



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

ALINE TENÓRIO DOURADO

EFEITOS DA ANESTESIA NA RECIDIVA DO CÂNCER DE MAMA:

uma revisão sistemática de evidências clínicas

Recife-PE

2019

ALINE TENÓRIO DOURADO

**EFEITOS DA ANESTESIA NA RECIDIVA DO CÂNCER DE MAMA:
uma revisão sistemática de evidências clínicas**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador

José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Titular do Depto. de Cirurgia, CCM-UFPE

Coorientadora

Dayse Ribeiro de Sena

Preceptora do Departamento de Oftalmologia, CCM-UFPE

Coorientadora

Amanda Vasconcelos de Albuquerque

Pesquisadora colaboradora do Núcleo de Cirurgia Experimental, CCM-UFPE

Recife-PE

2019

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4 1010

D739e Dourado, Aline Tenório .
 Efeitos da anestesia na recidiva do câncer de mama: uma revisão
 sistemática de evidências clínicas / Aline Tenório Dourado. – 2019.
 70 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

 Orientador: José Lamartine de Andrade Aguiar.
 Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
 CCS. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2019.
 Inclui referências, apêndices e anexos.

 1. Neoplasias da mama. 2. Recidiva. 3. Anestesia. 4. Metástase
 neoplásica. I. Aguiar, José Lamartine de Andrade (Orientador). II. Título.

617.91

CDD (20.ed.)

UFPE (CCS2020-002)

ALINE TENÓRIO DOURADO

EFEITOS DA ANESTESIA NA RECIDIVA DO CÂNCER DE MAMA:

uma revisão sistemática de evidências clínicas

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Dissertação aprovada em: 06/12/2019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar (Orientador)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Rodrigo Pontes de Lima (Examinador Externo)

Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esta dissertação a meu esposo, **Rafael**, aos meus pais, **Marcos e Tânia**, e à minha irmã, **Thaís**.

AGRADECIMENTOS

Ao **Professor Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar**, por me orientar nesta dissertação e em outras etapas e atividades da minha vida profissional.

À **Dra. Amanda Vasconcelos de Albuquerque**, por me coorientar nesta dissertação e por compartilhar seus conhecimentos durante o projeto e na revisão da publicação.

À **Dra. Dayse Ribeiro de Sena**, por compartilhar sua expertise em estudos de revisão sistemática, por auxiliar na seleção dos artigos e por orientar na submissão da publicação.

RESUMO

O câncer de mama é o tipo de câncer mais frequentemente diagnosticado em mulheres e representa a segunda causa de morte por câncer. Metástase é a principal causa de óbito; logo, a conduta terapêutica mais eficiente é a prevenção de recorrências. A cirurgia é o tratamento mais eficaz; no entanto, vários fatores, incluindo a técnica anestésica, podem prejudicar o resultado do tratamento cirúrgico. O objetivo desta revisão sistemática foi apresentar evidências clínicas sobre o papel da técnica anestésica na recorrência do câncer de mama. Cochrane Library e Cochrane Trials Register, Medline, Embase, LILACs e Web of Science foram pesquisados eletronicamente até setembro de 2019 para ensaios clínicos randomizados que avaliaram a associação de recorrência e sobrevida pós-operatória com o uso de anestesia regional, opioides, adjuvantes anestésicos e / ou anestesia geral durante a ressecção cirúrgica do câncer de mama. No total, 765 artigos foram recuperados. Após a triagem de título e resumo e revisões de texto completo, quatro ensaios clínicos randomizados foram selecionados. As associações das técnicas anestésicas com a recorrência do câncer, metástase, sobrevida livre de recorrência e sobrevida global foram avaliadas. Dois estudos compararam anestesia inalatória com anestesia intravenosa total, enquanto dois compararam anestesia geral com anestesia regional e analgesia. Não houve associação significativa entre a técnica anestésica e recorrência local, metástase ou sobrevida. Esta revisão sistemática não encontrou associação entre o tipo de anestesia realizada e o prognóstico a longo prazo em pacientes com câncer de mama. Até o momento, não há evidências clínicas para apoiar uma técnica anestésica específica para cirurgias de ressecção de tumores malignos da mama. A escassez de ensaios clínicos randomizados sobre o assunto exige pesquisas futuras.

Palavras-chave: Neoplasias da mama. Recidiva. Anestesia. Metástase neoplásica.

ABSTRACT

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer in women and the second most common cause of cancer-related death. Metastasis is the leading cause of death in breast cancer; therefore, one of the main treatment goals is recurrence prevention. Surgery is the most effective treatment; however, several factors, including the anesthetic technique, can impair the immune system during the perioperative period. The aim of this systematic review was to present clinical evidence regarding the role of the anesthetic technique in breast cancer recurrence. The Cochrane Library and Cochrane Trials Register, Medline, Embase, LILACs, and Web of Science were electronically searched from inception through September 2019 for randomized controlled trials assessing the association of postoperative recurrence and survival with the use of regional anesthesia, opioids, anesthetic adjuncts, and/or general anesthesia during surgical resection of breast cancer. In total, 765 articles were retrieved. After title and abstract screening and full text reviews, four randomized controlled trials were selected. The associations of the anesthetic techniques with the cancer recurrence, metastasis, recurrence-free survival, and overall survival rates were assessed. Two studies compared inhalation anesthesia with total intravenous anesthesia, while two compared general anesthesia with regional anesthesia and analgesia. There was no significant association between the anesthetic technique and local recurrence, metastasis, or survival. This systematic review did not find an association between the type of anesthesia performed and the long-term prognosis in breast cancer patients. Up to this time, there is no clinical evidence to support a specific anesthetic technique for malignant breast tumor resection surgeries. The scarcity of randomized clinical trials on the subject demands future research.

Keywords: Breast neoplasms. Recurrence. Anesthesia. Neoplasm Metastasis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Balanço imunológico do período perioperatório	17
Figura 2 -	Seleção inicial de artigos utilizando o <i>software</i> Covidence [®]	33
Figura 3 -	Seleção final de estudos após leitura do artigo com uso do <i>software</i> Covidence [®]	34
Figura 4 -	Fluxograma das etapas da revisão sistemática baseada nos <i>guidelines</i> do PRISMA	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Estratégia de busca para a base de dados Pubmed	29
Quadro 2 -	Estratégia de busca para a base de dados Cochrane	30
Quadro 3 -	Estratégia de busca para a base de dados Web of Science	31
Quadro 4 -	Estratégia de busca para a base de dados Embase	31
Quadro 5 -	Estratégia de busca para a base de dados Lilacs	32
Quadro 6 -	Resumo das fases de seleção dos estudos	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Estudos clínicos comparando anestésicos voláteis e propofol para avaliar sobrevida e/ou recorrência.	21
Tabela 2 -	Estudos clínicos comparando anestesia geral e anestesia regional para avaliar sobrevida e/ou recorrência.	23
Tabela 3 -	Etapas da revisão sistemática.	26
Tabela 4 -	Definição dos componentes da estrutura PICO deste estudo.	27
Tabela 5 -	Bases de dados utilizadas e suas características	28
Tabela 6 -	Resumo dos estudos comparando anestesia geral intravenosa total e anestesia geral balanceada	37
Tabela 7 -	Resumo de ensaios comparando anestesia geral e anestesia geral combinada com anestesia regional	39
Tabela 8 -	Resumo dos ensaios clínicos em andamento registrados no CinicalTrials.gov	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Anestesia geral
AGB	Anestesia geral balanceada
AINES	Anti-inflamatórios não-esteroidais
AL	Anestésicos locais
AR	Anestesia regional
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists Physical Classification System</i>
BPVT	Bloqueio paravertebral torácico
CDSR	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
COX	Ciclooxigenase
IL	Interleucina
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NSAIDs	<i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>
NK	<i>Natural killer</i>
OS	Sobrevida global (<i>Overall survival</i>)
PGE2	Prostaglandina E2
PPA	Propofol-paravertebral
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RCT	Estudos clínicos controlados e randomizados (<i>Randomized controlled clinical trials</i>)
RFS	Sobrevida livre de recidiva (<i>Recurrence-free survival</i>)
RR	Risco relativo

TIVA	Anestesia venosa total (<i>Total intravenous anesthesia</i>)
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
SEVO	Sevoflurano
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	APRESENTAÇÃO	15
1.2	OBJETIVOS	17
1.2.1	Objetivo geral	17
1.2.2	Objetivos específicos	18
2	LITERATURA	19
2.1	EFEITOS DA ANESTESIA NO SISTEMA IMUNOLÓGICO	19
2.2	OPIOIDES	20
2.3	ANESTESIA INALATÓRIA E ANESTESIA VENOSA	21
2.4	ANESTESIA REGIONAL	23
3	MÉTODO	26
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	26
3.2	FASES DA REVISÃO SISTEMÁTICA	26
3.3	DEFINIÇÃO DOS COMPONENTES DA ESTRUTURA PICO	26
3.4	BASES DE DADOS	28
3.5	ESTRATÉGIAS DE BUSCA	29
3.6	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	32
3.7	ANÁLISE DOS DADOS	35
4	RESULTADOS	36
5	DISCUSSÃO	40
6	CONCLUSÕES	44
	REFERÊNCIAS	45

APÊNDICE A - MANUSCRITO ENVIADO AO SURGICAL ONCOLOGY JOURNAL	53
APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS	68
ANEXO A - COMPROVANTE DE ENVIO DE MANUSCRITO PARA PUBLICAÇÃO NO SURGICAL ONCOLOGY JOURNAL	69
ANEXO B - JADAD SCORE	70

1 INTRODUÇÃO †

1.1 APRESENTAÇÃO

O câncer de mama é o câncer mais frequente no gênero feminino, com 2.1 milhões de novos casos diagnosticados no mundo em 2018¹ e é a segunda causa de morte relacionada ao câncer – após a neoplasia de pulmão, primeira causa global de morte por câncer². No Brasil, a taxa bruta de mortalidade é de 15,4 óbitos por 100 mil mulheres², sendo a principal causa de morte por câncer no sexo feminino³. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA)², a estimativa de novos casos de câncer de mama para 2019 foi de 59.700.

Metástase é a principal causa de morte em pacientes com câncer de mama, com uma taxa de incidência de 30%^{4,5}. A detecção precoce da neoplasia mamária localizada ou regional pode resultar em uma taxa de sobrevida de 99 a 85% em 5 anos^{6,7}, com 97% das mulheres nos estágios I ou II passando pela cirurgia⁸. Como a ressecção cirúrgica é o tratamento de primeira linha para o câncer de mama, surgiram novas pesquisas sobre o impacto do período intraoperatório nos resultados oncológicos a longo prazo.

O câncer apresenta um processo de replicação regulado por vários mediadores. De acordo com as evidências mais recentes⁹, vários fatores de risco podem comprometer essa regulação durante o período per operatório, tornando-o o mais vulnerável para o desenvolvimento de metástases devido à supressão de imunidade celular mediada, primeira linha de defesa contra células tumorais¹⁰⁻¹². Esse déficit de células Natural Killers (NK) é associado com aumento significativo de morbidade e mortalidade¹³. Dor, transfusão de sangue, hipotermia e técnica anestésica são fatores que afetam o sistema imunológico¹⁴. Essa imunossupressão pós-operatória está relacionada com a influência exercida pelos sistemas inflamatórios e neuroendócrinos e o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal.

A própria cirurgia é uma causa de estresse metabólico, neuroendócrino, inflamatório e imunológico e determina *upregulation* das principais rotas para malignização¹⁵. A cirurgia causa imunossupressão através da secreção de citocinas inflamatórias e promove a saída de algumas células cancerígenas do controle imunológico¹⁶⁻¹⁸.

O resultado de estudos *in vitro* e *in vivo* demonstra que a resposta sistêmica ao estresse cirúrgico aumenta a probabilidade de doença metastática. Em particular, foi observado que

†Dissertação formatada conforme orientação da Biblioteca Central e Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da UFPE: ABNT NBR 14724:2011. Preparação do manuscrito: Surgical Oncology (APÊNDICE A). Manuscrito enviado para publicação (ANEXO A).

células tumorais expressam receptores adrenérgicos tipo 1 e 2, através dos quais epinefrina ativa cascatas intracelulares, que regulam a expressão de rotas moleculares e determinam a malignidade cancerígena e sua invasividade. Também foi visto que catecolaminas promovem migração de linhas de células cancerígenas de mama, ovário e cólon, ao estimular seus receptores específicos e suprimir imunidade celular mediada¹⁹⁻²² e ativam a transcrição de sinais de ativação de vários genes em resposta à estimulação das células por citocinas e fatores de crescimento^{23,24}, produzindo aumento de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), implicado na neoangiogênese.

Os efeitos da anestesia no comportamento das células tumorais ainda não foram confirmados, porém, inúmeros trabalhos vêm demonstrando os riscos e benefícios das técnicas anestésicas na recorrência tumoral após cirurgias²⁵⁻²⁷.

O manejo da dor em pacientes oncológicos é essencial. Sabe-se que a dor causa um déficit de NK e promove o desenvolvimento tumoral, estimulando o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal e o sistema nervoso simpático²⁸⁻³⁰. O controle adequado da dor resulta em redução significativa na susceptibilidade do tumor primário em produzir metástases³¹.

Na década de 1970, sabia-se que o tiopental e a cetamina, bem como os agentes anestésicos voláteis, apresentavam propriedades imunossupressoras³². Melamed et al.³³ demonstraram que esses agentes reduziram a atividade celular NK em ratos. Cetamina regula o nível da proteína anti-apoptose Bcl-2 que promove a invasão e proliferação de células de câncer de mama, porém esses feitos negativos podem ser devido a interação da cetamina com receptores alfa e beta adrenérgicos³⁴. Essas observações sugerem que a cetamina pode ter uma contraindicação relativa em pacientes com neoplasias malignas³⁵. Cada técnica anestésica afeta as células cancerígenas de uma maneira particular (Figura 1). O propofol inibe a produção de prostaglandinas³⁶. A anestesia regional reduz o estresse cirúrgico, a resposta inflamatória e o consumo de opióides³⁷⁻³⁹. Anestésicos locais (ALs) demonstraram efeitos antiproliferativos e citotóxicos contra células tumorais in vitro⁴⁰. O sevoflurano suprime o sistema imunológico, diminuindo a atividade das células NK, promovendo a apoptose dos linfócitos T e aumentando as citocinas pró-inflamatórias^{33,41,42}. O midazolam reduz os níveis de IL-8, um fator quimioestático, que interfere na adesão e migração de neutrófilos, uma linha crucial na defesa do corpo, contribuindo para imunossupressão em humanos⁴³. O ceterolaco exibe propriedades antitumorais e antiangiogênicas^{44,45}. Os opióides, a depender da dose, concentração e tipo celular, podem induzir crescimento do tumor ou conter sua propagação⁴⁶.

Vários estudos retrospectivos tem demonstrado o efeito anti-metastático da anestesia regional e do propofol⁴⁷⁻⁴⁹ quando comparados à anestesia geral com inalatórios nos pacientes

oncológicos. No entanto, estudos retrospectivos são limitados pela sua alta taxa de vieses de seleção e confundimento.

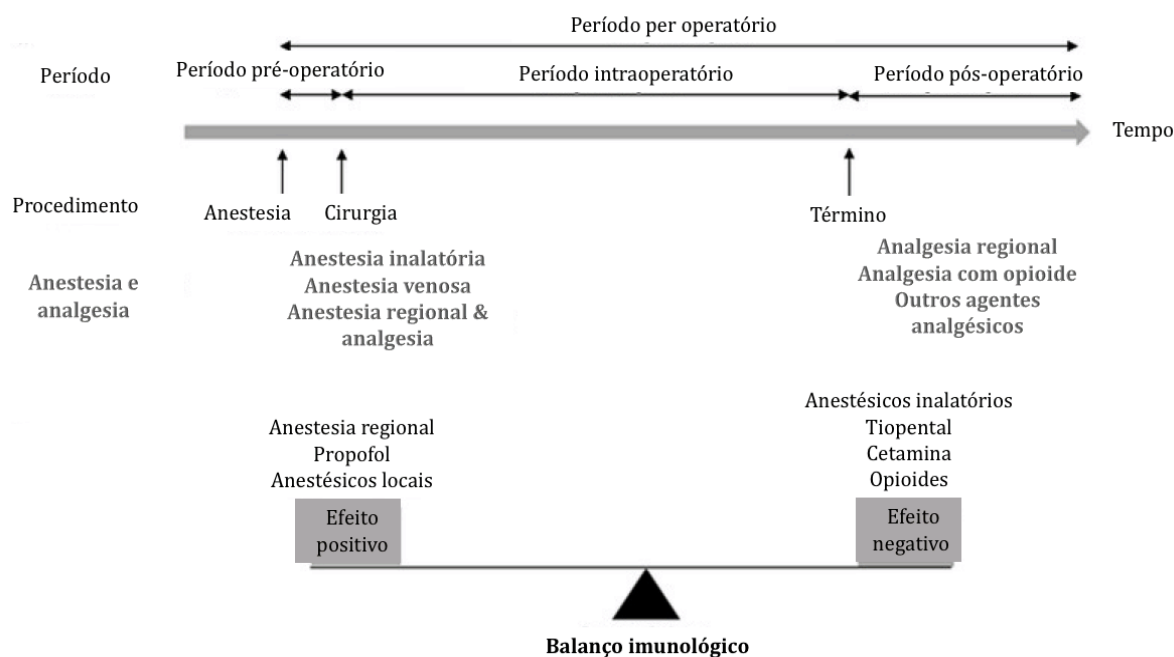


Figura 1 – Balanço imunológico no período per operatório: como se comportam os anestésicos. Adaptado de Kim et al., 2019⁵⁰.

O foco da Anestesiologia em aprimorar resultados a longo prazo aumentou na última década, através de melhorias na estratificação de risco, otimização pré-operatória, analgesia multimodal e metas de recuperação. E, atualmente, já se considera como papel desses profissionais aprimorar os resultados do tratamento do câncer a longo prazo, incluindo a mortalidade sem recorrência e relacionada ao câncer.

A técnica anestésica ideal para mastectomias ainda é discutível. Esta revisão sistemática foca nas evidências clínicas disponíveis sobre os efeitos da anestesia em relação à recorrência do câncer de mama. Os dados de ensaios clínicos randomizados são descritos e analisados sobre o uso de anestesia regional, opioides, adjuvantes anestésicos e anestesia geral em pacientes submetidas à ressecção de câncer de mama.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Estabelecer se a técnica anestésica (anestesia geral *versus* anestesia regional ou a combinação das duas técnicas ou anestesia inalatória *versus* anestesia venosa total) influencia o prognóstico a longo prazo para indivíduos com tumores malignos de mama.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar recidiva tumoral local e à distância;
- Avaliar sobrevida global;
- Avaliar sobrevida livre de recorrência;

2 LITERATURA

2.1 EFEITOS DA ANESTESIA NO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Tratamento precoce do câncer de mama, prevenção da imunossupressão per operatória e intervenções terapêuticas específicas se traduzem em menor recorrência tumoral e estão sendo cada vez mais exploradas. Essas intervenções podem se concentrar na redução da resposta inflamatória sistêmica, do fluxo linfático regional induzido por inflamação cirúrgica ou na exposição a agentes imunossupressores no per operatório⁵¹.

Desmond et al.⁵² em um estudo em 2015 demonstraram que a distribuição das células imunes e macrófagos no tecido cancerígeno intratumoral pode predizer o prognóstico e resposta à terapia. Os pacientes foram randomizados para receber a anestesia propofol-paravertebral com analgesia contínua (PPA, n = 12) ou anestesia geral balanceada com analgesia com opióide (AG, n = 16) por 24 horas no pós-operatório. O grupo PPA induziu níveis aumentados de infiltração de células NK ($P=0,015$) e linfócitos T ($P=0,03$) no tecido cancerígeno da mama em comparação com a AG. Um ano antes, Buckley et al.⁵³ investigaram o efeito do soro de mulheres submetidas a mastectomia para câncer primário de mama, que foram randomizadas para uma técnica anestésica de propofol-paravertebral (PPA) ou sevoflurano-opioide (AG) e concluiu que o soro de pacientes da técnica PPA estimulou o aumento da ativação e citotoxicidade de células NK humanas saudáveis. Esses resultados corroboram a hipótese de que a técnica anestésica pode afetar a função imunológica per operatória.

Quando separamos apenas os estudos prospectivos que comparam a anestesia geral clássica com anestesia regional, vemos um predomínio de resultados mais favoráveis para o bloqueio paravertebral. Sultan et al.⁵⁴ avaliaram a resposta das citocinas antes e depois da mastectomia com as duas técnicas anestésicas, e concluíram que houve atenuação estatisticamente significativa da resposta de citocinas à cirurgia (IL-6, razão IL-10/IFN- γ) com o BPVT. Em outro estudo, Deegan et al.³⁸ concluíram que os pacientes do grupo propofol / paravertebral apresentaram uma diminuição percentual maior da IL-1A no pós-operatório em relação ao pré-operatório ($P=0,003$) e um aumento significativo da IL-10 ($P=0,001$) quando comparados com o grupo sevoflurano / opioide, mas não houve diferença estatística nas outras citocinas estudadas.

Outros ensaios randomizados compararam apenas pacientes submetidas a anestesia geral, sem efeito da anestesia regional. Foi o caso de Woo et al.⁵⁵, que em 2015 avaliaram o efeito do propofol e do desflurano em dois grupos de 20 pacientes randomizados. Os dois grupos apresentaram um perfil de resposta imune favorável, com preservação das razões de

células T IL-2 / IL-4 e CD4 + / CD8 + no período per operatório. No entanto, houve redução de células NK uma hora depois da infusão do propofol ($P=0,040$), mas o efeito não foi duradouro. Com o estudo, concluiu-se que o desflurano está associado a respostas imunológicas menos adversas do que a anestesia com propofol durante a cirurgia para câncer de mama.

Em 2005, O’riain et al.⁵⁶ avaliaram a angiogênese, processo essencial para a formação de metástases no câncer de mama e que é mediado pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e prostaglandina E2 (PGE2). A pesquisa testou se os níveis séricos de VEGF e PGE2 aumentariam em resposta ao estresse cirúrgico do câncer de mama e/ou seriam atenuados pela anestesia e analgesia paravertebral (BTPV). A conclusão foi que, apesar de inibir a resposta ao estresse cirúrgico, o BTPV não teve efeito sobre os níveis séricos dos fatores angiogênicos VEGF e PGE2. Em 2010, Looney et al.⁵⁷ estudaram desfecho semelhante. Quarenta mulheres submetidas a mastectomia foram randomizadas em dois grupos: um de anestesia geral com sevoflurano e outro com propofol e BPVT. Diferentemente dos resultados encontrados por O’Riain,⁵⁶ os níveis séricos de VEGF no pós-operatório aumentaram após anestesia geral padrão em comparação com a técnica anestésica de propofol e bloqueio paravertebral ($P=0,001$). Esses resultados são consistentes com um possível efeito protetor da anestesia regional.

Através de uma melhor compreensão da imunossupressão per operatória dos anestésicos e da biologia do câncer, possivelmente se poderá empregar estratégias clínicas baseadas em evidências que minimizem o crescimento e a disseminação do tumor, beneficiando os pacientes com melhores resultados oncológicos a longo prazo.

2.2 OPIOIDES

Os opioides são uma classe importante de medicamentos no controle da dor. A morfina, um potente agonista do receptor μ opióide, ainda é o medicamento de escolha desta família e ao qual todos os outros são comparados⁵⁸.

Estudos em modelos animais mostraram aumento de tumores mamário e indução de angiogênese com uso de morfina^{59–61}, enquanto que o tratamento com antagonistas dos receptores opióides μ inibe a proliferação do câncer e promete atenuar o crescimento tumoral em humanos⁶².

No entanto, essa classe possui um comportamento controverso na recorrência do câncer *in vivo*^{46,63}: uma dose baixa pode induzir angiogênese, promover crescimento do tumor e causar regulação negativa da resposta imune, enquanto altas concentrações podem conter o

crescimento do tumor. Além disso, os receptores opióides κ e μ atuam de maneira divergente, com o primeiro promovendo e o segundo induzindo uma resposta pró-inflamatória⁶⁴.

O fentanil, opióide cem vezes mais potente do que morfina⁶⁵, apresenta atividade antitumoral através da inibição da migração e invasão de células cancerígenas⁶⁶. Remifentanil e tramadol, opioides sintetizados artificialmente, não possuem propriedades imunossupressoras^{67,68}.

Cronin-Fenton et al.⁶⁹, em um grande estudo de coorte dinamarquês (n=34188), demonstrou que o uso de opióides não teve associação clinicamente significativa com a recorrência do câncer de mama [RR ajustada, 1,0 (IC 95%, 0,92-1,1)]. Esse estudo foi retrospectivo e acompanhou por mais de dez anos o consumo de opioides por pacientes desde o diagnóstico do câncer de mama – não foi limitado ao período per operatório.

Atualmente, não há evidências claras que sugiram evitar o uso de opióides em pacientes com câncer de mama devido ao risco de recorrência tumoral^{46,70,71}.

2.3 ANESTESIA INALATÓRIA E ANESTESIA VENOSA TOTAL

Na área da Anestesiologia, alguns anestésicos tem demonstrado potencial mutagênico e de induzirem o crescimento de células tumorais preexistentes, promovendo transformação e imortalização, que são os dois principais fatores por trás da carcinogênese^{16,72}.

Como visto na seção anterior, vários artigos suportam o potencial imunossupressor dos anestésicos inalatórios⁷³⁻⁷⁵, pois apresentam efeitos negativos na citotoxicidade das NK ao alterarem a liberação de citocinas⁷⁶.

A anestesia venosa total é uma técnica altamente utilizada em cirurgia oncológica e, consequentemente, interessa à literatura científica descobrir seus efeitos potenciais na recorrência tumoral. Especificamente, o propofol aparenta ter efeitos protetores em relação ao desenvolvimento de metástases, já que estimula a atividade das NK e inibe a ciclooxigenase tipo 2 (COX-2) e formação de prostaglandinas (PGE2) em células tumorais^{77,78}.

Enlund et al.⁷⁹ avaliou vários tipos de tumores, como cólon, mama e reto (Tabela 1). Foram estudados retrospectivamente 1873 pacientes com câncer de mama submetidos a anestesia geral com propofol (n=620) ou sevoflurano (n=1217). A sobrevida geral após um ano foi maior para o grupo que utilizou propofol (P<0,001), mas após 5 anos, não houve diferença.

Tabela 1 - Estudos clínicos comparando anestésicos voláteis e propofol para avaliar sobrevida e/ou recorrência.

Autor, ano	Desenho	n	Técnica anestésica	Desfecho	Período	Resultados
Enlund, 2014 ⁷⁹	Retrospectivo	1873	Propofol x sevoflurano	OS	5 anos	Sobrevida 3% maior no grupo do propofol ($P<0,001$) em 1 ano
Wigmore, 2016 ⁸⁰	Retrospectivo	7030	Propofol x Sevoflurano ou Isoflurano	OS	2,6 anos	Mortalidade 50% maior no grupo inalatório ($P=0,001$)
Lee, 2016 ⁴⁸	Retrospectivo	325	Propofol x Sevoflurano	RFS e OS	5 anos	Sobrevida livre de recidiva mais longa ($P = 0,037$) no grupo do propofol
Kim, 2017 ⁵⁰	Retrospectivo	2645	Propofol x Inalatório	RFS e OS	5 anos	Sem diferença
Yoo, 2019 ⁸¹	Retrospectivo	5331	Propofol x Sevoflurano	RFS e OS	5 anos	Sem diferença

OS sobrevida global, RFS sobrevida livre de recorrência

Wigmore et al.⁸⁰ avaliaram o tipo de anestesia e sua relação com a mortalidade de pacientes oncológicos a longo prazo, mas não houve distinção pelo tipo de câncer. Foi realizada uma análise retrospectiva de 7030 pacientes submetidos a cirurgia oncológica eletiva com anestesia inalatória (sevoflurano ou isoflurano) ou anestesia venosa total com propofol e a sobrevida foi significativamente superior no grupo da anestesia venosa [RR de 1,46 (1,29 a 1,66)]. A análise de subgrupos demonstrou uma interação significativa com a severidade da cirurgia e presença de metástase ($P=0,005$) e pontuação no ASA ($P=0,003$) (Tabela 1). No entanto, a razão para essa diferença não foi estabelecida, devido a fatores de confundimento, como uso concomitante de remifentanil no grupo propofol e os diferentes tipos de câncer.

Lee et al.⁴⁸ encontraram resultado favorável para o propofol, ao examinarem retrospectivamente a recorrência e sobrevida global em pacientes submetidos à mastectomia radical. O grupo da anestesia venosa mostrou uma menor taxa de recorrência do câncer ($P = 0,037$), com uma taxa de risco estimada de 0,550 (IC95% 0,311-0,973), mas a sobrevida global não foi significativamente diferente ($P = 0,383$)(Tabela 1).

Mais recentemente, os autores Yoo⁸¹ e Kim⁵⁰, em estudos distintos, não encontraram associação entre o tipo de anestesia utilizada e o prognóstico a longo prazo do câncer de mama (Tabela 1). Kim et al.⁵⁰ obtiveram as médias de RFS (67,6 e 74,4 meses) e OS (69,9 e 77,1 meses) para agentes voláteis e venosos, respectivamente, sem significância estatística. Yoo et

al.⁸¹, em 2019, mostrou que a anestesia volátil não teve impacto significativo na sobrevida livre de recidiva [RR, 0,96 (IC95%, 0,69 a 1,32), P = 0,782] ou sobrevida global [RR, 0,96 (IC95%, 0,69 a 1,33), P = 0,805] quando comparado com anestesia intravenosa total.

2.4 ANESTESIA REGIONAL

O campo da anestesia regional, especialmente a analgesia peridural ou paravertebral torácica, tem uma variedade de benefícios para pacientes após cirurgia: melhor analgesia com menos efeitos colaterais associados a menor dose de opioide⁸², menor resposta inflamatória e resposta adrenérgica, cujos fatores interferem na imunossupressão pós-operatória¹⁵. A explicação do efeito benéfico potencial da anestesia regional sobre os resultados de cirurgias oncológicas centrou-se nesta compensação da anestesia regional na resposta inflamatória sistêmica. Alternativamente, os anestésicos locais também podem estimular diretamente a atividade das células NK⁸³. Estudos experimentais usando células de câncer de pulmão descobriram que anestésicos locais do tipo amida (lidocaína, bupivacaína e ropivacaína), mas não éster, reduziram a migração de células tumorais e as vias de sinalização importantes para o crescimento tumoral e metástase⁸⁴.

Em 2006, Exadaktylos et al.⁴⁷ questionaram se pacientes com câncer de mama submetidos a cirurgia com anestesia paravertebral e analgesia combinados com anestesia geral apresentariam menor incidência de recorrência ou metástases de câncer do que pacientes submetidos a cirurgia com anestesia geral e analgesia de morfina controlada pelo paciente (Tabela 2). Após uma análise retrospectiva, foi visto que a anestesia paravertebral para cirurgia de câncer de mama reduzia o risco de recorrência ou metástase durante os primeiros anos de acompanhamento. A recorrência e sobrevida livre de metástase foi de 94% (IC 95% 87-100) e 82% (74 - 91) aos 24 meses e 94% (87 -100) e 77% (68 - 87) aos 36 meses nos pacientes paravertebrais e de anestesia geral, respectivamente, P = 0,012.

Tabela 2 - Estudos clínicos comparando anestesia geral e anestesia regional para avaliar sobrevida e/ou recorrência.

Autor, ano	Desenho	n	Técnica anestésica	Desfecho	Período (anos)	Resultados
Exadaktylos, 2006 ⁴⁷	Retrospectivo	129	AG x BPVT	RFS e OS	2,6 ± 0,4	Risco de recorrência foi menor no grupo BPVT [P = 0,012, RR 0,21(IC95% 0,06 - 0,71)]

Koonce, 2014⁴⁹	Retrospectivo	816	AG x AR (BPVT ou BPT)	RFS	9	Sem diferença
Starnes-ott, 2015⁸⁵	Retrospectivo	358	AG x AG + BPVT	RFS	2,4	Sem diferença
Tsigonis, 2016⁸⁶	Retrospectivo	1017	AG x BPVT	RFS e OS	5,5	Sem diferença
Cata, 2016⁸⁷	Retrospectivo	394	AG x AG + BPVT	RFS e OS	5,8	Sem diferença
Kairaluoma, 2016⁸⁸	Retrospectivo	86	AG x AG +BPVT	RFS e OS	12	Sem diferença

AG anesthesia geral, AR anestesia regional, BPVT bloqueio paravertebral torácico, BPT bloqueio peridural torácico, OS *overall survival*, RFS *recurrence free survival*

Após esse estudo, vários trabalhos foram iniciados tentando replicar esse resultado. Koonce et al.⁴⁹ realizaram um estudo de caso-controle retrospectivo de pacientes submetidas a cirurgia de câncer de mama recebendo anestesia regional (bloqueio peridural ou paravertebral), combinado ou não a anestesia geral tradicional. Embora tenha sido encontrado uma tendência à redução da recorrência do câncer de mama com o uso de anestesia regional, a análise univariada não alcançou significância estatística ($P=0,073$).

Os estudos seguintes foram na contramão do que foi publicado por Exadaktylos⁴⁷. Starnes-ott et al.⁸⁵ avaliaram mulheres que receberam tratamento cirúrgico ambulatorial de câncer de mama com anestesia paravertebral e geral em comparação com mulheres que receberam anestesia geral isoladamente. Nenhuma associação entre o tipo de anestesia e a recorrência foi detectada ($P = 0,53$) (Tabela 2), com uma taxa de risco estimada não ajustada de 1,84 (IC 95%, 0,34-10,08). Tsigonis et al.⁸⁶ também avaliaram retrospectivamente se a anestesia local ou regional estaria associada a melhores resultados no câncer de mama em comparação com a anestesia geral e, como Starnes-ott⁸⁵, a sobrevida global ($P=0,17$) e a sobrevida livre de recorrência ($P=0,87$) não foram afetados pelo tipo de anestesia (Tabela 2). Cata et al.⁸⁷ testaram a hipótese de que o uso da analgesia por bloqueio paravertebral (BPVT) durante a cirurgia de câncer de mama pode prolongar a sobrevida livre de recidiva (RFS) e a sobrevida global (OS) dessas mulheres. Após o ajuste para várias covariáveis importantes, a análise indicou que o uso de BPVT não está associado a uma mudança significativa na sobrevida no RFS [1,60 (0,81–3,16), $P = 0,172$] ou OS [1,28 (0,55–3,01)]. Kairaluoma et al.⁸⁸ testaram o efeito anti-metastático da técnica paravertebral, com um tempo médio de acompanhamento de 12 anos para 45 pacientes no grupo BPVT e 41 pacientes no grupo placebo. Os resultados não demonstram nenhum efeito anti-metastático da PRA e nenhum efeito positivo desta técnica regional na OS ($P=0,039$) e na RFS ($P=0,006$) (Tabela 2).

Esses resultados diferem do resultados de Exadaktylos⁴⁷, único relatório clínico publicado anteriormente que demonstra resultados estatisticamente significativos a favor do

BPVT e não fornece corroboração clínica dos estudos científicos básicos que sugerem benefícios oncológicos da anestesia regional.

3 MÉTODO

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, orientada pelas recomendações da *Cochrane Collaboration* ⁸⁹ e do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement* ⁹⁰. A revisão sistemática segue uma pergunta claramente formulada que usa métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente a pesquisa relevante e coletar e analisar dados dos estudos incluídos na revisão. Esse tipo de estudo ajuda a sintetizar a evidência disponível na literatura sobre uma intervenção, podendo auxiliar profissionais clínicos e pesquisadores no seu cotidiano de trabalho ^{91,92}.

3.2 FASES DA REVISÃO SISTEMÁTICA

As etapas da revisão sistemáticas são padronizadas para serem passíveis de reprodução. Na Tabela 3, encontra-se as etapas que foram seguidas.

Tabela 3. Etapas da revisão sistemática ⁸⁹.

Ordem	Etapas
I	Formulação do problema
II	Localização e seleção da publicação
III	Avaliação da qualidade das publicações
IV	Coleta de dados
V	Análise e apresentação dos resultados
VI	Interpretação dos resultados
VII	Aperfeiçoamento e atualização

3.3. DEFINIÇÃO DOS COMPONENTES DA ESTRUTURA PICO

Em 1995, Richardson et al.⁹³ afirmaram a existência de quatro componentes fundamentais para a formulação de uma questão de pesquisa, sintetizados na sigla PICO: P= participante, I=intervenção, C=controle e O=*outcome*. No mínimo, dois desses componentes (participante e intervenção – P e I do PICO) são obrigatórios para a sistematização da pergunta.

Os componentes PICO podem ser diretamente transformados nos descritores/palavras-chave que serão utilizados para a busca de artigos.

A estratégia PICO pode ser descrita⁹⁴⁻⁹⁶: P (paciente ou população) corresponde à descrição das características ou estágio da doença, da população em investigação, ou ainda, definição da condição de interesse; I (intervenção ou indicador) corresponde a descrição do que será realizado com a população/paciente/participantes; C (comparação ou controle) relaciona-se à descrição dos critérios que serão utilizados para avaliar a efetividade da intervenção e o O (*outcomes*) refere-se ao desfecho clínico.

Dessa forma, a formulação da pergunta para esta revisão está descrita a seguir:

P – Pacientes com câncer de mama submetidos à cirurgia de ressecção tumoral

I – Técnica anestésica a ser avaliada (exemplo: anestesia regional)

C – Técnica anestésica controle (exemplo: anestesia geral balanceada)

O – Recorrência tumoral e sobrevida

Na Tabela 4, descreve-se detalhadamente cada componente do PICO na criação dos critérios de elegibilidade. Optou-se por realizar descrições mais amplas dos componentes da pergunta de pesquisa, a fim de que os critérios de inclusão não se tornassem restritivos, diminuindo a possibilidade de viés de seleção⁸⁹.

Tabela 4. Definição dos componentes da estrutura PICO deste estudo.

Acrônimo	Descrição	Crítérios
P	Participantes	Estudos clínicos prospectivos randomizados e controlados; cirurgia de ressecção de tumor de mama primário; sexo feminino; idade maior de 18 anos.
I C	Intervenções Comparação	AG <i>versus</i> AG combinada com AR; AR <i>versus</i> AG combinada com AR; AR <i>versus</i> AG; AG venosa total <i>versus</i> AG balanceada e anestesia livre de opioides <i>versus</i> anestesia com opioides.
O	Desfechos	Recorrência tumoral local e à distância; Sobrevida global; Sobrevida livre de recorrência

AG anestesia geral, AR anestesia regional

3.4 BASES DE DADOS

A principal fonte de identificação das publicações é representada pelas bases de dados eletrônicas (Tabela 5). Realizou-se uma pesquisa nos bancos de dados Cochrane Library - inclui as bases Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) – Pubmed, Embase, LILACs e Web of Science.

A pesquisa manual foi realizada em resumos de anais relevantes de congressos da Sociedade Americana de Anestesiologistas, da Sociedade Europeia de Anestesiologia e da Sociedade Brasileira de Anestesiologia, bem como do Instituto Americano de Pesquisa do Câncer e do portal do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Os ensaios clínicos em andamento foram pesquisados nos seguintes endereços eletrônicos: <http://clinicaltrials.gov/>, <https://www.isrctn.com>, <http://opensigle.inist.fr/>, <http://www.nyam.org/library/>, <http://www.science.gov/>.

Tabela 5. Descrição das bases de dados utilizadas

Nome da base e endereço eletrônico	País de origem	Área de Abrangência	Tipo de publicação	Tamanho	Período de análise
Embase - Excerpta Medica http://www.embase.com	Holanda (Países Baixos)	Literatura biomédica e farmacológica	Artigos, anais de congressos, editoriais, cartas, revisões e pesquisas	30 milhões	1974 a 09/2019
LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde http://www.bireme.br	América Latina	Literatura relativa às Ciências da Saúde	Artigos, teses, livros, anais de congressos ou conferências, relatórios técnico-científicos e publicações governamentais	2 milhões	1982 a 09/2019
PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov	Estados Unidos da América	Medicina, enfermagem, odontologia, medicina veterinária, ciências da saúde e ciências pré-clínicas	Artigos	24 milhões de registres	1950 a 09/2019
Web of Science – ISI Web of Knowledge http://portal.isiknowledge.com	Estados Unidos da América	Ciências	Artigos e anais de congressos	16 milhões	1945 a 09/2019

Cochrane Library https://www.cochraneinelibrary.com/cdsr/about-cdsr	Reino Unido	Medicina, saúde pública	Revisões sistemáticas, artigos e protocolos	ND	1993 a 09/2019
--	-------------	-------------------------	---	----	----------------

ND not disclosed

3.5 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A estratégia de busca foi baseada no Cochrane *Handbook*⁸⁹ e no PRISMA *statement*⁹⁰.

Os Quadros de 1 a 5 apresentam a estratégia de busca utilizada em cada base de dados, respeitando as peculiaridades de cada uma. Não foram feitas restrições quanto ao idioma e ano de publicação.

Quadro 1 – Estratégia de busca para a base de dados Pubmed

Sequência de busca	Descritores
#1	"Breast Neoplasms"[mh] OR "Unilateral Breast Neoplasms"[mh]
#2	"anesthesia and analgesia"[mh:noexp] OR "balanced anesthesia"[mh:noexp] OR "anesthesia, intravenous"[mh] OR "anesthesia, endotracheal"[mh] OR "anesthesia, inhalation"[mh] OR "anesthesia, general"[mh] OR anesthesia[mh] OR analgesia[mh:noexp] OR analgesia, epidural[mh] OR analgesia, patient-controlled[mh] OR anesthetics[majr] OR anesthetics/adverse effects OR anesthetics/immunology OR anesthetics/pharmacology OR analgesics[majr] OR analgesics/adverse effects OR analgesics/immunology OR analgesics/pharmacology OR adjuvants, anesthesia[mh]
#3	"neoplasm recurrence, local"[mh] OR "neoplasm invasiveness"[mh] OR "neoplasm metastasis"[mh] OR cocarcinogenesis[mh]
#4	#1 AND #2 AND #3
#5	opioide* OR opiate* OR morphine* OR alfentanil OR alphadolone OR alphaxalone OR benoxinate OR ben- zocaine OR "benzyl alcohol" OR bumecain OR bupivacaine OR butamben OR carbizocaine OR carticaine OR chlo- ralse OR chloroprocaine OR cyclopropane OR desflurane OR dexmedetomidine OR diazepam OR dibucaine OR diphenhydramine OR dyclonine OR emla OR enflurane OR entonox OR etidocaine OR etomidate OR ether OR fentanyl OR halothane OR heptacaine OR innovar OR isoflurane OR ketamine OR levobupivacaine OR lidocaine OR lignocaine OR "magnesium sulfate" OR mepivacaine OR methohexital OR methoxyflurane OR methyleugenol OR midazolam OR minaxolone OR "nitrous oxide" OR norflurane OR pentacaine OR phenoxyethanol OR pregnanolone OR prilocaine OR procaine OR propanidid OR propisomide OR propofol OR propoxycaine OR proxymetacaine OR remifentanil OR romifidine OR ropivacaine OR sevoflurane OR "sodium oxybate" OR sufentanil OR "tec solution" OR tetracaine OR tetrahydrodeoxycorticosterone OR tetrodotoxin OR thiamylal OR thiopental OR tiletamine OR tribromoethanol OR tricaine OR trichloroethylene OR trimecaine OR urethane OR anesthe*[ti] OR anaesthe*[ti] OR analges*[ti]
#6	#3 AND #5 AND adverse effects[sh]
#7	#5 AND (neoplasm*[ti] OR tumor*[ti] OR tumour*[ti] OR cancer*[ti]) AND (recur*[ti] OR risk*[ti] OR metasta*[ti])
#8	#4 OR #6 OR #7
#9	#8 NOT (editorial[pt] OR letter[pt] OR case reports[pt] OR news[pt] OR newspaper article[pt])
#10	(#9 NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
#11	(#9 AND (animals[mh] NOT humans[mh]))

#12	randomized controlled trial OR randomized controlled trials OR controlled clinical trial OR controlled clinical trials OR random* OR trial OR trials OR groups OR double blind method OR double blind methods OR single blind method OR single blind methods OR clinical trial OR clinical trials OR research design OR controlled study OR controlled studies OR “clinical study” OR “clinical studies” OR control OR controlled OR controls
#13	#10 AND #12

Quadro 2 – Estratégia de busca para a Cochrane Library

Sequência de busca	Descritores
#1	[Breast Neoplasms] explode all trees
#2	("breast cancer"):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[Anesthesia and Analgesia] explode all trees
#5	[Analgesia] this term only
#6	[Analgesia, Patient-Controlled] explode all trees
#7	[Anesthetics] this term only
#8	[Adjuvants, Anesthesia] explode all trees
#9	[Anesthesia, Epidural] explode all trees
#10	[Anesthesia, Spinal] explode all trees
#11	[Anesthesia, Local] explode all trees
#12	[Anesthesia, Conduction] explode all trees
#13	[Nerve Block] explode all trees
#14	[Anesthesia, General] explode all trees
#15	[Anesthesia, Inhalation] explode all trees
#16	[Balanced Anesthesia] this term only
#17	[Anesthesia, Intravenous] explode all trees
#18	[Hypnosis, Anesthetic] this term only
#19	[Anesthesia, Endotracheal] explode all trees
#20	(opioid* or opiate* or morphin* or alfentanil or alphadolone or alphaxalone or benoxinate or benzocaine or “benzyl alcohol” or bumecain or bupivacaine or butamben or carbizocaine or carticaine or chloralose or chloroprocaine or cyclopropane or desflurane or dexmedetomidine or diazepam or dibucaine or diphenhydramine or dyclonine or emla or enflurane or entonox or etidocaine or etomidate or ether or fentanyl or halothane or heptacaine or innovar or isoflurane or ketamine or levobupivacaine or lidocaine or lignocaine or “magnesium sulfate” or mepivacaine or methohexital or methoxyflurane or methyleugenol or midazolam or minaxolone or “nitrous oxide” or norflurane or pentacaine or phenoxylethanol or pregnanolone or prilocaine or procaine or propanidid or propisomide or propofol or propoxycaine or proxymetacaine or remifentanil or romifidine or ropivacaine or sevoflurane or “sodium oxybate” or sufentanil or “tec solution” or tetracaine or tetrahydrodeoxycorticosterone or tetrodotoxin or thiamylal or thiopental or tiletamine or tribromoethanol or tricaine or trichloroethylene or trimecaine or urethane):ti,ab
#21	(ane?sthe* or analges*):ti
#22	((an?esth* or analg* or neuraxial or nerve block*) near (technique* or method*))
#23	((intercostal or paravertebral) near nerve block*)
#24	((an?esth* or analg*) near complicat*)
#25	TIVA
#26	INHA
#27	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #12 OR #13 OR #15 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26
#28	[Neoplasm Recurrence, Local] explode all trees
#29	[Neoplasm Invasiveness] explode all trees
#30	[Neoplasm Metastasis] explode all trees
#31	[Carcinogenesis] explode all trees
#32	((neoplasm* or tumor* or cancer* or malignant*) near (recur* or risk* or metastas* or growth* or intensif* or escalat* or develop* or invasion))
#33	carcinogenesis or metastas*:ti,ab

#34	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33
#35	#3 AND #27 AND #34

Quadro 3 – Estratégia de busca para Web of Science

Sequência de busca	Descritores
#1	TI=(anesthe* OR anaesthe* OR analges* OR opioid* OR opiate* OR morphine* OR alfentanil OR alphadolone OR alphaxalone OR benoxinate OR benzocaine OR “benzyl alcohol” OR bumecain OR bupivacaine OR butamben OR carbizocaine OR carticaine OR chloralose OR chlorprocaine OR cyclopropane OR desflurane OR dexmedetomidine OR diazepam OR dibucaine OR diphenhydramine OR dyclonine OR emla OR enflurane OR entonox OR etidocaine OR etomidate OR ether OR fentanyl OR halothane OR heptacaine OR innovar OR isoflurane OR ketamine OR levobupivacaine OR lidocaine OR lignocaine)
#2	TI=(“magnesium sulfate” OR mepivacaine OR methohexital OR methoxyflurane OR methyleugenol OR midazolam OR minaxolone OR “nitrous oxide” OR norflurane OR pentacaine OR phenoxyethanol OR pregnanolone OR prilocaine OR procaine OR propanidid OR propisomide OR propofol OR propoxycaine OR proxymetacaine OR remifentanil OR romifidine OR ropivacaine OR sevoflurane OR “sodium oxybate” OR sufentanil OR “tec solution” OR tetracaine OR tetrahydrodeoxycorticosterone OR tetrodotoxin OR thiamylal OR thiopental OR tiletamine OR tribromoethanol OR tricaine OR trichloroethylene OR trimecaine OR urethane)
#3	#1 OR #2
#4	TI=breast
#5	TI=(neoplasm* or tumor* or tumour* or cancer*)
#6	TS=(recur* or risk* or metasta*)
#7	#4 AND #5 AND #6
#8	#3 AND #7
#9	TI=(anesthe* or anaesthe* or analges*) AND TI=(metasta*)
#10	#8 OR #9
#11	TS=(random* OR “controlled clinical trial” OR “controlled clinical trials” OR “double blind method” OR “double blind methods” OR “single blind method” OR “single blind methods” OR “clinical trial” OR “clinical trials” OR “research design” OR “controlled study” OR “controlled studies” OR “clinical study” OR “clinical studies”)
#12	#10 AND #11

Quadro 4 – Estratégia de busca para a base de dados Embase

Sequência de busca	Descritores
#1	'anesthesiological techniques'/exp OR 'anesthesiological techniques' OR 'anesthetic agent'/exp OR 'anesthetic agent' OR 'analgesic agent'/exp OR 'analgesic agent' OR 'local anesthetic agent'/exp OR 'local anesthetic agent' OR 'anesthesia complication'/exp OR 'anesthesia complication'
#2	'cancer recurrence'/exp/mj OR 'recurrent cancer'/exp/mj OR 'tumor recurrence'/exp/mj OR 'metastasis'/mj OR 'cocarcinogenesis'/mj OR 'cancer invasion'/exp/mj
#3	#1 AND #2
#4	'anesthesiological techniques'/exp/mj OR 'anesthetic agent'/exp/mj OR 'analgesic agent'/exp/mj OR 'local anesthetic agent'/exp/mj OR 'anesthesia complication'/exp/mj
#5	'cancer recurrence'/exp OR 'recurrent cancer'/exp OR 'tumor recurrence'/exp OR 'metastasis'/de OR 'cocarcinogenesis'/de OR 'cancer invasion'/exp
#6	#4 AND #5

#7	(anesthe*:ti OR anaesthe*:ti OR analges*:ti) AND ('breast neoplasm*:ti OR 'breast tumor*:ti OR 'breast tumour*:ti OR 'breast cancer*:ti) AND (recur*:ti OR risk*:ti OR metasta*:ti)
#8	(anesthe*:ti OR anaesthe*:ti OR analges*:ti) AND metasta*:ti
#9	#3 OR #6 OR #7 OR #8
#10	'breast neoplasms'/exp OR 'breast tumor'/exp OR 'breast cancer'/exp
#11	#9 AND #10
#12	#11 NOT ('editorial'/de OR 'letter'/de OR 'case report'/de)
#13	#12 NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim)
#14	#12 AND [animals]/lim NOT [humans]/lim
#15	'randomized controlled trial' OR 'randomized controlled trials' OR 'controlled clinical trial' OR 'controlled clinical trials' OR random*:ab,ti OR 'double blind procedure' OR 'double blind procedures' OR 'single blind procedure' OR 'single blind procedures' OR 'clinical trial' OR 'clinical trials' OR 'controlled study' OR 'controlled studies' OR 'clinical study'/de OR 'major clinical study'/exp
#16	#13 AND #15

Quadro 5 – Estratégia de busca para a base de dados LILACS

#1	"breast neoplasms" [DECS]
#2	"cell survival" or "tissue survival" or "survival" or "/mortality" or "survival analysis" or "survival rate" or "disease-free survival" or "neoplasm recurrence, local" or "recurrence" [Palavras]
#3	"Morphine Derivatives" OR "Receptors, Opioid, mu" OR "morphine-like compounds (non-peptide)" OR "Morphine" OR "Analgesics, Opioid" OR "Analgesics, Opioid" OR "Opioid Peptides" OR "sevoflurane" OR "Halothane" OR "halothane dehalogenase" OR "Propofol" OR "Anesthetics, Local" OR "Anesthesia" OR "Balanced Anesthesia" OR "Anesthesia, Spinal" OR "Anesthesia, Local" OR "Anesthesia, Intravenous" OR "Anesthesia, Endotracheal" OR "Anesthesia, Inhalation" OR "Anesthesia, General" OR "Anesthesia, Epidural" OR "Anesthesia, Conduction" OR "Anesthesia, Closed-Circuit" OR "Anesthesia and Analgesia" OR "Adjuvants, Anesthesia" OR "Adjuvants, Anesthesia" [Palavras]
	#1 AND #2 AND #3

3.6 - SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os resultados identificados pelas estratégias de busca foram mesclados usando o *software* gerenciador de literatura Covidence[®].

Após a remoção de duplicatas pelo *software*, dois revisores (A.D. e D.S.) escanearam independentemente os títulos e resumos dos trabalhos, utilizando-se dos filtros, campos e ferramentas de busca disponíveis neste programa. A seleção inicial foi conduzida manualmente no programa utilizando os critérios inclusão citados na estratégia PICO, como exemplificado na Figura 2.

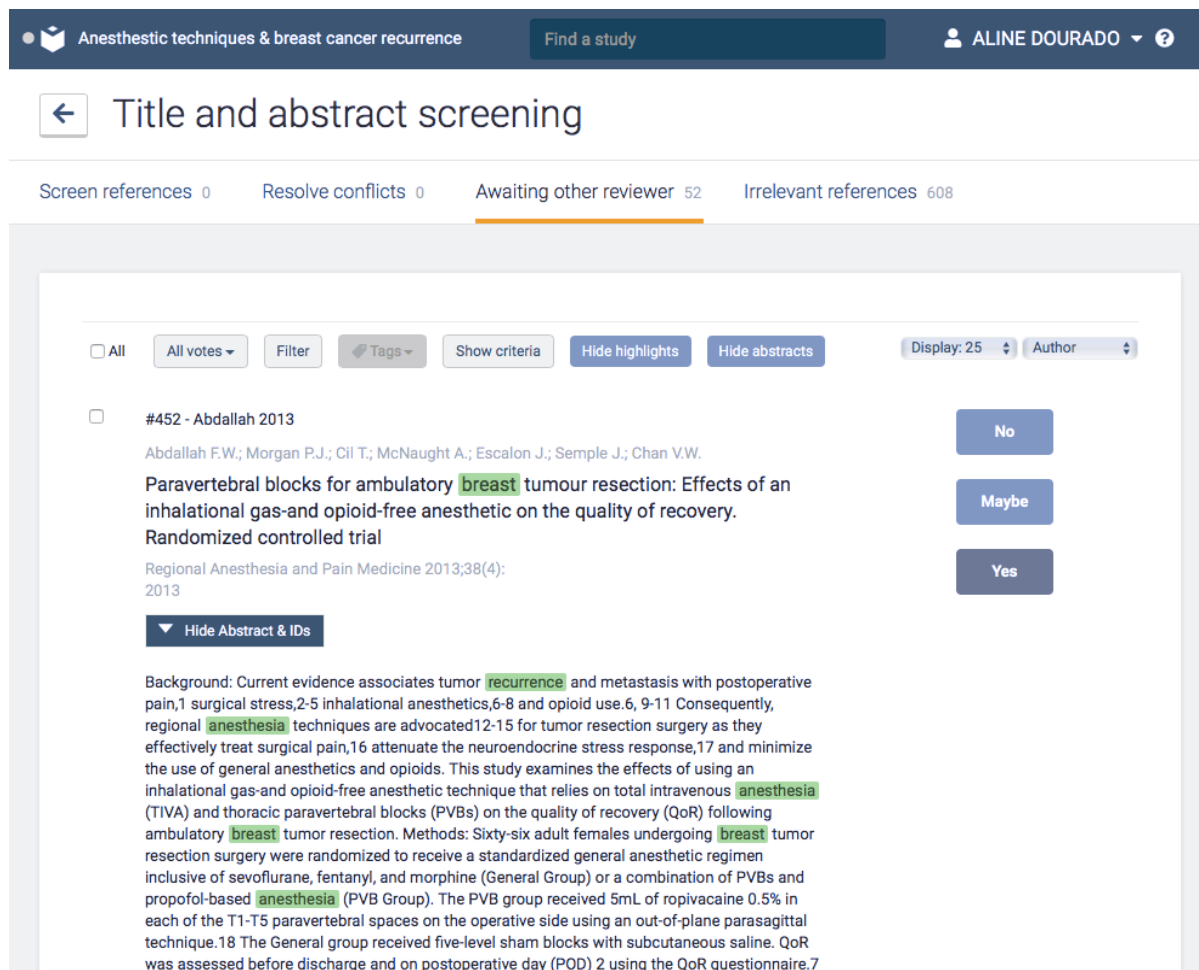


Figura 2 - Seleção inicial de artigos utilizando o *software* Covidence[®]

Estudos potencialmente relevantes escolhidos por pelo menos um autor ou estudos que geraram dúvidas ou estudos que não apresentavam resumo foram selecionados para revisão de texto completo, evitando-se exclusões errôneas. Após leitura completa dos artigos, dois revisores (A.D. e D.S.) avaliaram independentemente a congruência dos estudos restantes com

os critérios de inclusão da revisão (Figura 3). Um terceiro autor da revisão (A.A.) resolveu as divergências.

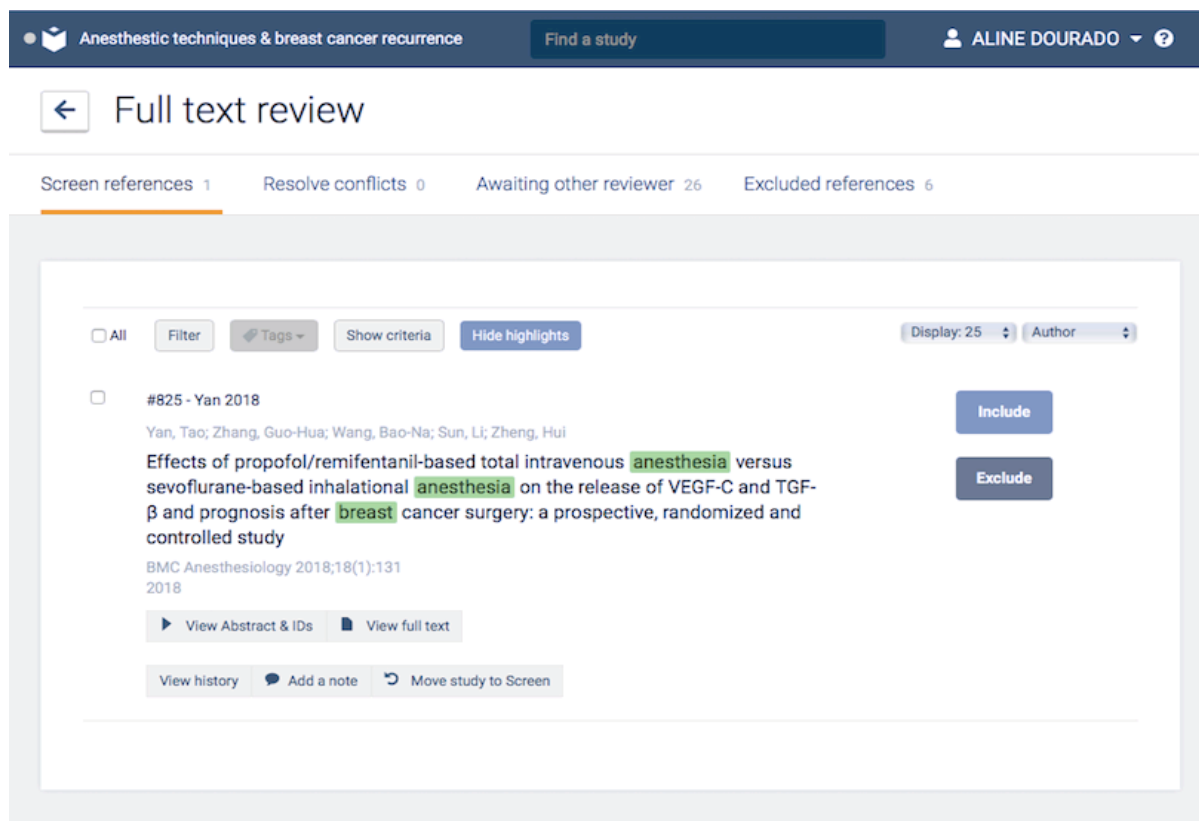


Figura 3 - Seleção final de estudos após leitura completa do artigo com uso do software Covidence[®]

Todos os artigos foram triados seguindo o fluxograma do PRISMA⁹⁰ e todas as etapas recomendadas pelo Cochrane *Handbook*⁸⁹ foram seguidas. Os seis processos utilizados na seleção inicial dos estudos estão descritos no Quadro 6.

Quadro 6 – Resumo das fases de seleção dos estudos

Etapas	Fases da seleção
1ª etapa	Remoção dos estudos duplicados
2ª etapa	Leitura de título e resumo
3ª etapa	Leitura de texto completo
4ª etapa	Eliminação de divergências
5ª etapa	Análise dos dados
6ª etapa	Atualização da pesquisa

3.7 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram extraídos de maneira padronizada por meio do instrumento para caracterização e extração de dados (Apêndice B) e estão apresentados nas Tabelas 6, 7 e 8, onde foram caracterizados segundo o modelo de estudo, o tamanho da amostra, as intervenções, os desfechos e os resultados.

Para análise da qualidade dos estudos, utilizou-se o Jadad *score*^{97, 98} (Anexo B). Essa escala avalia se o estudo foi aleatorizado, se foi randomizado e se apresenta descrição das perdas de pacientes. Para cada resposta afirmativa, se atribui um ponto. Adicionalmente, mais um ponto pode ser somado ou subtraído de acordo com a descrição dos procedimentos de randomização e aleatorização. A escala do Jadad *score* varia de 0 a 5 e valores crescentes indicam melhor qualidade.

4 RESULTADOS

Por meio dos critérios e ferramentas eletrônicas e manuais adotados na pesquisa, 765 estudos foram recuperados, 699 dos quais foram elegíveis para revisão de título e resumo. Desses, 664 estudos foram considerados irrelevantes e 35 foram selecionados para revisão de texto completo e avaliação da qualidade. Eventualmente, quatro ensaios clínicos foram selecionados para extração de dados (Figura 4).

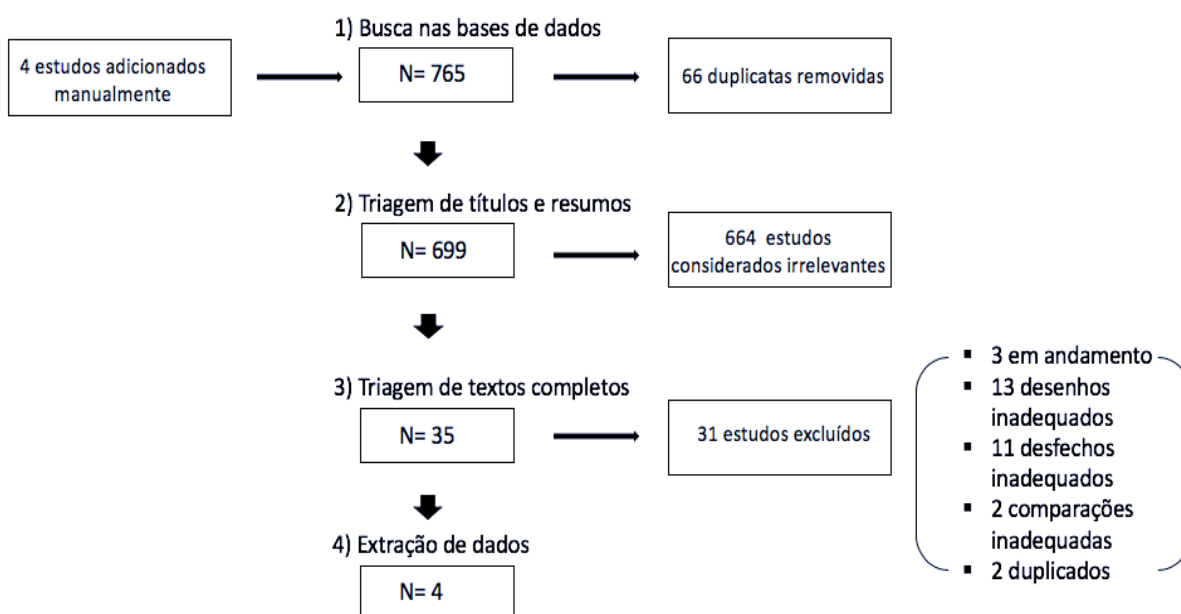


Figura 4 – Fluxograma das etapas da revisão sistemática baseada nos *guidelines* do PRISMA⁹⁰

Dois estudos compararam anestesia inalatória e anestesia intravenosa total (Tabela 6) em termos de associação com recorrência do câncer, metástase, sobrevida livre de recidiva e sobrevida global. O primeiro estudo foi realizado por Cho et al.⁹⁹, que acompanhou 48 mulheres por 2 anos e encontrou recidiva na mama contralateral em apenas um paciente, do grupo que recebeu sevoflurano e fentanil – não houve diferença estatística. O segundo estudo foi conduzido por Yan et al.¹⁰⁰, que investigaram taxas de recorrência do câncer em curto prazo para 80 mulheres acompanhadas por 2 anos. Cinco mulheres (6,3%) apresentaram recorrência durante o período de acompanhamento: quatro no grupo inalatório (SEVO) e uma no grupo venoso (TIVA). A taxa RFS em 2 anos nos grupos SEVO e TIVA foi de 89,5% e 97,6% ($P = 0,138$) e a taxa de OS em 2 anos nos grupos SEVO e TIVA foi de 92,8% e 100%, respectivamente ($P = 0,182$).

Tabela 6. Resumo dos estudos comparando anestesia geral intravenosa total e anestesia geral balanceada

Autor, ano	Desenho	Intervenção	TIVA grupo (n)	Sevo grupo (n)	Desfecho	Seguimento	Conclusão	Observações	Jadad Score
Cho, 2017⁹⁹	RCT	Propofol (TCI) + Cetorolaco (60 mg) vs Sevoflurano (de acordo com BIS) + Fentanil (50 mcg)	24	24	RFS e OS	2 anos	Não foi observada associação significativa entre a técnica anestésica e a recidiva.	Ambos os grupos usaram remifentanil e tramadol.	1
Yan, 2019¹⁰⁰	RCT	Propofol vs Sevoflurano (ambos de acordo com BIS)	42	38	RFS e OS	2 anos	Não foi observada associação significativa entre a técnica anestésica e a recidiva.	Ambos os grupos usaram fentanil e flurbiprofen.	1

RCT, ensaio clínico randomizado; TCI, infusão alvo controlada; TIVA, anestesia venosa total; Sevo, Sevoflurano; BIS, Bispectral index; RFS, sobrevida livre de recorrência; OS, sobrevida global

Os dois estudos restantes investigaram a recorrência do câncer em pacientes que receberam anestesia geral e naqueles que receberam anestesia geral combinados com anestesia regional e analgesia (Tabela 7). Karmakar et al.¹⁰¹ acompanharam 173 mulheres por 5 anos após mastectomia sob anestesia geral intravenosa total (propofol) isoladamente (controle) ou em combinação com uma única dose [com infusão perineural de solução salina (placebo) após a cirurgia] ou bloqueio paravertebral torácico contínuo (infusão perineural de ropivacaína). Não houve diferença no risco de recorrência local do câncer, metástase ou mortalidade por todas as causas entre os três grupos. No outro estudo, Finn et al.¹⁰² acompanharam 54 mulheres por 5 anos após a mastectomia sob anestesia geral balanceada e bloqueio paravertebral torácico. Um grupo de mulheres recebeu infusão perineural de ropivacaína por 72 h após a cirurgia, enquanto o outro grupo recebeu solução salina (placebo). Não houve associação significativa entre a técnica anestésica e a recorrência do câncer.

Uma meta-análise não foi realizada devido a diferenças na técnica de anestesia geral, anestésicos locais usados para bloqueio paravertebral torácico e estágios diferentes do tumor entre os quatro estudos.

Tabela 7. Resumo de ensaios comparando anestesia geral e anestesia geral combinada com anestesia regional

Autor, ano	Desenho	Intervenção	Controle (n)	Salina (n)	Ropivacaina (n)	Desfecho	Seguimento	Conclusões	Observações	Jadad Score
Karmakar, 2017¹⁰¹	RCT	TIVA vs TIVA + BPVTs (ropivacaina 2 mg/kg + salina 72h) vs TIVA + BPVTc (ropivacaina 2 mg/kg + ropivacaina 0.25% 72h)	58	56	59	RFS e OS	5 anos	Não foi observada associação significativa entre a técnica anestésica e a recidiva.	Todos os pacientes receberam anestesia com propofol	2
Finn, 2017¹⁰²	RCT	AGB + BPVTs (ropivacaina 0,5% 15 ml + saline 72h) vs AGB + BPVTc (ropivacaina 0,5% 15 ml + ropivacaina 0,4% 72h)		28	26	RFS e OS	5 anos	Não foi observada associação significativa entre a técnica anestésica e a recidiva.	Todos os pacientes receberam óxido nitroso, acetaminofeno e opioide venoso (fentanil ou hidromorfona ou morfina)	2

RCT, ensaio clínico randomizado; TPVB, bloqueio paravertebral torácico (s, single; c, continuous); TIVA, anestesia venosa total; AGB, anestesia geral balanceada; OS, sobrevida global

5 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática demonstrou que não há associação significativa entre a técnica anestésica e a recorrência do câncer de mama; no entanto, a qualidade da evidência foi baixa.

Como esta revisão foi limitada a ensaios clínicos randomizados, apenas quatro estudos foram incluídos. No entanto, alguns ensaios clínicos em andamento deverão publicar alguns resultados até o final do ano (Tabela 8). Por exemplo, Sessler et al.¹⁰³ estão trabalhando em um estudo multicêntrico, incluindo mais de 1000 mulheres que serão designadas aleatoriamente para receber anestesia / analgesia epidural ou paravertebral torácica ou anestesia com sevoflurano e analgesia com morfina.

Tabela 8. Resumo dos ensaios clínicos em andamento registrados no CinicalTrials.gov¹⁰⁴

Registro do estudo	Título	Intervenções
NCT00418457	Regional Anesthesia and Breast Cancer Recurrence	•Anestesia geral e opioides •Anestesia regional e propofol
NCT03109990	Impact of Dexmedetomidine on Breast Cancer Recurrence After Surgery	•Dexmedetomidina •Salina
NCT03941223	Regional Anesthesia for Breast Surgery	•PECSII e bloqueio paravertebral
NCT01806259	Perioperative Ketorolac in High Risk Breast Cancer Patients With and Without Inflammation. A Prospective Randomized Placebo-controlled Trial.	•Cetorolaco 30 mg IV
NCT02141139	Suppression of Inflammation by Using NSAIDs During Peri-operative Period Can Affect the Prognosis of Breast Cancer.	•NSAIDs (cetorolaco e ibuprofeno)
NCT01204242	IV Lidocaine for Patients Undergoing Primary Breast Cancer Surgery: Effects on Postoperative Recovery and Cancer Recurrence	•Placebo •Lidocaina

PECSII *pectoralis interfacial plane block*, NSAIDs *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, IV intravenoso

Com base nos estudos incluídos, os resultados foram divididos em dois grupos: anestesia intravenosa *versus* anestesia volátil e anestesia geral *versus* anestesia geral combinada com técnicas regionais (Tabela 6).

Ambos os estudos do primeiro grupo^{99,100} não encontraram benefícios da anestesia intravenosa sobre a anestesia volátil. Esse achado contradiz os resultados do maior estudo

retrospectivo sobre o assunto, de Wigmore et al.⁸⁰, que avaliaram retrospectivamente mais de 7.000 pacientes com câncer em 2016 e encontraram uma taxa de mortalidade aproximadamente 50% maior com anestesia inalatória do que com anestesia intravenosa [razão de risco ajustado (RR), 1,46; intervalo de confiança (IC), 1,29 a 1,66].

Cho et al.⁹⁹ compararam um grupo propofol-cetorolaco com um grupo sevoflurano-fentanil. Em termos de efeitos oncológicos, o propofol exibe atividade inibidora da ciclooxigenase e reduz a produção de prostaglandina E2, que é mediadora de dor e inflamação³⁶. O cetorolaco inibe a síntese de prostaglandinas através da inibição da enzima ciclooxigenase, produzindo efeito antimetastático e antiangiogênico⁴⁴. Por outro lado, os anestésicos voláteis suprimem as células assassinas naturais e os linfócitos T⁷⁴.

Sabe-se que a dor e os analgésicos opioides causam imunossupressão⁶³. No entanto, como os dois grupos do estudo de Cho⁹⁹ exibiram uma eficácia analgésica semelhante, poderíamos eliminar a dor como contribuinte para a imunossupressão. As principais limitações deste estudo incluíram a falta de cegamento da equipe da operação e o uso intraoperatório de remifentanil e tramadol para o controle da dor no pós-operatório em todos os pacientes. Remifentanil e tramadol não causam imunossupressão; além disso, doses equivalentes foram utilizadas nos dois grupos^{67,68}. No entanto, não podemos excluir seus efeitos dos resultados do estudo.

Yan et al.¹⁰⁰ relataram uma taxa de recorrência de câncer de mama de 6,3% durante um período de acompanhamento de 28 meses, com taxas de 2,3% e 10% no grupo total de anestesia intravenosa e sevoflurano, respectivamente. Houve dois óbitos no grupo inalatório e nenhum no grupo venoso. Não foi encontrada diferença de RFS ($P = 0,953$) e OS ($P = 0,281$) entre as duas técnicas anestésicas. Propofol foi utilizado para induzir anestesia em ambos os grupos. Além disso, fentanil e flurbiprofeno foram prescritos para analgesia pós-operatória em todos os pacientes; isso pode ter confundido os efeitos das técnicas anestésicas na resposta imune. Forget et al.⁴⁵ sugeriram que medicamentos anti-inflamatórios não esteróides administrados pouco antes da cirurgia resultam em efeitos antitumorais. O fentanil também demonstrou atividade antimetastática, ao inibir a migração e invasão de células cancerígenas⁶⁶. No entanto, no estudo de Cronin-Fenton⁶⁹, maior estudo sobre opioides e recorrência tumoral no câncer de mama, o uso de opióides não mostrou associação clinicamente significativa com a recorrência do câncer de mama⁶⁹. Os efeitos dos opioides no crescimento e nas metástases do tumor são complexos e controversos, com efeitos benéficos observados de acordo com a concentração do fármaco, a duração da exposição e o tipo de câncer^{46,70}. Em resumo, elementos de confusão estavam presentes nos estudos de Cho⁹⁹ e Yan¹⁰⁰, e nenhum deles conseguiu demonstrar os benefícios das duas técnicas avaliadas.

Outro fator que interfere nesse tipo de pesquisa é a alta taxa de sobrevida livre de recidiva a curto prazo para pacientes com câncer de mama⁵, o que exige uma amostra grande e um período de acompanhamento mais longo para a detecção de diferenças significativas.

Por outro lado, os dois estudos que investigaram os efeitos da anestesia regional acompanharam seus pacientes por cinco anos, um período maior para detecção de recidivas (Tabela 7).

Karmakar¹⁰¹ comparou anestesia geral padronizada sozinha (grupo 1), anestesia geral combinada com bloqueio paravertebral torácico de injeção única e infusão paravertebral de placebo por 72 h após a cirurgia (grupo 2) e anestesia geral combinada com bloqueio paravertebral torácico contínuo (ropivacaína) por 72 h após a cirurgia (grupo 3). As incidências de recorrência local do câncer, metástase e mortalidade por todas as causas nesses grupos foram de 2,3% (IC 95%, 0,7% a 5,4%), 7,9% (IC 95%, 4,6% a 12,6%) e 6,8% (IC 95%, 3,6% a 11,2%), respectivamente, sem diferenças significativas ($P = 0,79, 0,91$ e $0,13$, respectivamente). Além disso, o risco de recorrência local ou metástase foi comparável entre o grupo 1 e os grupos 2 (RR, 1,11; IC 95%, 0,32 a 3,83) e 3 (RR, 0,79; IC 95%, 0,21 a 2,96). Como todos os pacientes receberam anestesia intravenosa total com propofol, é possível que os componentes da anestesia geral tenham conferido um benefício imprevisto. Como explicado anteriormente, o propofol tem inúmeros efeitos positivos na função do sistema imunológico^{33,78}. No entanto, o uso de uma única técnica de anestesia geral entre os grupos ajudou na avaliação dos efeitos da anestesia regional na taxa de recorrência.

O segundo estudo de Finn¹⁰² também concluiu que um bloqueio paravertebral de injeção única combinado com infusão contínua de ropivacaína no pós-operatório imediato não reduziu o risco de recorrência do câncer pós-mastectomia. Cinco dos 54 (9,3%) pacientes apresentaram recidiva, incluindo três que receberam infusão de ropivacaína (11,5%; 3/26) e dois (7,1%; 2/28) que receberam solução salina ($P = 0,92$). No entanto, deve-se notar que todos os pacientes receberam um único bloqueio paravertebral com ropivacaína, que pode fornecer 8 a 16 h de analgesia. Isso pode ter diminuído o estresse cirúrgico nos dois grupos de tratamento e diminuído a magnitude das diferenças.

Os estudos de Karmakar¹⁰¹ e Finn¹⁰² mostram que a anestesia regional não é a técnica de escolha para redução da recidiva tumoral, embora seja uma técnica com benefícios comprovados. O bloqueio paravertebral torácico resulta em menos dor crônica e melhor desempenho físico e mental no pós-operatório⁸².

No geral, as evidências coletadas sugerem que as alterações imunes temporárias causadas por drogas anestésicas parecem não ter repercussões a longo prazo. Além disso, melhores triagens e regimes de tratamento superiores⁷ diminuíram a taxa de mortalidade

relacionada ao câncer de mama na última década. Dentro das limitações do estudo, podemos concluir que a técnica anestésica não afeta a recorrência do tumor nos anos seguintes à cirurgia. No entanto, os próximos resultados de ensaios em andamento de alta qualidade podem contrariar esta conclusão.

É difícil padronizar esse tipo de revisão e reduzir o viés. Cada estudo utilizou doses e concentrações diferentes, enquanto a própria doença estava presente em diferentes estágios. Além disso, é impossível cegar o anestesiológista designado para realizar os diferentes tipos de técnicas. Portanto, acreditamos que a melhor técnica disponível para prevenção de dor e complicações nos períodos per e pós-operatório deve ser selecionada após considerar todas as comorbidades e peculiaridades de cada paciente. Estudos futuros devem definir melhor os riscos per operatórios associados à técnica anestésica e à ressecção do câncer de mama.

6 CONCLUSÕES

- Não foi estabelecida relação entre o tipo de anestesia realizada e o prognóstico a longo prazo em pacientes com câncer de mama.
- Não há evidência clínica que sustente uma técnica anestésica única para cirurgias de ressecção de tumor maligno de mama.

REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov 1;68(6):394–424. Available from: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
2. INCA. A situação do câncer de mama no Brasil: Síntese de dados dos sistemas [Internet]. 2019. 1–89 p. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf
3. Guerra MR, Bustamante-Teixeira MT, Corrêa CSL, Abreu DMX de, Curado MP, Mooney M, et al. Magnitude e variação da carga da mortalidade por câncer no Brasil e Unidades da Federação, 1990 e 2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2017;
4. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2005;10 Suppl 3:20–9.
5. Diniz RW, Guerra MR, Cintra JRD, Fayer VA, Teixeira MTB. Disease-free survival in patients with non-metastatic breast cancer . Vol. 62, *Revista da Associação Médica Brasileira . scielo* ; 2016. p. 407–13.
6. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). *Cancer Statistics Review, 1975-2015 - SEER Statistics*. National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2018.
7. Nazário ACP, Facina G, Filassi JR. Breast cancer: news in diagnosis and treatment . Vol. 61, *Revista da Associação Médica Brasileira . scielo* ; 2015. p. 543–52.
8. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. *Cancer treatment and survivorship statistics, 2016*. *CA Cancer J Clin*. 2016;
9. Eden C, Esses G, Katz D, DeMaria Jr. S. Effects of anesthetic interventions on breast cancer behavior, cancer-related patient outcomes, and postoperative recovery. *Surg Oncol*. 2018 Jun;27(2):266–74.
10. Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun*. 2003 Feb;17 Suppl 1:S27-36.
11. Hogan B V, Peter MB, Shenoy HG, Horgan K, Hughes TA. Surgery induced immunosuppression. *Surgeon*. 2011 Feb;9(1):38–43.
12. Page GG. Surgery-induced immunosuppression and postoperative pain management. *AACN Clin Issues*. 2005;16(3):302–8.
13. Brittenden J, Heys SD, Ross J, Eremin O. Natural killer cells and cancer. *Cancer*. 1996 Apr;77(7):1226–43.
14. Horowitz M, Neeman E, Sharon E, Ben-Eliyahu S. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2015/01/20. 2015 Apr;12(4):213–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601442>

15. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg*. 2010 Jun;110(6):1636–43.
16. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004 Aug;21(2):137–48.
17. Melamed R, Rosenne E, Shakhar K, Schwartz Y, Abudarham N, Ben-Eliyahu S. Marginating pulmonary-NK activity and resistance to experimental tumor metastasis: suppression by surgery and the prophylactic use of a beta-adrenergic antagonist and a prostaglandin synthesis inhibitor. *Brain Behav Immun*. 2005 Mar;19(2):114–26.
18. Fodale V, D'Arrigo MG, Triolo S, Mondello S, La Torre D. Anesthetic techniques and cancer recurrence after surgery. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:328513.
19. Lutgendorf SK, Cole S, Costanzo E, Bradley S, Coffin J, Jabbari S, et al. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin Cancer Res*. 2003 Oct;9(12):4514–21.
20. Benish M, Bartal I, Goldfarb Y, Levi B, Avraham R, Raz A, et al. Perioperative use of beta-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jul;15(7):2042–52.
21. Yang E V, Sood AK, Chen M, Li Y, Eubank TD, Marsh CB, et al. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res*. 2006 Nov;66(21):10357–64.
22. Masur K, Niggemann B, Zanker KS, Entschladen F. Norepinephrine-induced migration of SW 480 colon carcinoma cells is inhibited by beta-blockers. *Cancer Res*. 2001 Apr;61(7):2866–9.
23. Landen CNJ, Lin YG, Armaiz Pena GN, Das PD, Arevalo JM, Kamat AA, et al. Neuroendocrine modulation of signal transducer and activator of transcription-3 in ovarian cancer. *Cancer Res*. 2007 Nov;67(21):10389–96.
24. Sood AK, Bhatti R, Kamat AA, Landen CN, Han L, Thaker PH, et al. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res*. 2006 Jan;12(2):369–75.
25. Cakmakaya OS, Kolodzie K, Apfel CC, Pace NL. Anaesthetic techniques for risk of malignant tumour recurrence. *Cochrane database Syst Rev*. 2014 Nov;(11):CD008877.
26. Votta-Velis EG, Piegeler T, Minshall RD, Aguirre J, Beck-Schimmer B, Schwartz DE, et al. Regional anaesthesia and cancer metastases: the implication of local anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013 Nov;57(10):1211–29.
27. Myles PS, Peyton P, Silbert B, Hunt J, Rigg JRA, Sessler DI. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial. *BMJ*. 2011 Mar;342:d1491.
28. Sacerdote P, Manfredi B, Bianchi M, Panerai AE. Intermittent but not continuous inescapable footshock stress affects immune responses and immunocyte beta-endorphin concentrations in the rat. *Brain Behav Immun*. 1994 Sep;8(3):251–60.

29. Shavit Y, Martin FC, Yirmiya R, Ben-Eliyahu S, Terman GW, Weiner H, et al. Effects of a single administration of morphine or footshock stress on natural killer cell cytotoxicity. *Brain Behav Immun*. 1987 Dec;1(4):318–28.
30. Lewis JW, Shavit Y, Terman GW, Nelson LR, Gale RP, Liebeskind JC. Apparent involvement of opioid peptides in stress-induced enhancement of tumor growth. *Peptides*. 1983;4(5):635–8.
31. Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain*. 2001 Feb;90(1–2):191–9.
32. Fried IA. The influence of the anaesthetic on survival rates of breast cancer patients after surgery. *Int J cancer*. 1977 Aug;20(2):213–8.
33. 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;
34. Ben-Eliyahu S, Shakhar G, Rosenne E, Levinson Y, Beilin B. Hypothermia in barbiturate-anesthetized rats suppresses natural killer cell activity and compromises resistance to tumor metastasis - A role for adrenergic mechanisms. *Anesthesiology*. 1999;91(3):732–40.
35. He H, Chen J, Xie WP, Cao S, Hu HY, Yang LQ, et al. Ketamine used as an acesodyne in human breast cancer therapy causes an undesirable side effect, upregulating anti-apoptosis protein Bcl-2 expression. *Genet Mol Res*. 2013 Jun;12(2):1907–15.
36. Inada T, Kubo K, Shingu K. Possible link between cyclooxygenase-inhibiting and antitumor properties of propofol. *J Anesth*. 2011 Aug;25(4):569–75.
37. 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 Mar;7(12):15262–73.
38. Deegan CA, Murray D, Doran P, Moriarty DC, Sessler DI, Mascha E, et al. Anesthetic Technique and the Cytokine and Matrix Metalloproteinase Response to Primary Breast Cancer Surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(6):490–5.
39. Wu J, Buggy D, Fleischmann E, Parra-Sanchez I, Treschan T, Kurz A, et al. Thoracic paravertebral regional anesthesia improves analgesia after breast cancer surgery: a randomized controlled multicentre clinical trial. *J Can d'anesthésie [Canadian J anaesthesia] [Internet]*. 2015;62(3):241–251. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01111826/full>
40. Li R, Xiao C, Liu H, Huang Y, Dilger JP, Lin J. Effects of local anesthetics on breast cancer cell viability and migration. *BMC Cancer*. 2018 Jun;18.
41. Ecimovic P, Mchugh B, Murray D, Doran P, Buggy DJ. Effects of Sevoflurane on Breast Cancer Cell Function In Vitro. *Anticancer Res*. 2013;33(10):4255–60.
42. Yuki K, Astrof NS, Bracken C, Sulpicio GS, Shimaoka M. Sevoflurane binds and allosterically blocks integrin lymphocyte function-associated antigen-1. *Anesthesiology*. 2010;
43. Galley HF, Dubbels AM, Webster NR. The effect of midazolam and propofol on

interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesth Analg.* 1998 Jun;86(6):1289–93.

44. Farooqui M, Li Y, Rogers T, Poonawala T, Griffin RJ, Song CW, et al. COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumour growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia. *Br J Cancer.* 2007 Nov;97(11):1523–31.

45. Forget P, Vandenhende J, Berliere M, Machiels J-P, Nussbaum B, Legrand C, et al. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth Analg.* 2010 Jun;110(6):1630–5.

46. Juneja R. Opioids and cancer recurrence. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014 Jun;8(2):91–101.

47. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology.* 2006 Oct;105(4):660–4.

48. Lee JH, Kang SH, Kim Y, Kim HA, Kim BS. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on recurrence and overall survival in patients after modified radical mastectomy: A retrospective study. *Korean J Anesthesiol.* 2016;

49. Koonce SL, McLaughlin SA, Eck DL, Porter S, Bagaria S, Clendenen SR, et al. Breast cancer recurrence in patients receiving epidural and paravertebral anesthesia: a retrospective, case-control study. *Middle East J Anaesthesiol.* 2014 Oct;22(6):567–71.

50. Kim MH, Kim DW, Kim JH, Lee KY, Park S, Yoo YC. Does the type of anesthesia really affect the recurrence-free survival after breast cancer surgery? *Oncotarget.* 2017 Oct;8(52):90477–87.

51. 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 Dec;27(4):427–39.

52. Desmond F, McCormack J, Mulligan N, Stokes M, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on immune cell infiltration in breast cancer: a follow-up pilot analysis of a prospective, randomised, investigator-masked study. *Anticancer Res [Internet].* 2015;35(3):1311-1319. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01110244/full>

53. Buckley A, McQuaid S, Johnson P, Buggy D. Serum from women undergoing breast cancer surgery, randomized to propofol-paravertebral anaesthetic technique, maintain natural killer cell anti-tumour activity compared with sevoflurane-opioid technique. *Eur J Anaesthesiol [Internet].* 2014;31:2. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01054899/full>

54. Sultan SS. Paravertebral block can attenuate cytokine response when it replaces general anesthesia for cancer breast surgeries. *Saudi J Anaesth.* 2013 Oct;7(4):373–7.

55. Woo JH, Baik HJ, Kim CH, Chung RK, Kim DY, Lee GY, et al. Effect of Propofol and Desflurane on Immune Cell Populations in Breast Cancer Patients: A Randomized Trial. *J KOREAN Med Sci.* 2015;30(10):1503–8.

56. O’Riain SC, Buggy DJ, Kerin MJ, Watson RW, Moriarty DC. Inhibition of the stress response to breast cancer surgery by regional anesthesia and analgesia does not affect vascular endothelial growth factor and prostaglandin E2. *Anesth Analg* [Internet]. 2005;100(1 CC-Anaesthesia, Critical, and Emergency Care CC-Breast Cancer):244-249. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00503458/full>
57. Looney M, Doran P, Buggy DJ. Effect of anesthetic technique on serum vascular endothelial growth factor C and transforming growth factor beta in women undergoing anesthesia and surgery for breast cancer. *Anesthesiology* [Internet]. 2010;113(5):1118-1125. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00803609/full>
58. Afsharimani B, Baran J, Watanabe S, Lindner D, Cabot PJ, Parat M-O. Morphine and breast tumor metastasis: the role of matrix-degrading enzymes. *Clin Exp Metastasis*. 2014 Feb;31(2):149–58.
59. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law P-Y, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*. 2002 Aug;62(15):4491–8.
60. Page GG, Ben-Eliyahu S, Yirmiya R, Liebeskind JC. Morphine attenuates surgery-induced enhancement of metastatic colonization in rats. *Pain*. 1993 Jul;54(1):21–8.
61. Tegeder I, Grosch S, Schmidtko A, Haussler A, Schmidt H, Niederberger E, et al. G protein-independent G1 cell cycle block and apoptosis with morphine in adenocarcinoma cells: involvement of p53 phosphorylation. *Cancer Res*. 2003 Apr;63(8):1846–52.
62. Singleton PA, Lingen MW, Fekete MJ, Garcia JGN, Moss J. Methylnaltrexone inhibits opiate and VEGF-induced angiogenesis: role of receptor transactivation. *Microvasc Res*. 2006;72(1–2):3–11.
63. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth*. 2010 Aug;105(2):106–15.
64. Lin X, Wang YJ, Li Q, Hou YY, Hong MH, Cao YL, et al. Chronic high-dose morphine treatment promotes SH-SY5Y cell apoptosis via c-Jun N-terminal kinase-mediated activation of mitochondria-dependent pathway. *FEBS J*. 2009;
65. Afsharimani B, Cabot P, Parat M-O. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2011 Jun;30(2):225–38.
66. Li A, Xin W, Ma C. Fentanyl inhibits the invasion and migration of colorectal cancer cells via inhibiting the negative regulation of Ets-1 on BANCRC. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Sep;465(3):594–600.
67. Cronin AJ, Aucutt-Walter NM, Budinetz T, Bonafide CP, DiVittore NA, Gordin V, et al. Low-dose remifentanyl infusion does not impair natural killer cell function in healthy volunteers. *Br J Anaesth*. 2003 Dec;91(6):805–9.
68. Sacerdote P, Manfredi B, Mantegazza P, Panerai AE. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. *Br J Pharmacol*. 1997 Jun;121(4):834–40.
69. Cronin-Fenton DP, Heide-Jørgensen U, Ahern TP, Lash TL, Christiansen PM, Ejlersen

B, et al. Opioids and breast cancer recurrence: A Danish population-based cohort study. *Cancer* [Internet]. 2015/07/24. 2015 Oct 1;121(19):3507–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26207518>

70. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Alcalay Y, Bessler H. Relationship between fentanyl dosage and immune function in the postoperative period. *J Opioid Manag.* 2008;4(1):27–33.

71. Cronin-Fenton D. Opioids and breast cancer recurrence. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2019 Jun;13(2):88–93.

72. Itoh T, Hirota K, Hisano T, Namba T, Fukuda K. The volatile anesthetics halothane and isoflurane differentially modulate proinflammatory cytokine-induced p38 mitogen-activated protein kinase activation. *J Anesth.* 2004;18(3):203–9.

73. Schifilliti D, Mondello S, D'Arrigo MG, Chille G, Fodale V. Genotoxic effects of anesthetic agents: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2011 Nov;10(6):891–9.

74. Pirbudak Cocelli L, Ugur MG, Karadasli H. Comparison of effects of low-flow sevoflurane and desflurane anesthesia on neutrophil and T-cell populations. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2012 Feb;73(1–2):41–51.

75. Itoh T, Namba T, Fukuda K, Semenza GL, Hirota K. Reversible inhibition of hypoxia-inducible factor 1 activation by exposure of hypoxic cells to the volatile anesthetic halothane. *FEBS Lett.* 2001 Dec;509(2):225–9.

76. Santamaria LB, Schifilliti D, La Torre D, Fodale V. Drugs of anaesthesia and cancer. *Surg Oncol.* 2010 Jun;19(2):63–81.

77. Siddiqui RA, Zerouga M, Wu M, Castillo A, Harvey K, Zaloga GP, et al. Anticancer properties of propofol-docosahexaenoate and propofol-eicosapentaenoate on breast cancer cells. *Breast Cancer Res.* 2005;

78. Deegan CA, Murray D, Doran P, Ecimovic P, Moriarty DC, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on oestrogen receptor-negative breast cancer cell function in vitro. *Br J Anaesth.* 2009 Nov;103(5):685–90.

79. Enlund M, Berglund A, Andreasson K, Cicek C, Enlund A, Bergkvist L. The choice of anaesthetic--sevoflurane or propofol--and outcome from cancer surgery: a retrospective analysis. *Ups J Med Sci.* 2014 Aug;119(3):251–61.

80. Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile versus IV Anesthesia for Cancer Surgery: A Retrospective Analysis. *Anesthesiology.* 2016 Jan;124(1):69–79.

81. Yoo S, Lee H-B, Han W, Noh D-Y, Park S-K, Kim WH, et al. Total Intravenous Anesthesia versus Inhalation Anesthesia for Breast Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Anesthesiology.* 2019 Jan;130(1):31–40.

82. Karmakar MK, Samy W, Li JW, Lee A, Chan WC, Chen PP, et al. Thoracic paravertebral block and its effects on chronic pain and health-related quality of life after modified radical mastectomy. *Reg Anesth Pain Med.* 2014;39(4):289–98.

83. Forget P, De Kock M. [Could anaesthesia, analgesia and sympathetic modulation affect neoplastic recurrence after surgery? A systematic review centred over the modulation of natural

killer cells activity]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009 Sep;28(9):751–68.

84. Piegeler T, Votta-Velis EG, Liu G, Place AT, Schwartz DE, Beck-Schimmer B, et al. Antimetastatic potential of amide-linked local anesthetics: inhibition of lung adenocarcinoma cell migration and inflammatory Src signaling independent of sodium channel blockade. *Anesthesiology*. 2012 Sep;117(3):548–59.

85. Starnes-Ott K, Goravanchi F, Meininger JC. Anesthetic choices and breast cancer recurrence: a retrospective pilot study of patient, disease, and treatment factors. *Crit Care Nurs Q*. 2015;38(2):200–10.

86. Tsigonis AM, Al-Hamadani M, Linebarger JH, Vang CA, Krause FJ, Johnson JM, et al. Are Cure Rates for Breast Cancer Improved by Local and Regional Anesthesia? *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(3):339–47.

87. Cata JP, Chavez-MacGregor M, Valero V, Black W, Black DM, Goravanchi F, et al. The Impact of Paravertebral Block Analgesia on Breast Cancer Survival After Surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(6):696–703.

88. Kairaluoma P, Mattson J, Heikkilä P, Pere P, Leidenius M. Perioperative Paravertebral Regional Anaesthesia and Breast Cancer Recurrence. *Anticancer Res*. 2016 Jan;36(1):415–8.

89. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. The Cochrane Collaboration. 2011.

90. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ (Online)*. 2015.

91. Linde K, Willich SN. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. *J R Soc Med*. 2003 Jan;96(1):17–22.

92. Needleman IG. A guide to systematic reviews. *J Clin Periodontol*. 2002;29 Suppl 3:6–8.

93. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. Vol. 123, ACP journal club. United States; 1995. p. A12-3.

94. Stone PW. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. *Appl Nurs Res*. 2002 Aug;15(3):197–8.

95. Nobre MRC, Bernardo WM, Jatene FB. [Evidence based clinical practice. Part 1--well structured clinical questions]. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(4):445–9.

96. Bernardo WM, Nobre MRC, Jatene FB. [Evidence-based clinical practice. Part II--Searching evidence databases]. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(1):104–8.

97. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1–12.

98. Clark HD, Wells GA, Huet C, McAlister FA, Salmi LR, Fergusson D, et al. Assessing

the quality of randomized trials: reliability of the Jadad scale. *Control Clin Trials*. 1999 Oct;20(5):448–52.

99. Cho JS, Lee MH, Kim SI, Park S, Park HS, Oh E, et al. The Effects of Perioperative Anesthesia and Analgesia on Immune Function in Patients Undergoing Breast Cancer Resection: a Prospective Randomized Study. *Int J Med Sci* [Internet]. 2017;14(10):970-976. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01418357/full>

100. Yan T, Zhang G-H, Cheng Y-Z, Wu L-X, Liu X-Y, Sun Y-L, et al. Effects of anesthetic technique and surgery on myeloid-derived suppressor cells and prognosis in women who underwent breast cancer surgery: a prospective study. *CANCER Manag Res*. 2019;11:5513–22.

101. Karmakar MK, Samy W, Lee A, Li JW, Chan WC, Chen PP, et al. Survival Analysis of Patients with Breast Cancer Undergoing a Modified Radical Mastectomy With or Without a Thoracic Paravertebral Block: a 5-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Anticancer Res* [Internet]. 2017;37(10):5813-5820. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01412709/full>

102. Finn DM, Ilfeld BM, Unkart JT, Madison SJ, Suresh PJ, Sandhu NPS, et al. 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* [Internet]. 2017;31(3):374-379. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01443520/full>

103. Sessler DI, Ben-Eliyahu S, Mascha EJ, Parat MO, Buggy DJ. Can regional analgesia reduce the risk of recurrence after breast cancer? Methodology of a multicenter randomized trial. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2008;29(4 CC-Anaesthesia, Critical, and Emergency Care CC-Pain, Palliative and Supportive Care):517-526. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00647727/full>

104. Bethesda MD:National Library of Medicine (US). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov>

APÊNDICE A - MANUSCRITO ENVIADO AO SURGICAL ONCOLOGY JOURNAL

Anesthetic techniques and breast cancer recurrence: a systematic review of clinical evidence

Aline T. Dourado, M.D.¹, Amanda V. de Albuquerque, Ph.D.¹, Dayse F. R. de Sena, Ph.D.², Jose Lamartine de A. Aguiar, Ph.D.¹.

¹Department of surgery, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

²Department of Ophthalmology, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

Abbreviated Title: Anesthesia and breast cancer recurrence

- Corresponding author:

Name: Aline Tenório Dourado

Mailing address: Av. Prof. Moraes Rego 1235 cep 50670-901 Recife, Pernambuco, Brasil

Phone number: +558121268519

Email address: aline.dourado@ufpe.br

- Financial disclosures: The role of the sponsor FUNDAÇÃO COORDENAÇÃO APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES) was to fund AD (Aline Dourado) for a year of scholarly work as part of a Masters program in Surgery. The funds were not allocated for this project specifically.

- Conflicts of interest: None

- Word count:

Abstract: 235

Introduction: 399

Discussion: 980

Overall word count: 2169

Abstract

Surgery is the most effective treatment for breast cancer; however, several factors can impair the immune system during the perioperative period, including the anesthetic technique. Since metastasis is the leading cause of death, one of the treatment pillars is to prevent cancer progression. This systematic review will focus on the clinical evidence available on the role of anesthesia favoring breast cancer recurrence. The Cochrane Library and Cochrane Trials Register, Medline, EMBASE, LILACs, and Web of Science were electronically searched from inception through September 2019 for randomized controlled trials assessing the association of postoperative recurrence and survival with the use of regional anesthesia, opioids, anesthetic adjuncts, and/or general anesthesia during surgical resection of breast cancer. In total, 755 articles were retrieved. After title and abstract screening and full text reviews, four randomized controlled trials were selected. Two studies compared inhalation anesthesia with total intravenous anesthesia, while two compared general anesthesia with regional anesthesia and analgesia. There was no significant association between the anesthetic technique and local recurrence, metastasis, or survival. Despite the paucity of relevant randomized controlled trials and difficulty in standardizing the review to reduce bias, our analysis suggests that temporary immune changes induced by anesthetic drugs do not seem to have long-term repercussions. The best available technique for preventing pain and complications in the peri- and postoperative periods should be selected after considering all comorbidities and peculiarities for each patient.

Keywords: Breast cancer; anesthetic technique; metastasis

Introduction

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer in women globally, with 1.7 million women diagnosed every year¹, and is the second most common cause of cancer-related death². Surgery resection treats a large number of malignant tumors; breast cancer is no exception.

Early detection of localized or regional breast cancer can procure a 99-85% 5-year survival rate³, with 97% of women in stages I or II experiencing surgery⁴. Therefore, perioperative management may interfere with oncological outcomes.

According to the latest evidence⁵, several risk factors impair the immune system during the perioperative period. Pain, blood transfusion, hypothermia, and anesthetic technique, cause immunosuppression, allowing cancerous cells to migrate to distant organs⁶. Even surgical manipulation itself can release micrometastasis into the circulation, besides the acute inflammatory response that extensive surgery entails⁷.

Metastasis is the major cause of death in breast cancer patients, with a 30% incidence rate⁸; therefore, preventing recurrence is of paramount importance. A new era of research has emerged in the anesthesia field. Each anesthetic technique affects cancer cells in a particular way. Regional anesthesia reduces surgical stress, inflammatory response, and opioid consumption⁹⁻¹¹. Local anesthetics (LAs) have shown antiproliferative and cytotoxic effects against tumor cells *in vitro*¹². Sevoflurane suppresses the immune system by decreasing Natural Killer (NK) cells' activity, promoting T-lymphocyte apoptosis and increasing pro-inflammatory cytokines¹³⁻¹⁵. Opioids have a more complex role on cancer recurrence⁴⁶; a low dose can elicit tumor growth via angiogenesis and down-regulation of the immune response, while high concentrations may curb tumor growth. Also, the opioid receptors κ and μ act divergently, with the former promoting and the latter inducing a pro-inflammatory response¹⁷.

A myriad of retrospective studies suggests that volatile anesthetics and opioid anesthesia promote breast cancer recurrence compared to propofol-based and regional anesthesia¹⁸⁻²⁰. Exadaktylos et al.¹⁸ reported that women submitted to a combination of propofol and paravertebral thoracic block (PVTB) compared to balanced general anesthesia (GA) with sevoflurane and opioids had a significantly lower risk of cancer recurrence. However, the anesthetic technique of choice for mastectomies is still debatable.

This systematic review focuses on the clinical evidence available on the role of anesthesia regarding breast cancer recurrence. We will describe the data and critically analyze randomized clinical trials on the use of regional anesthesia, opioids, anesthetics adjuncts, and GA in patients undergoing breast cancer resection.

Methods

An electronic search of the following databases (from start through to September 2019) was conducted: Cochrane Library and Cochrane Trials Register, Medline, EMBASE, LILACs, and

Web of Science. The search strategy was based on the Cochrane Handbook ²¹ and Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)²². No language limitation was enforced. Search terms included: “Breast Cancer”, “Anesthetic Technique” or “Regional Anesthesia” or “General Anesthesia”, “Propofol” or “Sevoflurane”, “Disease Free Survival” or “Recurrence” or “Metastasis”. A thorough search was performed within oncological and anesthesia society websites, annals of congresses, and reference lists of articles. Ongoing clinical trials were also assembled by searching the combination “breast neoplasms” at <https://clinicaltrials.gov/> ⁴⁵.

The inclusion criteria were randomized controlled clinical trials (RCT), surgery for resection of malignant breast tumor, and the following interventions: GA versus GA combined to regional anesthesia; regional anesthesia versus GA combined to regional anesthesia; regional anesthesia versus GA; total venous GA versus balanced GA and opioid-free anesthesia versus anesthesia with opioids. Studies depicting metastatic disease were excluded.

Two authors (A.D., D.S.) independently assessed titles and abstracts for admittance in this review. If any disagreements appeared between the two reviewers, a third author (A.A.) would settle. The Jadad score ²³ was used to compute the methodological quality of RCTs. Given methodological diversity and statistical heterogeneity, a meta-analysis was not conducted. Instead, a systematic review of the applicable clinical evidence was completed.

Results

The electronic and manual search found 765 studies, and 699 of them were eligible for title and abstract review. Six-hundred-and-sixty-four studies were deemed irrelevant, and 35 studies were selected for full-text reading and quality assessment. Lastly, four clinical trials were selected for data extraction (Fig. 1).

A total of two studies compared the association of inhalation anesthesia and total intravenous anesthesia (TIVA) (Table 1) on cancer recurrence rates, metastasis, recurrence-free survival (RFS), and overall survival (OS). The first study, by Cho et al.²⁴, followed 48 women for 2 years and found that only one patient in the sevoflurane-fentanyl group had a recurrence in the contralateral breast, without statistical significance. Yan et al.²⁵ also investigated short-term cancer recurrence in 80 women followed for 2 years. Five women presented recurrence in this period, one (2.3%) in the TIVA group and four (10%) in the sevoflurane group; OS estimate was 100% and 92.8% (P=0.182), respectively.

The other two studies investigated cancer recurrence comparing GA with regional anesthesia and analgesia (Table 2). Finn et al.²⁶ followed 54 women for 5 years; all underwent mastectomy with balanced GA and thoracic paravertebral block (TPVB), but one group received a perineural infusion of ropivacaine for 72 h after surgery, and the other received saline (placebo). No significant association between anesthesia technique and recurrence was observed. Karmakar et al.²⁷ followed 173 women for 5 years and used a similar method of a continuous TPVB. The women were randomized in three groups: control, perineural infusion with saline (placebo), and perineural infusion with ropivacaine. All patients received total intravenous GA with propofol. The incidences of local cancer recurrence, metastasis, and all-cause mortality were 2.3% (95% CI=0.7- 5.4%), 7.9% (95% CI=4.6-12.6%), and 6.8% (95% CI=3.6- 11.2%), respectively.

A meta-analysis was not conducted because of distinct GA techniques, different solutions of local anesthetics used for TPVB, and diverse tumor staging in the patients included in each study.

Discussion

Our research shows no significant statistical association between anesthetic technique and higher breast cancer recurrence rate; however, the quality of evidence is low.

The first study to show the negative relationship between anesthesia and tumor propagation by Exadaktylos¹⁸, in 2006; the recurrence rate of the sevoflurane-fentanyl group was four times higher than the propofol-paravertebral block group. On the other hand, Kairaluoma²⁸, in 2016, published a similar retrospective study that followed 86 women for 12 years; the results did not demonstrate any anti-metastatic effect of perioperative regional anesthesia.

Since our review was limited to randomized clinical trials, only four studies were included. A few ongoing clinical trials may publish some results by the end of the year (Table 3). For example, Sessler et al.²⁹ have a multicentric study with over 1000 women who will be randomly assigned to thoracic epidural or paravertebral anesthesia/analgesia, or sevoflurane anesthesia and morphine analgesia.

We divided our findings into two groups: intravenous anesthesia versus volatile anesthesia and GA versus combined GA with regional techniques (Table 1). In the first group, neither study reported benefits of intravenous anesthesia compared to volatile anesthesia. This finding contradicts Wigmore et al.³⁰, in a 2016 retrospective study with over 7000 cancer patients, who

reported a mortality rate approximately 50% higher with volatile than with intravenous anesthesia, with an adjusted hazard ratio of 1.46 (1.29 to 1.66).

Cho et al.²⁴ compared the propofol-ketorolac group (TIVA) with the sevoflurane-fentanyl group (SEVO), but cancer metastasis did not occur in either group. Propofol has cyclooxygenase (COX-2) inhibiting activity, reducing the production of prostaglandin E2 (PGE2), a mediator of pain and inflammation³¹. Ketorolac also inhibits prostaglandin synthesis via inhibition of the COX enzyme, besides its antitumor and anti-angiogenic properties³². Volatile anesthetics, suppress NK cells and T lymphocytes³³.

Pain and opioid analgesics cause immunosuppression³⁴; however, since both groups had a similar analgesic efficacy, we could eliminate pain as a contributor to immunosuppression. The main limitations of Cho's study were: 1. Operation staff were not blinded; 2. All patients received remifentanyl intraoperatively and tramadol for postoperative pain control – even though they are not considered immunosuppressive and the doses were equivalent between the groups^{35,36}, we cannot exclude their opioid effect.

Yan et al.²⁵ had a short-term recurrence rate of breast cancer in five (6.3%) patients, four SEVO and one TIVA, during 28 months of follow-up. Two deaths were observed in the SEVO group. The 2-year RFS rates were 89.5% and 97.6% in the SEVO and TIVA groups, respectively ($p=0.138$). Propofol was used for anesthetic induction in both groups, and fentanyl and flurbiprofen were given to all patients to provide postoperative analgesia, which might confound differentiation of the anesthetic methods on the immune response.

Forget et al.³⁷ suggested that NSAIDs given shortly before surgery produce antitumor effects. Fentanyl has also demonstrated antitumor properties by inhibiting cancer cell migration and invasion³⁸; however, in a large Danish Cohort population study, opioid use showed no clinically significant association with breast cancer recurrence³⁹. Thus, the effects of opioids on tumor growth and metastasis are complex and controversial: opioids may play a beneficial role depending on drug concentration and duration of exposure or even cancer type^{16,40}.

In both studies, we found confounding elements and could not observe benefits from either technique. In addition, the short-term RFS of breast cancer was elevated⁵, requiring a large sample and a longer follow-up to detect a significant difference.

On the other hand, the studies investigating the effect of regional anesthesia could follow the patients for 5 years. Karmakar et al.²⁷ compared TIVA with GA combined with PVTB, and

with a third group that used postoperative transcatheter analgesia. There was no difference in the risk of local cancer recurrence, metastasis, or all-cause mortality between the groups ($p=0.79$, $p=0.91$, and $p=0.13$, respectively) and, when compared to the GA only group, the risk of local recurrence or metastasis was no different to that for patients in the GA plus single-TPVB group (HR=1.11, 95% CI=0.32-3.83) and in the GA plus continuous-TPVB group (HR=0.79, 95% CI=0.21-2.96).

Since all patients received total intravenous anesthesia with propofol, the components of the GA may have conferred an unanticipated benefit. As explained earlier, propofol has numerous documented positive effects on immune system function^{14,42}. However, use of a single GA technique helped to evaluate how regional anesthesia affected the recurrence rate.

Finn et al.²⁶ concluded that adding a continuous ropivacaine infusion to a single-injection paravertebral block in the immediate postoperative period did not decrease the risk of post-mastectomy cancer recurrence. Five of 54 (9.3%) patients had recurrence: three in the ropivacaine group (11.5%) and two in the saline group (7.1%; $p=0.92$). But, we should also consider that single-injection ropivacaine was given to all patients, which may decrease surgical stress in both treatment groups – ropivacaine can provide 8-16 hours of analgesia. Therefore, regional anesthesia is not always a clear choice, but is a technique with proven benefits. The PVTB is accompanied by less chronic pain and better postoperative physical and mental performance⁴³.

The temporary immune changes caused by anesthetic drugs do not seem to bring long-term repercussions. Better screening and superior treatment regimens⁴⁴ have decreased breast cancer mortality rates over the last decade. Thus, we cannot infer that the anesthetic plan affects tumor recurrence in the years after surgery. However, the upcoming results of high quality ongoing trials may reverse this statement.

This type of review is difficult to standardize to reduce bias. Each trial used different doses and concentrations, and the disease itself has different stages. Moreover, it is impossible to blind the anesthesiologist selected to administer the different kinds of techniques. Therefore, we suggest choosing the best available technique, taking into account patient comorbidities and particularities, and avoiding pain and complications in the perioperative and postoperative period.

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, , et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J cancer*. 2015 Mar;136(5):E359-86.
2. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(S3):43–46.
3. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). Cancer Statistics Review, 1975-2015 - SEER Statistics. National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2018.
4. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, , et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;
5. Eden C, Esses G, Katz D, DeMaria Jr. S. Effects of anesthetic interventions on breast cancer behavior, cancer-related patient outcomes, and postoperative recovery. *Surg Oncol*. 2018;27(2):266–274.
6. Horowitz M, Neeman E, Sharon E, Ben-Eliyahu S. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2015/01/20. 2015 Apr;12(4):213–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601442>
7. Neeman E, Ben-Eliyahu S. Surgery and stress promote cancer metastasis: new outlooks on perioperative mediating mechanisms and immune involvement. *Brain Behav Immun*. 2013 Mar;30 Suppl:S32-40.
8. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2005;10 Suppl 3:20–29.
9. 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):15262–15273.
10. Deegan CA, Murray D, Doran P, et al. Anesthetic Technique and the Cytokine and Matrix Metalloproteinase Response to Primary Breast Cancer Surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(6):490–495.
11. Wu J, Buggy D, Fleischmann E, et al. Thoracic paravertebral regional anesthesia improves analgesia after breast cancer surgery: a randomized controlled multicentre clinical trial. *J Can d'anesthesie* [Canadian J anaesthesia] [Internet]. 2015;62(3):241-251. Available

from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01111826/full>

12. Li R, Xiao C, Liu H, Huang Y, Dilger JP, Lin J. Effects of local anesthetics on breast cancer cell viability and migration. *BMC Cancer*. 2018 Jun;18.
13. Ecimovic P, Mchugh B, Murray D, Doran P, Buggy DJ. Effects of Sevoflurane on Breast Cancer Cell Function In Vitro. *Anticancer Res*. 2013;33(10):4255–4260.
14. 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;
15. Yuki K, Astrof NS, Bracken C, Sulpicio GS, Shimaoka M. Sevoflurane binds and allosterically blocks integrin lymphocyte function-associated antigen-1. *Anesthesiology*. 2010;
16. Juneja R. Opioids and cancer recurrence. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(2):91–101.
17. Lin X, Wang YJ, Li Q, et al. Chronic high-dose morphine treatment promotes SH-SY5Y cell apoptosis via c-Jun N-terminal kinase-mediated activation of mitochondria-dependent pathway. *FEBS J*. 2009;
18. 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):660–664.
19. Lee JH, Kang SH, Kim Y, Kim HA, Kim BS. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on recurrence and overall survival in patients after modified radical mastectomy: A retrospective study. *Korean J Anesthesiol*. 2016;
20. Koonce SL, McLaughlin SA, Eck DL, Porter S, Bagaria S, Clendenen SR, et al. Breast cancer recurrence in patients receiving epidural and paravertebral anesthesia: a retrospective, case-control study. *Middle East J Anaesthesiol*. 2014;22(6):567–571.
21. JPT H, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. The Cochrane Collaboration. 2011.
22. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ (Online)*. 2015.

23. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1–12.
24. Cho JS, Lee MH, Kim SI, et al. The Effects of Perioperative Anesthesia and Analgesia on Immune Function in Patients Undergoing Breast Cancer Resection: a Prospective Randomized Study. *Int J Med Sci* [Internet]. 2017;14(10):970-976. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01418357/full>
25. Yan T, Zhang G-H, Cheng Y-Z, Wu L-X, Liu X-Y, Sun Y-L, et al. Effects of anesthetic technique and surgery on myeloid-derived suppressor cells and prognosis in women who underwent breast cancer surgery: a prospective study. *CANCER Manag Res*. 2019;11:5513–22.
26. Finn DM, Ilfeld BM, Unkart JT, et al. 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* [Internet]. 2017;31(3):374-379. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01443520/full>
27. Karmakar MK, Samy W, Lee A, et al. Survival Analysis of Patients with Breast Cancer Undergoing a Modified Radical Mastectomy With or Without a Thoracic Paravertebral Block: a 5-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Anticancer Res* [Internet]. 2017;37(10):5813-5820. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01412709/full>
28. Kairaluoma P, Mattson J, Heikkila P, Pere P, Leidenius M. Perioperative Paravertebral Regional Anaesthesia and Breast Cancer Recurrence. *Anticancer Res*. 2016;36(1):415–418.
29. Sessler DI, Ben-Eliyahu S, Mascha EJ, Parat MO, Buggy DJ. Can regional analgesia reduce the risk of recurrence after breast cancer? Methodology of a multicenter randomized trial. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2008;29(4 CC-Anaesthesia, Critical, and Emergency Care CC-Pain, Palliative and Supportive Care):517-526. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00647727/full>
30. 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.
31. Inada T, Kubo K, Shingu K. Possible link between cyclooxygenase-inhibiting and

antitumor properties of propofol. *J Anesth*. 2011;25(4):569–575.

32. Farooqui M, Li Y, Rogers T, et al. COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumour growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia. *Br J Cancer*. 2007;97(11):1523–1531.

33. Pirbudak Cocelli L, Ugur MG, Karadasli H. Comparison of effects of low-flow sevoflurane and desflurane anesthesia on neutrophil and T-cell populations. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2012;73(1–2):41–51.

34. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth*. 2010;105(2):106–115.

35. Cronin AJ, Aucutt-Walter NM, Budinetz T, et al. Low-dose remifentanyl infusion does not impair natural killer cell function in healthy volunteers. *Br J Anaesth*. 2003 Dec;91(6):805–809.

36. Sacerdote P, Manfredi B, Mantegazza P, Panerai AE. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. *Br J Pharmacol*. 1997;121(4):834–840.

37. Forget P, Vandenhende J, Berliere M, et al. Do intraoperative analgesics influence breast cancer recurrence after mastectomy? A retrospective analysis. *Anesth Analg*. 2010;110(6):1630–1635.

38. Li A, Xin W, Ma C. Fentanyl inhibits the invasion and migration of colorectal cancer cells via inhibiting the negative regulation of Ets-1 on BANCER. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;465(3):594–600.

39. Cronin-Fenton DP, Heide-Jørgensen U, Ahern TP, et al. Opioids and breast cancer recurrence: A Danish population-based cohort study. *Cancer* [Internet]. 2015/07/24. 2015 Oct 1;121(19):3507–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26207518>

40. Yardeni IZ, Beilin B, Mayburd E, Alcalay Y, Bessler H. Relationship between fentanyl dosage and immune function in the postoperative period. *J Opioid Manag*. 2008;4(1):27–33.

41. Diniz RW, Guerra MR, Cintra JRD, Fayer VA, Teixeira MTB. Disease-free survival in patients with non-metastatic breast cancer . Vol. 62, *Revista da Associação Médica Brasileira* . scielo ; 2016. p. 407–413.

42. Deegan CA, Murray D, Doran P, Ecimovic P, Moriarty DC, Buggy DJ. Effect of

anaesthetic technique on oestrogen receptor-negative breast cancer cell function in vitro. *Br J Anaesth*. 2009;103(5):685–690.

43. Karmakar MK, Samy W, Li JW, Lee A, Chan WC, Chen PP, et al. Thoracic paravertebral block and its effects on chronic pain and health-related quality of life after modified radical mastectomy. *Reg Anesth Pain Med*. 2014;39(4):289–298.

44. Nazário ACP, Facina G, Filassi JR. Breast cancer: news in diagnosis and treatment . Vol. 61, *Revista da Associação Médica Brasileira* . scielo ; 2015. p. 543–545

45. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 Available from: <https://clinicaltrials.gov>

Figure

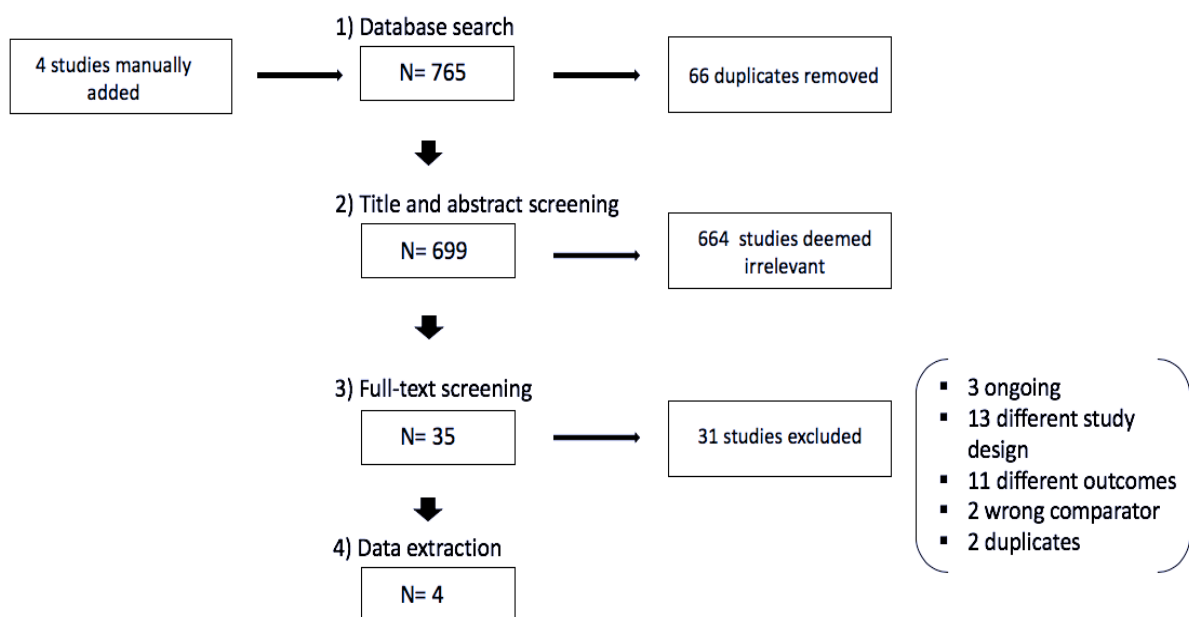


Figure 1. Protocolled flowchart of the Systematic Review based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses ²²

Tables

Table 1. Summary of trials comparing total intravenous general anesthesia versus balanced general anesthesia.

<i>Author, Year</i>	<i>Study design</i>	<i>Intervention</i>	<i>TIVA group (n)</i>	<i>Sevo group (n)</i>	<i>Outcome</i>	<i>Follow-up time</i>	<i>Conclusion</i>	<i>Observations</i>	<i>Jadad Score</i>
<i>Cho, 2017</i>	RCT	Propofol (TCI) + Ketorolac (60 mg) vs Sevoflurane (according to BIS) + Fentanyl (50 mcg)	24	24	Incidence of cancer recurrence and metastasis	2 years	No significant association between anesthesia technique and recurrence was observed.	Both groups used remifentanyl and tramadol.	1
<i>Yan, 2019</i>	RCT	Propofol vs Sevoflurane (both according to BIS)	42	38	Incidence of cancer recurrence, RFS and OS	2 years	No significant association between anesthesia technique and recurrence was observed.	Both groups used fentanyl and flurbiprofen.	1

RCT, randomized controlled trial; TCI, target control infusion; TIVA, total intravenous anesthesia; Sevo, Sevoflurane; BIS, Bispectral index; RFS, recurrence free survival; OS, overall survival

Table 2. Summary of trials comparing general anesthesia versus general anesthesia combined to regional anesthesia

<i>Author, Year</i>	<i>Study design</i>	<i>Intervention</i>	<i>Control (n)</i>	<i>Saline (n)</i>	<i>Ropivacaine (n)</i>	<i>Outcome</i>	<i>Follow-up time</i>	<i>Conclusion</i>	<i>Observations</i>	<i>Jadad Score</i>
<i>Karmakar, 2017</i>	RCT	TIVA vs TIVA + TPVBs (ropivacaine 2 mg/kg + saline 72h) vs TIVA + TPVBc (ropivacaine 2 mg/kg + ropivacaine 0.25% 72h)	58	56	59	Incidence of cancer recurrence, metastasis and OS	5 years	No significant association between anesthesia technique and recurrence was observed.	All patients received a propofol-based anesthesia	2
<i>Finn, 2017</i>	RCT	BGA + TPVBs (ropivacaine 0,5% 15 ml + saline 72h) vs BGA + TPVBc (ropivacaine 0,5% 15 ml + ropivacaine 0,4% 72h)		28	26	Incidence of cancer recurrence and OS	5 years	No significant association between anesthesia technique and recurrence was observed.	All patients received nitrous oxide, acetaminophen and intravenous opioid (fentanyl or hydromorphone or morphine)	2

RCT, randomized controlled trial; TPVB, thoracic paravertebral block (s, single; c, continuous); TIVA, total intravenous anesthesia; BGA, balanced general anesthesia; OS, overall survival

Table 3. Summary of ongoing clinical trials registered on ClinicalTrials.gov ⁴⁵

<i>Trial number</i>	<i>Study Title</i>	<i>Interventions</i>
<i>NCT00418457</i>	Regional Anesthesia and Breast Cancer Recurrence	•Drug: General anesthesia and opioids •Drug: Regional analgesia and propofol
<i>NCT03109990</i>	Impact of Dexmedetomidine on Breast Cancer Recurrence After Surgery	•Drug: Dexmedetomidine •Drug: Saline
<i>NCT03941223</i>	Regional Anesthesia for Breast Surgery	•Procedure: PECSII and paravertebral blocks
<i>NCT01806259</i>	Perioperative Ketorolac in High Risk Breast Cancer Patients With and Without Inflammation. A Prospective Randomized Placebo-controlled Trial.	•Drug: Ketorolac 30 mg IV
<i>NCT02141139</i>	Suppression of Inflammation by Using NSAIDs During Peri-operative Period Can Affect the Prognosis of Breast Cancer.	•Drug: NSAIDS (ketorolac and ibuprofen)

PECSII: pectoral nerve block type II, NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs

APÊNDICE B - ADAPTAÇÃO DO FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS DO COCHRANE HANDBOOK⁸⁹

FORMULÁRIO

ID – autor, ano de publicação: _____

MÉTODOS

1. Desenho:
2. Período:
3. Amostra:
4. Alocação:
5. Cegamento:
6. Seguimento:

PARTICIPANTES

1. N:
2. Sexo:
3. Estágio do cancer:
4. Critérios de inclusão:
5. Critérios de exclusão:

INTERVENÇÃO

1. *GRUPO I:*
 - 1.1 Técnica:
 - 1.2 Dose:
 - 1.3 Forma de administração:
 - 1.4 Duração:
2. *GRUPO II:*
 - 2.1 Técnica:
 - 2.2 Dose:
 - 2.3 Forma de administração:
 - 2.4 Duração:

DESFECHOS

1. Primário:
2. Secundário:

NOTAS

1. Potencial de conflito de interesse:
2. Comentários:

**ANEXO A - COMPROVANTE DE ENVIO DE MANUSCRITO PARA PUBLICAÇÃO
NO SURGICAL ONCOLOGY JOURNAL**

Aline Dourado <linetdourado@gmail.com>

**Successfully received: submission Anesthetic techniques and breast
cancer recurrence: a systematic review of clinical evidence for
Surgical Oncology**

1 mensagem

Surgical Oncology <Evisesupport@elsevier.com>

3 de setembro de 2019 19:53

Responder a: surgonc@elsevier.com

Para: linetdourado@hotmail.com

This message was sent automatically.

Ref: SURGONC_2019_376

Title: Anesthetic techniques and breast cancer recurrence: a systematic review of clinical
evidence

Journal: Surgical Oncology

Dear Dr. Dourado,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Surgical Oncology.
Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into
EVISE® at: http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=SURGONC and locate your submission under the header 'My Submissions with Journal' on your
'My Author Tasks' view.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Surgical Oncology

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

ANEXO B - ADAPTAÇÃO DA ESCALA DE JADAD PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS^{97,98}

JADAD SCORE

<i>Categorias</i>	<i>Pontuação</i>
Randomização	
<i>O estudo foi descrito como randomizado?</i>	
<i>Sim = 1 ponto Não = 0 ponto</i>	
<i>Dê um ponto adicional se o método de randomização foi descrito.</i>	
<i>Adequado = 1 ponto Inadequado = 0 ponto</i>	
<i>Deduz a 1 ponto se o método de randomização foi descrito e foi inadequado</i>	
Cegamento	
<i>O estudo foi descrito como duplo-cego?</i>	
<i>Sim = 1 ponto Não = 0 ponto</i>	
<i>Dê um ponto adicional se o método de cegamento duplo foi descrito e foi adequado</i>	
<i>Adequado = 1 ponto Inadequado = 0 ponto</i>	
<i>Deduz a 1 ponto se o estudo foi descrito como duplo-cego mas o método de cegamento foi inadequado</i>	
Retiradas e abandonos	
<i>Dê um ponto adicional se as retiradas e abandonos foram citadas</i>	
Pontuação Total	