

ARTIGO DE REVISÃO

**Impacto da técnica anestésica no comportamento evolutivo do câncer de mama:
uma revisão sistemática de literatura***The effect of local anesthetic technique on breast cancer-related outcomes:
a systematic review***Marcela Chagas Lima Mussi¹, Arthur Giovane Campos Batista², Clécio Ênio Murta de Lucena³**

Mussi MCL, Batista AGC, Lucena CEM. Impacto da técnica anestésica no comportamento evolutivo do câncer de mama: uma revisão sistemática de literatura / *The effect of local anesthetic technique on breast cancer-related outcomes: a systematic review*. Rev Med (São Paulo). 2021 jan.-fev.;100(1):35-40.

RESUMO: Apesar de ser uma importante abordagem para o tratamento do câncer de mama, a cirurgia pode paradoxalmente favorecer a progressão tumoral, apesar da intenção curativa. Como as técnicas de anestesia local podem ser uma oportunidade terapêutica para reduzir a manutenção e dispersão neoplásica, o objetivo do estudo foi avaliar seus efeitos no comportamento evolutivo do câncer de mama no contexto clínico. Trata-se de uma revisão sistemática de literatura a partir da base de dados PubMed com os descritores MeSH “mastectomy”, “mastectomy, radical”, “anesthesia, local”, “recurrence”, “neoplasm recurrence, local”. Foram selecionados seis artigos, sendo a maioria retrospectivo e apenas um estudo controlado randomizado. Entre as diferenças discutidas na análise de variáveis, critérios de inclusão e resultados observados, cinco estudos não apresentaram efeito sobre o comportamento evolutivo do câncer de mama. Assim, apesar dos potenciais benefícios da anestesia local sobre o comportamento evolutivo do câncer de mama, essa revisão não encontrou evidência suficiente para apoiar essa intervenção para a prática clínica. Apesar disso, pode reduzir o consumo de opioide e prover uma opção viável para o manejo da dor, que pode melhorar a qualidade de vida das pacientes.

Palavras-chave: Revisão sistemática; Câncer de mama; Mastectomia; Anestesia local.

ABSTRACT: Although it is an important approach in breast cancer treatment, curative-intent surgery carries a risk of being paradoxically favorable for tumor progression. Since local anesthetic technique is hypothesized as a therapeutic opportunity to reduce neoplastic maintenance and dispersal, we aim to evaluate its effect on breast cancer-related outcomes in the clinical setting. This is a systematic review of the literature that searched for articles in PubMed database using MeSH descriptors: “mastectomy”, “mastectomy, radical”, “anesthesia, local”, “recurrence”, “neoplasm recurrence, local”. We selected six articles, and the majority of those had a retrospective design, and only one was a randomized controlled trial. Among discussed differences in variables analysis, inclusion criteria and evaluated endpoints, five studies did not present appreciable effect of local anesthetic technique on breast-cancer related outcomes. Thus, although local anesthesia has potential benefits in long-term cancer recurrence and overall survival, this review did not find enough clinical evidence to support this intervention as a standard of practice for such purpose. However, it may reduce intraoperative opioid consumption and provide a feasible option for pain management, that could improve patient’s health-related quality of life.

Keywords: Breast neoplasms; Mastectomy; Anesthetics, local; Neoplasm recurrence; Survival.

Artigo completo referente a apresentação classificada em 2º lugar na categoria Monograph Award do XXXIX COMU 2020.

1. Discente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. <https://orcid.org/0000-0003-4644-7708>. E-mail: marcela.mussi@hotmail.com
2. Discente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. <https://orcid.org/0000-0002-2945-9830>. E-mail: arthurgiovanecb@gmail.com
3. Docente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. E-mail: cemlucena@gmail.com

Endereço para correspondência: Marcela Chagas Lima Mussi. Rua da Bahia, 1320 – Centro. Belo Horizonte, MG. CEP: 30.160-011. E-mail: marcela.mussi@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Câncer de mama é o mais incidente no Brasil, exceto pelos tumores de pele não melanoma, com 66.280 novos casos estimados para o ano de 2020¹. Mundialmente, é o câncer mais incidente em mulheres, com 2,1 milhões de casos estimados e 627 mil mortes estimadas em 2018².

A abordagem terapêutica do câncer de mama, quando multidisciplinar, aumenta a chance de cura e a qualidade de vida dos pacientes³. Apesar dos avanços nas modalidades terapêuticas, a condução cirúrgica continua sendo o principal suporte do câncer de mama⁴.

A ressecção tumoral ocorre com o risco de dispersão de células neoplásicas pela corrente sanguínea e linfática e de permanência de células neoplásicas residuais⁵. Apesar da intenção curativa, a combinação de fatores perioperatórios leva à liberação de mediadores químicos associados direta ou indiretamente à progressão tumoral⁶.

O estresse cirúrgico estabelece uma imunossupressão relativa que ocorre pela ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e do sistema nervoso simpático, que liberam catecolaminas, prostaglandinas e fatores de crescimento. As prostaglandinas e catecolaminas podem ativar receptores beta2-adrenérgicos e COX-2, que contribuem para o estabelecimento de metástases⁷. A liberação de citocinas parece inibir a imunidade celular através das células NK, importantes para a detecção e destruição de células tumorais circulantes⁸. Além disso, a lesão tecidual promove a estimulação de fatores angiogênicos, como VEGF e TGF, o que poderia aumentar a viabilidade tumoral⁵.

Técnicas anestésicas locais como o bloqueio paravertebral torácico (BPT), atenuam a resposta endócrino-metabólica ao estresse cirúrgico e assim seriam capazes de preservar a função imunológica no período perioperatório⁹. Considerando que o estresse cirúrgico aparenta aumentar as oportunidades de disseminação do câncer e metástases, essa abordagem anestésica é potencialmente benéfica para o prognóstico a longo prazo¹⁰.

OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre o impacto da técnica anestésica no comportamento evolutivo do câncer de mama em mulheres submetidas à mastectomia.

MÉTODO

O estudo caracteriza-se como revisão de literatura, realizado a partir de publicações indexadas na base de dados MEDLINE (via PUBMED) até maio de 2020. A

busca ocorreu a partir da combinação dos descritores MeSH: “mastectomy”, “radical mastectomy”, “local anesthesia”, “recurrence”, “neoplasm recurrence, local”. Foram excluídas revisões de literatura, pesquisas qualitativas, editoriais e comentários. A partir dos 65 artigos encontrados, 11 foram potencialmente escolhidos a partir dos critérios de exclusão. Após a leitura integral dos artigos, 6 foram selecionados para a análise descritiva, conforme mostra o fluxograma.

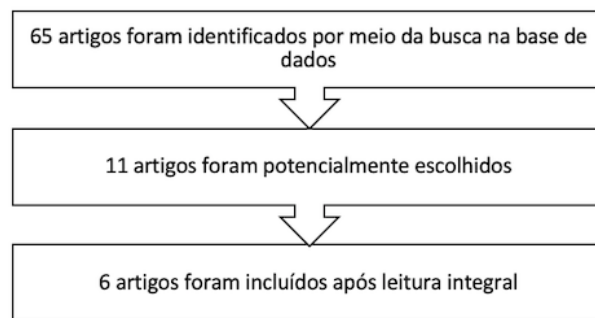


Figura 1. Fluxograma descritivo do processo de seleção dos manuscritos

RESULTADOS

Em relação ao perfil dos estudos, os artigos foram publicados entre os anos 2006¹¹ a 2019¹², com amostras totais de 129¹¹ a 2108¹² participantes. Destes trabalhos, 4 apresentaram análise retrospectiva^{11,13,14,15}, 1 apresentou análise prospectiva¹⁶ e apenas 1 foi estudo clínico randomizado controlado multicêntrico¹². O tempo médio de observação variou de 28,8¹³ a 72¹⁵ meses, sendo que um deles interrompeu o acompanhamento programado após a utilidade pré-planejada do estudo não ter sido atingida¹².

Quanto à análise estatística, 5 artigos^{11,12,14,15,16} utilizaram o modelo de regressão de Cox para obter resultados ajustados para possíveis variáveis de confundimento em consideração à variedade de fatores que poderiam alterar o prognóstico da amostra. Ainda, *Propensity Score Matching* (PSM) foi utilizado em 2 trabalhos retrospectivos^{14,15} para agrupar as amostras de modo a torná-las mais compatíveis e homogêneas em relação às co-variáveis analisadas.

O primeiro estudo clínico foi publicado em 2006 por Exadaktylos et al.¹¹ que analisou retrospectivamente 129 pacientes com lesão palpável, submetidas à mastectomia com ou sem esvaziamento axilar. Pacientes com lesão detectada por screening ou que seriam posteriormente submetidas à reconstrução mamária foram excluídas. A sobrevivência livre de recorrência e de metástases foi de 94% (95% CI, 87-100) e 82% (95% CI, 74-91) em 24 meses e 94% (95% CI, 87-100) e 77% (95% CI, 68-87) em 36 meses nos grupos de anestesia com bloqueio paravertebral e anestesia geral, respectivamente ($p=0,012$).

Tabela 1. Características dos estudos avaliados

Autores, ano	Tipo de estudo	Intervenção	Amostra		Tempo médio de observação (meses)	Desfechos avaliados	Resultados (hazard ratio: HR)
			GA	Intervenção			
Exadaktylos et al., 2006 ¹¹	Retrospectivo	BPT + AG vs. AG	79	50	32	SLR	SLR (HR, 0.21 [95% IC, 0.06-0.71]; p=0,012)
Starnes-Ott et al., 2015 ¹³	Retrospectivo, observacional coorte	BPT + AG vs. AG	193	165	28.8	SLR	SLR (HR, 1.84 [95% CI, 0.34-10.08]; p=0,53)
Tsigonis et al., 2016 ¹⁴	Retrospectivo	BPT + AG vs. AG	375*	375*	66	SG, SLR, RLR	SG (HR, 0.81 [95% CI, 0.59-1.10] ; p=0,17) SLR (HR, 0.91 [95% CI, 0.55-1.76]; p=0,87), RLR (HR, 1.73 [95% CI, 0.83-3.63]; p=0,15).
Cata et al., 2016 ¹⁵	Retrospectivo	BPT + AG vs. AG	198*	198*	69.6 (SLR) e 72 (SG)	SLR, SG	SLR (HR, 1.60 [95% CI, 0.81-3.16]; p= 0,172) SG (HR, 1.28 [95% CI, 0.52-3.01]; p=,567)
Karmakar et al., 2017 ¹⁶	Prospectivo, randomizado, duplo-cego	AG vs. AG + s-BPT vs. AG + c-BPT	58	56 (s-BPT) 59 (c-BPT)	60	RLR, SG	RLR para AG + s-BPT (HR, 1.11 [95% CI, 0.32-3.83]; p=0,88), RLR para AG + s-BPT (HR, 0.79 [95% CI, 0.21-2.96]; p=0,88) SG para AG + s-BPT (HR, 2.57 [95% CI, 0.66-9.92]; p=0,15) SG para AG + c-BPT (HR, 0.66 [95% CI, 0.11-3.97]; p=0,15)
Sessler et al., 2019 ¹²	Estudo clínico randomizado controlado	BPT + AG vs. AG	1065	1043	36	RLR	RLR (HR, 0.97 [95% CI, 0.74-1.28]; p=0,84)

AG: anestesia geral; BPT: bloqueio paravertebral torácico; c-BPT: injeção única de BPT com injeção contínua de placebo 72 horas pós-operatório; s-BPT: injeção contínua de BPT 72 horas pós-operatório; HR: hazard ratio; SLR: sobrevivência livre de recorrência; SG: sobrevivência geral. *Amostras obtidas após PSM

O estudo relatou não haver diferenças significativas em pacientes, detalhes cirúrgicos ou fatores prognósticos. Todavia, o Score de Prognóstico de Nottingham (que envolve tamanho do tumor, acometimento linfonodal e grau histológico), utilizado no estudo, não é validado como uma medida de propensão à recorrência e metastatização¹⁷. Ainda, o estudo não considerou a variável obesidade, que pode ter influência na decisão médica em utilizar a anestesia regional¹³, além de ser potencialmente considerada como um fator de risco para recorrência¹⁸. Entretanto, o resultado promissor abriu espaço para a realização de novos estudos clínicos.

No estudo publicado por Starnes-Ott et al.¹³, foram selecionadas pacientes com câncer de mama estágio 0-III submetidas à mastectomia parcial ou radical sem dissecação linfonodal axilar. Os grupos variaram significativamente em relação ao IMC, de modo que que o grupo de AG tinha maior IMC do que os que receberam GA + BPT (P= 0,01).

Além disso, pacientes do grupo BPT estavam em estágios mais avançados (II ou III) do que o grupo controle (P = 0,01), e também eram mais submetidas à quimioterapia (P=0,02). Pacientes com doença metastática prévia conhecida, doenças auto-imune, carcinoma inflamatório e grávidas foram excluídas da pesquisa. No período médio de observação de 28,8 meses, a taxa de recorrência no grupo de AG foi 1.4 por 100 000 pessoas-dia, no grupo AG+BPT foi de 2,6 por 100 000 pessoas-dia. O número baixo de eventos não permitiu estimar o risco relativo de acordo com as variáveis estabelecidas, de modo que o hazard ratio obtido foi de 1,84 (95% CI, 0.34-10.08) p=0,053.

No estudo de Tsigonis et al.¹⁴ houve uma análise retrospectiva de mulheres com câncer de mama primário estágio 0-III, não submetidas à terapia neoadjuvante nem à reconstrução mamária do tipo “flat”. Pacientes do grupo BPT, em geral, eram mais velhas, com tumores de estágios e tamanhos menores e mais positivos à receptores

hormonais. Após o uso do PSM para tornar os grupos mais comparáveis, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação aos desfechos avaliados.

A análise retrospectiva de Cata et al.¹⁵ avaliou mulheres submetidas à mastectomia com ou sem dissecação de linfonodos axilares com câncer não metastático, submetidas ou não à posterior reconstrução mamária. Apesar de não ter sido encontrada associação entre o uso de bloqueio BPT e os desfechos avaliados, houve uma redução substancial no uso de opióide intra-operatório. O grupo BPT recebeu $122,8 \pm 77,85 \mu\text{g}$ em equivalentes de fentanil enquanto o grupo AG recebeu $541,06 \pm 498,07 \mu\text{g}$ ($p < 0,001$).

O uso de opióide intra-operatório também foi analisado por Karmakar et al.¹⁶ que utilizou a mesma coorte tanto para a avaliação de dor crônica e qualidade de vida quanto para a avaliação dos desfechos associados ao comportamento evolutivo do câncer de mama¹⁹. Foram incluídas mulheres ASA 1-3, < 70 anos submetidas à mastectomia com dissecação linfonodal. Além de diversos outros quadros, mulheres com doenças crônicas prévias, que receberam terapia adjuvante, com histórico de dor crônica, ou uso de analgésico, foram excluídas da seleção. Foram divididos em 3 grupos: um grupo apenas usou anestesia geral com propofol (grupo controle), o segundo grupo (s-BPT) recebeu injeção única de ropivacaína associada à anestesia geral e consequente infusão de salina no pós-operatório, e o terceiro grupo (c-BPT) recebeu infusão paravertebral contínua com ropivacaína por 72 horas no pós-operatório. Os desfechos avaliados não foram diferentes entre os três grupos. Todavia, a medicação intra-operatória de opioide foi maior no grupo controle [1.5 (IQR=0-3) mg] em relação ao grupo s-BPT [0 (IQR=0-1) mg] ($p < 0,001$) e c-BPT [0 (IQR=0-1) mg] ($p = 0,001$). O trabalho também indicou que os pacientes que receberam bloqueio BPT, apesar de não terem incidência reduzida, apresentaram dor crônica em menor intensidade reduziram a dor crônica em incidência, reportaram menor intensidade ($p < 0,05$), menos sinais e sintomas de dor crônica ($p < 0,01$) e um estado físico e mental melhor comparado ao grupo controle¹⁹.

O único estudo clínico randomizado, realizado por Sessler et al.¹², contou com 13 hospitais na Argentina, Áustria, Alemanha, Irlanda, Nova Zelândia, Cingapura, Estados Unidos e China, país com 59% da amostra. Foram selecionadas mulheres <85 anos com diagnóstico de câncer de mama primário com ou sem acometimento linfonodal, submetidas à mastectomia unilateral ou bilateral. Foram excluídas mulheres com diagnóstico de câncer de mama prévio, carcinoma inflamatório, submetidas à reconstrução free-flap, ASA ≥ 4 , com contra-indicação à abordagem anestésica ou com outro quadro neoplásico. Entre as mulheres submetidas à AG + BPT houveram 102 (10%) recorrências, comparado a 111 (10%) no grupo AG (HR,

0.97 [95% CI, 0.74-1.28]; $p = 0,84$) Dor incisional foi reportado por 442 (52%) de 856 do grupo AG + BPT e 456 (52%) de 872 paciente do grupo AG em 6 meses, e por 239 (28%) de 854 pacientes e 232 (27%) de 852 pacientes, respectivamente em 12 meses (overall interim-adjusted odds ratio 1.00, 95% CI 0.85-1.17; $p = 0,99$). O estudo concluiu que não houve diferença no método anestésico quanto aos desfechos avaliados.

DISCUSSÃO

A maior parte dos estudos são retrospectivos, o que condiciona os resultados à acurácia e à disponibilidade de informação. A avaliação a partir de determinados co-variantes e resultados de interesse pode ser influenciado por fatores não mensurados e, portanto, potencialmente confusores. Exemplificando, fatores como uso de betabloqueador²⁰ anti-inflamatório não esteroide²¹, complicações de ferida operatória²² também são estudados como possíveis interventores no comportamento evolutivo do câncer de mama, e não foram observados como co-variáveis nos estudos selecionados.

Drogas utilizados no manejo anestésico também são estudados como possíveis influenciadores na evolução tumoral. Em estudo in vivo, propofol, utilizado em estudos avaliados^{11,12,16} reduz a expressão do gene NET1, gene de transformação celular neuroepitelial, associado à migração do adenocarcinoma de mama²³. Ainda, em modelos animais com células neoplásicas de mama, propofol manteve a atividade das células NK e evitou metástases pulmonares²⁴.

Apesar de resultados conflitantes na literatura quanto o tipo, a dose e a duração de aplicação, o uso de opioides durante o intra-operatório como droga adjuvante para o manejo da dor também aparenta apresentar efeitos imunomodulatórios que podem ter impacto no comportamento evolutivo do câncer. Estudo laboratorial com células neoplásicas de mama indicaram maior atividade de células NK e T auxiliadora em modelos que receberam propofol e anestesia paravertebral em relação à anestesia geral com analgesia por opioide²⁵. Ainda, pode-se considerar que o BPT reduz a administração de opioides no período perioperatório²⁶, como observado por Sessler et al¹², que indicou a redução do consumo de morfina no período intraoperatório com uma diferença absoluta de 1.8 entre os grupos AG e AG+ TPVB.

O bloqueio paravertebral torácico é considerada uma abordagem terapêutica viável para a redução da dor pós-cirúrgica do câncer de mama, cujo controle adequado é importante para facilitar a recuperação, agilizar a alta hospitalar e reduzir os custos assistenciais da cirurgia²⁷, já que a dor crônica é considerada comum nessa população²⁸. Os dois estudos que também avaliaram dor^{12,19} não observaram redução da incidência de dor crônica pós-operatória, apesar de Karmakar et al.¹⁹ ter observado menor intensidade da dor no grupo que recebeu BPT.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de estudos pré-clínicos terem sugerido potenciais benefícios da anestesia local para reduzir a recorrência do câncer e melhorar seu comportamento evolutivo, esta revisão não encontrou evidências clínicas

Participação dos Autores: *Marcela Chagas Lima Mussi*: idealização da pesquisa, revisão bibliográfica, coleta e interpretação de dados, redação do manuscrito. *Arthur Giovane Campos Batista*: interpretação de dados e redação do manuscrito. *Clécio Ênio Murta de Lucena*: orientação da redação do texto e revisão do manuscrito.

REFERENCIAS

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/medias/documentos/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Kesson EM, Allardice GM, George WD, Burns HJ, Morrison DS. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ*. 2012;344:e2718. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e2718>.
- Freitas-Júnior R, Gagliato DM, Moura Filho JWC, Gouveia PA, Rahal RMS, Paulinelli RR, Oliveira LFP, Freitas PF, Martins E, Urban C, Lucena CEM. Trends in breast cancer surgery at Brazil's public health system. *J Surg Oncol*. 2017;115(5):544-9. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.24572>.
- Hiller JG, Perry NJ, Pouligiannis G, Riedel B, Sloan EK. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(4):205-18. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.194>.
- Horowitz M, Neeman E, Sharon E, Ben-Eliyahu S. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(4):213-26. doi: <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.224>.
- Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg*. 2010;110(6):1636-43. doi: <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181de0ab6>.
- Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer*. 1999;80(6):880-8. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19990315\)80:6<880::aid-ijc14>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19990315)80:6<880::aid-ijc14>3.0.co;2-y).
- Heaney A, Buggy DJ. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br J Anaesth*. 2012 Dec;109 Suppl 1:i17-i28. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aes421>.
- Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth*. 2008;22(3):263-77. doi: <https://doi.org/10.1007/s00540-008-0626-2>.
- Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology*. 2006;105(4):660-4. doi: <https://doi.org/10.1097/0000542-200610000-00008>.
- Sessler DI, Pei L, Huang Y, et al. Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10211):1807-15. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32313-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32313-X).
- Starnes-Ott K, Goravanchi F, Meininger JC. Anesthetic choices and breast cancer recurrence: a retrospective pilot study of patient, disease, and treatment factors. *Crit Care Nurs Q*. 2015;38(2):200-10. doi: <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000062>.
- Tsigonis AM, Al-Hamadani M, Linebarger JH, Vang CA, Krause FJ, Johnson JM, Marchese E, Marcou KA, Hudak JM, Landercasper J. Are cure rates for breast cancer improved by local and regional anesthesia? *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(3):339-47. doi: <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000379>.
- Cata JP, Chavez-MacGregor M, Valero V, Black W, Black DM, Goravanchi F, Ifeanyi IC, Hernandez M, Rodriguez-Restrepo A, Gottumukkala V. The impact of paravertebral block analgesia on breast cancer survival after surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(6):696-703. doi: <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000479>.
- Karmakar MK, Samy W, Lee A, Li JW, Chan WC, Chen PP, Tsui BCH. Survival analysis of patients with breast cancer undergoing a modified radical mastectomy with or without a thoracic paravertebral block: a 5-year follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Anticancer Res*. 2017;37(10):5813-20. doi: <https://doi.org/10.21873/anticancer.12024>.
- Gray E, Donten A, Payne K, Hall PS. Survival estimates stratified by the Nottingham Prognostic Index for early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Syst Rev*. 2018;7(1):142. doi: <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0803-9>.
- Ecker BL, Lee JY, Sterner CJ, Solomon AC, Pant DK, Shen F, Peraza J, Vaught L, Mahendra S, Belka GK, Pan TC, Schmitz KH, Chodosh LA. Impact of obesity on breast

- cancer recurrence and minimal residual disease. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s13058-018-1087-7>.
19. Karmakar MK, Samy W, Li JW, Lee A, Chan WC, Chen PP, Ho AM. Thoracic paravertebral block and its effects on chronic pain and health-related quality of life after modified radical mastectomy. *Reg Anesth Pain Med.* 2014;39(4):289-98. doi: <https://doi.org/10.1097/AAP.000000000000113>.
 20. Hiller JG, Parat M-O, Ben-Eliyahu S. The Role of Perioperative Pharmacological Adjuncts in Cancer Outcomes: Beta-Adrenergic Receptor Antagonists, NSAIDs and Anti-fibrinolytics. *Curr Anesthesiol Rep.* 2015;5(3):291-304. doi: <https://doi.org/10.1007/s40140-015-0113-x>.
 21. Retsky M, Demicheli R, Hrushesky WJ, Forget P, De Kock M, Gukas I, Rogers RA, Baum M, Sukhatme V, Vaidya JS. Reduction of breast cancer relapses with perioperative non-steroidal anti-inflammatory drugs: new findings and a review. *Curr Med Chem.* 2013;20(33):4163-76. doi: <https://doi.org/10.2174/09298673113209990250>.
 22. Beecher SM, O'Leary DP, McLaughlin R, Sweeney KJ, Kerin MJ. Influence of complications following immediate breast reconstruction on breast cancer recurrence rates. *Br J Surg.* 2016;103(4):391-8. doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.10068>.
 23. Ecimovic P, Murray D, Doran P, Buggy DJ. Propofol and bupivacaine in breast cancer cell function in vitro - role of the NET1 gene. *Anticancer Res.* 2014;34(3):1321-31. Available from: <https://ar.iiarjournals.org/content/34/3/1321.long>.
 24. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg.* 2003;97(5):1331-9. doi: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000082995.44040.07>.
 25. Desmond F, McCormack J, Mulligan N, Stokes M, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on immune cell infiltration in breast cancer: a follow-up pilot analysis of a prospective, Randomised, Investigator-Masked Study. *Anticancer Res.* 2015;35(3):1311-9. Available from: <https://ar.iiarjournals.org/content/35/3/1311.long>.
 26. Pei L, Zhou Y, Tan G, Mao F, Yang D, Guan J, Lin Y, Wang X, Zhang Y, Zhang X, Shen S, Xu Z, Sun Q, Huang Y; Outcomes Research Consortium. Ultrasound-Assisted Thoracic Paravertebral Block Reduces Intraoperative Opioid Requirement and Improves Analgesia after Breast Cancer Surgery: a Randomized, Controlled, Single-Center Trial. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142249. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142249>.
 27. Faria SS, Gomez RS. Aplicação clínica do bloqueio anestésico paravertebral torácico em operações de mama. *Rev Bras Anesthesiol.* 2015;65(2):147-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2013.07.018>.
 28. Feeney LR, Tormey SM, Harmon DC. Breast cancer and chronic pain: a mixed methods review. *Ir J Med Sci.* 2018;187(4):877-85. doi: <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1760-y>.

Recebido: 17.11.2020

Aceito: 04.02.2021