

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ – *CAMPUS*
DE FRANCISCO BELTRÃO, CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE,
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM
CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE – NÍVEL MESTRADO

ODIRLEI JOÃO TITON

**INFLUÊNCIA DOS OPIOIDES EXÓGENOS NA RESPOSTA
INFLAMATÓRIA AGUDA NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO DE
CIRURGIA ONCOLÓGICA**

FRANCISCO BELTRÃO – PR
(FEVEREIRO/2021)

ODIRLEI JOÃO TITON

**INFLUÊNCIA DOS OPIOIDES EXÓGENOS NA RESPOSTA
INFLAMATÓRIA AGUDA NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO DE
CIRURGIA ONCOLÓGICA**

DISSERTAÇÃO apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Aplicadas à Saúde – nível Mestrado, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra. Carolina Panis

FRANCISCO BELTRÃO – PR
(FEVEREIRO/2021)

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Titon, Odirlei João

Influência dos opioides exógenos na resposta inflamatória aguda no período perioperatório de cirurgia oncológica / Odirlei João Titon; orientador(a), Carolina Panis, 2021.
80 f.

Dissertação (mestrado), Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Campus de Francisco Beltrão, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, 2021.

1. Anestesia e analgesia. 2. Opioides. 3. Câncer. 4. Resposta inflamatória. I. Panis, Carolina. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

ODIRLEI JOÃO TITON

INFLUÊNCIA DOS OPIOIDES EXÓGENOS NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA AGUDA NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO DE CIRURGIA ONCOLÓGICA

Essa dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde e aprovada em sua forma final pela Orientadora e pela Banca Examinadora.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Carolina Panis
UNIOESTE – Francisco Beltrão/PR

Membro da banca: Profa. Dra. Dalila Moter Benvegnú.
UFFS – Universidade Federal da Fronteira Sul – Realeza/PR

Membro da banca: Profa. Dra. Telma Regina Mariotto Zakka.
FMUSP – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/SP

FRANCISCO BELTRÃO, PR
Fevereiro/2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que me ajudaram nessa caminhada: família, alunos, preceptores/professores, orientadora, banca, ligas acadêmicas/LBT e seus ligantes, equipe Sedare de anestesiologia, hospital CEONC/Equipe do Centro cirúrgico e, principalmente, aos pacientes que consentiram em participar do estudo clínico sobre a influência de opioides em anestesia para pacientes oncológicos.

Minha gratidão,

Odirlei João Titon

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Mecanismos de imunoeedição de células tumorais.....	17
Figura 2. Vias de sinalização do TNF- α	19
Figura 3. Efeitos dos anestésicos e analgésicos na inflamação, sistema imune e angiogênese.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti-inflamatório
AP	Anatomopatológico
AP-1	Proteína Ativada 1
ASA	American Society of Anaesthesiologists
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CCL2	Quimiocina CC-ligante 2
CEONC	Hospital do Câncer de Francisco Beltrão
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
COX-2	Ciclooxigenase-2
DAC	Doença Arterial Coronariana
DM	Diabetes Melitus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ELISA	Enzimaimunoensaio
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
EVA	Escala Visual Analógica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIF-1	Fator Indutor de Hipóxia-1
HIF-1 α	Fator Indutor de Hipóxia-1 α
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IFN- γ	Interferon Gama
IL-1	Interleucina-1
IL-2	Interleucina-2
IL-1 β	Interleucina-1 β
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IL-12	Interleucina-12
IL-17	Interleucina 17

IV	Intravenoso
MDSC	Células Supressoras Derivadas de Mieloides
MFC-7	<i>Michigan Cancer Foundation-7</i>
MMP-9	Metaloproteinase-9
NFκB	Fator Nuclear κB
NK	<i>Natural Killer</i>
OF	Anestesia Sem Opioide – <i>Opioid Free</i>
OP	Anestesia com Uso de Opioide Exógeno
PCoA	Análise de Coordenadas Principais
PGE-2	Prostaglandina E-2
PENK	Pré-encefalina
POMC	Pró-opiomelanocortina
PSA	Antígeno Específico Prostático
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
TAM	Macrófagos Associados a Tumor
t-butil	<i>Tert</i> -butil Peróxido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TOF	<i>Train-of-four</i>
UNIOESTE	Universidade Estadual do Oeste do Paraná
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular

INFLUÊNCIA DOS OPIOIDES EXÓGENOS NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA AGUDA NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO DE CIRURGIA ONCOLÓGICA

Resumo

Os opioides são classicamente utilizados para analgesia e anestesia tanto como adjuvantes na anestesia geral quanto na raquianestesia (intratecal) e epidural. Há evidências que estes medicamentos interferem na ativação das células do sistema imune, na angiogênese e na liberação de citocinas, e como podem afetar o curso clínico do câncer, deve-se evitá-los em pacientes oncológicos. Entretanto, ainda há dúvidas sobre os reais benefícios da anestesia livre de opioides. Este trabalho propõe avaliar as alterações na resposta imune celular e humoral pelo uso de opioides no período pré e pós-operatório imediatos em pacientes portadores de neoplasias gastrointestinais, geniturinárias, pulmonares, de mama e retroperitônio. É um ensaio pré-clínico prospectivo, randomizado para uso ou não de opioides na técnica anestésica, realizado no Hospital do Câncer de Francisco Beltrão (CEONC). Os pacientes foram alocados em dois grupos com auxílio da tabela de números aleatórios eletrônica: grupo OP, que recebeu anestesia geral mais epidural com uso de opioide exógeno, e grupo OF, que recebeu anestesia geral mais epidural sem opioide – *opioid free*. O grupo OF não recebeu analgesia com opioide em nenhum momento entre as coletas, sendo administrados outros analgésicos, como dipirona, paracetamol, anti-inflamatório não esteroide, clonidina e lidocaína, salvo contraindicações. Foram incluídos 47 adultos, de ambos os sexos, diagnosticados com câncer nas topografias acima citadas, com estado físico P1, P2 e P3 pela classificação ASA (*American Society of Anaesthesiologists*), agendados para cirurgia eletiva para retirada do tumor no Centro Cirúrgico do CEONC no período entre julho de 2019 a outubro de 2020. Nas amostras de sangue periférico foram realizadas análises comparativas pareadas entre as amostras pré e pós-anestesia dos níveis das citocinas interleucina 4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12), interleucina 17 (IL-17), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e perfil de lipoperoxidação como indicativo de dano oxidativo. Todos os dados coletados foram digitados em planilha eletrônica e a análise estatística da associação dos dados sociodemográficos foi feita pelo teste de Qui-quadrado de

independência, seguido do pós-teste de resíduos ajustados. Para cada citocina foi aplicado o teste ANOVA para medidas repetidas, seguido do teste Tukey-HSD, em caso de significância estatística ($p < 0,05$). A associação entre as diferentes variáveis foi realizada pelo Teste de PERMANOVA, seguido da Análise de Coordenadas Principais (PCoA). A análise descritiva mostrou o perfil dos pacientes, com média de idade de 60 anos, localização predominante gastrointestinal ($n=18$) e geniturinário ($n=16$). Comparando-se os dois grupos, houve consumo significativo de IL-12 no grupo OF-Pós em comparação ao grupo OF-Pré, sem variação das demais citocinas neste ou nos demais grupos. Houve ainda redução significativa na produção de lipoperóxidos nos grupos pós-anestesia, independentemente do uso de opioides. Estes achados demonstraram o impacto agudo na resposta inflamatória dos medicamentos usados na anestesia, que geram consumo de IL-12 e atenuação dos níveis de dano oxidativo nos pacientes com câncer.

Palavras-chave: anestesia e analgesia; analgésicos opioides; cuidados perioperatórios; recidiva; câncer.

INFLUENCE OF EXOGENOUS OPIOIDS ON THE ACUTE INFLAMMATORY RESPONSE IN THE PERIOPERATIVE PERIOD OF ONCOLOGICAL SURGERY

Abstract

Opioids are classically used for analgesia and anesthesia both as adjuvants in general anesthesia and in spinal anesthesia (intrathecal) and epidural. There is evidence that these drugs interfere with the activation of immune cells, angiogenesis and cytokine release, and as they can affect the clinical course of cancer, they should be avoided in cancer patients. However, there are still doubts about the real benefits of opioid-free anesthesia. This work proposes to evaluate changes in the cellular and humoral immune response due to the use of opioids in the immediate pre- and postoperative period in patients with gastrointestinal, genitourinary, lung, breast and retroperitoneum neoplasms. It is a prospective preclinical trial, randomized for the use or not of opioids in the anesthetic technique, performed at the Cancer Hospital of Francisco Beltrão (CEONC). The patients were allocated into two groups with the aid of the electronic random number table: OP group, which received more epidural general anesthesia with the use of exogenous opioids, and the OF group, which received more epidural general anesthesia without opioid - opioid free. The OF group did not receive opioid analgesia at any time between collections, and other analgesics, such as dipyrone, paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, clonidine and lidocaine, were administered, unless contraindications. 47 adults, of both sexes, diagnosed with cancer in the aforementioned topographies, with physical status P1, P2 and P3 by the ASA (American Society of Anaesthesiologists) classification, included for elective surgery to remove the tumor at the Surgical Center of CEONC from July 2019 to October 2020. In the peripheral blood samples, comparative analyzes were performed between pre and post-anesthesia samples of the levels of cytokines interleukin 4 (IL-4), interleukin 12 (IL-12), interleukin 17 (IL-17), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and lipoperoxidation profile as indicative of oxidative damage. All data collected were entered into an electronic spreadsheet and the statistical analysis of the association of sociodemographic data was performed using the Chi-square test of independence, followed by the adjusted residual post-test. For each cytokine, the

ANOVA test for repeated measures was applied, followed by the Tukey-HSD test, in case of statistical significance ($p < 0.05$). The association between the different variables was performed by the PERMANOVA test, followed by the Principal Coordinate Analysis (PCoA). The descriptive analysis showed the profile of the patients, with a mean age of 60 years, predominantly gastrointestinal ($n = 18$) and genitourinary ($n = 16$). Comparing the two groups, there was significant consumption of IL-12 in the OF-Post group compared to the OF-Pre group, with no variation of the other cytokines in this or in the other groups. There was also a significant reduction in the production of lipoperoxides in the post-anesthesia groups, regardless of the use of opioids. These findings demonstrated the acute impact on the inflammatory response of the drugs used in anesthesia, which generate consumption of IL-12 and attenuation of the levels of oxidative damage in cancer patients.

Keywords: anesthesia and analgesia; opioid analgesics; perioperative care; recurrence; cancer.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Epidemiologia do câncer	15
1.2 Fisiopatologia do câncer	16
1.3 Tratamento em oncologia.....	20
1.4 Técnicas anestésicas	22
1.5 A influência da anestesia no sistema imune	22
1.5.1 Opioides e o sistema imune	25
2. OBJETIVOS	30
2.1 Geral	30
2.2 Específicos.....	30
3. MÉTODO	31
3.1 Procedimento anestésico	34
3.2 Análise estatística	37
4. REFERÊNCIAS	38
5. ARTIGO: Influence of exogenous opioids on the acute inflammatory response in the perioperative period of oncological surgery	46
6. APÊNDICES	67
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE	67
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do Ato Anestésico.....	70
APÊNDICE C – Instrumento de Coleta de Dados	71
7. ANEXOS	73
ANEXO A – Ficha Anestésica, Descrição Cirúrgica e Controle da Enfermagem	73
ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	77
ANEXO C - Confirmação de submissão do artigo para <i>Brazilian Journal of Anesthesiology</i>	80

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias compõem o segundo principal grupo de doenças responsáveis pela morte de adultos no mundo. Sabe-se que as metástases, as recidivas e a resistência ao tratamento são as responsáveis por reduzirem a sobrevida dos pacientes oncológicos (BRASIL, 2014). Para evitar tais complicações, o tratamento deve ser instituído logo que se realiza o diagnóstico e estadiamento (que é a classificação da extensão e gravidade do tumor). Quando o câncer está ainda em estágio inicial, a remoção cirúrgica geralmente é indicada pela possibilidade de cura.

O ato cirúrgico em si é responsável por causar dor e ativar a cascata inflamatória, liberando citocinas pró-inflamatórias. Para bloquear estes efeitos, a anestesia e analgesia são realizadas de forma multimodal, ou seja, com medicamentos que agem nas diferentes vias de transmissão da dor e vias inflamatórias. Entre as classes terapêuticas frequentemente usadas na anestesiologia estão os opioides, tanto como adjuvantes na raquianestesia (intratecal) e epidural quanto na anestesia geral. A morfina é o opioide mais utilizado para este fim. Sua farmacodinâmica relaciona-se à ligação a receptores opioides, principalmente o mu (μ), presentes no sistema nervoso central (SNC) e nas células oncológicas e relaciona-se ao processo de angiogênese tumoral, influenciando o crescimento tumoral e a micrometástase (CHENG; GUO; LIU; et al, 2019; NGUYEN; LUK; VANG, 2014).

Com efeito, questiona-se o uso de opioides em cirurgias oncológicas por haver evidências de sua associação com a possibilidade de metástases e recidivas. Estudos *in vitro* demonstram ação da morfina em linfócitos e na produção de citocinas, assim como um efeito pró-angiogênico (AFSHARIMANI; CABOT; PARAT, 2011), que pode se associar à disseminação de metástase tumoral via hematogênica. Há evidências que técnicas anestésicas poupadoras de opioides podem aumentar a sobrevida pós-operatória sem câncer, através de possível supressão de células *natural killer* (NK) pelos analgésicos opioides no período perioperatório (BAJWA; ANAD; KAUL, 2015; BHARATI; CHOWDHURY; BERGESE; et al., 2016; CAKMAKKAYA; KOLODZIE; APFEL; et al., 2014; KIM, 2018; SEKANDARZAD; VAN ZUNDERT; LIRK; et al., 2017; TEDORE, 2015; WENG; CHEN; HOU; et al., 2016). Deve-se considerar que o momento da cirurgia

umenta a vulnerabilidade para recorrência tumoral local e maximiza o risco de disseminação metastática por via hematogênica (BAJWA; ANAND; KAUR, 2015; LE-WENDLING; NIN; CAPDEVILA; 2016). Assim, os fármacos utilizados neste momento podem ser uma oportunidade para facilitar ou reduzir os mecanismos de disseminação tumoral.

A maioria dos estudos com opioides são retrospectivos, o que dificulta encontrar uma conclusão com bom nível de evidência clínica. Como sugerido por Sekandarzad e colaboradores (2017), é desafiador obter resultados claros e objetivos com ensaios clínicos controlados randomizados sobre a associação de técnicas anestésicas e desfecho em câncer, pois o cenário perioperatório oncológico é multifatorial e complexo.

Para contribuir com a avaliação do uso da anestesia livre de opioides, propõe-se avaliar o impacto agudo do uso de opioides na resposta inflamatória, no período pré e pós-operatório imediatos na resposta inflamatória de pacientes portadores de diferentes tipos de cânceres.

1.1 Epidemiologia do câncer

O câncer é uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo (CONNOLLY; BUGGY, 2016; ASH; BUGGY, 2013). Nos Estados Unidos, anualmente mais de um milhão de pessoas são diagnosticadas com algum tipo de câncer (LE-WENDLING; NIN; CAPDEVILA; et al., 2016). No Brasil, as neoplasias são responsáveis pelo segundo maior número de mortes. Estima-se que até 2030 esta causa ultrapasse as de origem cardiovascular. Em cidades brasileiras cuja expectativa de vida é maior e o índice de desenvolvimento humano é alto, as neoplasias já são a principal causa de morte (BRASIL, 2017; BRASIL, 2018). A frequência de mortalidade segundo a topografia são pulmão (12,8%), cólon e reto (8,8%), mama (7,9%), próstata (7,0%) e estômago (6,6%) (BRASIL, 2018).

A estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 é que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer, sendo 450 mil casos de câncer, excluídos os de pele não melanoma. O câncer com maior incidência mundial é o de pulmão (2,1 milhões) seguido pelo câncer de mama (2,1 milhões), cólon e reto (1,8 milhão) e próstata (1,3 milhão) (BRASIL, 2019). A incidência de casos novos estimada para 2020 em

homens é próstata (29,2%), seguida do cólon e reto (9,1%) e traqueia, brônquios e pulmão (7,9%); em mulheres os principais locais são mama (29,7%), cólon e reto (9,2%) e colo do útero (7,5%) (INCA, 2019).

Em casos de câncer de mama não metastáticos, a sobrevida de 5 anos livre de doença após tratamento chega a 72% dos casos (67,6-75,9%, intervalo de confiança [IC] de 95%) (DINIZ; GUERRA; CINTRA; et al., 2016). Já no câncer de mama metastático, a sobrevida de 5 anos livre de doença é de 12% (KHANFIR; LAHIANI; BOUZGUENDA; et al., 2013). Pacientes com câncer de próstata, que foram tratados com ressecção tumoral radical e não receberam terapia adicional na sequência, têm sobrevida livre de metástases mediana de 10,2 anos (7,6-14,0 anos; IC de 95%) e sobrevida global mediana após a metástase de 6,6 anos (5,8-8,4 anos; IC de 95%) (SCHWEIZER; ZHOU; WANG; et al., 2013).

Cada ano de vida com qualidade que for possível aumentar, é um ganho para quem tem câncer. A metástase é claramente um marco de avanço da doença e todo tratamento que contribua para evitar ou retardar o seu aparecimento deve ser incentivado.

1.2 Fisiopatologia do câncer

Câncer é o resultado do crescimento desordenado de células malignas que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. Esse processo se inicia com a carcinogênese, que é o conjunto de eventos que transformam células normais em neoplásicas (LOPES, 2006; ROBBINS; COTRAN; KUMAR; et al., 2000). Por sofrer alterações no ácido desoxirribonucleico (DNA), a célula maligna perde sua diferenciação, sendo denominada anaplásica, com perfil biológico modificado a um aspecto primitivo, não diferenciado, com rápida divisão celular, com tendência a sofrer multiplicação e crescimento incontroláveis, formando os tumores (LOPES, 2006; ROBBINS; COTRAN; KUMAR; et al., 2000; BRASIL, 2018).

O sistema imune humano possui mecanismos que identificam e eliminam essas células com comportamentos pró-tumorais. O reconhecimento dos antígenos tumorais estimula uma resposta antitumoral, processo nomeado de imunoeedição, que acontece através de três estágios. A eliminação é a primeira fase, em que o

sistema imune inato e adaptativo, representados pelas células NK e T, reconhecem as citocinas inflamatórias – como a IL-12 e TNF- α – secretados pelos macrófagos e células tumorais. Através de mecanismos citotóxicos promovem a morte celular, também chamada de apoptose. Na fase de equilíbrio, as células tumorais resistentes à eliminação permanecem dormentes e controladas pelo sistema imune, podendo permanecer assim durante vários anos. Se alguma célula maligna foge do controle imunológico, inicia-se a última fase (fase de escape), com a progressão do câncer, conforme ilustrado na figura 1 (SEN; KOYYALAMUDI; SMITH; et al., 2019; WIGMORE; FARQUHAR-SMITH, 2016).

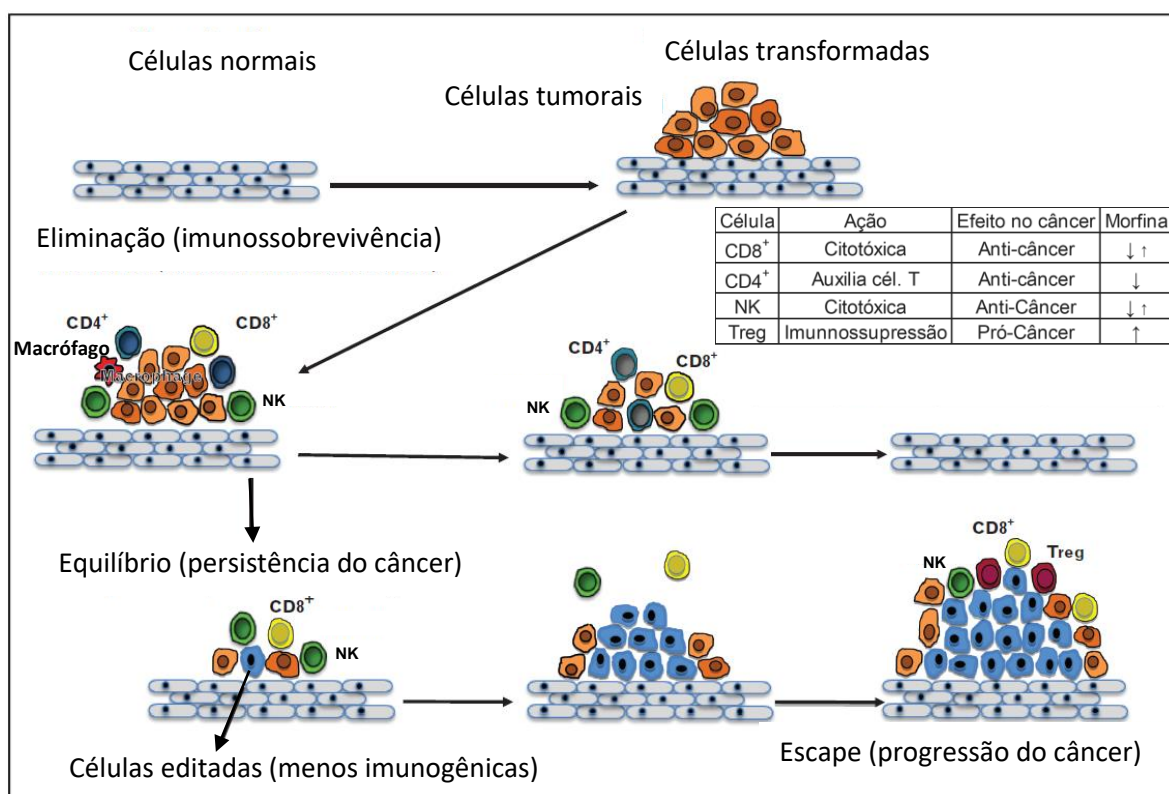


Figura 1. Mecanismos de imunoeedição de células tumorais. Nota: CD4+: grupamento de diferenciação 4; CD8+: grupamento de diferenciação 8; NK: células *natural killer*.

Adaptado de: WIGMORE, T.; FARQUHAR-SMITH, P. Opioids and cancer: Friend or foe? **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 10, n. 2, p. 109-118, 2016.

As células tumorais multiplicam-se e o crescimento tumoral provoca consumo do suprimento sanguíneo, gerando um meio de privação de glicose e

oxigênio com indução de estresse oxidativo celular e inflamação. Com isso, há liberação de citocinas e substâncias que promovem modificação da matriz extracelular, angiogênese e favorecimento de crescimento tumoral (SEN; KOYYALAMUDI; SMITH; et al., 2019).

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é um dos principais fatores relacionados à angiogênese, a qual é necessária para o crescimento do tumor e para a metástase. Em pacientes com câncer de mama primário, observou-se que o VEGF se associou ao mau prognóstico e os níveis séricos e plasmáticos deste fator aumentaram em pacientes com tumores maiores e com doença metastática (LUKOSEVICIENE; TIKUISIS; DULSKAS; et al., 2018). Os macrófagos presentes no tumor favorecem um microambiente inflamatório via produção de interleucina-1 (IL-1). A IL-1 induz a expressão de quimiocina CC-ligante 2 (CCL2) nos macrófagos associados ao tumor (TAM), regula o recrutamento de células mieloides para o tecido tumoral e aumenta a secreção de VEGF, promovendo angiogênese (BENT; MOLL; GRABBE; et al., 2018).

A IL-4 atua nas células T CD4 +, induzindo e estabilizando seu status em células T helper 2. Também regula negativamente a expressão de CD8, perforina e granzima A, B e C em células T CD8 + e induz essas células a um fenótipo citolítico insuficiente. As células tumorais frequentemente apresentam expressão aumentada do receptor de IL-4. A ligação de IL-4 ao seu receptor nas células tumorais aumenta o nível de moléculas anti-apoptose, como Bcl-xL e cFLIP. Os múltiplos efeitos da IL-4 associados levam ao desvio imunológico e à expansão do tumor (LI; CHEN; QIN, 2009)

A IL-12, citocina pró-inflamatória potente produzida por células apresentadoras de antígeno, é responsável pela indução e aumento da imunidade mediada por células. Exerce sua ação induzindo a diferenciação de células T helper 1; ativando as células NK e células T; inibindo células imunossupressoras, como TAM e MDSC; além de estimular a produção de grandes quantidades de interferon gama (IFN- γ), potente defensor anticâncer com ação citostática e citotóxica, antiangiogênica, e que pode regular positivamente a expressão de MHC I e II em células tumorais para reconhecimento e intensificar a lise celular (LASEK; ZAGOZDZON; JAKOBISIAK, 2014; NGUYEN; VRABEL; MANTOOTH; et al., 2020).

A IL-17 estimula a produção do fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF) para aumentar a produção de células mieloides, predominantemente neutrófilos ou células supressoras de origem mieloide (MDSC) granulocíticas. Estas células são recrutadas para o tecido tumoral por quimiocinas induzidas por IL-17, promovem a progressão do tumor por aumentar a angiogênese e suprimir a imunidade antitumoral. Além disso, citocinas pró-tumorais induzidas por IL-17, como a interleucina-6 (IL-6), funcionam de forma parácrina para aumentar o crescimento e a sobrevivência do tumor. A IL-17 também induz a produção de mediadores inflamatórios por ativação da transcrição como, por exemplo, o fator nuclear κ B (NF- κ B), e a regulação pós-transcricional da expressão gênica (ZHAO; CHEN; HERJAN; et al., 2019).

O TNF- α secretado pelas células tumorais estimula a proliferação, sobrevivência, migração e angiogênese além de resistência à citotoxicidade, resultando na promoção do tumor. A via pró-tumoral ocorre pela ativação de vias de sinalização do NF- κ B, enquanto o TNF- α pode induzir mecanismos pró-apoptóticos pela via c-Jun N-terminal quinase (JNK). A resposta ao TNF- α depende do desequilíbrio de sua ação entre as duas vias (figura 2) (WANG; LIN, 2008).

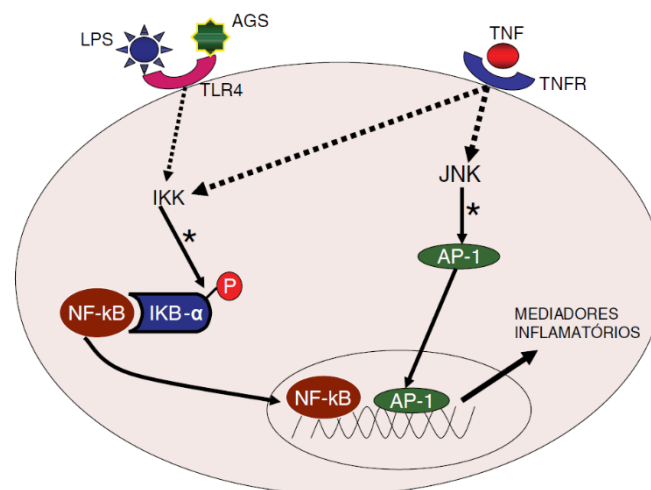


Figura 2. Vias de sinalização do TNF- α . Nota: AGS: ácidos graxos saturados; AP-1: proteína 1 ativadora; IKB α : inibidor do fator de transcrição NF- κ B; IKK: quinase do inibidor do fator de transcrição NF- κ B; JNK: Jun N-terminal quinase; TLR-4: receptor do tipo Toll-4; TNF- α : fator de necrose tumoral- α ; TNF-R: receptor do TNF- α .

Adaptado de: BASTOS, D. H. M.; ROGERO, M. M.; ARÊAS, J. A. G. Mecanismos de ação de compostos bioativados dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, p. 53-5, 2009.

Entre as citocinas anti-inflamatória mais importantes está a interleucina-10 (IL-10), que inibe o IFN- γ e a produção do TNF- α pelas células NK in vitro e promove citotoxicidade de células NK em modelos pré-clínicos (LUKOSEVICIENE; TIKUISIS; DULSKAS; et al., 2018).

A própria inflamação provoca liberação de espécies reativas de oxigênio (ERO) e outros fatores mutagênicos que aceleram a taxa de mutação intratumoral e no tecido adjacente, favorecendo a progressão tumoral (LUKOSEVICIENE; TIKUISIS; DULSKAS; et al., 2018; SEN; KOYYALAMUDI; SMITH; et al., 2019). Os radicais livres danificam o DNA e cindem da fita de dupla-hélice, alterações nas bases guanina e timina, mudanças na cromatina irmã e mutações do gene p53. As EROs também ativam fatores de transcrição incluindo NK-B, proteína ativada 1 (AP-1), p53 e fator indutor de hipóxia-1 α (HIF-1 α). Essa instabilidade genética gerada aumenta ainda mais o potencial de malignidade do tumor (LUKOSEVICIENE; TIKUISIS; DULSKAS; et al., 2018).

1.3 Tratamento em oncologia

A possibilidade de cura do câncer depende da precocidade do diagnóstico e início do tratamento. Na maioria dos cânceres sólidos, a cirurgia representa a maior chance de cura ou aumento da sobrevida livre de doença (BAJWA; ANAND; KAUR, 2015; BHARATI; CHOWDHURY; BERGESE; et al., 2016; CONNOLLY; BUGGY, 2016; LE-WENDLING; NIN; CAPDEVILA, 2016; LEE; CATA, 2015; TAVARE; PERRY; BENZONANA; et al., 2012; TEDORE, 2015). Tanto a manipulação do tumor quanto o estresse cirúrgico podem ser responsáveis pela disseminação hematológica de micrometástase (BAJWA; ANAD; KAUR, 2015) e indução de resposta ao estresse cirúrgico, que inibe várias funções do sistema imunológico, resultando na recorrência do tumor (CAKMAKKAYA; KOLODZIE; APFEL; et al.,

2014; CRONIN-FENTON; HEIDE-JØRGENSEN; AHERN; et al., 2015; KIM, 2018; TEDORE, 2015).

As alterações imunológicas no período perioperatório aumentam a vulnerabilidade do paciente para recorrência tumoral local ou disseminação metastática a distância (BAJWA; ANAND; KAUR, 2015; CRONIN-FENTON; HEIDE-JØRGENSEN; AHERN; et al., 2015; LE-WENDLING; NIN; CAPDEVILA; et al., 2016; TEDORE, 2015). O balanço entre o potencial invasivo do tumor e a defesa imunológica do hospedeiro é que determinará o controle do câncer. O sistema neuroendócrino parece mediar a regulação da progressão tumoral, atuando como modulador endógenos da angiogênese, inflamação e outros processos moleculares envolvidos na reativação tumoral (ZAPPALÀ; MCDONALD; COLE, 2012).

A magnitude do insulto cirúrgico prediz os níveis de mediadores inflamatórios circulantes no período pós-operatório além de reduzirem os níveis de células NK, células T auxiliares e células T citotóxicas e aumentarem células T regulatórias (DUBOWITZ; SLOAN; RIEDEL, 2017). O evento cirúrgico produz o aumento da interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e proteína C reativa (PCR) e redução do estímulo à produção da IL-12 e IFN. Entretanto, poucos estudos clínicos apoiam uma ligação causal entre a magnitude do estresse cirúrgico, imunossupressão pós-operatória e resultados no câncer a longo prazo (DUBOWITZ; SLOAN; RIEDEL, 2017; HSING; WANG, 2015). O microambiente gerado pelo trauma cirúrgico é rico em ERO, que podem induzir processos celulares favoráveis ao crescimento tumoral e metástase. O estresse oxidativo ativa as vias inflamatórias que levam à transformação de uma célula normal em célula tumoral, e alteração de sua sobrevivência, proliferação, quimiorresistência, radiorresistência, invasão, angiogênese e a sobrevivência de células-tronco (LUKOSEVICIENE; TIKUISIS; DULSKAS; et al., 2018).

Existem evidências que o período perioperatório interfere nos estágios da imunoedição. A cirurgia aumenta a atividade da caspase-3, causando apoptose de células NK, células B e células T. Além disso, o estímulo doloroso do procedimento cirúrgico reduz a atividade citotóxica das células NK e T (SEN; KOYYALAMUDI; SMITH; et al., 2019) e induz a produção de opioides endógenos (como endomorfina e endorfina). Os opioides gerados podem influenciar na angiogênese e crescimento tumoral, como demonstrado em estudos laboratoriais

no câncer de mama, de pulmão, espinocelular e melanoma (GUPTA; KSHIRSAGAR; CHANG, 2002; BOEHNCKE; HARDT; SCHADENDORF, 2011).

1.4 Técnicas anestésicas

A utilização da melhor técnica anestésica no período perioperatório facilita o tratamento intervencionista do câncer, mas deve-se considerar que a manipulação cirúrgica constitui período de máximo risco da disseminação metastática (LEWENDLING; NIN; CAPDEVILA, 2016). Desta forma, entender sobre a influência da anestesia no sistema imune torna-se necessário para uma melhor estratégia terapêutica.

O ato cirúrgico pode ser realizado com anestesia regional, principalmente pelas técnicas epidural e raquidiana (intratecal), anestesia geral (balanceada ou venosa total) ou anestesia combinada (regional e geral). A via epidural (também denominada peridural), para anestesia ou analgesia, pode ser realizada por abordagem torácica ou lombar (CAKMAKKAYA; KOLODZIE; APFEL; et al., 2014; MILLER; COHEN; ERIKSSON, 2014).

A anestesia geral pode ser induzida e mantida por via venosa, inalatória ou por uma combinação de agentes venosos e inalatórios (anestesia balanceada) para assegurar anestesia/analgesia, hipnose, amnésia e relaxamento muscular. Os bloqueios do neuroeixo (intratecal e epidural) são realizados com o emprego de anestésico local com ou sem adjuvantes. Os adjuvantes na anestesia podem ser analgésicos opioides ou drogas não opioides (JAFARZADEH; HADAVI; HASSANSHAHI; et al., 2020; MILLER; COHEN; ERIKSSON, 2014).

1.5 A influência da anestesia no sistema imune

Tanto a anestesia quanto a analgesia no paciente oncológico necessitam de abordagem multimodal, com técnicas anestésicas combinadas (SEKANDARZAD; VAN ZUNDERT; LIRK; et al., 2017). Estudos sobre uso clínico de medicamentos anestésicos e adjuvantes administrados no período perioperatório sugerem que tenham alguma interferência na recorrência do câncer e influenciem a sobrevida

destes pacientes (BHARATI; CHOWDHURY; BERGESE; et al., 2016; KIM, 2018; LEE; CATA, 2015; WIGMORE; FARQUHAR-SMITH, 2016). Os anestésicos e analgésicos modulam o sistema imune inato e adaptativo, e podem ter efeito na inflamação e angiogênese além de ação direta nas células cancerígenas (figura 3).

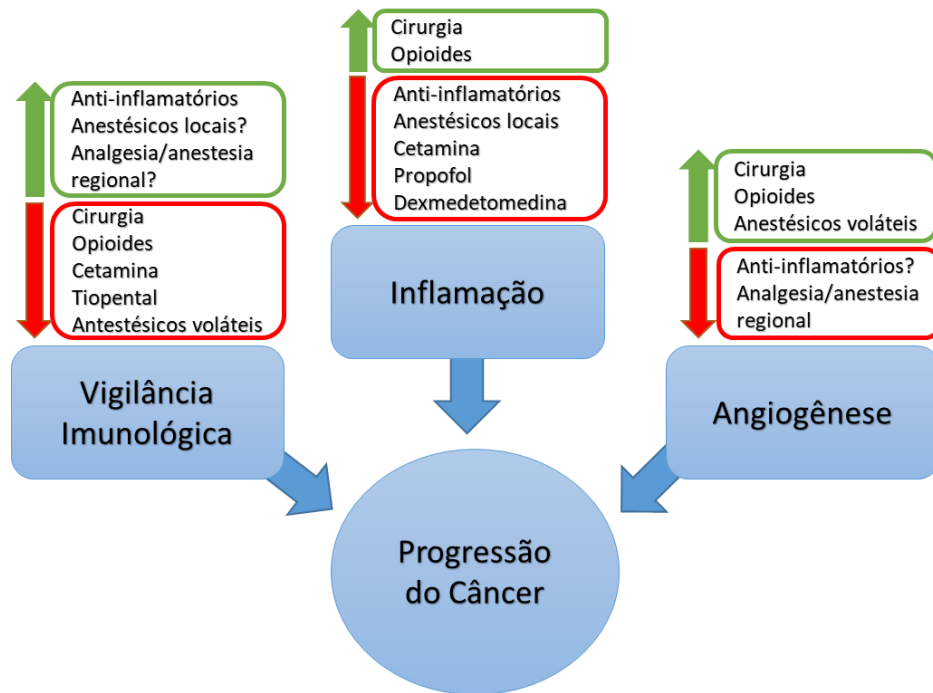


Figura 3. Efeitos dos anestésicos e analgésicos na inflamação, sistema imune e angiogênese.

Adaptado de LEE, B. M.; CATA, J. P. Impact of anesthesia on cancer recurrence. *Rev Esp Anestesiologia Reanim.* 2015;62(10):570-575.

O propofol é hipnótico, usado na anestesia venosa total e possui atividade antitumoral relacionada a inibição da ciclooxigenase-2 (COX-2), redução de prostaglandina E-2 (PGE-2), fraca ligação ao β -adrenorreceptor, aumento da imunidade antitumoral, preservação da função das células NK e restrição da angiogênese (LUKOSEVICIENE; TIKUISIS; DULSKAS; et al., 2018). Estudos mostram que o propofol reduz a concentração de citocinas (IL-1, TNF- α e IL-6) e estimula o aumento da síntese de óxido nítrico pelos neutrófilos (GONZALEZ-CORREA; CRUZ-ANDREOTTI; ARREBOLA; et al., 2008; LUKOSEVICIENE; TIKUISIS; DULSKAS; et al., 2018).

Ao contrário, medicamentos usados na anestesia geral suprimem o sistema imune, reduz a concentração das células NK circulantes, produz efeito citotóxico

sobre estas células dependendo da dose utilizada e pode ter associação da anestesia com a proliferação e recorrência tumoral (LUKOSEVICIENE; TIKUISIS; DULSKAS; et al., 2018; SNYDER; GREENBERG, 2010).

Anestésicos voláteis e opioides foram relacionados à angiogênese e imunossupressão (BAJWA; ANAND; KAUR, 2015; KIM, 2018; LEE; CATA, 2015; SEKANDARZAD; VAN ZUNDERT; LIRK; et al., 2017; WIGMORE; FARQUHAR-SMITH, 2016), pois os anestésicos voláteis deprimem a função das células NK, induzem apoptose de células T e aumentam a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias (SEN; KOYYALAMUDI; SMITH; et al., 2019). Estudos mostram que o efeito supressivo dos anestésicos voláteis nas células NK e linfócitos T é dependente da dose e do tempo de uso, além de inibir algumas funções dos linfócitos, como proliferação e produção de citocinas (LUKOSEVICIENE; TIKUISIS; DULSKAS; et al., 2018). Tavare e colaboradores (2012) descreveu o efeito direto dos anestésicos no fator indutor de hipóxia-1 (HIF-1), um fator angiogênico. Este fator é regulado positivamente por anestésicos inalatórios e inibidos pelo propofol, aumentando o risco de metástase. Acredita-se que este fenômeno ocorra via sinais mediados por receptores que modificam a expressão genética de HIF-1 (TAVARE; PERRY; BENZONANA, 2012; LUKOSEVICIENE; TIKUISIS; DULSKAS; et al., 2018). Entretanto, Yoo e colaboradores (2019) constataram que anestesia inalatória não impactou significativamente na sobrevida livre de recorrência (razão de risco, 0,96; IC 95%, 0,69 a 1,32; $p=0,782$) ou sobrevida geral (razão de risco, 0,96; IC 95%, 0,69 a 1,33, $p=0,805$) quando comparado com a anestesia venosa total.

Há indução da apoptose dos linfócitos do tipo T pelo uso de cetamina e de anestésico voláteis; os opioides aumentam o número de células T regulatórias e o midazolam não afeta os linfócitos T citotóxicos. Outra ação dos anestésicos voláteis é de aumentar a angiogênese por meio da atividade do HIF-1 α . Os agentes intravenosos como cetamina e tiopental, os anestésicos voláteis e os opioides suprimem a atividade das células NK. Ao contrário do que ocorre com o uso do propofol e lidocaína, que aumenta a atividade destas células e que diminuem as respostas neuroendócrinas induzidas por cirurgia através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e da supressão do sistema nervoso simpático, podendo causar menos imunossupressão e recorrência de certos tipos de câncer em comparação com anestésicos voláteis e opioides (KIM, 2018).

A lidocaína e outros anestésicos locais possuem ação primária de inibir o influxo de sódio através de canais iônicos específicos de sódio. A estimulação de canais de sódio voltagem-dependentes é o principal mecanismo para determinar mudanças no pH intracelular e homeostase de cálcio, facilitando motilidade, metástase e invasão celular, influenciando diretamente a taxa de crescimento tumoral e a invasividade. Alguns cânceres agressivos (câncer de próstata, câncer de mama, linfoma, câncer de pulmão de pequenas células e não pequenas células, mesotelioma, neuroblastoma, melanoma e câncer cervical) expressam grande quantidade desses canais. A lidocaína também suprime a atividade da tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). A baixa atividade do EGFR resulta em uma redução da proliferação celular, e doses mais altas de lidocaína são comprovadamente citotóxicas às células cancerosas (SEN; KOYYALAMUDI; SMITH; et al., 2019).

Ainda não se conhece de forma clara e completa a fisiologia dos peptídeos opioides endógenos, que podem atuar como neurotransmissores, neuromoduladores e neuro-hormônios, além de agir na angiogênese, apoptose e sistema imunológico (KRAYCHETE, 2015). Os efeitos dos opioides na progressão do câncer, metástase e a recorrência está sendo cada vez mais pesquisada (KIM, 2018; SEKANDARZAD; VAN ZUNDERT; LIRK; et al., 2017; WIGMORE; FARQUHAR-SMITH, 2016).

1.5.1 Opioides e o sistema imune

O pilar do tratamento anestésico convencional e tratamento da dor oncológica está no uso de analgésicos opioides que são os agentes mais efetivos no controle da dor moderada e forte (CONNOLLY; BUGGY, 2016; JUNEJA, 2014; WANG; QU; WANG; et al., 2015; WIGMORE; FARQUHAR-SMITH, 2016). Agem como ligantes dos receptores opioides endógenos μ , delta (δ) e kappa (κ). Os receptores opioides são acoplados à proteína G inibitória, têm sete domínios transmembrana e possuem polimorfismos de apresentação (KASAI; IKEDA, 2011). Fazem parte do sistema opioide endógeno que inclui diferentes peptídeos ligantes endógenos divididos em três famílias: encefalinas, endorfinas e dinorfinas,

derivadas da pró-encefalina (PENK), pró-opiomelanocortina (POMC) e pró-dinorfina, respectivamente (KRAYCHETE, 2015).

A maioria dos opioides atualmente utilizados, se ligam ao receptor μ , como a morfina, considerada opioide padrão, o fentanil e a heroína. O gene deste receptor, localizado no cromossomo 6q24-q25, é o OPRM1, que apresenta 236kb com pelo menos 11 éxons e 17 diferentes variantes de *splicing* sob o controle de múltiplos promotores (GACH; WYREBSKA; FICHNA, 2011; KASAI; IKEDA, 2011). A ativação aguda do receptor μ inibe a atividade da adenilato ciclase e ativa a proteína quinase ativada por mitógeno, fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e fosfolipase C, podendo ocorrer dessensibilização do receptor por via endocítica (CHEN; LAW; LOH, 2008). Este receptor tem correlação com o principal efeito clínico dos opioides que é a analgesia, mas também é responsável pelos efeitos secundários como adição, depressão respiratória e constipação (KASAI; IKEDA, 2011). Os opioides apresentam efeitos centrais tais como: analgesia, depressão respiratória e miose e efeitos periféricos como depressão da motilidade gastrointestinal, que pode ser revertida com metilnaltrexona e alvimopan (antagonistas de receptores μ).

O estudo de Moss e Rosow (2008) mostrou concentrações elevadas de morfina *in vitro* (semelhantes às realizadas em cirurgias e cuidados paliativos) que podem influenciar a migração e proliferação das células do endotélio, efeitos antagonizados pelos antagonistas do receptor μ (naloxona – reverte ação central e periférica – e metilnaltrexona – reverte ação periférica). Os opioides que agem nos receptores κ e μ , quando administrados de forma crônica, podem inibir ações do sistema imunológico como a ação fagocítica dos macrófagos, a resposta imune celular, a atividade da célula NK, a produção de anticorpos e a expressão de citocinas pró-inflamatórias.

Células NK relacionam-se tanto com a agressividade do tumor como com a recidiva (BAJWA; ANAND; KAUR, 2015). Morfina, metadona, buprenorfina, diminuem a atividade citotóxica das células NK de forma significativa (MAHER; WALIA; HELLER, 2019). O fentanil pode inibir as células NK no pós-operatório, enquanto o sufentanil e o alfentanil, além da inibição das células NK, afetam a função dos leucócitos e suprimem multiplicação de linfócitos (BAJWA; ANAND; KAUR, 2015). Embora estudos demonstrem esse efeito imunomodulador, a relevância clínica permanece incerta (BHARATI; CHOWDHURY; BERGESE; et al.,

2016; CONNOLLY; BUGGY, 2016; LE-WENDLING; NIN; CAPDEVILA, 2016; LEE; CATA, 2015; WANG; GUO; WU; et al., 2016; WENG; CHEN; HOU; et al., 2016).

A morfina pode ter um efeito na replicação celular, migração e recidiva do câncer (WANG; QU; WANG; et al., 2015). Ela estimula a apoptose dos macrófagos e de células T, bem como a migração e proliferação das células tumorais *in vitro* (SEN, KOYYALAMUDI, SMITH et al., 2019; AICH; GUPTA; GUPTA, 2016). Demonstrou-se com significância estatística que a morfina promoveu a progressão dos tumores e reduziu a sobrevida, por aumentar a angiogênese tumoral, linfangiogênese peritumoral, ativação dos mastócitos e níveis mais altos de citocinas e substância P em tumores (NGUYEN; LUK; VANG, 2014; AICH; GUPTA; GUPTA, 2016).

A degranulação dos mastócitos induzida pela morfina promove liberação de mediadores inflamatórios e da substância P. A atividade desta substância é mediada pelo receptor de taquiquinina-1. As células tumorais superexpressam os receptores NK-1 e a substância P aumenta a proliferação de células tumorais em diferentes tipos de linhas de células cancerosas via este receptor. A ativação mastocitária também libera triptase, que pode ativar a terminações nervosas periféricas causando mais liberação de substância P. Isso leva a uma alteração na permeabilidade vascular, aumento do fluxo sanguíneo e neovascularização, promovendo crescimento tumoral e metástases (AICH; GUPTA; GUPTA, 2016).

Em estudo com células de câncer de pulmão, antagonistas do receptor μ (naltrexona e metilnaltrexona) inibiram o crescimento e a metástase do tumor. A expressão excessiva do receptor μ correlaciona-se com crescimento e metástases em pesquisas com camundongos, na ausência de opioides exógenos (LENNON; MIRZAPOIAZOVA; MAMBETSARIEV, 2012). O receptor μ mostrou ter um efeito pró-angiogênico (através de estudos em animais) em pacientes com câncer de mama com aumento tumoral e da vascularização. Este efeito foi inibido com a administração naloxona e medicamentos com efeito antagonista do receptor μ (CHEG; GUO; LIU; et al, 2019; GUPTA; KSHIRSAGAR; CHANG, 2002).

Tanto o VEGF quanto a morfina estimulam a ativação proteínas intracelulares (RhoA e Src). Estas, quando ativadas pela fosforilação de receptores de membrana, alteram a sinalização do receptor μ de sinal inibitório para estimulatório (SINGLETON; LINGEN; FEKETE, 2006). Entretanto outro estudo realizado com a morfina, demonstrou que, *in vitro*, ela previne a angiogênese no

câncer de mama por uma via de modulação da expressão de VEGF-A (fator de crescimento endotelial vascular-A) em macrófagos (KHABBAZI; GOUMON; PARAT, 2015). Alguns estudos evidenciaram que a morfina provoca inibição da adesão e migração de celular tumoral no câncer de cólon, reduzindo a metástase pulmonar.

Quando a morfina é administrada, existe inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias pelos monócitos e ocorre inibição da transcrição da interleucina 2 (IL-2) em linfócitos T ativados (GACH; WYRĘBSKA; FICHNA, 2011). Um estudo realizado por Khabbazi e colaboradores (2015) mostrou que a morfina preveniu o aumento da metaloproteinase-9 (MMP-9) induzida por IL-4 e ativação de macrófagos M2 induzida por IL-4, determinando agressividade tumoral. A distinção do efeito imunossupressor do opioide das alterações da resposta imune durante o ato cirúrgico e em resposta à dor mostrou-se de difícil controle na realização de estudos. *In vivo*, não se tem dados claros de que a progressão do tumor é influenciada pelos opioides (LENNON; MOSS; SINGLETON, 2012).

Uma revisão retrospectiva realizada em 2008, comparou a recidiva do tumor de próstata, pelo aumento do antígeno específico prostático (PSA), entre pacientes submetidos a anestesia epidural associada a anestesia geral venosa sem opioide e anestesia venosa geral associada a analgesia opioide. Foi constatado que os pacientes que receberam a anestesia epidural apresentaram 57% menos risco de recorrência em comparação ao outro grupo. Dois fatores independentes para recidiva foram constatados: escore de Gleason e tamanho do tumor (BIKI; MASCHA; MORIARTY; et al, 2008).

Uma revisão realizada para avaliar a influência do uso de opioides em casos de câncer de mama obteve conclusões controversas. Existem estudos *in vitro* que sugerem que tratamentos com antagonistas dos receptores μ inibem a proliferação do câncer. Estas evidências não foram encontradas em estudos observacionais, mas estudos prospectivos ainda estão em andamento (CRONIN-FENTON, 2019).

Mesmo no período pós-operatório, o uso de opioides afetam na recidiva de tumores. O uso de altas doses tem associação significativa com o aumento da recidiva de tumor esofágico, porém sem afetar a sobrevida geral (OH; JEON; LEE; et al, 2017). Porém, o uso crônico de opioides (75 dias em 3 meses ou 150 dias em 6 meses) não mostrou relação com aumento de recidiva de câncer primário ou um segundo câncer primário (BOUDREAU; CHEN; YU; et al, 2019).

O tramadol também age nos receptores μ , mas em um estudo que avaliou seu uso no câncer de mama esta droga teve associação com redução de 0,71 vezes o risco de recidiva tumoral e 0,56 vezes na mortalidade. Foi identificado que o tramadol induziu apoptose de células *Michigan Cancer Foundation-7* (MFC-7), através de quinases extracelulares reguladas por sinal, reduzindo o receptor de 5-hidroxitriptamina-2B e a expressão do potencial receptor transitório vaniloide-1 (KIM; OH; PARK; et al, 2019).

Além disso, a via de administração do opioide talvez possa influenciar na resposta sistêmica. Pacientes em cuidados paliativos tiveram aumento da sobrevida quando receberam opioides intratecais em comparação com opioides sistêmicos (SMITH; STAATS; DEER; et al, 2002). Estudos *in vitro* diferem dos resultados obtidos *in vivo* possivelmente por não ser possível isolar todas as variáveis de confusão. Os fatores que podem influenciar nos efeitos da morfina são: dose, duração de uso, tempo de exposição, via de administração, dessensibilização do receptor de tolerância, efeitos de abstinência, mecanismos de ação central e periféricos (AFSHARIMANI; CABOT; PARAT, 2011).

Apesar dos estudos da ação direta dos opioides na imunomodulação, eles podem reduzir a resposta do estresse à dor, reduzindo assim a imunossupressão associada à resposta ao estresse cirúrgico (DIVATIA; AMBULKAR, 2014; BARELA, 2016).

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar as alterações na resposta inflamatória aguda induzidas pelo uso de anestésicos opioides no período pré e pós-operatório imediatos de pacientes com tipos diferentes de câncer submetidos à cirurgia para retirada de tumor.

2.2 Específicos

- a) Quantificar os níveis das citocinas IL-4, IL-12, IL-17 e TNF- α no sangue periférico dos pacientes antes e após a cirurgia, com e sem uso de opioides;
- b) estabelecer o perfil de dano oxidativo sanguíneo destes pacientes a partir da medida de lipoperóxidos, e verificar se há alteração pelo uso dos anestésicos opioides;
- c) correlacionar as análises sanguíneas com os parâmetros clinicopatológicos dos pacientes e com o uso de opioides na cirurgia;
- d) realizar estudo *in vitro* das drogas utilizadas na anestesia e sua relação com o consumo de IL-12 e dano oxidativo.

3. MÉTODO

Este estudo compreende um ensaio pré-clínico prospectivo, randomizado para uso ou não uso de opioides na técnica anestésica. Foi realizado no CEONC. Os pacientes foram alocados de forma aleatória em dois grupos: grupo OP (anestesia com uso de opioide exógeno) ou OF (anestesia sem opioide – *opioid free*), pelo método da tabela de números aleatórios eletrônica. Receberam, respectivamente, anestesia geral mais epidural com uso de opioides ou anestesia geral mais epidural livre de opioides.

O projeto tramitou o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE) – Francisco Beltrão, Paraná. Foi aprovado sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 15251519.1.0000.0107.

A amostra de pacientes foi obtida da comunidade, composta por pacientes adultos atendidos no hospital oncológico da cidade de Francisco Beltrão. Este hospital é responsável pelo atendimento dos pacientes pertencentes à 8ª Regional de Saúde do Paraná. Foram selecionados todos os pacientes com indicação de cirurgia oncológica conforme avaliação prévia dos médicos cirurgiões que atendem naquela instituição. Foram selecionados 47 pacientes adultos, de ambos os sexos, agendados para cirurgia de remoção de massa tumoral de próstata, estômago, pâncreas, vias biliares, mama, cólon, pulmão, útero, rins, retroperitônio, que pudessem ser realizadas com anestesia geral associada a anestesia epidural e que esta associação fosse a melhor opção disponível no serviço. O estudo foi conduzido de julho de 2019 a outubro de 2020.

Todos os pacientes passaram por consulta pré-anestésica com o médico anesthesiologista (pesquisador responsável), para livre decisão de participar ou não do estudo, sendo preservada a confidencialidade das informações obtidas, assim como a identidade dos pacientes participantes. Após os devidos esclarecimentos, todos que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) referente a anestesia e ao estudo, onde estão expostos os riscos e benefícios da participação na pesquisa e do ato anestésico, participaram da pesquisa (APÊNDICE e ANEXO A). No momento da avaliação pré-anestésica, houve cegamento do médico avaliador e do paciente, os quais não tinham conhecimento sobre qual o grupo da pesquisa o participante iria estar. O grupo ao qual o paciente foi alocado foi revelado

no dia da cirurgia somente ao anestesista responsável pelo procedimento anestésico. Houve cegamento do responsável pela análise laboratorial, o qual não tinha informações se a amostra era proveniente de paciente do grupo OF ou OP.

Na avaliação pré-anestésica os pacientes tiveram seu estado físico classificado de acordo com a ASA (*American Society of Anesthesiology*): P1 (paciente com estado físico I) os pacientes sem distúrbios orgânicos, fisiológicos, bioquímicos ou psiquiátricos; P2 os pacientes com distúrbios sistêmicos, variando de discretos a moderados, que eventualmente não estão relacionados com o motivo da cirurgia; e P3 pacientes com distúrbios sistêmicos graves que podem ou não estar relacionados com o motivo da cirurgia.

Os critérios de exclusão foram: pacientes com idade inferior a 18 anos, pacientes com alergia aos medicamentos dos protocolos de tratamento, pacientes em uso prévio de opioide ou corticoide nos últimos 6 meses, em uso de terapia imunossupressora ou com doenças autoimunes, presença de metástase, pacientes com dor crônica ou aguda relacionada ou não ao câncer, pacientes com contraindicação ou recuso ao bloqueio epidural e pacientes que necessitaram de transfusão de hemoderivados no período perioperatório. Também foram excluídos os pacientes que apresentaram distúrbios sistêmicos graves com risco de vida, com ou sem cirurgia (ASA P4) e pacientes moribundos com pouca chance de sobrevivência (ASA P5).

Todos os pacientes que aceitarem participar do estudo receberam assistência multiprofissional integral, 24 horas por dia, durante todo o período de hospitalização e acompanhamento pós-operatório pelas equipes médicas. O paciente não teve prejuízo quanto ao controle da dor pós-operatória em razão da sua alocação no grupo OF ou OP, sendo sua intensidade avaliada rotineiramente e tratada, se necessário, através de terapia multimodal. Todos os pacientes foram avaliados quanto à Escala Visual Analógica (EVA) para dor antes e após o procedimento anestésico, para que a analgesia fosse efetiva nos dois grupos.

Para análise laboratorial, foi realizada coleta de amostra de sangue venoso periférico anticoagulado com heparina em dois momentos. A primeira amostra (T1) foi coletada da venóclise, no centro cirúrgico, através do dispositivo venoso periférico antes da instalação da linha para infusão das soluções e drogas. O calibre do dispositivo venoso periférico foi escolhido de acordo com o porte da cirurgia e anatomia do paciente, sendo utilizados dispositivos 20G, 18G, 16G ou 14G. A

segunda coleta (T2) de material sanguíneo foi realizada ainda no centro cirúrgico, no pós-operatório imediato, como parte do controle laboratorial pós-operatório de rotina da instituição. Após a coleta T2 os pacientes foram transferidos para a unidade de terapia intensiva (UTI) ou enfermaria cirúrgica da unidade hospitalar, de acordo com a indicação clínica do anestesiológico, onde receberam os demais cuidados do período pós-operatório. Não foi necessário em nenhum momento punção venosa extra para a realização desta pesquisa.

Nas amostras de sangue periférico foram realizadas análises comparativas pareadas entre as amostras de sangue periférico pré e pós-anestesia, visando obter um panorama do perfil inflamatório dos pacientes. Utilizaram-se as seguintes denominações para análise estatística dos resultados: sem opioide pré-anestesia (OF-Pré), sem opioide pós-anestesia (OF-Pós), com opioide pré-anestesia (OP-Pré) e com opioide pós-anestesia (OP-Pós).

No momento da realização da análise laboratorial estavam disponíveis no laboratório da equipe de pesquisa apenas alguns kits de citocinas, os quais foram todos utilizados. Avaliaram-se os níveis de IL-4, IL-12, IL-17 e TNF- α , o perfil da lipoperoxidação plasmática por quimiluminescência de alta sensibilidade induzida por *tert*-butil hidroperóxido (t-butil).

A dosagem dos níveis de citocinas IL-4, IL-12, IL-17 e TNF- α foram medidos através de kits comerciais (Invitrogen, USA) pela técnica de enzima-imunoenensaio (ELISA), seguindo o protocolo de análise recomendado pelo fabricante. Os kits apresentam sensibilidade de 4pg/mL.

A análise da lipoperoxidação foi obtida a partir da determinação dos níveis de hidroperóxidos através da técnica de quimiluminescência induzida por t-butil, após padronização do teste no laboratório para ajuste das condições técnicas analíticas. Para esta avaliação da lipoperoxidação plasmática adicionou-se 125 μ L de amostra em 865 μ L de tampão fosfato monobásico 10 mM e pH 7,4 em NaCl 0,9% com incubação a 37°C por 5 minutos. Para disparo da reação adicionou-se uma alíquota de 10 μ l da solução de t-butil. A leitura da reação foi realizada em luminômetro GloMax[®] 20/20 (Promega, USA) no protocolo de uma leitura por segundo, durante 60 minutos, onde foi avaliada a curva de emissão de fótons qualitativa, mensurada em unidades relativas de luz (URL).

O composto t-butil hidroperóxido é um potente formador de radicais peroxil. Nas membranas biológicas, estes radicais atacam os lipídeos gerando lipoperóxidos que podem reagir com outros lipídeos, oxidando-os. Desta forma, o *tert*-butil inicia uma reação de lipoperoxidação em cadeia com outros lipídeos que pode ser detectada através da emissão de fótons ocorrida durante a formação dos lipoperóxidos. Além disso, quanto mais antioxidantes a amostra testada tiver, maior será o tempo para que esta reação seja iniciada (GONZALEZ-FLECHA; LLESUY; BOVERIS, 1991).

Dados retirados do prontuário médico e das fichas perioperatórias da enfermagem e do anesthesiologista foram: número do prontuário, idade, peso, altura, sexo, escolaridade, estado civil, cidade onde reside, doenças atuais e prévias, medicamentos em uso, tabagismo, etilismo, ASA, tempo de duração da cirurgia (em min), volume da perda sanguínea estimada (em mL), número de leucócitos e outros dados que o pesquisador julgou serem importantes (APÊNDICE B e ANEXO B). Os dados foram arquivados em banco de dados próprio para posteriores estudos e novas análises.

3.1 Procedimento anestésico

O grupo OF recebeu anestesia epidural com anestésico local e a indução e manutenção da anestesia geral foi realizada sem o uso de opioides. O grupo OF não recebeu analgesia com opioide durante todo o internamento, podendo ser usado outros analgésicos, como dipirona, paracetamol, anti-inflamatório não esteroide, clonidina e lidocaína, salvo contraindicações. O grupo OP recebeu anestesia epidural com anestésico local associado a opioide e teve a indução anestésica realizada com opioide em dose única.

Na sala de cirurgia, a monitorização padrão foi realizada com cardioscopia contínua de cinco derivações, pressão arterial não invasiva, oximetria de pulso com o monitor multiparamétrico Dixtal 2010[®] (Dixtal Biomédica, Brasil) e o bloqueio neuromuscular foi controlado através da sequência de quatro estímulos com o monitor *Train-of-four* (TOF) Watch[®] SX (Organon, USA). Foi realizada venóclise periférica em um dos membros superiores, para infusão de soluções cristaloides e drogas. O calibre do dispositivo venoso periférico foi escolhido de acordo com o

porte da cirurgia e anatomia do paciente, sendo utilizados dispositivos 20G, 18G, 16G ou 14G. A julgamento do anesthesiologista, pacientes com alto risco cardiovascular puderam receber indicação para outro acesso venoso periférico no membro superior contralateral, monitorização invasiva da pressão arterial e ou punção de veia profunda (central) pela técnica de Seldinger (ARAÚJO, 2003).

A hidratação e a reposição de perdas foram realizadas com solução cristalóide isotônica (cloreto de sódio 0,9% e/ou Ringer lactato) e, quando necessário, por hemotransfusão. O volume inicial de solução cristalóide foi calculado de acordo com a massa corporal do paciente e o tempo total de jejum.

Todos os pacientes receberam por via intravenosa dipirona 30mg/kg e profilaxia antibiótica de acordo com o sítio cirúrgico e a orientação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da instituição. A profilaxia para úlcera de estresse foi por antagonismo do receptor H2 com 50 mg intravenoso (IV) de cloridrato de ranitidina.

A sedação consciente para realização da punção epidural foi realizada com midazolam 0,05 mg/kg IV com suplementação de oxigênio 3-4 L/min. Após ansiólise instalada e, imediatamente antes da punção venosa periférica, a pressão arterial basal foi determinada pela média entre três medidas sucessivas.

A anestesia epidural foi realizada com técnica asséptica, com o paciente em posição sentada, com infiltração de lidocaína 1% com epinefrina na pele e no trajeto da punção, na região torácica com inserção de cateter para complementação anestésica, se necessário (BAUMUNK; STRANG; FROPF; et al, 2014). O espaço intervertebral da punção para o bloqueio e o alvo (nível) para bloqueio sensitivo foram realizados de acordo com o sítio cirúrgico, proporcionando, além de anestesia e analgesia, um efetivo positivo na redução do sangramento perioperatório e na melhora do relaxamento muscular (MANICA, 2018).

A localização do espaço epidural foi obtida pela técnica da perda de resistência (denominado teste de Dogliotti) com solução salina. Após resultado negativo da dose teste com 3mL de lidocaína 1% com epinefrina, a levobupivacaína foi administrada em volumes incrementais de 3 a 5 mL, com tempo suficiente entre as doses para detectar manifestações tóxicas de injeção intravascular acidental ou intratecal. Uma seringa adicional foi preparada com solução salina para o grupo OF ou com morfina 2mg para o grupo OP, com volume padrão de 2mL.

Anestesia geral foi combinada ao bloqueio epidural para facilitar o controle da via aérea e para melhor conforto perioperatório do paciente em virtude do posicionamento cirúrgico, tempo cirúrgico e padronização da anestesia.

A anestesia geral foi administrada na técnica venosa total, sendo sua indução realizada com propofol 1,5-2,5mg/kg, lidocaína 1,5mg/kg, sulfato de magnésio 25mg/kg, e atracúrio 0,3-0,6 mg/kg, sendo a intubação traqueal realizada após a obtenção de nenhuma resposta a sequência de quatro estímulos (TOF 0/4). Uma seringa adicional para a indução anestésica foi preparada com solução salina para o grupo OF ou com fentanil 2µg/kg para o grupo OP, com volume padrão de 5mL.

A manutenção de plano anestésico foi realizada com lidocaína 1,5mg/kg/h, propofol 100-200µg.kg-1.min-1 e, quando o TOF apresentou duas ou mais respostas à sequência de quatro estímulos (TOF \geq 2), uma dose complementar de atracúrio foi administrada para manter relaxamento muscular adequado. Pacientes idosos e com comorbidades necessitam de menores doses e, por isso, tiveram suas doses tituladas para evitar hipotensão durante a indução e manutenção da anestesia geral.

Queda maior que 20% da pressão arterial sistêmica inicial foi considerada significativa e inicialmente tratada com *bolus* de 500mL de solução fisiológica IV e, nos casos em que não houve retorno dos parâmetros pressóricos aos níveis basais, foi administrado metaraminol IV com dose titulada. Queda na mesma proporção da frequência cardíaca inicial foi tratada com atropina 0,01mg/kg IV. Aumento maior que 20% da pressão arterial sistêmica ou da frequência cardíaca inicial foi tratada com metoprolol na dose de 20 µg/kg IV em até 3 doses consecutivas ou suplementação da anestesia epidural. Os pacientes que apresentaram tais intercorrências foram mantidos no estudo.

Ao final do procedimento, os pacientes receberam profilaxia intravenosa para náuseas e vômitos com ondansetrona 4mg e cloridrato de metoclopramida 10mg e, quando não houve contraindicação, foram extubados ainda na sala cirúrgica com utilização de atropina e neostigmine para reversão do bloqueio neuromuscular (TOF \geq 0,9) e encaminhados para a UTI ou enfermaria cirúrgica para os cuidados pós-operatórios imediatos. Pacientes sem indicação de pós-operatório na UTI fizeram recuperação pós-anestésica em sala própria, ainda dentro do centro cirúrgico, antes de serem encaminhados à enfermaria cirúrgica

com valor ≥ 8 na escala de Aldrete e Kroulik (escala que avalia atividade muscular, respiração, circulação, consciência e saturação de oxigênio) (APFELBAUM; SILVERSTEIN; CHUNG et al., 2013). Os pacientes que não puderam ser extubados no centro cirúrgico, permaneceram intubados e foram encaminhados à UTI para o pós-operatório.

Durante as 24h subsequentes à cirurgia os pacientes foram acompanhados pelo serviço de anestesiologia e avaliados quanto à sinais vitais e complicações anestésico-cirúrgicas.

3.2 Análise estatística

A partir dos dados obtidos e devidamente tabulados em planilhas do programa Microsoft Excel®, foi realizada a análise de associação dos dados sociodemográficos em relação aos diferentes tratamentos: sem uso de opioides (OF) e com uso de opioides (OP), isto por meio do teste de Qui-quadrado de independência, seguido do pós-teste de resíduos ajustados, que permite a identificação de quais categorias as variáveis apresentam associação estatística.

Já para cada citocina, com o intuito de avaliar a interação das mesmas em relação ao tempo e aos tratamentos, foi aplicado o teste ANOVA para medidas repetidas, seguido do teste Tukey-HSD, em caso de significância estatística ($p < 0,05$). Para que esse teste pudesse ser aplicado, foram avaliados os pressupostos estatísticos de normalidade (Teste de Shapiro-Wilk) e homocedasticidade dos dados (Teste de Cochran).

Por fim, para avaliar a existência de associação entre as diferentes variáveis foi aplicado o Teste de PERMANOVA, seguido da Análise de Coordenadas Principais (PCoA) para visualização dos mesmos.

As análises estatísticas foram realizadas nos programas XLStat Versão 19.4 (ADDINSOFT, 2018), STATISTICA 7.0 (StatSoft, 2004) e o programa computacional R (R Development Core Team, 2019), sendo que em todas as análises assumimos um nível de significância de $p < 0,05$.

4. REFERÊNCIAS

ACS – American Cancer Society. **Key Statistics for Prostate Cancer**. Atlanta: 16 fev. 2016. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/key-statistics.html>>. Acesso em: 08 fev. 2019.

AFSHARIMANI, B.; CABOT, P.; PARAT, M. O. Morphine and tumor growth and metastasis. **Cancer and Metastasis Review**, v. 30. P. 225-238, 2011. Disponível em: <doi:10.1007/s10555-011-9285-0>. Acesso em: 09 fev. 2019.

AICH, A.; GUPTA, P.; GUPTA, K. Could Perioperative Opioid Use Increase the Risk of Cancer Progression and Metastases? **International Anesthesiology Clinics**, v. 54, n. 4, p. e1–e16, 2016.

APFELBAUM, J.L.; SILVERSTEIN, J.H.; CHUNG, F.F.; et al. American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. Practice guidelines for postanesthetic care: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. **Anesthesiology**. v. 118, n. 2, p. 291–307, 2013.

ARAÚJO S. Acessos Venosos Centrais e Arteriais Periféricos – Aspectos Técnicos e Práticos. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, v. 15, n. 2, 2015.

ASH, S. A.; BUGGY, D. J. Does regional anaesthesia and analgesia or opioid analgesia influence recurrence after primary cancer surgery? An update of available evidence. **Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology**, v. 27, n. 4, p. 441-456, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2013.10.005>>. Acesso em 20 dez. 2018.

BAJWA, S. J.; ANAND, S.; KAUR, G. Anesthesia and cancer recurrences: The current knowledge and evidence. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 11, n. 3, p. 528, 2015. Disponível em: <<http://www.cancerjournal.net/text.asp?2015/11/3/528/157321>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

BARELA, C. A. The effect of anesthesia on cancer metastasis. **Pharmacology Matters**, v. 40, n. 1, p. 75-76, 2016.

BASTOS, D. H. M.; ROGERO, M. M.; ARÊAS, J. A. G. Mecanismos de ação de compostos bioativados dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, p. 53-5, 2009.

BAUMUNK, D.; STRANG, C. M.; FROPF, S.; et al. Impact of thoracic epidural analgesia on blood loss in radical retropubic prostatectomy. **Urologia Internationalis**, v. 93, n. 2, p. 193-201, 2014.

BENT, R.; MOLL, L.; GRABBE, S.; et al. Interleukin-1 Beta – A Friend or Foe in Malignancies? *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 2155, 2018.

BHARATI, S.; CHOWDHURY, T.; BERGESE, S.; et al. Anesthetics impact on cancer recurrence: What do we know? **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 12, n. 2, p. 464, 2016. Disponível em: <<http://www.cancerjournal.net/text.asp?2016/12/2/464/148670>>. Acesso em 20 dez. 2018.

BIKI, B.; MASCHA E.; MORIARTY, B. C.; et al. Anesthetic Technique for Radical Prostatectomy Surgery Affects Cancer Recurrence: A Retrospective Analysis. **Anesthesiology**, v. 109, p. 180-187, ago. 2008. Disponível em: <[doi:10.1097/ALN.0b013e31817f5b73](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31817f5b73)>. Acesso em 03 mar. 2019.

BOEHNCKE, S.; HARDT, K.; SCHADENDORF, D.; et al. Endogenous μ -opioid peptides modulate immune response towards malignant melanoma. **Experimental Dermatology**, v. 20, p. 24-28, 2011.

BOUDREAU, D. M.; L. CHEN; YU, O; et al. Risk of Second Breast Cancer Events with Chronic Opioid Use in Breast Cancer Survivors. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 28, n. 5, p. 740-753, mai.2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapias_oncologia.pdf>. Acesso em: 09 fev. 2019.

BRASIL. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Panorama: população no último censo do Paraná**. Brasília: 2017. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/panorama>>. Acesso em 10 fev. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. **Mortalidade: 1996 a 2018**, pela CID-10. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. Acesso em: 17 maio 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Estimativa 2020** – Incidência de Câncer no Brasil. INCA – Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro: 21 nov. 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em 25 jan. 2021.

BUCKLEY, A.; MCQUAID, S.; JOHNSON, P.; BUGGY, D. J. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: A pilot study. **British Journal of Anaesthesia**, v. 113, n. 1, p. i56-i62, 2014. The Author(s). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu200>>. Acesso em 25 out. 2018.

CAKMAKKAYA, O. S.; KOLODZIE, K.; APFEL, C. C.; et al. Anaesthetic techniques for risk of malignant tumour recurrence. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2014, n. 11, 2014.

CATALONA, W. J. Prostate Cancer Screening. **Medical Clinics of North America**, v. 102, p. 199-214, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.11.001>>. Acesso em: 09 fev. 2019.

CHEN, Y. L.; LAW, P. Y.; LOH, H. H. The other side of the opioid story: Modulation of cell growth and survival signaling. **Current Medicinal Chemistry**, v. 15, 772-778, 2008.

CHENG, S.; GUO, M.; LIU, Z.; et al. Morphine Promotes the Angiogenesis of Postoperative Recurrent Tumors and Metastasis of Dormant Breast Cancer Cells. **Pharmacology**, v. 104, p. 276-286, 2019.

CONNOLLY, C.; BUGGY, D. J. Opioids and tumour metastasis: Does the choice of the anesthetic-analgesic technique influence outcome after cancer surgery? **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 29, n. 4, p. 468-474, 2016.

CRONIN-FENTON, D. P.; HEIDE-JØRGENSEN, U.; AHERN, T. P.; et al. Opioids and breast cancer recurrence: A Danish population-based cohort study. **Cancer**, v. 121, n. 19, p. 3507–3514, 2015.

DELPORTE, G.; OLIVIER, J.; RUFFION, A.; et al. Évolution du nombre de cas incidents, du stade et des premiers traitements des cancers de la prostate en France entre 2001 et 2016. À partir de données hospitalières de 3 centres. **Progrès en Urologie**, 2018, 8p. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.purol.2018.12.005>>. Acesso em: 08 fev. 2019.

DINIZ, R. W.; GUERRA, M. R.; CINTRA, J. R. D.; et al. Disease-free survival in patients with non-metastatic breast cancer. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, n. 5, ago. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.05.407>>. Acesso em 05 mar. 2020.

DIVATIA, J. V.; AMBULKAR, R. Anesthesia and cancer recurrence: What is the evidence? **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, v. 30, n. 2, p. 147-150, 2014.

DUBOWITZ, J. A.; SLOAN, E. K.; RIEDEL, B. J. Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis. **Clinical & Experimental Metastasis**, 11 set. 2017.

FAN, A. Psychological and psychosocial effects of prostate cancer. **Nursing Standart**, v. 17, n. 3, p. 33-37, 8 out. 2002. Disponível em: <[doi:10.7748/ns2002.12.17.13.33.c3314](https://doi.org/10.7748/ns2002.12.17.13.33.c3314)>. Acesso em: 10 fev. 2019.

GACH, K.; WYRĘBSKA, A.; FICHNA, J.; et al. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. Naunyn-Schmiedeberg's **Archives of Pharmacology**, v. 384, p. 221-230, 2011. Disponível em: <[doi:10.1007/s00210-011-0672-4](https://doi.org/10.1007/s00210-011-0672-4)>. Acesso em 03 fev.2019.

GHANI, K. R.; GRIGOR, K.; TULOCH, D. N.; et al. Trends in Reporting Gleason Score 1991to 2001: Changes in the Pathologist's Practice. **European Urology**, v.

47, p. 196-201, 2005. Disponível em: <doi:10.1016/j.eururo.2004.07.029>. Acesso em: 09 fev. 2019.

GONZALEZ-CORREA, J. A.; CRUZ-ANDREOTTI, E.; ARREBOLA, M. M.; et al. Effects of propofol on the leukocyte nitric oxide pathway: in vitro and ex vivo studies in surgical patients. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 376, p. 331-339, 2008.

GONZALEZ-FLECHA, B.; LLESUY, S.; BOVERIS, A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: an assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver and muscle. **Free Radical Biology and Medicine**, v.10, p.93-100, 1991.

GUPTA, K.; KSHIRSAGAR S.; CHANG, L.; et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. **Cancer Research**, v. 62, 4491-4498, 2002.

HSING, C. H.; WANG, J. J. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration. **Acta Anaesthesiologica Taiwanica**, v. 53, p. 23-28, 2015.

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020** – Incidência de câncer no Brasil. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2020.

JAFARZADEH, A; HADAVI, M., HASSANSHAHI, G.; et al. General Anesthetics on Immune System Cytokines: A Narrative Review Article. **Anesthesiology and pain medicine** v. 10, n. 4 p. e103033, 5 jul. 2020. Disponível em: <doi:10.5812/aapm.103033>. Acesso em: 03 dez. 2020.

JAFFE, R. A.; SCHMIESING, C. A.; GOLIANU, B. **Anesthesiologist's Manual of Surgical Procedures**. E. U. A.: Wolters Kluwer Health, 2014.

JEGERLEHNER, S.; CHIOLERO, A.; AUJESKY D.; et al. Recent incidence and surgery trends for prostate cancer: Towards an attenuation of overdiagnosis and overtreatment? **PLoS ONE**, v. 14, n. 2, e0210434, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210434>>. Acesso em: 09 fev. 2019.

JUNEJA, R. Opioids and cancer recurrence. **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 8, n. 2, p. 91-101, 2014.

KASAI, S; IKEDA, K. Pharmacogenomics of the human μ -opioid receptor. **Pharmacogenomics**, v. 12, p. 1305-1320, 2011.

KHABBAZI, S.; GOUMON, Y.; PARAT, M. O. Morphine modulates interleukin 4 or breast cancer cell-induced pro-metastatic activation of macrophages. **Scientific Reports**, v. 5, p. 1-12, jun. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep11389>>. Acesso em 20 out. 2018.

KHANFIR, A.; LAHIANI, F.; BOUZGUENDA, R.; et al. Prognostic factors and survival in metastatic breast cancer: A single institution experience. **Reports of Practical Oncology & Radiotherapy**, v. 18, n. 3, p. 127-132, mai.-jun., 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.rpor.2013.01.001>>. Acesso em: 05 mar. 2020.

KIM, R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. **Journal of Translational Medicine**, v. 16, p. 8, jan. 2018. Disponível em: <[doi: 10.1186/s12967-018-1389-7](https://doi.org/10.1186/s12967-018-1389-7)>. Acesso em: 03 mar. 2019.

KIM, R.; OH, J. E.; PARK, S.; et al. Tramadol use is associated with enhanced postoperative outcomes in breast cancer patients: a retrospective clinical study with *in vitro* confirmation. **British Journal of Anaesthesia**, 4 set. 2019.

KRAYCHETE, D. C. **Opioides**. O que você deve saber. 1a ed. Casa Leitura Médica, 2015.

LASEK, W.; ZAGOZDZON, R.; JAKOBISIAK, M. Interleukin 12: still a promising candidate for tumor immunotherapy? **Cancer Immunology Immunotherapy**, v. 63, p. 419-435, 2014.

LEE, B. M.; CATA, J. P. Impact of anesthesia on cancer recurrence. **Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion**, v. 62, n. 10, p. 570-575, 2015.

LENNON, F. E.; MIRZAPOIAZOVA, T.; MAMBETSARIEV, B.; et al. Overexpression of the μ -opioid receptor in human non-small cell lung cancer promotes Akt and mTOR activation, tumor growth, and metastasis. **Anesthesiology**, v. 116, p. 857-867, 2012.

LENNON, F. E.; MOSS, J.; SINGLETON, P. A. The μ -Opioid Receptor in Cancer Progression: Is There a Direct Effect? **Anesthesiology**, v. 116, p. 940-945, abr. 2012. Disponível em: <[doi:10.1097/ALN.0b013e31824b9512](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31824b9512)>. Acesso em: 03 fev. 2019.

LE-WENDLING, L.; NIN, O.; CAPDEVILA, X. Cancer Recurrence and Regional Anesthesia: The Theories, the Data, and the Future in Outcomes. **Pain Medicine (Malden, Mass.)**, v. 17, n. 4, p. 756-775, 2016.

LI, Z.; CHEN, L.; QIN, Z. Paradoxical Roles of IL-4 in Tumor Immunity. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 6, n. 6, p. 415-422, 2009.

LOPES, A. C. Tratado de Clínica Médica. São Paulo: Roca, 2006.

LUKOSEVICIENE, V.; TIKUISIS, R.; DULSKAS, A.; et al. Surgery for triple-negative breast cancer: does the type of anaesthesia have an influence on oxidative stress, inflammation, molecular regulators, and outcomes of disease? **Journal of the Balkan Union of Oncology**, v. 23, n. 2, p. 290-295, 2018.

MACLEOD, L. C.; TURNER, R. M.; LOPA, S.; et al. Effect of multimodal analgesia with paravertebral blocks on biochemical recurrence in men undergoing open radical prostatectomy. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**,

v. 36, n. 8, ago. 2018, 6p. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.05.016>>. Acesso em: 10 fev. 2019.

MANICA, J. **Anestesiologia**. 4. ed. Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Porto Alegre: Artmed, 2018. 1658 p.

MAHER, D. P., WALIA, D., & HELLER, N. M. Suppression of Human Natural Killer Cells by Different Classes of Opioids. **Anesthesia and analgesia**, v. 128, n. 5, p. 1013-1021, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004058>>. Acesso em: 25 jan. 2021.

MILLER, R. D.; COHEN, N. H.; ERIKSSON, L. I.; et al. **Miller's Anesthesia**. Califórnia: Saunders, 2014.

MOSS, J.; ROSOW, C. E. Development of peripheral opioid antagonists' new insights into opioid effects. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 83, p. 1116-1130, 2008.

NARDI, A. C.; REIS, R. B.; ZEQUI, S. C., et al. Comparison of the epidemiologic features and patterns of initial care for prostate cancer between public and private institutions: a survey by the Brazilian Society of Urology. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 38, p. 155-64, 2012. Disponível em: <http://brazjurol.com.br/march_april_2012/Nardi_155_166.pdf>. Acesso em: 09 fev. 2019.

NGUYEN, J.; LUK, K.; VANG, D.; et al. Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer. **British Journal of Anaesthesia**, v. 113, n. 1, p. 4-13, 2014.

NGUYEN, K. G.; VRABEL, M. R.; MANTOOTH, S. M.; et al. Localized Interleukin-12 for Cancer Immunotherapy. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 575597, 2020.

OH, T. K.; JEON, J. H.; LEE, J. M.; et al. Association of high-dose postoperative opioids with recurrence risk in esophageal squamous cell carcinoma: reinterpreting ERAS protocols for long-term oncologic surgery outcomes. **Diseases of the Esophagus**, v. 30, p. 1-8, 2017.

PORTAL DA UROLOGIA. **SBU esclarece rastreamento do Câncer de Próstata**. SBU – Sociedade Brasileira de Urologia, 23 nov. 2015. Disponível em: <http://portaldaurologia.org.br/noticias/saiba-mais-sobre-psa-e-toque-no-cancer-de-prostata/>. Acesso em: 03 mar. 2019.

ROBBINS, S. LO; COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Patologia Estrutural e Funcional**. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

RODRIGUEZ, J. F.; EGGNER, S. E. Prostate Cancer and the Evolving Role of Biomarkers in Screening and Diagnosis. **Radiologic Clinics of North America**, v. 56, p. 187-196, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.10.002>>. Acesso em 08 fev. 2019.

SCHWEIZER, M. T.; ZHOU, X. C.; WANG, H.; et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. **Annals of Oncology**, v. 24, n. 11, p. 2881-2886, nov. 2013.

SEKANDARZAD, M. W.; VAN ZUNDERT, A. A. J.; LIRK, P. B.; et al. Perioperative anesthesia care and tumor progression. **Anesthesia and Analgesia**, v. 124, n. 5, p. 1697-1708, 2017.

SELLBRANT, I.; BRATTWALL, M.; JILDENSTÅL, P.; et al. Anaesthetics and analgesics; neurocognitive effects, organ protection and cancer reoccurrence an update. **International Journal of Surgery**, v. 34, n. 2016, p. 41–46, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.08.235>>. Acesso em 20 out. 2018.

SEN, S.; KOYYALAMUDI, V.; SMITH, D. D.; et al. The role of regional anesthesia in the propagation of cancer: A comprehensive review. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 33, p. 507-522, 2019.

SINGLETON, P. A.; LINGEN, M. W.; FEKETE, M.J.; et al. Methylnaltrexone inhibits opiate and VEGF-induced angiogenesis: Role of receptor transactivation. **Microvascular Research**, v. 72, p. 3-11, 2006.

SMITH, T. J.; STAATS, P. S.; DEER, T.; et al. Implantable Drug Delivery Systems Study Group: Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: Impact on pain, drug-related toxicity, and survival. **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, p. 4040-4049, 2002.

SNYDER, G. L.; GREENBERG, S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. **British Journal of Anaesthesia**, v. 105, p. 106-115, 2010. Disponível em: <[doi:10.1093/bja/aeq164](https://doi.org/10.1093/bja/aeq164)>. Acesso em 03 fev. 2019.

TAVARE, A. N.; PERRY, N. J. S.; BENZONANA, L. L.; et al. Cancer recurrence after surgery: Direct and indirect effects of anesthetic agents. **International Journal of Cancer**, v. 130, n. 6, p. 1237-1250, 2012.

TEDORE, T. Regional anaesthesia and analgesia: Relationship to cancer recurrence and survival. **British Journal of Anaesthesia**, v. 115, p. ii34-ii45, 2015.

TOBIAS-MACHADO, M.; CARVALHAL, G. F.; FREITAS JUNIOR, C. H.; et al. Association between literacy, compliance with prostate cancer screening, and cancer aggressiveness: results from a Brazilian screening study. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 39, p. 328-334, 2013.

TOURINHO-BARBOSA, R. R.; POMPEO, A. C. L.; GLINA, S. Prostate cancer in Brazil and Latin America: epidemiology and screening. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 42, n. 6, p. 1081-1090, nov.-dez., 2016. Disponível em: <[doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0690](https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0690)>. Acesso em: 08 fev.2019.

WANG, J.; GUO, W.; WU, Q.; et al. Impact of Combination Epidural and General Anesthesia on the Long-Term Survival of Gastric Cancer Patients: A Retrospective Study. **Medical Science Monitor**, v. 22, p. 2379-2385, 2016. Disponível em: <<http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/899543>>. Acesso em 20 out. 2018.

WANG, K.; QU, X.; WANG, Y.; et al. Effect of mu agonists on long-term survival and recurrence in nonsmall cell lung cancer patients. **Medicine (United States)**, v. 94, n. 33, p. e1333, 2015.

WANG, X.; LIN, Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 29, n. 11, p. 1275-1288, 2008.

WENG, M.; CHEN, W.; HOU, W.; et al. The effect of neuraxial anesthesia on cancer recurrence and survival after cancer surgery: an updated meta-analysis. **Oncotarget**, v. 7, n. 12, p. 15262-15273, 2016.

WIGMORE, T.; FARQUHAR-SMITH, P. Opioids and cancer: Friend or foe? **Current Opinion in Supportive and Palliative Care**, v. 10, n. 2, p. 109-118, 2016.

YOO, S.; LEE, H. B.; HAN, W.; et al. Total Intravenous Anesthesia versus Inhalation Anesthesia for Breast Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study. **Anesthesiology**, v. 130, p. 31-40, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002491>>. Acesso em 10 nov. 2020.

ZAPPALÀ, G.; MCDONALD, P. G.; COLE, S. W. Tumor dormancy and the neuroendocrine system: an undisclosed connection? **Cancer and Metastasis Reviews**, 23 out. 2012. Disponível em: <[doi: 10.1007/s10555-012-9400-x](https://doi.org/10.1007/s10555-012-9400-x)>. Acesso em 08 fev. 2019.

ZHAO, J.; CHEN, X.; HERJAN, T.; et al. The role of interleukin-17 in tumor development and progression. **Journal of Experimental Medicine**, 14 nov. 2019.

5. ARTIGO: Influence of exogenous opioids on the acute inflammatory response in the perioperative period of oncological surgery

Title page:

Influence of exogenous opioids on the acute inflammatory response in the perioperative period of oncological surgery

Authors

Odirlei João Titon ¹

Joana Perotta Titon ¹

Janaína Carla da Silva ¹

Mariane Okamoto Ferreira ¹

Matheus Ricardo Garbim ¹

Daniel Rech ¹

Janoário Athanazio de Souza ¹

Carolina Panis ^{1*}

Institutional Affiliation

¹ State University of Western Paraná – Unioeste, Francisco Beltrão, Brazil

Short running title

Opioids and inflammatory response on oncology patients

Corresponding authors: Odirlei João Titon and Carolina Panis. State University of West Paraná, Laboratory of Tumor Biology. Vitorio Traiano Road, km 2, Francisco Beltrão – Paraná, Brazil.

Influence of exogenous opioids on the acute inflammatory response in the perioperative period of oncological surgery

Abstract

Background: Recently opioids have been related to trigger changes in cytokine release and tumor angiogenesis processes, influencing tumor growth, metastasis, and recurrence. **Methods:** This is a prospective preclinical study randomized to test whether if exogenous opioids used in the anesthesia during cancer surgery can affect the systemic inflammatory and immunological patterns. Patients were randomly allocated to the OP (opioid-inclusive) or OF (opioid-free anesthesia) group. A total of 45 patients were selected, bearing prostate, stomach, pancreas, bile ducts, breast, colon, lung, uterus, kidneys, or retroperitoneum tumors. Plasma levels of IL-4, IL-12, IL-17A, and TNF- α , and its oxidative stress profile before and after surgery were evaluated in both groups. In vitro tests were performed by using healthy donor blood incubated with each isolated drug used in patients' anesthesia for 1 hour, the same cytokines were measured in plasma. **Results:** There was a significant reduction in lipid peroxidation in both groups. Patients from OF group had a significant consumption of IL-12 in the perioperative period. The other cytokines evaluated did not vary. It was also observed a significant correlation between IL-12 and TNF- α levels in the OF-post group. Excepting for atracurium, all tested drugs led to a reduction in IL-12 levels. **Conclusions:** This study demonstrated that there is a reduction of IL-12 in the OF-post patients, suggesting acute consumption and that this seems to be a general mechanism of anesthetic drugs, as demonstrated *in vitro*. Also, these findings bring us to reflect if IL-12 changes may impact on disease progression and recurrence.

Keywords: acute inflammatory; exogenous opioid; immune system; perioperative; response oncological surgery.

Introduction

Cancer is the second main group of diseases responsible for the death of adults in the world¹. In most solid cancers, surgery represents the greatest chance of cure or increased disease-free survival^{2,3,4,5}. The surgical procedure itself is responsible for causing pain and activating the inflammatory cascade, releasing pro-inflammatory cytokines. It must be considered that the time of surgery increases the vulnerability to local tumor recurrence and maximizes the risk of hematological spread of micrometastasis^{2,3,5,6,7,8}.

It is known that the surgical procedure triggers an increase in pro-inflammatory mediators as interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), and C-reactive protein (CRP). The microenvironment generated by surgical trauma is also rich in reactive oxygen species (ROS), which can induce cellular processes favorable to tumor growth and metastasis. Oxidative stress activates the inflammatory pathways that lead to the transformation of a normal cell into a tumor cell, and changes in its survival, proliferation, chemoresistance, radioresistance, invasion, angiogenesis, and the survival of tumorigenic stem cells^{2,9}.

In this context, anesthesia and analgesia are performed in a multimodal, at different points to block the transmission of pain and inflammatory ways. Among the therapeutic classes often used are opioids, both as adjuvants in spinal anesthesia (intrathecal) and epidural and in general anesthesia. The pharmacodynamics of opioid drugs is related to their binding to opioid receptors, mainly the mu (μ) class, present in the central nervous system (CNS). Actually, it is known that tumor cells also express such receptors, and its use in oncological patients seems to favor tumor angiogenesis, tumor growth, and spreading of micrometastasis^{10,11}. Therefore, the use of opioids in cancer surgery is questioned because there is evidence of its association with the possibility of disease metastasis and recurrence¹²

In vitro studies show that opioids as morphine can influence the migration and proliferation of endothelial cells¹². Also, morphine, methadone, and buprenorphine significantly decrease the cytotoxic activity of NK cells¹³. Morphine promotes tumor progression and reduces patient survival by increasing tumor angiogenesis, peri-tumor lymphangiogenesis, mast cell activation, and allowing higher levels of cytokines and substance P in tumors^{11,14}. A study by Khabbazi and collaborators (2015) shows that morphine prevents the increase in IL-4-induced MMP-9 and IL-4-induced M2 macrophage activation, determining high tumor aggressiveness¹⁵.

Considering that the perioperative oncological scenario is multifactorial and complex¹⁶, more studies are necessary to understand the impact of anesthetic drugs on the production of inflammatory mediators that could help to eliminate tumors.

To contribute to the evaluation of the use of opioid-free anesthesia in cancer patients, we investigated its impact on the acute inflammatory response induced by the use of opioid anesthetics in the immediate pre-and postoperative period of patients with different types of cancer undergoing surgery to remove the tumor. This study aims to quantify the levels of cytokines IL-4, IL-12, IL-17A, and TNF- α in the peripheral blood of patients before and after surgery, with and without the use of opioids; establish the profile of blood lipid peroxidation in these patients, and check whether there is any change due to the use of opioid anesthetics, as well as its putative mechanism of action by in vitro investigations.

Methods

1. Design of the study

This is a prospective preclinical study, randomized to use or not opioids in the anesthetic technique. It was carried out at the Francisco Beltrão Cancer Hospital (CEONC) from July 2019 to October 2020. Patients were randomly allocated into two groups: OP group (anesthesia with the use of exogenous opioid) or OF (anesthesia without exogenous opioid i.e. opioid-free), using the electronic random number table method. They received, respectively, more epidural general anesthesia with the use of opioids or more epidural general anesthesia-free of opioids. After being processed by the Human Research Ethics Committee (CEP) of the State University of Western Paraná (UNIOESTE) - Francisco Beltrão, Brazil, it was approved under CAAE number 15251519.1.0000.0107.

All adult patients attended in the hospital with an indication for oncological surgery according to the previous evaluation of the surgeons who attend that institution were included. A total of 47 adult patients, of both sexes, were selected for surgery to remove tumor mass located in the prostate, stomach, pancreas, bile ducts, breast, colon, lung, uterus, kidneys, and retroperitoneum.

All patients underwent pre-anesthetic consultation for the free decision to participate or not in the study, preserving the confidentiality of the information obtained, as well as the identity of the participating patients. After due clarification, everyone who signed the free and informed consent form regarding anesthesia and the study participated in the research. At the time of the pre-anesthetic evaluation, the evaluating physician and the patient were blinded, who were unaware of which research group the participant would be in. The group to which the patient was allocated was revealed on the day of surgery only to the anesthetist responsible for the anesthetic procedure. In addition to the patient, the person responsible for the laboratory analysis also had no information on whether the sample came from a patient in the OF or OP group.

The exclusion criteria were: patients under the age of 18, patients with allergies to the medications in the treatment protocols, patients who had previously used opioids or corticosteroids in the last 6 months, were using immunosuppressive therapy or had autoimmune diseases, patients with chronic or acute pain related or not to cancer, patients with contraindication or refusal to epidural block and patients who needed transfusion of blood products in the perioperative period. The pre-anesthetic evaluation was also excluded if patients had severe life-threatening systemic disorders, with or without surgery, and dying patients with little chance of survival. None of the patients suffer any loss in terms of postoperative pain control due to their allocation in the OF or OP group, with their intensity being routinely assessed and treated, if necessary, through multimodal therapy. All patients were assessed for the Visual Analogue Scale (VAS) for pain before and after the anesthetic procedure so the analgesia was effective in both groups.

For laboratory analysis, a sample of peripheral venous blood anticoagulated with heparin was obtained in two moments. The first sample (T1) was collected from the venous system, in the operating room, through the peripheral venous device before installing the line to infuse the solutions and drugs. The caliber of the peripheral venous device was chosen according to the size of the surgery and the patient's anatomy, using 20G, 18G, 16G, or 14G devices. The second collection (T2) of blood was carried out in the operating room, in the immediate postoperative

period, as part of the routine postoperative laboratory control of the institution. After T2 collection, patients were transferred to the intensive care unit (ICU) or surgical ward of the hospital unit, according to the anesthesiologist's clinical indication, where they received post-operative care.

In the peripheral blood samples, comparative analyzes were performed paired between the peripheral blood samples before and after anesthesia for each group, in order to obtain an overview of the inflammatory profile of the patients. The following names were used for statistical analysis of the results: without pre-anesthesia opioid (OF-Pre), without post-anesthesia opioid (OF-Post), with pre-anesthesia opioid (OP-Pre), and with post-anesthesia opioid (OP-Post).

Data taken from medical records and perioperative records of nursing and anesthesiologists were: number of medical records, age, weight, height, sex, education, marital status, the city where the patient live, current and previous illnesses, medications in use, smoking, alcoholism, ASA, duration of surgery (in min), the volume of estimated blood loss (in mL), number of leukocytes. These data were stored in a database for further studies and further analysis.

2. Anesthetic procedure

In the operating room, standard monitoring was performed with a Dixtal 2010® multiparametric monitor (Dixtal Biomedical, Brazil) and the neuromuscular block was controlled through the sequence of four stimuli with the Watch® SX Train-of-four (TOF) monitor (Organon, USA).

Hydration and replacement of losses were performed with an isotonic crystalloid solution (0.9% sodium chloride and/or lactated Ringer) and, when necessary, by blood transfusion.

All patients received dipyrone 30 mg/kg intravenously and antibiotic prophylaxis according to the surgical site and the guidance of the Hospital Infection Control Commission (CCIH) of the institution. The prophylaxis for stress ulcers was by antagonism of the H₂ receptor with 50 mg IV of ranitidine hydrochloride.

Conscious sedation for epidural puncture was performed with midazolam 0.05 mg/kg IV with oxygen supplementation 3-4 L / min in a face mask with reservoir. After installed anxiolysis and, immediately before peripheral venipuncture, baseline blood pressure was determined by the average of three successive measurements.

Epidural anesthesia was performed with aseptic technique, with the patient in a sitting position, with infiltration of 1% lidocaine with epinephrine in the skin and in the path of the puncture, in the thoracic region with the insertion of a catheter for anesthetic complementation, if necessary¹⁷. A syringe was prepared with saline solution for the OF group or with 2mg morphine for the OP group, with a standard volume of 2mL.

General anesthesia was combined with epidural block to facilitate airway control and for better perioperative comfort for the patient due to the surgical positioning, surgical time, and standardization of anesthesia.

General anesthesia was administered using the total venous technique, with induction performed with propofol 1.5-2.5 mg/kg, lidocaine 1.5 mg/kg, magnesium sulfate 25 mg/kg, and atracurium 0.3-0.6 mg/kg, with tracheal intubation being performed after obtaining no response to the sequence of four stimuli (TOF 0/4). An additional syringe for anesthetic induction was prepared with saline solution for the OF group or with fentanyl 2 µg/kg for the OP group, with a standard volume of 5mL.

Maintenance of the anesthetic plan was performed with lidocaine 1.5 mg/kg /h, propofol 100-200 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ and, when TOF presented two or more responses to the sequence of four stimuli ($\text{TOF} \geq 2$), a complementary dose of atracurium was administered to maintain adequate muscle relaxation. Elderly patients with comorbidities need lower doses and, therefore, their doses were titrated to avoid hypotension during the induction and maintenance of general anesthesia.

At the end of the procedure, the patients were extubated in the operating room and sent to the ICU or surgical ward for immediate postoperative care. During the 24 hours following surgery, the patients were followed up by the anesthesiology service and evaluated for vital signs and anesthetic-surgical complications.

3. Evaluation of systemic inflammatory status

The circulating levels of interleukin 4 (IL-4), interleukin 12 (IL-12 p70), interleukin 17A (IL-17A), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and the lipid peroxidation profile of plasma were evaluated. The levels of cytokines were measured using commercial kits (Invitrogen, USA) by the enzyme immunoassay technique (ELISA), following the analysis protocol recommended by the manufacturer. The kits have a sensitivity of 4pg / mL. The values obtained were used to calculate cytokine ratios (Th1/Th2, Th1/Th17 and Th2/Th17).

The analysis of lipoperoxidation levels was obtained from the determination of hydroperoxide levels using the chemiluminescence technique induced by t-butyl, after standardization of the test in the laboratory to adjust the analytical technical conditions. For this assessment of plasma lipoperoxidation, 125 μL of the sample was added in 865 μL of 10 mM monobasic phosphate buffer and pH 7.4 in 0.9% NaCl with incubation at 37°C for 5 minutes. To trigger the reaction, a 10 μL aliquot of the t-butyl solution was added. The reaction reading was performed in a GloMax® 20/20 luminometer (Promega, USA) in the protocol of one reading per second, for 60 minutes, where the qualitative photon emission curve, measured in relative units of light (URL), was evaluated. Concerning the antioxidant capacity of samples, TRAP provides an overview of the antioxidant non-enzymatic defenses of plasma. The compound 2,2'azobis (ABAP) reacts with lipids present in the plasma to form lipoperoxides. This reaction emits photons in low quantities, undetectable by spectrophotometry. To amplify this reaction, luminol is added, a compound more unstable than lipoperoxides, capable of capturing the unpaired electrons of these lipoperoxides, amplifying the light emission and signal emission to the luminometer. The greater the amount of antioxidants present in the sample, the greater the delay in the rise of the ABAP curve, which corresponds to the impediment in the formation of lipoperoxides due to the level of low molecular weight antioxidants. The samples were diluted 1:50 in 980 μL of 1M glycine buffer, pH 8.6, added with 50 μL of luminol solution (0.0398 mg / mL) and 50 μL of ABAP solution (54.24 mg / mL) to start the reaction. The results were analyzed using the OriginLab 7.5 software and expressed in nM trolox, based on the ABAP curve inhibition profile of a standard solution of the water-soluble vitamin E analogue (Trolox 0.5 mg / mL). Both methods to evaluate oxidative stress were previously published by Herrera et al. 2014³¹.

4. In vitro study

Aiming to investigate the individual mechanisms triggered by anesthetic drugs that resulted in altered levels of IL-12 and oxidative stress, each drug was tested individually. For this, 1 mL of healthy donor blood ($n = 10$) was incubated for 1 hour with each of the following drugs and concentrations: propofol ($3 \mu\text{g/mL}$), fentanyl (2.5 ng/mL), lidocaine ($1.5 \mu\text{g/mL}$), magnesium sulphate (5 mg/dL) and atracurium ($0.29 \mu\text{g/mL}$). The concentrations were calculated based on the therapeutic plasmatic concentration estimated for each drug, as used in the anesthetic protocol of cancer patients. After incubation, samples were centrifuged at 5000 rpm for 5 minutes, and analyzed in the cytokine ELISA kit and oxidative stress protocol, as described above.

5. Statistical Analysis

From the data obtained and properly tabulated in Microsoft Excel® spreadsheets, an analysis was made of the association of sociodemographic data in relation to the different treatments: without the use of opioids (OF) and with the use of opioids (OP), this through the Chi-square test of independence, followed by the post-test of adjusted residuals, which allows the identification of which categories the variables have a statistical association.

For each cytokine, in order to assess their interaction in relation to time and treatments, the ANOVA test for repeated measures was applied, followed by the Tukey-HSD test, in case of statistical significance ($p < 0.05$). In order for this test to be applied, the statistical assumptions of normality (Shapiro-Wilk test) and homoscedasticity of the data (Cochran test) were evaluated. Finally, to assess the existence of an association between the different variables, the PERMANOVA Test was applied, followed by the Principal Coordinate Analysis (PCoA) to visualize them. Statistical analyzes were performed using XLStat Version 19.4 (ADDINSOFT, 2018), STATISTICA 7.0 (StatSoft, 2004), and the computer program R (R Development Core Team, 2019), and in all analyzes we assumed a significance level of $p < 0.05$.

Results

Of the 47 patients who participated in the research, 2 were excluded due to lack of material on the day of the surgical procedure. Thus, there were 23 patients in the OP group and 22 in the OF group.

The clinical-pathological profile of the patients is shown in Table 1. There was a similar distribution of patients with respect to gender in the two groups, with an average age of 60 years, average education of 5.5 years, with an average of 40% with arterial hypertension as associated comorbidity. About 75% of them used continuous medication, with 28.9% of smokers, and most of them eutrophic, with an average ASA status of 1.78. The cancers were predominantly from the genitourinary and digestive tracts, and the average surgery time was approximately 108 minutes. About 22% of patients had some perioperative complication.

Table 1 - Absolute frequency (AF) and relative frequency (FR%) of sociodemographic data and clinical variables data in association with the use or not of opioids.

Variable	Category	On opioids use (OP)		Opioids-free (OF)		P-value
		AF	FR%	AF	FR%	
Gender	Male	7	30.43	13	59.09	0.053
	Female	16	69.57	9	40.91	
Age (decade, yr)	< 40	4	17.39	3	13.64	0.380
	50	4	17.39	9	40.91	
	60	11	47.83	7	31.82	
	≥ 70	4	17.39	3	13.64	
Education	Up to 5 years of study	12	52.17	17	77.27	0,152
	From 6 to 10 years of study	4	17.39	3	13.64	
	More than 10 years of study	7	30.43	2	9.09	
BMI	Underweight (BMI < 18.5)	2	9.09	1	4.76	0.780
	Normal (18.5 ≥ BMI ≤ 24.9)	12	54.55	12	57.14	
	Overweight (25 ≥ BMI ≤ 29.9)	5	22.73	4	19.05	
	Obese (30 ≥ BMI ≤ 34.9)	1	4.55	3	14.29	
	Extremely obese (BMI ≥ 35)	2	9.09	1	4.76	
Marital status	Single	0	0.00	4	18.18	0.007
	Married	14	60.87	12	54.55	
	Divorced	1	4.35	5	22.73	
	Widowed	8	34.78	1	4.55	
SAH	Yes	10	43.48	8	36.36	0.626
	No	13	56.52	14	63.64	
Diabetes mellitus	Yes	2	8.70	2	9.09	0.962
	No	21	91.30	20	90.91	
CAD	Yes	0	0.00	0	0.00	-
	No	23	100.00	22	100.00	
Dyslipidemia	Yes	2	8.70	3	13.64	0.598

	No	21	91.30	19	86.36	
Medicines	Yes	18	78.26	16	72.73	0.665
	No	5	21.74	6	27.27	
Smoking	Yes	6	26.09	7	31.82	0.671
	No	17	73.91	15	68.18	
Alcoholism	Yes	4	17.39	1	4.55	0.170
	No	19	82.61	21	95.45	
Tumor location	Prostate	3	13.04	6	28.57	0.125
	Stomach	5	21.74	3	14.29	
	Pancreas	0	0.00	1	4.76	
	Bile ducts	2	8.70	0	0.00	
	Breast	7	30.43	1	4.76	
	Colon	1	4.35	5	23.81	
	Lung	1	4.35	1	4.76	
	Uterus	1	4.35	2	9.52	
	Kidney	3	13.04	1	4.76	
	Retroperitoneum	0	0.00	1	4.76	
ASA	I	8	34.78	4	18.18	0.449
	II	14	60.87	17	77.27	
	III	1	4.35	1	4.55	
Surgery duration	Up to 60 min	4	17.39	3	13.64	0.380
	60 to 120 min	14	60.87	10	45.45	
	More than 120 min	5	21.74	9	40.91	
Blood loss	Up to 100 ml	5	22.73	5	23.81	0.978
	From 100 to 200 ml	8	36.36	7	33.33	
	More than 200 ml	9	40.91	9	42.86	
Leukocytes/μL	Less than 450	4	21.05	1	5.56	0.151
	Between 4500 and 1100	15	78.95	15	83.33	
	More than 1100	0	0.00	2	11.11	

Abbreviations used

Body mass index (BMI)

Systemic arterial hypertension (SAH)

Physical status classification system by the American Society of Anesthesiologists (ASA)

Coronary artery disease (CAD)

The population showed no difference between the OF and OP groups in relation to most sociodemographic data. There was an association only between marital status and the use of opioids ($\chi^2 = 12.25$; $p = 0.007$). According to the post-test, the higher the frequency of single individuals, the lower the use of opioids, and the higher the frequency of widowed individuals, the greater the use of opioids (Table 1).

As shown in Figure 1, we first investigated by principal component analysis if there was any association among the studied variables. In the analysis of each cytokine separately, in interaction with the different groups (OP/OF) and different

times (pre and postoperative), it can be observed that the cytokines did not show statistical significance. However, when purchasing the pre and postoperative periods, in both groups there was a significant reduction in oxidative damage ($F = 20.56$; $p = 0.000$). When analyzing all variables together, it was observed that there was an association between them concerning time (pre or post-anesthesia) ($F = 3.11$; $p = 0.022$). However, this association was not seen in relation to the groups ($F = 2.40$; $p = 0.101$).

Since the principal component analysis pointed to no association among the variables measured in the plasma, we started to analyze each component individually.

Regarding oxidative stress profile, there was a reduction in the generation of lipid peroxidation in the postoperative period, regardless of the use of opioids or not (Figure 2, 450366-3335485 URL para OF-Pre, 327138-2152811 URL para OF-Post 702430-4058438 para OP-Pre e 517787-1665703 para OP-Post, OF Pre x Post: $p=0.0197$; OP Pre x Post, $p=0.0016$). The antioxidant capacity of plasma was augmented after anesthesia independent on the use of opioids (174.2-671.7 nM trolox to OF-pre, 228.7-892.1 nM trolox for OF-post, 165.4-4248 nM trolox for OP-pre and 196-4305 nM trolox for OP-post, OF Pre x Post: $p=0.0033$; OP Pre x Post, $p=0.0024$).

Concerning cytokines, there was no significant variation in IL-4 (Figure 3A, 19,38-70,93 pg/mL for OF-Pre, 19,99-83,63 pg/mL for OF-Post, 22,72-64,77 pg/mL for OP-Pre and 20,14-69,23 pg/mL for Op-Post), IL-17A (Figure 3B, OF-Pre 860,8-287 pg/mL, OF-Post 65,16-289,3 pg/mL, OP-Pre 53,97-271,3 pg/mL and OP-Post 82,76-264,8 pg/mL) and TNF- α (Figure 3C, OF-Pre 108,1-364,1 pg/mL, OF-Post 84,46-364,1 pg/mL, OP-Pre 118,6-273,3 pg/mL e OP-Post 64,99-326,3 pg/mL) in the pre and postoperative periods. In relation to IL-12 (Figure 3D), there was a significant reduction in the OF group post-anesthesia (45,24-134,9 pg/mL for OF-Pre, 34,17-11,5 pg/mL for OF-Post, 53,75-124 pg/mL for OP-Pre and 13,11-168,7 pg/mL for OP-Post, OF-Pre x Post: $p= 0,0250$). Cytokine ratios did not vary in any condition (data not shown in graphs).

Table 2 shows that there was a correlation between the values observed in IL-12 and TNF- α in the OF group ($R = 0.5089$, $p = 0.051$). There was no correlation between the results of cytokines or lipoperoxidation with the clinicopathological data in Table 1 (Chi-square test, $p > 0.05$).

The *in vitro* study (Figure 4) demonstrated that all anesthetic drugs are capable to significantly reduce IL-12 levels in the blood (71.6 \pm 20.42 pg/mL for propofol, 88.83 \pm 9.57 pg/mL for fentanyl, 63.3 \pm 0.64 pg/mL for lidocaine, 76 \pm 4 pg/mL for magnesium sulfate), excepting for atracurium (173.1 \pm 26.17 pg/mL), when compared to untreated control blood (123.9 \pm 19.15 pg/mL, $p < 0.05$). *In vitro* evaluation of oxidative stress parameters shown no difference among groups, and the results were greatly variable (data not shown in graphs).

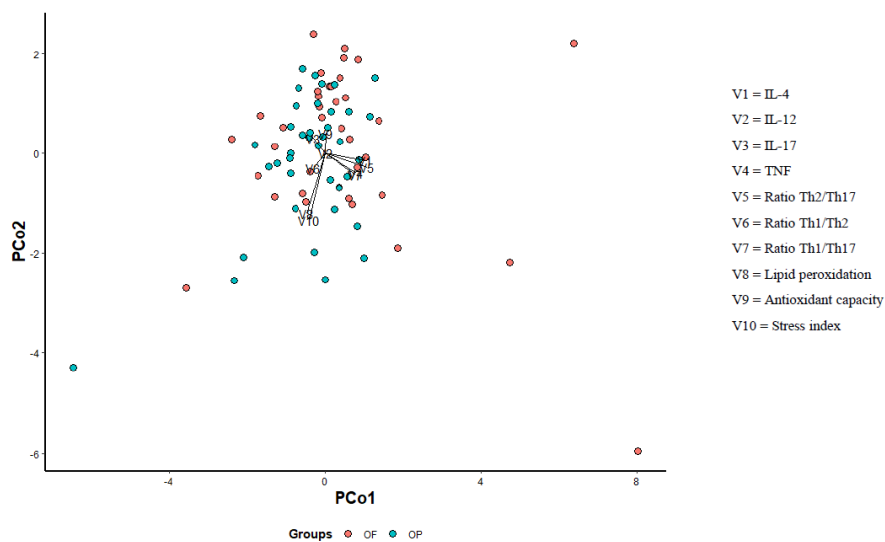


Figure 1 - Study of association of the variables investigated in the study through the analysis of main components (PCo). Red dots indicate opioid-free patients and blue dots represent those who received opioids in the anesthetic procedure.

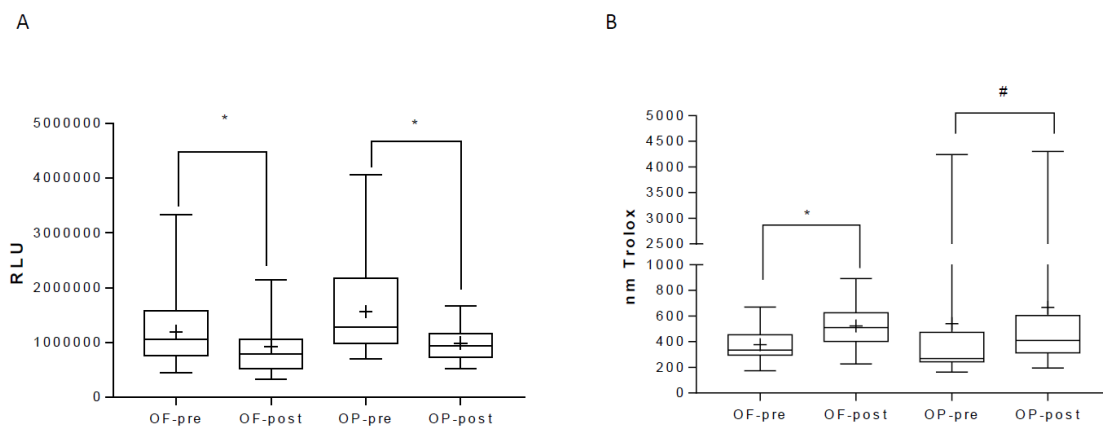


Figure 2 - Comparative analysis of the plasma lipoperoxidation profile (A) and antioxidant capacity (B) of cancer patients undergoing anesthesia with (OP) or without (OF) opioid, pre and post anesthesia. The data are represented in box plots (min-max). + indicates the average value of each group. * indicates statistical difference ($p < 0.05$), Student's t test or # Wilcoxon test. RLU = relative unities of light.

A

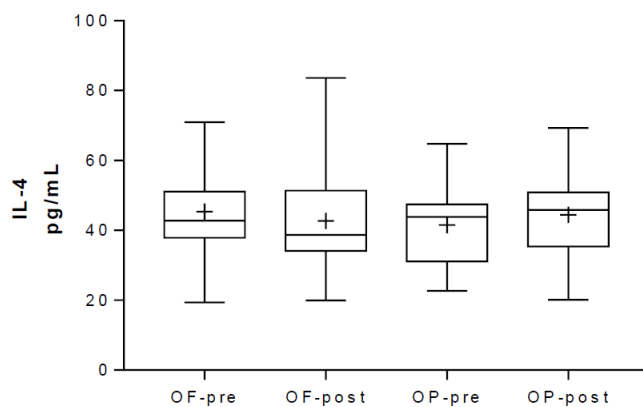
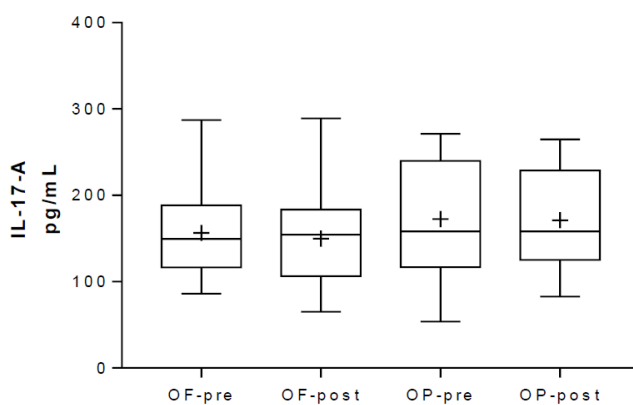
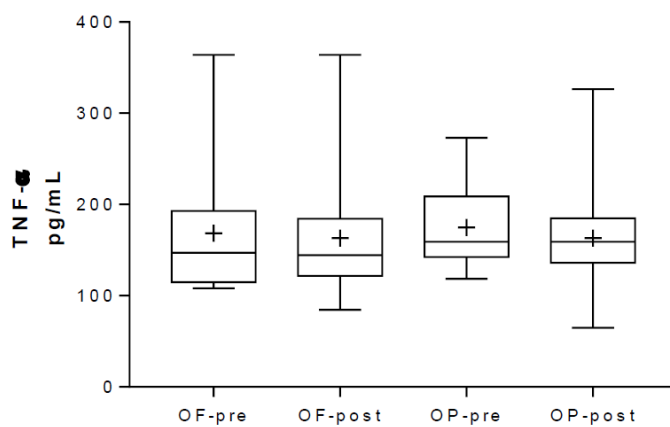


Figure 3 - Plasma levels of interleukin 4 (IL-4), interleukin 17A (IL-17A), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin 12 (IL-12) of cancer patients undergoing anesthesia with (OP) or without (OF) opioid, pre and post anesthesia. The data are represented in box plots (min-max). + indicates the average value of each group. * indicates statistical difference ($p < 0.05$), Student's t test or # Wilcoxon test.

B



C



D

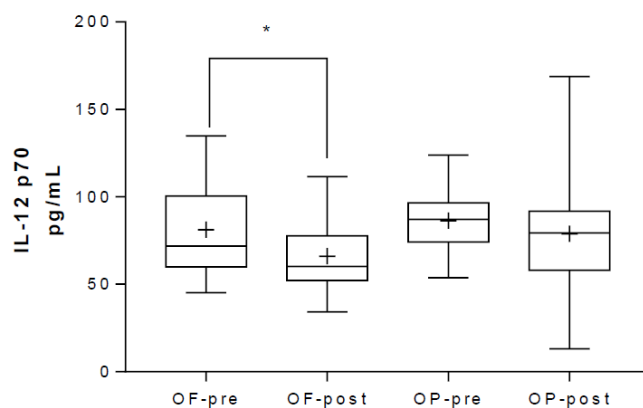


Table 2 - Significant correlation between plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin 12 (IL-12) of cancer patients undergoing anesthesia in the group without opioids after anesthesia in the Post-OF group.

Correlation	Spearman R (IC 95%)	p value
OF-post TNF vs IL-12	0.5089 (-0.021-0.81)	0.051

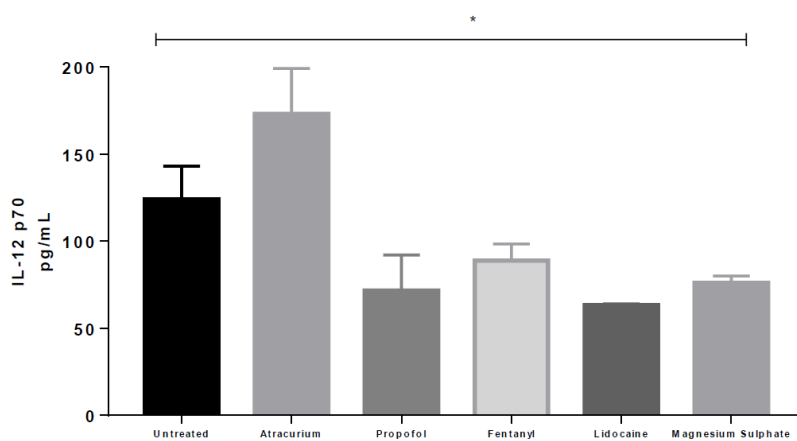


Figure 4 – In vitro interleukin 12 levels in plasma samples from healthy donors individually challenged with each of the anesthetic drug employed in cancer patients anesthetic procedure. Total blood samples were incubated for 1 hour with each individual drug. After this, samples were centrifuged and IL-12 levels measured by ELISA. The data are represented as mean \pm standard errors of the means. * indicates statistical difference ($p < 0.05$), ANOVA test with Bonferroni's test as post-hoc.

Discussion

Despite anesthesia be a fundamental piece of oncological surgery, the use of opioids has been recently questioned. Evidence concerning its possible relationship with cancer recurrence and spreading has raised the need of understanding its impact on the inflammatory scenario of operated cancer patients. Considering this, we performed our study aiming to investigate the acute impact of opioids on the inflammatory systemic profile of cancer patients. To reach this goal, we evaluated cancer patients before and after anesthesia, into two groups, considering the presence or not of opioids. Our results showed that there is a reduction in the systemic lipid peroxidation profile from both groups, revealing its antioxidant potential against oxidative stress generation. Further, we also demonstrated that opioid-free anesthesia has a significant impact on IL-12 circulating levels, suggesting that this set of drugs may induce its acute consumption, which could be a benefit when considering that this cytokine activates the main immune defense against tumors, the natural killer cells (NK cells).

Researches involving opioids and cancer in the perioperative period have mainly reported the relationship between opioids and VEGF production, and their impact on cellular immunity^{15,18,19,20}. Other researches evaluate the presence of the opioid receptor in cancer, relating it to metastasis, disease aggressiveness, and tumor growth^{10,21,22,23}. Opioids interfere with both cellular and humoral immunity, significantly decreasing the cytotoxic activity of NK cells¹⁸. They stimulate the apoptosis of macrophages and T cells, as well as the migration and proliferation of tumor cells *in vitro*^{14,24}. Opioids inhibit the production of pro-inflammatory cytokines by monocytes, inhibit the transcription of interleukin 2 (IL-2) in activated T lymphocytes²⁵ and increase the production of IL-4¹⁵. In our study, there was no variation in IL-4 levels, regardless of the use of opioids or not, because the assessed time was possibly too short to see any impact of anesthesia on the healing and repair process, of which IL-4 is a pivotal mediator. Also, there was no variation in the levels of IL-17A and TNF- α , regardless of the use of opioids or not probably because it does not vary, or because it would take more time to allow this cytokine to have its synthesis or consumption altered. In the study by Maher and collaborators (2019), morphine did not interfere with the concentration of IL-1, IL-2, IL-4, IL-10, IL-17a, TNF- α , IF γ and increased the concentration not statistically significantly. from IL-6¹⁸, similarly to our data, in which IL-4, IL-17A, and TNF- α remained stable in both groups after anesthesia.

On the other hand, IL-12 showed a significant reduction in the post-surgical period in the OF group. We hypothesize that possibly this cytokine may be acutely consumed by NK cells, which could become activated, and act in the recognition of tumor antigens that were exposed during the surgical process. Therefore, this process could benefit the opioid-free patients in the future, corroborating with literature findings that support less metastasis and disease recurrence when cancer patients do not receive opioids during surgery anesthesia^{10,21,22,23}. We also observed a correlation between IL-12 and TNF- α levels in plasma, suggesting that the production of one cytokine also leads to the production of the other. Likewise, consumption of one lead to consumption of the other

To better understand this phenomenon, we performed an *in vitro* study, isolating each anesthetic drug employed in cancer patients' surgery, and challenging healthy donor's blood cells with them. We demonstrated that blood cells

are able to acutely consume IL-12 after the anesthetic drug challenge, excepting for atracurium, demonstrating that independent of being or not an opioid, these drugs can impact this cytokine. Fentanyl has been reported as an anti-inflammatory drug with immediate effects in healthy people²⁶, but no information was found concerning its effect on IL-12 levels. The same has been reported to propofol, which acts as an anti-inflammatory by suppressing the cyclooxygenase activity and prostaglandin E production, without impacting IL-12 levels on dendritic cells in an experimental model²⁷. Lidocaine seems to be similar since can act as an anti-inflammatory by regulating IL-6 levels operative time and post-operative in healthy people²⁸, but no information about its impact on IL-12 was reported. Therefore, our findings of IL-12 seem a novelty, which aligns with the anti-inflammatory effect of anesthesia reported in the literature.

Lipid peroxidation levels, a measurement directly linked to oxidative stress, was also observed as reduced after the anesthetic and surgical procedure, regardless of the use of opioids. Despite data suggesting opioids as ROS inducers in non-cancer individuals²⁹, our finding in cancer patients suggests that possibly some of the anesthetic drugs used in the patients may have some antioxidant effect, as demonstrated in our results. Indeed, this information is well known to propofol, which acts as an antioxidant, and has the effect of reducing ROS³⁰. Anyway, this information reinforces that some combined anesthetic drugs can impact the immediate inflammatory response of patients in different ways since oxidative stress constitutes a relevant arm of inflammation.

Concerning the limitations of our study, it is important to consider the time between the collection of blood samples, which lacks a long-term follow-up. It was possible to identify only the changes that immediately occurred after the surgical event, and it was not possible to conclude about the long-term changes or the clinical consequences. However, these patients will be followed up by the research group for further cytokine assessments in addition to the clinical consequences as relapses and metastases.

In conclusion, this study demonstrated that in different topographies of cancers, in the perioperative period, the anesthetic schedule may impact the acute inflammatory response by leading to a consumption of IL-12 when opioids are not used. Further, our data showed that oxidative stress production is also affected in such patients, and provides information about how anesthetic drugs can regulate IL-12 levels individually and acutely in healthy cells. These findings concerning IL-12 are novelty and may have some association with tumor progression and the appearance of future metastasis in cancer patients undergoing opioids.

Details of authors' contributions

All authors contributed equally to design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data, final approval of the version to be published.

Declaration of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Funding

Fundação Araucária – Programa de Pesquisa Básica, Unioeste.

References

1. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. Brasília: Ministério da Saúde (2014). Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapias_oncologia.pdf. [Accessed February 09, 2019].
2. Bajwa SJ, Anand S, Kaur G. Anesthesia and cancer recurrences: The current knowledge and evidence. *J Cancer Res Ther.* 2015 Jul-Sep;11(3):528-34. doi: 10.4103/0973-1482.157321. PMID: 26458577.
3. Le-Wendling L, Nin O, Capdevila X. Cancer Recurrence and Regional Anesthesia: The Theories, the Data, and the Future in Outcomes. *Pain Med.* 2016 Apr;17(4):756-75. doi: 10.1111/pme.12893. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26441010.
4. Tavare AN, Perry NJ, Benzonana LL, Takata M, Ma D. Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. *Int J Cancer.* 2012 Mar 15;130(6):1237-50. doi: 10.1002/ijc.26448. Epub 2011 Nov 9. PMID: 21935924.
5. Tedore T. Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cancer recurrence and survival. *Br J Anaesth.* 2015 Dec;115 Suppl 2:ii34-45. doi: 10.1093/bja/aev375. PMID: 26658200.
6. Cakmakkaya OS, Kolodzie K, Apfel CC, Pace NL. Anaesthetic techniques for risk of malignant tumour recurrence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 7;(11):CD008877. doi: 10.1002/14651858.CD008877.pub2. PMID: 25379840.
7. Cronin-Fenton DP, Heide-Jørgensen U, Ahern TP, Lash TL, Christiansen PM, Ejlersen B, Sjøgren P, Kehlet H, Sørensen HT. Opioids and breast cancer recurrence: A Danish population-based cohort study. *Cancer.* 2015 Oct 1;121(19):3507-14. doi: 10.1002/cncr.29532. Epub 2015 Jul 24. PMID: 26207518; PMCID: PMC4575607.
8. Kim R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *J Transl Med.* 2018 Jan 18;16(1):8. doi: 10.1186/s12967-018-1389-7. PMID: 29347949; PMCID: PMC5774104.
9. Lukoseviciene V, Tikuisis R, Dulskas A, Miliauskas P, Ostapenko V. Surgery for triple-negative breast cancer- does the type of anaesthesia have an influence on oxidative stress, inflammation, molecular regulators, and outcomes of disease? *J BUON.* 2018 Mar-Apr;23(2):290-295. PMID: 29745067.
10. Cheng S, Guo M, Liu Z, Fu Y, Wu H, Wang C, Cao M. Morphine promotes the angiogenesis of postoperative recurrent tumors and metastasis of dormant breast cancer cells. *Pharmacol.* 2019;104:276–286. DOI:10.1159/000502107.
11. Nguyen J, Luk K, Vang D, Soto W, Vincent L, Robiner S, Saavedra R, Li Y, Gupta P, Gupta K. Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer. *Br J Anaesth.* 2014 Jul;113 Suppl 1(Suppl 1):i4-13. doi: 10.1093/bja/aeu090. Epub 2014 May 26. PMID: 24861561; PMCID: PMC4111281.
12. Afsharimani B, Cabot P, Parat MO. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2011 Jun;30(2):225-38. doi: 10.1007/s10555-011-9285-0. PMID: 21267766.

13. Maher DP, Walia D, Heller NM. Suppression of Human Natural Killer Cells by Different Classes of Opioids. *Anesth Analg*. 2019 May;128(5):1013-1021. doi: 10.1213/ANE.0000000000004058. PMID: 30801358; PMCID: PMC6726115.
14. Aich A, Gupta P, Gupta K. Could Perioperative Opioid Use Increase the Risk of Cancer Progression and Metastases? *Int Anesthesiol Clin*. 2016 Fall;54(4):e1-e16. doi: 10.1097/AIA.0000000000000112. PMID: 27602710; PMCID: PMC5061339.
15. Khabbazi S, Goumon Y, Parat MO. Morphine Modulates Interleukin-4- or Breast Cancer Cell-induced Pro-metastatic Activation of Macrophages. *Sci Rep*. 2015 Jun 16;5:11389. doi: 10.1038/srep11389. PMID: 26078009; PMCID: PMC4468425.
16. Sekandarzad MW, van Zundert AAJ, Lirk PB, Doornebal CW, Hollmann MW. Perioperative Anesthesia Care and Tumor Progression. *Anesth Analg*. 2017 May;124(5):1697-1708. doi: 10.1213/ANE.0000000000001652. PMID: 27828796.
17. Baumunk D, Strang CM, Kropf S, Schäfer M, Schrader M, Weikert S, Cash H, Breckwolddt J, Miller K, Hachenberg T, Schostak M. Impact of thoracic epidural analgesia on blood loss in radical retropubic prostatectomy. *Urol Int*. 2014;93(2):193-201. doi: 10.1159/000360300. Epub 2014 May 17. PMID: 24851943.
18. Maher DP, Walia D, Heller NM. Suppression of Human Natural Killer Cells by Different Classes of Opioids. *Anesth Analg*. 2019 May;128(5):1013-1021. doi: 10.1213/ANE.0000000000004058. PMID: 30801358; PMCID: PMC6726115.
19. Moss J, Rosow CE. Development of peripheral opioid antagonists' new insights into opioid effects. *Mayo Clin Proc*. 2008 Oct;83(10):1116-30. doi: 10.4065/83.10.1116. PMID: 18828971.
20. Singleton PA, Lingen MW, Fekete MJ, Garcia JG, Moss J. Methylnaltrexone inhibits opiate and VEGF-induced angiogenesis: role of receptor transactivation. *Microvasc Res*. 2006 Jul-Sep;72(1-2):3-11. doi: 10.1016/j.mvr.2006.04.004. Epub 2006 Jul 3. PMID: 16820176.
21. Lennon FE, Mirzapooiazova T, Mambetsariev B, Salgia R, Moss J, Singleton PA. Overexpression of the μ -opioid receptor in human non-small cell lung cancer promotes Akt and mTOR activation, tumor growth, and metastasis. *Anesthesiology*. 2012 Apr;116(4):857-67. doi: 10.1097/ALN.0b013e31824babe2. PMID: 22343475.
22. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, Hebbel RP. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*. 2002 Aug 1;62(15):4491-8. PMID: 12154060.
23. Tripolt S, Neubauer HA, Knab VM, Elmer DP, Aberger F, Moriggl R, Fux DA. Opioids drive breast cancer metastasis through the δ -opioid receptor and oncogenic STAT3. *Neoplasia*. 2021 Feb;23(2):270-279. doi: 10.1016/j.neo.2020.12.011. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33465556; PMCID: PMC7815495.
24. Sen S, Koyyalamudi V, Smith DD, Weis RA, Molloy M, Spence AL, Kaye AJ, Labrie-Brown CC, Morgan Hall O, Cornett EM, Kaye AD. The role of regional anesthesia in the propagation of cancer: A comprehensive review.

- Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2019 Dec;33(4):507-522. doi: 10.1016/j.bpa.2019.07.004. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31791567.
25. Gach K, Wyrębska A, Fichna J, Janecka A. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2011 Sep;384(3):221-30. doi: 10.1007/s00210-011-0672-4. Epub 2011 Jul 29. PMID: 21800094; PMCID: PMC3158334.
 26. Kwon Y, Hwang SM, Jang JS, Ryu BY, Kang BY, Kang SS, Lee JJ. Effects of a Preoperative Transdermal Fentanyl Patch on Proinflammatory Cytokine and Pain Levels During the Postoperative Period: A Randomized Controlled Trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2019 Oct;29(5):339-343. doi: 10.1097/SLE.0000000000000630.
 27. Inada T, Kubo K, Ueshima H, Shingu K. Intravenous anesthetic propofol suppresses prostaglandin E2 production in murine dendritic cells. *J Immunotoxicol* Oct-Dec 2011;8(4):359-66. doi: 10.3109/1547691X.2011.620036. Epub 2011 Oct 28.
 28. Kościelniak-Merak B, Batko I, Kobylarz K, Sztefko K, Tomasik P. Intravenous, Perioperatively Administered Lidocaine Regulates Serum Pain Modulators' Concentrations in Children Undergoing Spinal Surgery Pain. *Med* 2020 Nov 7;21(7):1464-1473. doi: 10.1093/pm/pnz212.1.
 29. Zahmatkesh M, Kadkhodae M, Salarian A, Seifi B, Adeli S. Impact of opioids on oxidative status and related signaling pathways: An integrated view. *J Opioid Manag* Jul/Aug 2017;13(4):241-251. doi: 10.5055/jom.2017.0392
 30. Wei J, Luo J, Lv X. How does the anesthetic agent propofol affect tumors? *Int J Clin Exp Med* 2017;10(4):5995-6003.
 31. Herrera AC, Victorino VJ, Campos FC, Verenitach BD, Lemos LT, Aranome AM, Oliveira SR, Cecchini AL, Simão AN, Abdelhay E, Panis C, Cecchini R. Impact of tumor removal on the systemic oxidative profile of patients with breast cancer discloses lipid peroxidation at diagnosis as a putative marker of disease recurrence. *Clin Breast Cancer.* 2014 Dec;14(6):451-9. doi: 10.1016/j.clbc.2014.05.002.

6. APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Título do Projeto: “Influência dos opioides exógenos na resposta inflamatória aguda no período perioperatório de cirurgia oncológica”.

Certificado de Apresentação para Apreciação Ética – “CAAE” N°

Pesquisador para contato: Prof. Odirlei Titon e Profa. Dra. Carolina Panis

Telefone: (43)999165316 e (46) 35200712

Endereço de contato (Institucional): Centro de Ciências da Saúde. Rodovia Vitório Traiano, km 2, Bairro Água Branca, Francisco Beltrão-PR

Convidamos _____ (nome do participante) a participar de uma pesquisa sobre o efeito da anestesia sobre a recidiva do câncer. Os objetivos são identificar se o uso de algumas drogas na anestesia pode afetar de que forma o câncer evolui ao longo do tempo. Para isso será realizada a coleta de um frasco de sangue periférico (10 mL) durante o procedimento cirúrgico que você realizará para biópsia ou retirada do tumor, que será utilizado para identificação da presença de substâncias que o corpo produz e que atuam no combate do câncer. Será coletado sangue em dois momentos. A primeira coleta (T1) se dará no momento da primeira punção venosa realizada quando o senhor estiver dentro do centro cirúrgico, para realização da anestesia. Desta mesma punção venosa será coletada a amostra de sangue inicial. A segunda coleta (T2) se dará ainda no centro cirúrgico, no pós-operatório imediato, como parte do controle laboratorial pós-operatório de rotina da instituição, não sendo realizado, portanto, nenhuma punção venosa a mais em decorrência da pesquisa. Serão coletados dados de seu prontuário, sendo que em todo momento seus dados pessoais serão mantidos em sigilo.

Os riscos relacionados com a pesquisa são os mesmos inerentes à cirurgia e à anestesia. Pretendemos realizar a pesquisa de maneira que nenhuma das partes tenha qualquer problema. Antes da cirurgia, você será convidado a responder algumas perguntas, para saber informações gerais sobre sua saúde.

Se ocorrer algum transtorno, decorrente de sua participação em qualquer etapa desta pesquisa, nós pesquisadores, providenciaremos acompanhamento e a assistência imediata, integral e gratuita. Havendo a ocorrência de danos, previstos ou não, mas decorrentes de sua participação nesta pesquisa, caberá a você, na forma da Lei, o direito de solicitar a respectiva indenização.

Também você poderá a qualquer momento desistir de participar da pesquisa sem qualquer prejuízo. Para que isso ocorra, basta informar, por qualquer modo que lhe seja possível, que deseja deixar de participar da pesquisa e qualquer informação que tenha prestado será retirada do conjunto dos dados que serão utilizados na avaliação dos resultados.

Você não receberá e não pagará nenhum valor para participar deste estudo, no entanto, terá direito ao ressarcimento de despesas decorrentes de sua participação.

Nós pesquisadores garantimos a privacidade e o sigilo de sua participação em todas as etapas da pesquisa e de futura publicação dos resultados. O seu nome, endereço, voz e imagem nunca serão associados aos resultados desta pesquisa, exceto quando você desejar. Nesse caso, você deverá assinar um segundo termo, específico para essa autorização e que deverá ser apresentado separadamente deste.

As informações que você fornecer serão utilizadas exclusivamente nesta pesquisa. Caso as informações fornecidas e obtidas com este consentimento sejam consideradas úteis para outros estudos, você será procurado para autorizar novamente o uso. No entanto, caso você não queira ser procurado para nova autorização, informe abaixo:

É necessário a minha autorização para que outros estudos utilizem as mesmas informações aqui fornecidas: () sim () não

Este documento que você vai assinar contém 2 páginas. Você deve vistar (rubricar) todas as páginas, exceto a última, onde você assinará com a mesma assinatura registrada no cartório (caso tenha). Este documento está sendo apresentado a você em duas vias, sendo que uma via é sua. Sugerimos que guarde a sua via de modo seguro.

Caso você precise informar algum fato decorrente da sua participação na pesquisa e se sentir desconfortável em procurar o pesquisador, você poderá

procurar pessoalmente o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIOESTE (CEP), de segunda a sexta-feira, no horário de 08h00 as 15h30min, na Reitoria da UNIOESTE, sala do Comitê de Ética, PRPPG, situado na rua Universitária, 1619 – Bairro Universitário, Cascavel – PR. Caso prefira, você pode entrar em contato via Internet pelo e-mail: cep.prppg@unioeste.br ou pelo telefone do CEP que é (45) 3220-3092.

Declaro estar ciente e suficientemente esclarecido sobre os fatos informados neste documento.

Nome do sujeito de pesquisa ou responsável:

Assinatura: _____

Eu, _____ declaro que forneci todas as informações sobre este projeto de pesquisa ao participante (e/ou responsável).

Assinatura do pesquisador: _____

Francisco Beltrão, Data:

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do Ato Anestésico

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Nome do Médico: _____ CRM: _____

Unidade de Saúde onde se realiza o procedimento: _____

Identificação do Paciente:

Nome: _____ Idade: _____

Endereço: _____ Telefone: _____

CPF: _____ RG: _____

Identificação do Responsável: (No caso de paciente menor de idade, (não adotado do doador) ou que conforme a avaliação do quadro clínico, vier a ficar (não adotado).

Nome: _____

Endereço: _____ Telefone: _____

CPF: _____ RG: _____

Considerando o art. 59 do código de Ética Médica e os artigos 6º III e 39º VI da Lei 8.078/90 do Código de Defesa do Consumidor, que garantem ao paciente a plena informação sobre seu estado de saúde, eu, acima identificado, em pleno gozo de minhas faculdades mentais, AUTORIZO o médico supracitado e os demais médicos vinculados à minha assistência, a realizar o(s) seguinte(s) procedimento(s) cirúrgico(s): _____

Os procedimentos propostos foram devidamente explicados quanto aos seus benefícios, riscos, complicações e alternativas possíveis, e tive a oportunidade de fazer perguntas, respondidas satisfatoriamente, em linguagem compreensível, permitindo o adequado entendimento, inclusive quanto aos benefícios e/ou complicações potenciais e riscos no caso de não ser tomada nenhuma atitude terapêutica diante da natureza da patologia diagnosticada.

Estou ciente de que, para realização do(s) procedimento(s) acima especificado(s), poderá ser necessária a utilização de órteses, próteses e materiais especiais. Sei também que poderá ser necessária transfusão de sangue, sobre a qual fui devidamente informado dos riscos, ficando desde já pré-autorizada.

Estou ciente de que, para realizar o(s) procedimentos(s) acima especificado(s), será necessária aplicação de anestesia, cujos métodos, técnicas e fármacos anestésicos serão de indicação exclusiva do médico anestesiológico. Estou ciente também quanto aos riscos, benefícios e alternativas de cada procedimento anestésico, conforme Consentimento Livre e Esclarecido específico já assinado.

Estou ciente que poderão ocorrer, além dos efeitos da anestesia, complicações cardiovasculares e respiratórias, sangramentos, infecções, entre outras complicações mais raras e complexas, e até potencialmente fatais. Nessa situação, serei avaliado e acompanhado pelo médico, sendo que autorizo a realização de outro procedimento, exame ou tratamento em situações imprevistas que possam ocorrer durante o presente procedimento e que necessitem de cuidados especializados diferentes daqueles inicialmente propostos; tal conduta para afastar os riscos prejudiciais à saúde e à vida.

Assim, se a evolução do quadro de saúde representar riscos à vida do paciente, estou ciente de que serão adotados os procedimentos médicos e hospitalares recomendáveis e necessários, ficando estes desde já autorizados.

Autorizo que qualquer órgão ou tecido removido cirurgicamente seja encaminhado para exames complementares, desde que necessário, para o esclarecimento de diagnóstico ou tratamento.

Certifico que li este termo, ou que foi explicado pra mim, tendo sido explicado pelo meu médico assistente e sua equipe, inclusive quanto à possibilidade de sua revogação. Pleno deste entendimento, autorizo a realização do procedimento proposto.

_____ / ____ / _____, às _____ horas e _____ minutos.

1º via: Médico responsável | 2º via: Hospital (enviar no interações) | 3º via: Paciente

Assinatura do paciente ou responsável

Carimbo e assinatura do Médico responsável

Assinatura da testemunha

Assinatura da testemunha

Circunstâncias de Emergência / Risco de Morte: Preencher este Consentimento Informado "Não Obtido": Declaro que, devido ao estado clínico do paciente ou à emergência/risco de morte, identificado, não foi possível fornecer ao paciente as informações necessárias para obtenção deste Consentimento Informado. Por este motivo, na tentativa de afastar os riscos prejudiciais à saúde e à vida, solicitei transfusão de hemocomponentes em quantidade suficiente para melhorar sua situação clínica do paciente, com base em avaliação técnica.

Médico solicitante: _____ CRM nº: _____

Assinatura

Assinatura do responsável | _____ horas e _____ minutos | _____ / ____ / _____ | _____

APÊNDICE C – Instrumento de Coleta de Dados

ESTUDO: INFLUÊNCIA DOS OPIOIDES EXÓGENOS NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA AGUDA NO PERÍODO PERIOPERATÓRIO DE CIRURGIA ONCOLÓGICA

Nome: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: ____ Peso: _____ kg

Cidade onde reside: _____

Profissão: _____ Escolaridade: _____ anos

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

Doenças: () HAS () Arritmia () ICC () DM () DAC

() Hipotireoidismo () Dislipidemia () DPOC () Asma

() HPB () Litíase renal () Depressão () Ansiedade

() Osteoartrite () Outras: _____

Medicamentos: _____

Tabagismo atual: Sim () Não () Etilismo atual: Sim () Não ()

Histórico de Câncer da Família: Sim () Não ()

Especificar: _____

Avaliação com Oncologista: Primeira consulta: ____/____/____

Última consulta: ____/____/____

Número do Sorteio: _____

TCLE Preenchido: Sim () Não ()

Local do câncer: _____

Estadiamento: _____

Resultado do AP: _____

Acometimento linfonodal: () Sim () Não

QT pré: () Sim () Não	QT pós: () Sim () Não
Terapia Endócrina: () Sim () Não	
Margem cirúrgica: () Acometida () Livre	
Grupo Alocado: OP () OF ()	
Classificação ASA: P1 () P2 () P3 ()	
Tempo de Cirurgia: _____ min Nível do Bloqueio Epidural: _____	
Tempo para instalação do Bloqueio Epidural: _____ min	
Volume estimado de Perda Sanguínea: _____ mL	
Necessidade de Transfusão Sanguínea: () Sim _____ mL () Não	
Volume Infundido: _____ mL	
Complicação Perioperatória: () Sim () Não	
Especificar: _____	
Complicação Pós-Operatória: () Sim () Não	
Especificar: _____	
Avaliação Durante as Primeiras 24h do Pós-Operatório:	

Observações:	

7. ANEXOS

ANEXO A – Ficha Anestésica, Descrição Cirúrgica e Controle da Enfermagem

HOSPITAL DO CÂNCER FRANCISCO BELTRÃO CÂNCER		HOSPITAL DO CÂNCER DE FRANCISCO BELTRÃO Rua Alagoas, 360 - Alvorada - Fone/Fax (46) 3055-8161 85601-080 - Francisco Beltrão - Paraná ceonc.fb@ceonc.com.br							
FOLHA DE ANESTESIA		Hospital		Enfermeira		Lota		Nº Histórico	
Nome		Idade		Sexo		Cor			
Data	Pressão Arterial	Pulso	Respiração	Temperatura	Peso	Altura			
Tipo Sanguíneo	Hemoglobina	Hematócrito	Glicemia	Uréia	Outros				
Urnas									
Ap. Respiratório					Asma		Bronquite		
Ap. Circulatório					Eletrocardiograma				
Ap. Digestivo			Dentes		Pescado		Ap. Urinário		
Estado Mental			Alterações		Condições		Anemia		Hipertensões
Diagnóstico Pré-Operatório					Estado Físico		Risco		
Anestésicos Anteriores									
Medicação Pré-Anestésica				Aplicada às		Efeito			
AGENTES ANALGÉSICOS		INDUÇÃO							
LÍQUIDOS		Sint.: Exat. Tosse							
CÓDIGO V.P. ARTERIAL; O PULSO; O RESPIRAÇÃO; O A.A. ANESTESIA; O OPERAÇÃO		Sint. Espasmo Janta							
		Náuseas Vômitos							
		Outros							
		ANESTESIA SÁTISF.							
		Sim Não							
		Mto. Focuse?							
		DESPERTAR							
		Reflexos na SU							
		Obstr. CO2 Exat							
		Náuseas Vômitos							
		Outros							
		Com Cerebra							
		Periculação Mto							
		Condições							
SÍMBOLOS E ANOTAÇÕES									
Posição									
Agentes									
Técnica		Cânulas							
Oxigenação									
Cirurgião									
Anestesiologista									
Observações									
Anotar, no verso, as complicações Pré-Operatórias, Operatórias e Pós-Operatórias		Perda Sanguínea							

HOSPITAL DO CÂNCER

FRANCISCO BELTRÃO
Câncer

NOME DO PACIENTE				Nº PRONTUÁRIO	
DATA OPERAÇÃO	ENF	LEITO			
OPERADOR			1º AUXILIAR		
2º AUXILIAR:		3º AUXILIAR		INSTRUMENTADOR	
ANESTESISTA			TIPO DE ANESTESIA		
DIAGNÓSTICO PRÉ-OPERATÓRIO					
TIPO DE OPERAÇÃO					
DIAGNÓSTICO POS-OPERATÓRIO					
RELATÓRIO IMEDIATO DO PATOLOGISTA					
EXAME RADIOLÓGICO NO ATO					
ACIDENTE DURANTE A OPERAÇÃO					

DESCRIÇÃO DA OPERAÇÃO

Via de acesso - Tática e Técnica - Ligaduras - Drenagem - Sutura - Material Empregado Aspecto Visceras					

RELATÓRIO DE OPERAÇÃO

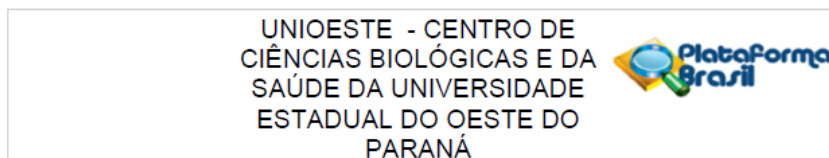
HORA	PA	FC	FR	TAX	SPO2	ADMINISTRADOS				ELIMINADOS			MEDIÇÕES ADMINISTRADAS			
						SI	HI	CI	FLA- QUIPAS	FLA- DURESO	SNC	DI-NEIS				
TOTAL INFUNDIDO													TOTAL ELIMINADO			ENCAMINHADO PARA: ()UTI ()UNIDADE ()AMBULATÓRIO Exames: ()RX ()TOMC ()RM
INTERCORRÊNCIAS/OBSERVAÇÕES						IRRIGAÇÃO VESICAL										
HORA						VOL ENTRADA	VOL SAIDA	DURESE	IFC FNF							
ADMISSÃO																
HORA																
30"																
1H																
1H30																
2H																
ALTA																
HORA																
TOTAL																

Téc. Enf.
CORENPR

ENFERMEIRO
CORENPR

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Influência dos opioides exógenos no sistema imune no período perioperatório em pacientes com câncer

Pesquisador: Odirlei João Titon

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15251519.1.0000.0107

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.675.738

Apresentação do Projeto:

Solicitação de modificações à pesquisa: Título da Pesquisa: Influência dos opioides exógenos no sistema imune no período perioperatório em pacientes com câncer

Pesquisador Responsável: Odirlei João Titon

Área Temática:

CAAE: 15251519.1.0000.0107

Submetido em: 31/10/2019

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANA

Objetivo da Pesquisa:

Solicitação de alterações da pesquisa

- a) Modificação do título da pesquisa para "Influência dos opióides exógenos no sistema imune no período perioperatório em pacientes com câncer".
- b) Reformulação do projeto original prevendo a coleta de amostras de pacientes com câncer de mama, câncer de útero e pacientes com tumores gastrintestinais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já descrito anteriormente

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069
Bairro: UNIVERSITARIO **CEP:** 85.819-110
UF: PR **Município:** CASCAVEL
Telefone: (45)3220-3092 **E-mail:** cep.prppg@unioeste.br

UNIOESTE - CENTRO DE
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DO OESTE DO
PARANÁ



Continuação do Parecer: 3.675.738

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta emenda se justifica devido à saída do cirurgião da Urologia do Ceonc de Francisco Beltrão, o que reduziu drasticamente o número de pacientes para realização do estudo. Desta forma, faz-se necessário expandir a coleta de amostras para pacientes adultos com neoplasias em outras topografias, e que sejam submetidos ao mesmo processo de anestesia proposto no projeto original.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Atendido

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As modificações não alteram os cuidados com os participantes da pesquisa, conforme anteriormente aprovado

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1450318_É1.pdf	31/10/2019 18:37:39		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	31/10/2019 18:37:06	CAROLINA PANIS	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ASSINADA.pdf	31/10/2019 18:35:18	CAROLINA PANIS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo.pdf	16/10/2019 08:41:16	CAROLINA PANIS	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	justificativa.pdf	16/10/2019 08:33:51	CAROLINA PANIS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069
Bairro: UNIVERSITARIO CEP: 85.819-110
UF: PR Município: CASCAVEL
Telefone: (45)3220-3082 E-mail: cep.prppg@unioeste.br

UNIOESTE - CENTRO DE
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DO OESTE DO
PARANÁ



Continuação do Parecer: 3.675.738

CASCADEL, 01 de Novembro de 2019

Assinado por:
Dartel Ferrari de Lima
(Coordenador(a))

Endereço: RUA UNIVERSITARIA 2069
Bairro: UNIVERSITARIO CEP: 85.819-110
UF: PR Município: CASCADEL
Telefone: (45)3220-3062 E-mail: cep.prppg@unioeste.br

ANEXO C - Confirmação de submissão do artigo para *Brazilian Journal of Anesthesiology*

Brazilian Journal of ANESTHESIOLOGY						
em Editorial Manager			Role: Author Username: odirleitton			
HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS • PRIVACY						
Submissions Being Processed for Author Odirlei João Titon						
Page: 1 of 1 (1 total submissions)			Display 10 results per page.			
Action	Manuscript Number	Title	Authorship	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links		Influence of exogenous opioids on the acute inflammatory response in the perioperative period of oncological surgery	Other Author	Feb 10, 2021	Feb 10, 2021	Submitted to Journal
Page: 1 of 1 (1 total submissions)			Display 10 results per page.			

February 10th, 2021

To Brazilian Journal of Anesthesiology

We are glad for submitting to your consideration our original article titled: “Influence of exogenous opioids on the acute inflammatory response in the perioperative period of oncological surgery” to be submitted to your journal. All authors have seen a draft copy of the manuscript and agree with its publication.

In this manuscript, we evaluated the impact of anesthesia on the acute inflammatory profile of cancer patients ongoing protocols based or not in opioids. Our findings indicate that IL-12 systemic levels are acutely modified after anesthesia, and also that anesthetic drugs can alter the oxidative stress status of patients’ plasma. AS far as we know, this information is new and adds to the literature in this issue.

We sincerely believe that our manuscript deserves your attention in your journal. This implies that the data contained therein have not previously been published nor are being considered for publication elsewhere, and that they have been tacitly or explicitly approved by the responsible authorities in the laboratories where the work was carried out.

The authors hereby confirm that neither the manuscript nor any part of it has been published or is being considered for publication elsewhere. By signing this letter each of us acknowledges that he or she participated sufficiently in the work to take public responsibility for its content. Please contact me if you have any further question. Thank you.



Prof. Carolina Panis, Ph.D.

Head of the Laboratory of Tumor Biology, State University of West Paraná, Brazil

Collaborating Professor at State University of Londrina, Paraná, Brazil