

# Recorrência do câncer: anestesia é realmente vilã?

## *Cancer recurrence: is anesthesia truly guilty?*

Mateus Moreira Antunes<sup>1</sup>, Thales Cabral de Almeida Alves dos Reis<sup>1</sup>, Monique Corrêa e Castro de Sá<sup>2</sup>, Jaci Custódio Jorge<sup>1</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20170022

### RESUMO

O câncer é uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo. Para significativa parcela dos portadores da doença, o tratamento cirúrgico constitui a maior esperança de cura ou aumento da sobrevida. Entretanto, o procedimento cirúrgico e o período perioperatório podem determinar alterações imunológicas que deixam o paciente oncológico vulnerável à recorrência tumoral local ou disseminação à distância de células neoplásicas metastáticas. A propagação da doença residual é um processo complexo que depende do balanço entre o potencial invasivo do tumor e a defesa imunológica do hospedeiro. Na presente revisão, analisaram-se os principais fatores perioperatórios com potencial de influenciar o sistema imune, investigando ainda sua associação com a recidiva tumoral em pacientes oncológicos.

**Palavras-chave:** Neoplasias; Neoplasias/cirurgia; Metástase Neoplásica; Anestesia; Imunomodulação; Anestesia por Condução; Anestésicos Locais; Analgésicos Opioides; Anestesia Intravenosa; Transusão de Sangue.

### ABSTRACT

*Cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. For a significant portion of patients with the disease, surgical treatment is the greatest hope for cure or survival. The surgical procedure and the perioperative period may, however, determine immunological changes that leave the cancer patient vulnerable to local tumor recurrence or distant dissemination of metastatic neoplastic cells. The spread of residual disease is a complex process that depends on the balance between the invasive potential of the tumor and the immune defense of the host. In the present review, we analyzed the main perioperative factors with potential to influence the immune system and investigated its association with tumor recurrence in cancer patients.*

**Key words:** Neoplasms; Neoplasms/surgery; Neoplasm Metastasis; Anesthesia; Immunomodulation; Anesthesia, Conduction; Anesthetics, Local; Analgesics, Opioid; Anesthesia, Intravenous; Blood Transfusion.

### INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas permanecem como uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo. Em 2013, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), foram constatadas 189.454 mortes no Brasil devido a essa enfermidade. Estimase, para o biênio de 2016-2017, incidência de aproximadamente 596 mil novos casos.<sup>1</sup>

A cirurgia é uma das terapias mais eficazes no tratamento de tumores sólidos, podendo curar neoplasias localizadas e melhorar a sobrevida de pacientes com

<sup>1</sup> Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais – IPSEMG, Hospital Governador Israel Pinheiro, Centro de Ensino e Treinamento – CET. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>2</sup> Hospital da Polícia Militar: Fundação Hospitalar de Minas Gerais – FHEMIG, Hospital João XXIII. Belo Horizonte, MG – Brasil.

#### *Instituição:*

Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais – IPSEMG  
Belo Horizonte, MG – Brasil

#### *Autor correspondente:*

Thales Cabral de Almeida Alves dos Reis  
E-mail: thales\_cabral@yahoo.com.br

doença avançada. Além disso, possui importante papel no diagnóstico e estadiamento dos tumores.<sup>2</sup> Paradoxalmente, o ato cirúrgico é um período em que o paciente apresenta mais suscetibilidade ao desenvolvimento de metástases, já que há manipulação daquela que é a principal fonte de células cancerígenas: o próprio tumor.

A noção de que a cirurgia pode promover proliferação metastática de neoplasias surgiu décadas atrás, quando cirurgiões perceberam aumento súbito da disseminação da doença logo após o procedimento cirúrgico.<sup>3</sup> Desde então, algumas hipóteses surgiram para tentar explicar tal acontecimento. As teorias sugerem alterações na apresentação antigênica, secreção de agentes imunossupressores, resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico, influência de medicamentos no sistema imune e outros fatores perioperatórios, a exemplo das hemotransfusões.<sup>4</sup> Todos esses elementos podem fazer com que uma doença mínima residual “escape” da vigilância imunológica, levando à recorrência do câncer.

Recentemente, pesquisadores confirmaram que o intraoperatório constitui um período de vulnerabilidade em relação à disseminação metastática de tumores e levantou-se a hipótese de que a técnica anestésica e outros fatores relacionados ao ato cirúrgico poderiam afetar o prognóstico do doente oncológico.<sup>5</sup>

Neste artigo discorre-se sobre os principais mecanismos envolvidos na proliferação do câncer no paciente cirúrgico, assim como sobre as atuais evidências científicas em relação à técnica anestésica e ao manejo perioperatório que podem alterar o desfecho da doença no paciente portador de neoplasias.

## MECANISMOS ENVOLVIDOS NA DISSEMINAÇÃO DE TUMORES

A maioria das mortes por câncer é causada por recorrência ou por propagação da doença. A disseminação dos tumores ocorre por via hematogênica, linfática ou é resultado da extensão direta da lesão, invadindo estruturas adjacentes.<sup>6</sup> O aparecimento de metástases depende não só de fatores intrínsecos ao tumor, tal como o grau de diferenciação, mas também da interação desses fatores com o hospedeiro. O sucesso na propagação de uma neoplasia está relacionado à redução da atividade do sistema imune, a falhas nos mecanismos normais de apoptose celular,

à capacidade de adaptação do tumor a condições adversas para o crescimento (hipóxia, deficiência de nutrientes, etc) e à formação de novos vasos sanguíneos para suprir a neoplasia (angiogênese).<sup>3</sup>

São diversos os motivos para a ocorrência de metástases após procedimentos cirúrgicos. A manipulação direta do tumor durante a cirurgia pode liberar células malignas na circulação sanguínea. Por outro lado, a própria excisão da lesão tem a capacidade de interferir na angiogênese local, já que elimina os dois fatores antiangiogênicos (angiostatina e endostatina) presentes na matriz extracelular que envolve o tumor.<sup>7</sup> A retirada do tumor também libera fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGF) que, em conjunto com a redução dos fatores antiangiogênicos, promove acelerada angiogênese e o aparecimento de micrometástases. Outros mecanismos facilitadores da proliferação tumoral são a resposta inflamatória com a consequente liberação de citocinas e catecolaminas e a redução da imunidade celular.

## IMUNIDADE E CÂNCER

Está bem estabelecida na literatura científica a importante função do sistema imunológico na inibição da carcinogênese, na proteção do hospedeiro contra a propagação de células tumorais e na manutenção da homeostase celular. Baseado nessas evidências, surgiu o conceito de vigilância imunológica (*immunosurveillance*), em que o sistema imune e principalmente a imunidade mediada por células citotóxicas *Natural Killers* (NK) exerce papel fundamental no controle da disseminação das células neoplásicas.<sup>8</sup> Níveis baixos de atividade citotóxica nas células NK foram demonstrados em pacientes com taxas elevadas de células tumorais na circulação sanguínea, correlacionando-se a pior prognóstico.<sup>9</sup>

A vigilância imunológica é o primeiro componente de um processo mais amplo conhecido como edição imunológica dos tumores (*immunoediting*). A edição imunológica é a habilidade do sistema imune de controlar a dispersão e o crescimento das células tumorais, sendo dividida em três fases: fase de eliminação, de equilíbrio e de escape.<sup>10</sup> Tais fases podem ocorrer de maneira sequencial ou de forma totalmente independente. A fase de eliminação se dá quando as células neoplásicas causam dano tecidual local, acionando o sistema imune inato que, por meio da resposta mediada por células NK e da liberação de INF- $\gamma$ ,

induz a morte da célula tumoral. Desafiando a resposta imunológica observada na fase de eliminação, algumas células cancerígenas são capazes de resistir e sobreviver à pressão exercida pela vigilância imunológica, dando origem a variantes com mutações que conferem resistência ao ataque do sistema imune do hospedeiro, permitindo que o tumor entre na fase de equilíbrio. As células tumorais resistentes que sobreviveram à fase de eliminação e passaram pela fase de equilíbrio entram então na fase de escape. Nessa fase, as células tumorais multiplicam-se de maneira descontrolada e são capazes de evadir do sistema imune, sendo conhecidas como células tumorais editadas.

As células tumorais editadas apresentam menor expressão de moléculas *Major Histocompatibility Complex* (MHC-1), que são moléculas importantes para a detecção pelos linfócitos T citotóxicos. Além disso, secretam citocinas imunossupressoras, estabelecendo um microambiente protetor para o desenvolvimento do tumor primário.<sup>10</sup> Na corrente sanguínea e fora do microambiente tumoral, esses mecanismos de escape do sistema imunológico podem ser desvantajosos, uma vez que, com níveis menores de citocinas imunossupressoras, as células NK destroem preferencialmente células tumorais deficientes em MHC-1.<sup>11</sup>

Apesar de a imunidade celular possuir papel limitado no surgimento e na erradicação do tumor primário, ela é capaz de restringir o desenvolvimento de metástases à distância e de erradicar a doença residual mínima. Assim, se o tumor é retirado precocemente, ou seja, antes do desenvolvimento de intratáveis mecanismos de escape pelas células tumorais, essa capacidade da imunidade celular de erradicar a doença residual mínima pode levar à cura. Dessa maneira, manter a imunocompetência do paciente oncológico passa a ser um fator fundamental no combate à neoplasia. Diversos fatores perioperatórios, que serão discutidos a seguir, podem suprimir a imunidade celular, facilitando a proliferação dos tumores.

## Resposta endócrino-metabólica

A intensidade da resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico é proporcional ao grau de manipulação tumoral durante o período intraoperatório, sendo maior em cirurgias abertas quando comparadas com as realizadas por técnicas videoassistidas. A resposta endócrino-metabólica ao estresse cirúrgico tem sido sugerida como fator de risco para o desenvolvimento

de metástases à distância, porque provoca imunodepressão. A queda na resposta imune inicia-se precocemente no período perioperatório e persiste por dias, com pico de intensidade no terceiro dia do pós-operatório.<sup>12</sup> Além da liberação de citocinas, catecolaminas e neurotransmissores, ocorre a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que propicia a formação de um microambiente favorável à proliferação tumoral.

Existem evidências de que a ativação de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, que são numerosos na superfície de tumores e no tecido conjuntivo que os circunda, pode acelerar o aparecimento de lesões metastáticas em animais.<sup>13</sup> Estudos em humanos indicam que a resposta endócrino-metabólica, com seus elevados níveis de catecolaminas circulantes, pode piorar o desfecho do paciente oncológico porque ativa os receptores  $\beta 1$  e  $\beta 2$  expressos pelo tumor, favorecendo a proliferação celular.<sup>8</sup> Os mesmos estudos sugerem que o antagonismo  $\beta$ -adrenérgico tem efeito benéfico na evolução da doença.<sup>14</sup>

Como demonstrado em pacientes com câncer de ovário, altas taxas de catecolaminas circulantes estão diretamente relacionadas ao aumento do potencial invasivo do tumor.<sup>8</sup> Além de interagirem com os receptores  $\beta$ -adrenérgicos, as catecolaminas estimulam a angiogênese (via VEGF) e a linfogênese<sup>14</sup>, deprimem a resposta imune celular e ativam a *Signal Transducer of Activation and Transcription* (STAT-3), que é uma das proteínas responsáveis pela proliferação do tumor.<sup>8</sup>

## Inflamação

Acredita-se que citocinas, prostaglandinas e a ciclooxigenase, todas produzidas pela resposta inflamatória, possam causar imunossupressão, resistência ao estímulo apoptótico e promoção da angiogênese, influenciando a progressão neoplásica.<sup>15</sup> A expressão da ciclooxigenase 2 (COX-2) pelas células tumorais está intimamente relacionada à formação de novos vasos sanguíneos.

Existe uma distribuição heterogênea das citocinas geradas pela resposta inflamatória associada ao trauma cirúrgico. Nas proximidades da ferida operatória predomina a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o IFN- $\gamma$ , a interleucina 2 (IL-2) e o fator de necrose tumoral (TNF), enquanto que na periferia da lesão há predominância de citocinas anti-inflamatórias, como as interleucinas 4 (IL-4), 6 (IL-6) e 10 (IL-10) que, por sua vez, teriam a capacidade de inibir a resposta imune mediada por células.<sup>16</sup>

A produção de citocinas é dependente do tipo de resposta imunológica prevalente: celular ou humoral. Os linfócitos T CD4 são divididos em duas subpopulações: linfócitos *T helper 1* (Th1), relacionados à imunidade celular e fagocitose, e os linfócitos *T helper 2* (Th2), relacionados à imunidade humoral e produção de anticorpos. A resposta imune humoral é pouco eficiente no combate às células neoplásicas. Durante o ato cirúrgico a agressão tissular e outros fatores como hipotermia, lesões de isquemia-reperfusão, drogas, hemotransfusão e dor exacerbam a resposta inflamatória e reduzem a capacidade adaptativa do sistema imunológico, levando à redução global na população linfocitária e à diminuição ainda mais marcante na proporção de células Th1 em relação às células Th2. Esse desequilíbrio imunológico, típico do período perioperatório, pode culminar em aumento da recorrência tumoral.<sup>17</sup>

## FATORES INTRAOPERATÓRIOS E RECORRÊNCIA DO CÂNCER

Na última década, a adoção de medidas para prevenção da disfunção imunológica e a introdução de novas terapêuticas visando reduzir a resposta inflamatória perioperatória revolucionaram a anestesia para cirurgia oncológica. Essas intervenções, abordadas a seguir, objetivam minimizar a inflamação sistêmica e a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico e reduzir a exposição a agentes anestésicos possivelmente imunodepressores, melhorando a taxa de recorrência dos tumores e a sobrevida dos pacientes com câncer.<sup>18</sup>

### Opioides

Devido às suas propriedades analgésicas, os opioides são alguns dos medicamentos mais utilizados em anestesia. Embora de uso amplamente difundido, essas drogas figuram como um dos principais protagonistas na discussão sobre a interferência ou não do ato anestésico na recorrência tumoral. Vários estudos surgiram na última década, demonstrando efeitos imunossupressores associados ao uso de opioides, o que levou ao questionamento se essas drogas teriam influência nos mecanismos de propagação tumoral.

O efeito imunomodulador dos opioides é bem conhecido graças a estudos em usuários crônicos de

opioides injetáveis. Nessa população, as elevadas taxas de infecção não podem ser explicadas somente por falhas de assepsia no momento da administração da droga, mas por sua ação direta no sistema imune.<sup>19</sup>

Diversas células do sistema imune como neutrófilos, macrófagos, linfócitos T e células NK foram associadas à ação imunomoduladora dos opioides.<sup>20</sup> Pesquisadores demonstraram a relação entre altas doses de fentanil, diminuição da atividade das células NK e aumento da carcinogênese em ratos.<sup>21</sup> Resultado semelhante foi registrado em humanos por Snyder *et al.*<sup>22</sup>

Já que os opioides diferem conforme sua seletividade e formas de interação com seus receptores, é lógico pensar que o efeito imunomodulador também apresenta variações conforme a droga estudada.<sup>23</sup> Tanto a imunidade humoral quanto a imunidade celular são afetadas pelo uso de morfina.<sup>24</sup> O tramadol, aparentemente devido à sua ação de inibição na receptação de noradrenalina e serotonina, preveniu a atenuação da atividade das células NK e a ocorrência de metástases em modelo animal submetido a trauma cirúrgico.<sup>25</sup> Outros estudos confirmaram o aumento de atividade das células NK e a melhora na imunidade celular induzidos pelo tramadol.<sup>25,26</sup>

Os opioides interagem de maneira complexa com o eixo hipófise-hipotálamo-adrenal, interferindo na produção de glicocorticoides endógenos.<sup>19</sup> Essas substâncias, por sua vez, atuam no sistema imunológico e reduzem a imunidade celular.<sup>27</sup> A interação entre derivados do ópio e os glicocorticoides varia conforme a espécie estudada e o tempo de exposição à droga.<sup>19</sup> O uso esporádico de opioide parece não afetar as concentrações de ACTH ou glicocorticoides. A administração crônica dessas drogas, entretanto, resulta em supressão da glândula adrenal.<sup>28</sup>

A presença do subgrupo de receptores opioides  $\mu$  em tecido neoplásico, vasos sanguíneos e células imunológicas adjacentes ao tumor reforça a teoria da associação entre uso de opioides e a disseminação tumoral.<sup>29</sup> Em um modelo de câncer de pulmão em roedores, Parat *et al.*<sup>30</sup> relacionaram a expressão dos receptores  $\mu$  em células tumorais ao grau de agressividade da doença. Outro estudo, também empregando roedores, mostrou que a expressão dos receptores  $\mu$  aumenta de acordo com a expansão tumoral e que o uso de morfina reduz a sobrevida das cobaias.<sup>31</sup> A influência dos opioides na angiogênese e linfagiogênese tumoral é mais incerta, mas alguns pesquisadores afirmam que os receptores  $\mu$  nos vasos sanguíneos peritumorais, juntamente com a COX-2 e o fator de

crescimento vascular endotelial (VEGF), estimulam o crescimento vascular.<sup>31</sup>

Existem muitas controvérsias quanto aos efeitos dos opioides na propagação das neoplasias. Já que a maioria dos trabalhos científicos foi conduzida em animais, é incerto se esses dados podem ser extrapolados para a prática anestésica diária. Alguns ensaios clínicos realizados em humanos demonstraram que a utilização limitada de opioides no período perioperatório pode reduzir a recorrência do câncer em pacientes cirúrgicos.<sup>32</sup> Por outro lado, diversas outras pesquisas falharam em demonstrar o mesmo benefício.<sup>33</sup>

## Anestesia regional e anestésicos locais

Anestésicos locais e as técnicas de anestesia regional parecem ter ação protetora contra a dispersão tumoral e as justificativas para essa proteção são parcialmente baseadas na atenuação da resposta endócrino-metabólica ao estresse cirúrgico e, consequentemente, na redução das concentrações de glicocorticoides endógenos e de catecolaminas e no aumento da atividade dos linfócitos T citotóxicos (Th1) e das células NK.<sup>6</sup> Além da anestesia regional, técnicas cirúrgicas menos invasivas, como as cirurgias videoassistidas, reduzem a estimulação do sistema nervoso simpático e diminuem a necessidade de opioides, melhorando a imunidade celular e associando-se, segundo alguns autores, a baixas taxas de recorrência do câncer.<sup>34</sup>

Outra característica importante dos anestésicos locais e que poderia ter relação com a inibição da proliferação tumoral é seu efeito anti-inflamatório. Essa característica é particularmente marcante nos anestésicos tipo aminoamida, como a lidocaína, a ropivacaína e a bupivacaína. Acredita-se que a interação com proteínas responsáveis pela transdução de sinais intracelulares<sup>35</sup> e a redução da adesão leucocitária, via moléculas de adesão celular (*Cells Adhesion Molecules*- CAM), são mecanismos responsáveis pela ação anti-inflamatória dos anestésicos locais.<sup>36</sup> São escassos, entretanto, os ensaios clínicos ou os estudos com cobaias vivas descrevendo as propriedades anti-inflamatórias dos anestésicos locais. Os trabalhos científicos disponíveis sobre o tema foram realizados principalmente em laboratório, envolvendo populações celulares isoladas.<sup>6</sup>

Embora estudos em animais mostrem reduzida taxa de recidiva e de propagação metastática das ne-

oplasias quando técnicas de anestesia regional são empregadas, as conclusões dos ensaios clínicos ainda são conflitantes. Existem dificuldades na homogeneização das populações estudadas, já que se trata de um grupo heterogêneo de pacientes, com suas peculiaridades individuais em relação ao tipo histológico do tumor, contexto anestésico-cirúrgico, comorbidades, drogas anestésicas utilizadas, necessidade de hemotransfusão, temperatura corporal intraoperatória, etc.<sup>6</sup> Exadaktylos *et al.*<sup>5</sup> demonstraram, em 2006, redução de quatro vezes na recidiva de tumores de mama quando as pacientes eram operadas sob anestesia regional (bloqueio paravertebral). Em 2014 Scavonetto *et al.*<sup>37</sup> compararam, em estudo retrospectivo, anestesia geral isolada e anestesia geral combinada com peridural em 1.642 pacientes submetidos à prostatectomia radical, sugerindo benefícios da anestesia combinada no prognóstico da doença.<sup>37</sup> Outro estudo clínico, dessa vez randomizado, analisou as concentrações séricas de fatores relacionados à angiogênese nas neoplasias, tais como o VEGF e a interleucina 6 (IL-6), em indivíduos submetidos ou não à anestesia peridural torácica para ressecção de tumores de cólon, concluindo que tal técnica está associada a baixos níveis séricos de fatores pró-angiogênicos.<sup>38</sup>

Apesar de haver embasamento teórico convincente, ainda são necessários mais ensaios clínicos com significância estatística elevada para a confirmação do real benefício da anestesia regional para o doente oncológico submetido à cirurgia.

## Agentes venosos e anestésicos inalatórios

Drogas hipnóticas venosas e anestésicos inalatórios são essenciais para o manejo anestésico e também tiveram estudadas suas influências na recorrência e na progressão tumoral. Malamed *et al.* investigaram a atividade das células NK em modelos animais injetados com células neoplásicas e submetidos à anestesia com os agentes anestésicos propofol, cetamina, tiopental e halotano.<sup>39</sup> Os resultados mostraram redução na atividade das células NK e aumento da ocorrência de metástases pulmonares, exceto no grupo que recebeu propofol. Entre os hipnóticos estudados, a cetamina demonstrou mais ação imunodepressora, correlação sugerida por sua potente ação adrenérgica.<sup>39</sup> Outros pesquisadores confirmaram o efeito protetor do propofol em mulheres com câncer de mama, demonstrando mais atividade das células NK quando a associação

anestesia regional e propofol foi utilizada em comparação ao uso de anestésicos inalatórios e opioides.<sup>40</sup> Wigmore *et al.*, em estudo retrospectivo envolvendo 11.395 pacientes submetidos à cirurgia oncológica, compararam a anestesia intravenosa total utilizando remifentanil e propofol (TIVA) com a técnica de anestesia balanceada e demonstraram redução da mortalidade em três anos quando foi utilizada a anestesia intravenosa total.<sup>41</sup> Acredita-se que, além de estimular a imunidade celular<sup>42</sup>, o propofol apresenta efeito anti-inflamatório intrínseco, inibindo a COX-2<sup>43</sup> e os fatores teciduais induzidos por hipóxia (HIFs).<sup>2</sup>

HIFs são proteínas intracelulares que coordenam a resposta adaptativa da célula à hipoxemia, regulando genes que atuam na promoção da angiogênese, na proliferação e no metabolismo celular.<sup>44</sup> Essas proteínas estão intimamente ligadas a mecanismos de adaptação celular à hipóxia, também conhecidos como pré-condicionamento hipóxico. Sabe-se que alguns fármacos podem influenciar o processo de pré-condicionamento hipóxico, aumentando a resistência celular à falta de oxigênio e levando à redução de danos causados pela ocorrência de lesões de isquemia-reperfusão em diferentes órgãos.<sup>45</sup> Células neoplásicas podem aproveitar-se desse mecanismo adaptativo a condições de hipoxemia para favorecer a própria sobrevivência do tumor.<sup>2</sup> Foram identificados genes regulados por HIFs que se correlacionam a funções primordiais para o desenvolvimento de neoplasias.<sup>2</sup> Elevadas taxas séricas desses fatores estão associadas a mais agressividade tumoral e a pior desfecho clínico.<sup>46</sup>

Alguns autores acreditam que o uso de agentes inalatórios aumenta a expressão dos HIFs, influenciando a angiogênese, a proliferação e o crescimento tumoral<sup>47</sup>, sendo essas ações correlacionadas com o tempo de administração e a dose total do anestésico utilizada.<sup>45</sup> Agente inalatório menos potente, o óxido nítrico inibe o metabolismo do ácido fólico e da vitamina B12, o que impacta na síntese do DNA e na geração de novas células, podendo causar imunossupressão. Apesar da evidência teórica, estudo prospectivo com 204 pacientes submetidos à cirurgia oncológica colorretal não mostrou aumento da recidiva tumoral quando foi utilizado o óxido nítrico.<sup>48</sup>

### Anti-inflamatórios não esteroidais

O aumento da expressão da cicloxigenase 2 (COX-2), que é a principal enzima relacionada à síntese de

prostaglandinas a partir do ácido aracdônico, foi demonstrado em 90% de tumores pulmonares, 71% dos adenocarcinomas de intestino e 56% das neoplasias de mama<sup>49,50</sup>, entre outros tipos de câncer<sup>51</sup>. A maior atividade dessa enzima resulta no aumento da síntese de prostaglandina E2 (PGE2), a qual inibe a atividade de células NK<sup>52</sup>, aumenta angiogênese e diminui a apoptose celular<sup>53</sup>, favorecendo a dispersão tumoral. O uso de anti-inflamatórios não esteroidais inibidores da COX-2 reduz a síntese de PG E2, revertendo o estímulo à carcinogênese causado por tal substância.<sup>52</sup>

Estudos epidemiológicos avaliando o uso de crônico de AINEs geraram evidências científicas sólidas de que essas drogas são benéficas na prevenção das neoplasias colorretais.<sup>54</sup> Entretanto, quando se compara o uso desses medicamentos durante o período perioperatório e a ocorrência de recidiva do câncer, os dados científicos são limitados, conflitantes e derivados de estudos retrospectivos com pequena amostragem de pacientes ou de estudos em animais.<sup>6</sup>

### Glicocorticoides

Corticosteroides são comumente usados na prática anestésica para profilaxia de náuseas e vômitos pós-operatórios. Quando administrados em dose única, antes do início da cirurgia esses medicamentos atenuam a resposta inflamatória e a dor associadas ao procedimento cirúrgico.<sup>55</sup> Embora o uso prolongado dessas drogas sabidamente piore o prognóstico do doente oncológico, questiona-se se o uso limitado ao período perioperatório influencia a proliferação tumoral e a ocorrência de metástases. Os dados dos trabalhos científicos são conflitantes. Alguns estudos mostram redução da angiogênese tumoral, dos níveis do VEGF e de interleucinas circulantes com o uso de corticosteroides.<sup>56</sup> Já Singh *et al.* mostraram aumento de metástase à distância em neoplasia de cólon quando a dexametasona foi utilizada em dose única, concluindo que ainda são necessários mais estudos para a definição do papel dessas drogas na recorrência tumoral.<sup>56</sup>

### β-bloqueadores

Os receptores β-adrenérgicos têm sido associados à progressão das neoplasias não só por sua presença nas células neoplásicas e por induzirem modificações na dinâmica do sistema imunológico e do microam-

biente tumoral, mas também por serem componentes ativos da resposta endócrino-metabólica e da inflamação associadas ao trauma cirúrgico. Estudos observacionais evidenciaram reduzida incidência de recorrência tumoral e mais sobrevida em pacientes usuários crônicos de medicamentos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.<sup>14</sup> Entretanto, existem atualmente poucas evidências científicas embasando o uso perioperatório dessas drogas com o objetivo de reduzir a resposta catecolaminérgica e melhorar a imunidade celular.

## Transfusão sanguínea

Objetivando a melhora da oferta de oxigênio aos tecidos ou o tratamento da coagulopatia, os doentes oncológicos têm elevada possibilidade de receberem hemotransfusão no período perioperatório. Além da complexidade da ressecção cirúrgica, fatores inerentes ao tumor como grau de vascularização e adesão a estruturas adjacentes, bem como fatores intraoperatórios tais como o uso excessivo de cristaloides e a hipotermia, aumentam o risco de sangramento. Em sua maioria, trata-se de pacientes portadores de anemia da doença crônica e que frequentemente foram submetidos a terapêuticas adjuvantes agressivas, como sessões de quimioterapia.<sup>2</sup> A anemia pré-operatória é considerada um fator de risco independente de pior prognóstico em pacientes cirúrgicos.<sup>57</sup>

A associação entre transfusão sanguínea alogênica, recidiva tumoral e piora do prognóstico de doentes oncológicos pode ser explicada pelo efeito imunomodulador relacionado à hemotransfusão (*Transfusion-related immunomodulation* – TRIM). Os efeitos biológicos da TRIM do sistema imune são marcantes: ocorre redução da função das células NK, decréscimo da população linfocitária, redução da apresentação de antígenos e da atividade das células dendríticas.<sup>58</sup> Metanálise investigou a influência da transfusão sanguínea na recorrência tumoral em mais de 12.000 pacientes submetidos à cirurgia para ressecção de tumores colorretais. Os autores encontraram evidências consistentes de pior evolução clínica e de aumento da dispersão neoplásica quando foi necessário o uso de hemoderivados.<sup>59</sup> Em doentes cirúrgicos com câncer gástrico, a transfusão sanguínea destacou-se como fator de risco independente para a recidiva tumoral.<sup>60</sup> Entretanto, em relação a tumores de pulmão, metanálise não encontrou correlação entre hemotransfusão e piora do desfecho.<sup>61</sup>

Apesar de existir vasta literatura científica correlacionando a recorrência do câncer e a necessidade de transfusão sanguínea no intraoperatório, ainda não foi possível estabelecer consenso em relação a quais tipos de tumor teriam seu prognóstico afetado pelo uso de hemoderivados. Já que tanto a anemia quanto a necessidade de transfusão sanguínea afetam negativamente o desfecho da doença, devida atenção deve ser dada ao preparo pré-operatório do paciente oncológico.<sup>8</sup> É importante considerar a reposição de ferro para pacientes com níveis baixos de hemoglobina sérica, já que mesmo as formulações endovenosas se mostraram seguras e eficazes em minimizar o risco intraoperatório. Além da correção da anemia no período pré-operatório, outras medidas devem ser consideradas com o objetivo de reduzir as perdas sanguíneas durante a cirurgia, tais como o emprego de técnicas cirúrgicas menos invasivas, o uso de medicamentos antifibrinolíticos, a otimização da fluidoterapia e o combate à hipotermia.<sup>62</sup>

## Oxigenioterapia

Existem evidências experimentais de que altas frações inspiradas de oxigênio causam dano ao DNA e induzem a divisão celular. Entretanto, são necessários estudos clínicos metodologicamente adequados para confirmar o potencial das altas frações inspiradas de oxigênio no estímulo do crescimento neoplásico.<sup>63</sup>

## CONCLUSÃO

Embora seja considerada uma das estratégias mais eficazes no tratamento do câncer, o ato cirúrgico e período perioperatório podem determinar alterações imunológicas com o potencial de influenciar na recidiva e na progressão tumoral. Os trabalhos científicos que analisaram tal tema são principalmente experimentos em laboratório e estudos em animais. Ensaio clínico disponível ainda não conseguiram estabelecer umnexo causal entre os fatores inerentes ao período perioperatório, como as drogas anestésicas, e a recorrência do câncer. Assim, são necessários mais estudos – e alguns já estão em andamento – para estabelecer mudanças nas condutas atuais em relação aos pacientes oncológicos cirúrgicos.

## REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016. Ministério da Saúde: Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva; 2016. 124 p.
- Tavare AN, Perry NJS, Benzonana LL, Takata M, Ma D. Cancer recurrence after surgery: Direct and indirect effects of anesthetic agents. *Int J Cancer*. 2012; 130(6):1237-50.
- Buinauskas P, Mc DG, Cole WH. Role of operative stress on the resistance of the experimental animal to inoculated cancer cells. *Ann Surg*. 1958; 148(4):642-8.
- Mcbride WT. Immunomodulation: An important concept in modern anaesthesia. *Anaesthesia*. 1996; 51(5):465-73.
- Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology*. 2006; 105(4):660-4.
- Le-Wendling L, Nin O, Capdevila X. Other Cancer Recurrence and Regional Anesthesia: The Theories, the Data, and the Future in Outcomes. *Pain Med*. 2016 Apr; 17(4):756-75.
- Das J, Kumar S, Khanna S, Mehta Y. Are we causing the recurrence—impact of perioperative period on long-term cancer prognosis: Review of current evidence and practice. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* Apr-Jun. 2014; 30(2):153-9.
- 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.
- Santos MF, Mannam VKR, Craft BS, Punekey LV, Sheehan NT, Lewis RE, et al. Comparative analysis of innate immune system function in metastatic breast, colorectal, and prostate cancer patients with circulating tumor cells. *Exp Mol Pathol*. 2014; 96(3):367-74.
- Pantaleão C, Luchs A. Câncer e modelos experimentais de tumores murinos. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2010; 69(4):439-45.
- Gumperz JE, Parham P. The enigma of the natural killer cell. *Nature*. 1995; 378(6554):245-8.
- Coffey JC, Wang JH, Smith MJF, Bouchier-Hayes D, Cotter TG, Redmond HP. Excisional surgery for cancer cure: Therapy at a cost. *Lancet Oncol*. 2003; 4(12):760-8.
- Sloan EK, Capitanio JP, Tarara RP, Mendoza SP, Mason WA, Cole SW. Social stress enhances sympathetic innervation of primate lymph nodes: mechanisms and implications for viral pathogenesis. *J Neurosci*. 2007; 27(33):8857-65.
- Hiller JG, Parat M-O, Ben-Eliyahu S. The Role of Perioperative Pharmacological Adjuncts in Cancer Outcomes: Beta-Adrenergic Receptor Antagonists, NSAIDs and Anti-fibrinolytics. *Curr Anesthesiol Rep*. 2015; 5(3):291-304.
- Kundu JK, Surh YJ. Inflammation: Gearing the journey to cancer. *Mutat Res - Rev Mutat Res*. 2008; 659(1-2):15-30.
- Shakhar G, Ben-elyahu S. Potential Prophylactic Measures Against Postoperative Immunosuppression: Could They Reduce Recurrence Rates in Oncological Patients? *Ann Surg Oncol*. 2003; 10(8):972-92.
- Lorentz MN, Hobaika ABDS. Sistema imune e anestesia. *Rev Méd Minas Gerais*. 2011; 21(4):444-8.
- Hiller J, Brodner G, Gottschalk A. Understanding clinical strategies that may impact tumour growth and metastatic spread at the time of cancer surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013; 27(4):427-39.
- Scott SWM, Thompson JP, Lambert DG. Opioids and immune modulation: more questions than answers. 2013; 111(1):80-8.
- Afsharimani B, Cabot P, Parat MO. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2011; 30(2):225-38.
- Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A, Beilin B. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats: Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation*. 2004; 11(4):255-60.
- Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth*. 2010; 105(2):106-15.
- Horowitz M, Neeman E, Sharon E, Ben-elyahu S. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Publ Gr*. 2015 Apr; 12(4):213-26.
- Sessler DI. Does regional analgesia reduce the risk of cancer recurrence? A hypothesis. *Eur J Cancer Prev*. 2008; 17(3):269-72.
- Gaspani L, Bianchi M, Limiroli E, Panerai AE, Sacerdote P. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats. *J Neuroimmunol*. 2002; 129(1-2):18-24.
- Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg*. 2000; 90(6):1411-4.
- Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: A good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. *Ann NY Acad Sci*. 2004; 1024:124-37.
- Vuong C, Van Uum SHM, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev*. 2010; 31(1):98-132.
- Zhang YF, Xu QX, Liao LD, Xu XE, Wu JY, Shen J, et al. -Opioid receptor in the nucleus is a novel prognostic factor of esophageal squamous cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2013; 44(9):1756-65.
- Singleton PA, Mirzapioazova T, Hasina R, Salgia R, Moss J. Increased m-opioid receptor expression in metastatic lung cancer. *Br J Anaesth*. 2014; 113(1):1-6.
- Nguyen J, Luk K, Vang D, Soto W, Vincent L, Robiner S, et al. Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer. *Br J Anaesth*. 2014; 113(May):4-13.
- Ash SA, Buggy DJ. Does regional anaesthesia and analgesia or opioid analgesia influence recurrence after primary cancer surgery? An update of available evidence. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013; 27(4):441-56.
- Sasamura T, Nakamura S, Iida Y, Fujii H, Murata J, Saiki I, et al. Morphine analgesia suppresses tumor growth and metastasis in a mouse model of cancer pain produced by orthotopic tumor inoculation. *Eur J Pharmacol*. 2002; 441(3):185-91.
- Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, Page JH, Rogers SO. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Cancer: A Metaanalysis of Oncologic Outcomes. *J Am Coll Surg*. 2007; 204(3):439-46.



35. Hollmann MW, Wiecek KS, Berger A, Durieux ME. Local Anesthetic Inhibition of G Protein-Coupled Receptor Signaling by Interference with G $\alpha$ (q) Protein Function. *Mol Pharmacol*. 2001 Feb; 59(2):294-301.
36. Martinsson T, Oda T, Fernvik E, Roempke K, Dalsgaard CJ, Svensjö E. Ropivacaine inhibits leukocyte rolling, adhesion and CD11b/CD18 expression. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 283(1):59-65.
37. Scavonetto F, Yeoh TY, Umbreit EC, Weingarten TN, Gettman MT, Frank I, et al. Association between neuraxial analgesia, cancer progression, and mortality after radical prostatectomy: A large, retrospective matched cohort study. *Br J Anaesth*. 2014; 113(1):95-102.
38. Xu YJ, Chen WK, Zhu Y, Wang SL, Miao CH. Effect of thoracic epidural anaesthesia on serum vascular endothelial growth factor C and cytokines in patients undergoing anaesthesia and surgery for colon cancer. *Br J Anaesth*. 2014; 113(1):49-55.
39. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of Natural Killer Cell Activity and Promotion of Tumor Metastasis by Ketamine, Thiopental, and Halothane, but Not by Propofol: Mediating Mechanisms and Prophylactic Measures. *Anesth Analg*. 2003; 97(10):1331-9.
40. Buckley A, McQuaid S, Johnson P, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: A pilot study. *Br J Anaesth*. 2014; 113(1):56-62.
41. Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile versus IV Anesthesia for Cancer Surgery. *Anesthesiology*. 2016; 124(January):69-79.
42. Sofra M, Fei PC, Fabrizi L, Marcelli ME, Claroni C, Gallucci M, et al. Immunomodulatory effects of total intravenous and balanced inhalation anesthesia in patients with bladder cancer undergoing elective radical cystectomy: preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013; 32(1):6.
43. Inada T, Kubo K, Kambara T, Shingu K. Propofol inhibits cyclooxygenase activity in human monocytic THP-1 cells. *Can J Anesth*. 2009; 56(3):222-9.
44. Semenza GL. Hif-1 and human disease: One highly involved factor. *Genes Dev*. 2000; 14(16):1983-91.
45. Ma D, Lim T, Xu J, Tang H, Wan Y, Zhao H, et al. Xenon Preconditioning Protects against Renal Ischemic-Reperfusion Injury via HIF-1 Activation. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(4):713-20.
46. Generali D, Berruti A, Brizzi MP, Campo L, Bonardi S, Wigfield S, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression predicts a poor response to primary chemoendocrine therapy and disease-free survival in primary human breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(15):4562-8.
47. Perry NJS, Ma D. Inhalational Anesthetic Agents and Their Effects on Cancer Cell Biology. *Curr Anesthesiol Rep*. 2015; 5(3):268-77.
48. Myles PS, Leslie K, Chan MTV, Forbes A, Peyton PJ, Paech MJ, et al. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): A randomised, single-blind trial. *Lancet*. 2014; 384(9952):1446-54.
49. Brown JR, DuBois RN. COX-2: A molecular target for colorectal cancer prevention. *J Clin Oncol*. 2005; 23(12):2840-55.
50. Soslow RA, Dannenberg AJ, Rush D, Woerner BM, Nasir Khan K, Masferrer J, et al. COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors. *Cancer*. 2000; 89(12):2637-45.
51. Altorki NK, Christos P, Port JL, Lee PC, Mirza F, Spinelli C, et al. Preoperative taxane-based chemotherapy and celecoxib for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: results of a phase 2 trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2011; 6(6):1121-7.
52. Brittenden J, Heys SD, Ross J, Eremin O. Natural killer cells and cancer. *Am Cancer Soc*. 1996; 77(7):1226-43.
53. Park JH, McMillan DC, Horgan PG, Roxburgh CS. The impact of anti-inflammatory agents on the outcome of patients with colorectal cancer. *Cancer Treat Rev*. 2014; 40(1):68-77.
54. Friis S, Riis AH, Erichsen R, Baron JA, Sorensen HT. Low-dose aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer risk: A population-based, case-control study. *Ann Intern Med*. 2015; 163(5):347-55.
55. Singh PP, Lemanu DP, Taylor MHG, Hill AG. Association between preoperative glucocorticoids and long-term survival and cancer recurrence after colectomy: Follow-up analysis of a previous randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2014; 113(1):68-73.
56. Marshall L, Hameed A, Donal K. Can Anaesthetic and Analgesic Techniques for Cancer Surgery Affect Cancer Recurrence and Metastasis? *Curr Anesthesiol Rep*. 2015; 1:190-202.
57. Leichtle SW, Mouawad NJ, Lampman R, Singal B, Cleary RK. Does preoperative anemia adversely affect colon and rectal surgery outcomes? *J Am Coll Surg*. 2011; 212(2):187-94.
58. Cata JP, Gottumukkala V. Blood transfusion practices in cancer surgery. *Indian J Anaesth*. 2014; 58(5):637-42.
59. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions and recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25; (1):CD005033.
60. Hyung WJ, Noh SH, Shin DW, Huh J, Huh BJ, Choi SH, et al. Adverse effects of perioperative transfusion on patients with stage III and IV gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9(1):5-12.
61. Churchhouse AMD, Mathews TJ, McBride OMB, Dunning J. Does blood transfusion increase the chance of recurrence in patients undergoing surgery for lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012; 14(1):85-90.
62. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2012; 256(2):235-44.
63. Levins KJ, Buggy DJ. Perioperative Interventions During Cancer Surgery: Can Anesthetic and Analgesic Techniques Influence Outcome? *Curr Anesthesiol Rep*. 2015; 5(3):318-30.