia on cancer recurrence and survival after cancer surgery: An updated meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(12):15262-73. doi: 10.18632/oncotarget.7683.
5. Zaugg M, Lucchinetti E. Impact of anaesthesia regimen on middle and long-term cancer surgery outcome. *Reg Anesth Pain Med.* 2014.
6. Lim JA, Oh CS, Yoon TG, Lee JY, Lee SH, Yoo YB, Yang JH, Kim SH. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: An in vitro analysis. *BMC Cancer.* 2018;18(159). doi: 10.1186/s12885-018-4064-8.
7. Cronin-Fenton DP, Heide-Jørgensen U, Ahern TP, Lash TL, Christiansen PM, Ejlersten B, Sjögren P, Kehlet H, Sørensen HT. Opioids and breast cancer recurrence: a Danish population-based cohort study. *Cancer.* 2015;121(19):3507-14. doi: 10.1002/cncr.29532.
8. Soltanizadeh S, Degett TH, Gögenur I. Outcomes of cancer surgery after inhalational and intravenous anesthesia: a systematic review. *J Clin Anesth.* 2017;42:19-25. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.08.001.
9. Wang J, Cheng C, Lu Y, Ding X, Zhu M, Miao C, Chen J. Novel findings of anti-cancer property of propofol. *Anticancer Agents Med Chem.* 2018;18(2):156-65. doi: 10.2174/1871520617666170912120327.
10. Huang H, Benzonana LL, Zhao H, Watts HR, Perry NJ, Bevan C, Brown R, Ma D. Prostate cancer cell malignancy via modulation of HIF-1 α pathway with isoflurane and propofol alone and in combination. *Br J Cancer.* 2014;111(7):1338-49. doi: 10.1038/bjc.2014.426.
11. Sessler DI, Riedel B. Anesthesia and cancer recurrence: context for divergent study outcomes. *Anesthesiology.* 2019;130(1):3-5.2019 doi:10.1097/ALN.0000000000002506.
12. Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S: Long-term survival for patients undergoing volatile versus IV anesthesia for cancer surgery: A retrospective analysis. *Anesthesiology.* 2016;124(1):69-79. doi: 10.1097/ALN.0000000000000936.
13. Yoo S, Lee HB, Han W, Noh DY, Park SK, Kim WH, Kim JT: Total intravenous anesthesia versus inhalation anesthesia for breast cancer surgery: a retrospective cohort study. *Anesthesiology.* 2019;130(1):31-40. doi: 10.1097/ALN.0000000000002491.
14. Benzonana LL, Perry NJS, Watts HR, Yang B, Perry IA, Coombes C, Takata M, Ma D: Isoflurane, a commonly used volatile anesthetic, enhances renal cancer growth and malignant potential via the hypoxia-inducible factor cellular signaling pathway in vitro. *Anesthesiology.* 2013;119(3):593-605. doi:10.1097/ALN.0b013e31829e47fd.
15. Hu J, Hu J, Jiao H, Li Q. Anesthetic effects of isoflurane and the molecular mechanism underlying isoflurane-inhibited aggressiveness of hepatic carcinoma. *Mol Med Rep.* 2018;18(1):184-92. doi: 10.3892/mmr.2018.8945.
16. Durieux ME. Time to dial down the vaporizer? *Br J Anaesth.* 2015;114(5):715-6. doi: 10.1093/bja/aev036.
17. Chamaraux-Tran TN, Piegeler T. The amide local anesthetic lidocaine in cancer surgery-potential antimetastatic effects and preservation of immune cell function? A narrative review. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:235. doi: 10.3389/fmed.2017.00235.
18. Kim R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *J Transl Med.* 2018;16(1):8. doi:10.1186/s12967-018-1389-7.
19. Grandhi RK, Perona B. Mechanisms of action by which local anesthetics reduce cancer recurrence: a systematic review. *Pain Med.* 2019;pii:pnz139. doi: 10.1093/pm/pnz139.
20. Xing W, Chen D-T, Pan J-H, Chen Y-H, Yan Y, Li Q, Xue R-F, Yuan Y-F, Zeng W-A. Lidocaine induces apoptosis and suppresses tumor growth in human hepatocellular carcinoma cells in vitro and in a xenograft model in vivo. *Anesthesiology.* 2017;126:868-81. doi: 10.1097/ALN.0000000000001528.
21. Forget P, Bentin C, Machiels JP, Berliere M, Coulie PG, Kock M De. Intraoperative use of ketorolac or diclofenac is associated with improved disease-free survival and overall survival in conservative breast cancer surgery. *Br J Anaesth.* 2014;113(Suppl 1):i82-7. doi: 10.1093/bja/aet464.

22. Clarke CA, Canchola AJ, Moy LM, Neuhausen SL, Chung NT, Lacey JV, Bernstein L. Regular and low-dose aspirin, other non-steroidal anti-inflammatory medications and prospective risk of HER2-defined breast cancer: The California Teachers Study. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):52. doi: 10.1186/s13058-017-0840-7.
23. Brusselaers N, Lagergren J. Maintenance use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal cancer in a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open.* 2018;8(7):e021869. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021869.
24. Kuo C-N, Pan J-J, Huang Y-W, Tsai H-J, Chang W-C. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer: a population-based case control study. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers.* 2018;27:737-45. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0876.
25. Liang X, Liu R, Chen C, Ji F, Li T. Opioid system modulates the immune function: a review. *Transl Perioper Pain Med.* 2016;1(1):5-13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790459/>.
26. Beilin B, Shavit Y, Trabekín E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, Bessler H. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg.* 2003;97(3):822-827. doi: 10.1213/01.ANE.0000078586.82810.3B.
27. Juneja R. Opioids and cancer recurrence. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8(2):91-101. doi: 10.1097/SPC.0000000000000056.
28. Benish M, Bartal I, Goldfarb Y, Levi B, Avraham R, Raz A, Ben-Eliyahu S. Perioperative use of β -blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(7):2042-52. doi: 10.1245/s10434-008-9890-5.
29. Chang A, Le CP, Walker AK, Creed SJ, Pon CK, Albold S, Carroll D, Halls ML, Lane JR, Riedel B, Ferrari D, Sloan EK. β 2-Adrenoceptors on tumor cells play a critical role in stress-enhanced metastasis in a mouse model of breast cancer. *Brain Behav Immun.* 2016;57:106-115. doi: 10.1016/j.bbi.2016.06.011.
30. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, Yu S, Pimentel MA, Tangkanangnukul V, Arevalo JMG, Morizono K, Karanikolas BDW, Wu L, Sood AK, Cole SW. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res.* 2010;70(18):7042-52. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0522.
31. Le CP, Nowell CJ, Kim-Fuchs C, Botteri E, Hiller JG, Ismail H, Pimentel MA, Chai MG, Karnezis T, Rotmensz N, Renne G, Gandini S, Pouton CW, Ferrari D, Möller A, Stacker SA, Sloan EK. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. *Nat Commun.* 2016;7:10634. doi: 10.1038/ncomms10634.
32. Yap A, Lopez-Olivo MA, Dubowitz J, Pratt G, Hiller J, Gottumukkala V, Sloan E, Riedel B, Schier R. Effect of beta-blockers on cancer recurrence and survival: a meta-analysis of epidemiological and perioperative studies. *Br J Anaesth.* 2018;121(1):45-57. doi: 10.1016/j.bja.2018.03.024.
33. Na Z, Qiao X, Hao X, Fan L, Xiao Y, Shao Y, Sun M, Feng Z, Guo W, Li J, Li J, Li D. The effects of beta-blocker use on cancer prognosis: a meta-analysis based on 319,006 patients. *Onco Targets Ther.* 2018;11:4913-4944. doi: 10.2147/OTT.S167422.
34. Chen Q, An R, Zhou J, Yang B. Clinical analgesic efficacy of dexamethasone as a local anesthetic adjuvant for transversus abdominis plane (TAP) block: a meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198923. doi:10.1371/journal.pone.0198923
35. Bush KA, Krukowski K, Eddy JL, Janusek LW, Mathews HL. Glucocorticoid receptor mediated suppression of natural killer cell activity: Identification of associated deacetylase and corepressor molecules. *Cell Immunol.* 2012;275(1-2):80-9. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.02.014.
36. Kim MH, Kim DW, Park S, Kim JH, Lee KY, Hwang J, Yoo YC. Single dose of dexamethasone is not associated with postoperative recurrence and mortality in breast cancer patients: a propensity-matched cohort study. *BMC Cancer.* 2019;19(1):251. doi: 10.1186/s12885-019-5451-5.
37. Bajwa SJS, Anand S, Kaur G. Anesthesia and cancer recurrences: the current knowledge and evidence. *J Cancer Res Ther.* 2015;11(3):528-34. doi: 10.4103/0973-1482.157321.
38. Sekandarzad MW, Zundert AAJ Van, Lirk PB, Doornebal CW, Hollmann MW. Perioperative anesthesia care and tumor progression. *Anesth Analg.* 2017;124(5):1697-1708. doi: 10.1213/ANE.0000000000001652.
39. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ: Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology.* 2008;109(2):180-7. doi:10.1097/ALN.0b013e31817f5b73.
40. Koumpan Y, Jaeger M, Mizubuti GB, Tanzola R, Jain K, Hosier G, Hopman W, Siemens DR. Spinal Anesthesia is associated with lower recurrence rates after resection of nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2018;199(4):940-946. doi:10.1016/j.juro.2017.11.064.
41. Grandhi RK, Lee S, Abd-Elseyed A. The relationship between regional anesthesia and cancer: a metaanalysis. *Ochsner J.* 2017;17(4):345-61. doi: 10.1043/TOJ-16-0100.
42. Finn DM, Ilfeld BM, Unkart JT, Madison SJ, Suresh PJ, Sandhu NPS, Kormylo NJ, Malhotra N, Loland VJ, Wallace MS, Wen CH, Morgan AC, Wallace AM. Post-mastectomy cancer recurrence with and without a continuous paravertebral block in the immediate postoperative period: a prospective multi-year follow-up pilot study of a randomized, triple-masked, placebo-controlled investigation. *J Anesth.* 2017;31(3):374-9. doi: 10.1007/s00540-017-2345-z.
43. Zylla D, Gourley BL, Vang D, Jackson S, Boatman S, Lindgren B, Kuskowski MA, Le C, Gupta K, Gupta P. Opioid requirement, opioid receptor expression, and clinical outcomes in patients with advanced prostate cancer. *Cancer.* 2013;119(23):4103-10. doi:10.1002/cncr.28345.
44. Sultana A, Torres D, Schumann R. Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(4):547-560. doi:10.1016/j.bpa.2017.11.002.

Recebido: 22.11.19

Aceito: 19.12.19