

MESTRADO EM ONCOLOGIA  
ESPECIALIZAÇÃO EM ONCOLOGIA CLÍNICA

Bólus epidurais intermitentes programados *versus* perfusão epidural contínua para analgesia pós-operatória de gastrectomias em doentes oncológicos: um estudo comparativo

**Irene Paula Guimarães e Castro**

M  
2019



**Irene Paula Guimarães e Castro**

Bólus epidurais intermitentes programados *versus* perfusão epidural contínua para analgesia pós-operatória de gastrectomias em doentes oncológicos: um estudo comparativo



**M.ICBAS 2019**

Bólus epidurais intermitentes programados *versus* perfusão epidural contínua para analgesia pós-operatória de gastrectomias em doentes oncológicos: um estudo comparativo

**Irene Paula Guimarães e Castro**

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR



Irene Paula Guimarães e Castro

**Bólus epidurais intermitentes programados *versus* perfusão epidural contínua para analgesia pós-operatória de gastrectomias em doentes oncológicos: um estudo comparativo**

Dissertação de Candidatura ao grau de **Mestre em Oncologia**  
Especialização em Oncologia Clínica  
submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar  
da Universidade do Porto

**Orientadora:** Mestre Sofia Gabriela Afonso Reis Serra  
Assistente Hospitalar Graduada de Anestesiologia  
Serviço de Anestesiologia  
**Instituto Português de Oncologia do Porto**

**Co-Orientadora:** Doutora Maria José Afonso Teodósio Bento  
Professora Associada Convidada  
**Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto**  
Assistente Hospitalar Graduada Sénior de Saúde Pública  
Serviço de Epidemiologia  
**Instituto Português de Oncologia – Porto**

#### INFORMAÇÃO TÉCNICA

**TÍTULO:** Bólus epidurais intermitentes programados *versus* perfusão epidural contínua para analgesia pós-operatória de gastrectomias em doentes oncológicos: um estudo comparativo

Tese de Candidatura ao Grau de Mestre em Oncologia – Especialização em Oncologia Clínica submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

#### AUTOR:

Irene Paula Guimarães e Castro

#### DATA:

Setembro de 2019

**EDITOR:** Irene Paula Guimarães e Castro

**CORREIO ELETRÓNICO:** [irenecastro@sapo.pt](mailto:irenecastro@sapo.pt)

**1ª EDIÇÃO:** Setembro de 2019

## **AGRADECIMENTOS**

Esta Tese de Mestrado foi uma longa viagem, com uma trajetória sinuosa permeada por inúmeros desafios, alegrias, tristezas, incertezas, e muitos percalços pelo caminho, mas apesar do processo solitário a que qualquer investigador está destinado, reuniu inúmeros contributos, indispensáveis para encontrar o melhor rumo em cada momento da caminhada.

Chegar ao fim deste caminho só foi possível com o apoio, energia e força de várias pessoas, a quem dedico especialmente este projeto de vida:

À minha orientadora, Mestre Sofia Serra, que me animou a acabar este Mestrado, pela sua amizade, empatia, e compreensão ilimitada, agradeço a orientação exemplar pautada por um elevado e rigoroso nível científico, um interesse permanente e incansável, uma visão crítica e oportuna, um empenho inexcedível e exigente, os quais contribuíram para enriquecer substancialmente o meu trabalho.

À minha Co-Orientadora, Doutora Maria José Bento, pela sua serenidade e sólida sabedoria, agradeço o apoio e motivação incondicional que ajudou a tornar este trabalho uma válida e agradável experiência de aprendizagem.

Aos meus colegas que me ajudaram no Bloco Operatório e no Serviço de Anestesiologia, na execução da técnica anestésica e na recolha de dados, o meu eterno obrigada!

À minha Diretora de Serviço, Dra. Lina Miranda, pela sua paciência inesgotável, pela sua amizade, e pelo seu apoio e confiança incondicionais, demonstrados desde o primeiro dia, há onze anos e meio, quando felizmente, quis o Destino que eu fizesse parte do Serviço de Anestesiologia do IPO do Porto. Uma palavra de reconhecimento merecido à minha ex-Diretora de Departamento, Dra. Clara Sarmiento, e à minha ex-Diretora de Serviço, Dra. Aldina Morais, pelo acolhimento caloroso que me deram, e pela confiança que cedo depositaram em mim.

Ao Dr. Rui Valente e à Smiths Medical, na pessoa da D. Carina Costa, por me proporcionarem a oportunidade de testar uma nova modalidade analgésica epidural, os bólus intermitentes programados, com as suas máquinas de PCA.

A todos os Srs. Enfermeiros que ajudaram no manuseio das máquinas, no cumprimento

dos protocolos de analgesia e na fiabilidade dos registos, cujo contributo tornou possível executar a colheita de dados para este trabalho.

À minha querida Mãe, Glória, luz da minha vida, a pedra angular da minha existência, o meu porto seguro, agradeço eternamente pelo amor infinito, partilha total, apoio incondicional em todas as horas, a enorme compreensão, empatia, generosidade e alegria, e pelos sólidos valores morais que incutiu na minha educação. Sem os meus Pais, não teria conseguido ser quem sou.

Ao meu querido Pai, João, que cedo me foi roubado, onde estiveres, amo-te até à Eternidade, e estarás sempre presente em todas as minhas ações.

Às minhas amadas irmãs, Sónia e Susana, a minha memória e testemunhas da minha existência, pelo amor incondicional, pelos conselhos preciosos, pelas críticas construtivas, por me lembrarem constantemente dos meus defeitos e qualidades, e pelo encorajamento naqueles momentos cruciais desta difícil jornada, obrigada por estarem sempre presentes e serem parte de mim.

Aos meus Mestres e Colegas, e todos aqueles que me marcaram durante o meu processo de aprendizagem como Médica, tanto pela sua vertente profissional, como pela humana, especialmente o Doutor Nuno Grande, o Doutor Pedro Amorim, a Dra. Fátima Farinha, o Dr. Miguel Tavares, o Dr. Peter Ros, o Dr. Domingos Marques, e tantos outros que não caberiam nesta dedicatória. Nunca os esquecerei.

Finalmente, e porque sem eles nada seria possível, quero agradecer aos doentes do IPO do Porto que tive o privilégio de tratar. Privados do bem mais precioso que existe, a Saúde, rotulados de uma doença temível e mortal, e despidos de todo o artifício e fingimento, foram exemplos de dignidade na sua Dor, de Fé e de Coragem. As suas histórias inspiraram-me e fortaleceram-me enquanto pessoa e enquanto médica, mostraram-me como a vida é bela todos os dias, como pequenas coisas nos podem fazer tão felizes, e que nunca é muito aquilo que podemos fazer para aliviar o sofrimento do nosso semelhante.

## RESUMO

**FUNDAMENTOS:** O cancro gástrico é a quinta neoplasia maligna mais comum no Mundo, sendo a terceira maior causa de morte por cancro.

A maioria dos doentes com cancro gástrico tem necessidade de um tratamento cirúrgico para a cura da sua doença. No entanto, a intervenção cirúrgica pode levar à imunossupressão e favorecer assim a recidiva local e/ou a metastização. Existe uma relação muito complexa entre cirurgia, anestesia, dor, inflamação e resposta imune.

A principal questão que se põe aos Anestesiologistas é saber até que ponto a escolha da técnica anestésia pode influenciar o *outcome* da doença oncológica, que permanece sem resposta conclusiva. O potencial impacto positivo da escolha adequada da técnica anestésica/analgésica no prognóstico global do doente com cancro submetido a cirurgia abdominal *major* assenta em 3 pontos: anestesia combinada com o intuito de poupança de opióides e halogenados; otimização do controle da dor e inflamação intra-operatórias com recurso a uma técnica locorregional (epidural); utilização da analgesia pós-operatória por via epidural através da modalidade PCEA (analgesia epidural controlada pelo paciente).

A analgesia pós-operatória via epidural na cirurgia abdominal *major* em doentes oncológicos é ainda considerada como técnica *gold-standard*. Os protocolos de analgesia epidural mais comumente utilizados são os PCEA (**Patient Controlled Epidural Analgesia**), que utilizam perfusões contínuas (CEI) basais de anestésico local e opióide (em doses reduzidas), com excelentes resultados (qualidade da analgesia, satisfação dos doentes e relação custo/benefício). No entanto, alguns estudos sugerem que a administração epidural de bólus intermitentes programados ou automatizados (PIEB), resultam em menor consumo de anestésico local, menor necessidade de bólus extra (SOS), e menor incidência de efeitos laterais da técnica relativamente à CEI.

**OBJETIVOS:** Esta investigação teve como objetivo primário avaliar se há diferenças significativas na eficácia analgésica (qualidade analgésica e redução do consumo de fármacos analgésicos), entre as duas modalidades de analgesia epidural (PIEB e CEI) no pós-operatório de gastrectomias, e como objetivo secundário verificar se há alteração na incidência de efeitos laterais (náuseas e vômitos pós-operatórios – PONV, e hipotensão).

**MÉTODOS:** Foi feito um estudo retrospectivo de coortes, observacional e unicêntrico, incluindo 54 doentes propostos para procedimentos anestésico/cirúrgicos programados divididos em 2 grupos de 27 doentes cada. Todos os doentes tinham diagnóstico de neoplasias gástricas e foram submetidos a gastrectomia total/subtotal radical, sob anestesia combinada *standard*, entre Janeiro de 2013 e Dezembro de 2017, no IPO Porto.

O protocolo de analgesia epidural foi o PCEA (PIEB - Grupo I, e CEI - Grupo II).

RESULTADOS: Após análise estatística, verificou-se que não existem diferenças significativas relativamente à idade, sexo, classificação ASA, peso, dor às 0, 4, 24 e 48 horas, duração das cirurgias e dos protocolos de analgesia.

O grupo PIEB apresentou melhor eficácia analgésica (superior qualidade analgésica, comprovada por menores *scores* de dor e melhor analgesia nas primeiras 12 horas, assim como menor consumo de fármacos - dose total e bólus SOS), validando o nosso objetivo primário.

A ocorrência de efeitos laterais (PONV e hipotensão) foi sobreponível nos dois grupos, não validando o nosso objetivo secundário.

CONCLUSÃO: Demonstramos superioridade da modalidade de analgesia epidural (PCEA) com PIEB relativamente à CEI, e sugerimos a sua implementação no tratamento da dor aguda pós operatória dos pacientes oncológicos submetidos a gastrectomias radicais.

PALAVRAS-CHAVE: doentes oncológicos, gastrectomia radical, analgesia epidural, eficácia analgésica, efeitos laterais (hipotensão, PONV).

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Gastric cancer is the fifth most common cancer worldwide, being the third leading cause of cancer-related deaths. Most gastric cancer patients are dependent on a surgical cure for their disease. However, an intervention aimed to treat the disease may cause immunosuppression and lead to local recurrence / distant metastasis of the tumor. There is a very complex relationship between surgery, anesthesia, pain, inflammation and immune response. The biggest challenge to Anesthesiologists is whether the choice of an anesthesia technique may influence the *outcome* of cancer disease, which remains an unanswered question. Potential targets that can be manipulated by proper choice of anesthetic / analgesic technique to improve overall prognosis of cancer patient submitted to major abdominal surgery are based on 3 points: first, combined anesthesia intended to save opioids and halogenates, second, optimization of pain control and intraoperative inflammation using locoregional (epidural) technique, and third, the postoperative epidural analgesia using the PCEA modality (**Patient Controlled Epidural Analgesia**).

Postoperative epidural analgesia is still considered the gold-standard technique for major abdominal surgery in cancer patients. The most used epidural analgesia protocols are the PCEA, which use continuous infusions (CEI) based on low dosage local anesthetic and opioid, with excellent results in the quality of analgesia, patient satisfaction and cost / benefit profile when compared to other types of intravenous analgesia. However, some studies suggest that epidural administration of programmed intermittent bolus (PIEB) results in lower drug consumption, lower need for extra bolus (SOS) and lower incidence of side effects of the technique.

**OBJECTIVES:** The primary objective of this research was to assess whether there are significant differences in analgesic efficacy between the two epidural analgesia modalities (PIEB and CIE) in gastrectomies (less drugs consumption and better analgesic quality), and as a secondary objective to verify if there is any alteration in the side-effects profile (postoperative nausea and vomiting [PONV] and hypotension).

**METHODS:** A retrospective cohort, observational and unicentric study was performed, including 54 patients proposed for scheduled anesthetic / surgical procedures, divided into 2 groups of 27 patients each with gastric cancers submitted to total / subtotal gastrectomy under standard combined anesthesia, and with epidural analgesia protocols PCEA (PIEB and CEI), held between January 2013 and December 2017 at IPO Porto.

**RESULTS:** After statistical analysis, we found no significant differences regarding age,

gender, ASA classification, weight, pain at 0, 4, 24 and 48 hours, side effects (PONV and hypotension), duration of surgeries and analgesia protocols. We also found that the PIEB group performed better in analgesic efficacy (superior quality, with lower pain scores and better analgesia in the first 12 hours), as well as lower drug consumption (total dose and SOS bolus), thus validating our primary objective.

**CONCLUSIONS:** Based on our results, we suggest the use of epidural analgesia (PCEA) protocols with PIEB instead of CIE in oncologic patients submitted to radical gastrectomies, as they demonstrated greater efficacy in the treatment of postoperative pain.

**KEYWORDS:** cancer patients, radical gastrectomy, epidural analgesia, analgesic efficacy, side effects (hypotension, PONV).

## Lista de Abreviaturas

### A:

ADC: Adenocarcinoma

AINES's: anti-inflamatórios não esteróides

ASA: *American Society of Anesthesiologists*

### B:

BCL-2: proteína anti-apoptose celular

BPM: batimentos por minuto

### C:

CEI: *Continuous epidural infusion*

CF: Cisplatino e 5-Fluorouracilo

CMI: *Cell mediated immunity*

COX: ciclo-oxigenase

CTL: *Cytotoxic T lymphocytes*

CTLA-4: proteína 4 associada aos linfócitos T citotóxicos

CX: CX, cisplatino e capecitabina

### D:

DC: *Dendritic cells*

DRGE: Doença de refluxo gastro-esofágico

DRM: Doença residual mínima

### E:

ECR: Ensaios clínicos randomizados

EGRF: *Epidermic growth release factor*

ESA: *European Society of Anesthesiology*

ESD: *Endoscopic Submucosal dissection*

ESMO: *European Society of Medical Oncology*

### F:

FDA: *Food and Drugs Administration*

### G:

GIST: *Gastrointestinal stromal tumor*

### H:

HER-2: *Human epidermal growth factor receptor*

hMLH 1,2,6: proteínas reparadoras de alterações genéticas

hPMS-2: proteína reparadora de alterações genéticas

### I:

INE: Instituto Nacional de Estatística

### J:

JGCA: *Japanese Gastric Cancer Association*

### M:

MDSC: *myeloid-derived suppressor cell*

MMP's: metaloproteinases da matriz

MHC: *Major Histocompatibility Complex*

### N:

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NK: *Natural Killer cell*

### O:

OMS: Organização Mundial de Saúde

### P:

PAM: pressão arterial média

PCEA: *Patient Controlled Epidural Analgesia*

PD1: proteína de morte celular programada

PDGF: *Platelet-derived Growth Factor*

PIEB: *Programmed Intermittent Epidural Bolus*

P53: gene mais comumente mutado nos tumores humanos; regula uma proteína pró-apoptose PUMA

PONV: *Postoperative Nausea and Vomiting*

PG's: prostaglandinas

### R:

REM: ressecção endoscópica da mucosa

RON: Registo Oncológico Nacional

### T:

TNF: *Tumor Necrosis Factor*

TNM: T-Tamanho do Tumor, N-Nódulos linfáticos afetados, M – metastização à distância

TGF- $\beta$ : *Transforming Growth Factor Beta*

TSDR: *Treg Specific Demethylated Region*

### U:

UDA: Unidade de Dor Aguda

### X:

XRCC3: *X-Ray repair cross complementing 3* – proteína reparadora genoma

## ÍNDICE GERAL

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO.....                                                  | 10 |
| 1.1. Incidência e mortalidade do cancro gástrico no Mundo.....      | 11 |
| 1.2. Incidência e mortalidade do cancro gástrico em Portugal.....   | 12 |
| 1.3. Diagnóstico e tipos histológicos de cancro gástrico.....       | 13 |
| 1.4. Estadiamento e estratificação de risco.....                    | 14 |
| 1.5. Plano do tratamento.....                                       | 15 |
| 1.5.1. Tratamento cirúrgico.....                                    | 16 |
| 1.5.2. Tratamento paliativo.....                                    | 18 |
| 1.6. Cirurgia, Anestesia, Imunossupressão e Cancro.....             | 19 |
| 1.6.1. Sistema Imune e Cancro.....                                  | 19 |
| 1.6.2. Cirurgia e Cancro.....                                       | 29 |
| 1.6.3. Anestesia e Cancro.....                                      | 31 |
| 2. OBJETIVOS.....                                                   | 43 |
| 3. MATERIAL E MÉTODOS.....                                          | 45 |
| 3.1. Metodologia / Desenho do estudo.....                           | 46 |
| 3.2. População.....                                                 | 46 |
| 3.3. Recolha de dados.....                                          | 47 |
| 3.3.1. Variáveis pesquisadas.....                                   | 47 |
| 3.3.2. Instrumentos de colheita de dados.....                       | 47 |
| 3.3.3. Procedimentos.....                                           | 48 |
| 3.4. Análise estatística.....                                       | 53 |
| 4. RESULTADOS.....                                                  | 54 |
| 4.1. Características dos pacientes.....                             | 55 |
| 4.2. Consumo total de fármacos epidurais e eficácia analgésica..... | 56 |
| 4.3. Qualidade da analgesia epidural e eficácia analgésica.....     | 56 |
| 4.4. Efeitos laterais (PONV e hipotensão).....                      | 57 |
| 5. DISCUSSÃO.....                                                   | 59 |
| 5.1. Pontos a valorizar do estudo.....                              | 60 |
| 5.2. Limitações do estudo.....                                      | 61 |
| 6. CONCLUSÃO.....                                                   | 63 |
| 7. PERSPECTIVAS FUTURAS.....                                        | 65 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                                     | 67 |
| ANEXOS.....                                                         | 72 |

## Índice de Figuras:

|                                                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1: Mundo, taxas de incidência e mortalidade por cancro gástrico, ambos os sexos, 2018. ....                                                            | 11 |
| Figura 2: Portugal, taxas de incidência dos cancros mais comuns, ambos os sexos, 2018. ....                                                                   | 12 |
| Figura 3: Portugal, incidência e mortalidade regional de cancro gástrico, ambos os sexos. ....                                                                | 13 |
| Figura 4: Portugal, nº de óbitos e taxas de mortalidade de cancro gástrico, por local de residência, ambos os sexos, 2014. ....                               | 13 |
| Figura 5: Meios Complementares de Diagnóstico recomendados pela NCCN para o estadiamento do cancro gástrico. ....                                             | 14 |
| Figura 6: Estadiamento do cancro gástrico (classificação TNM detalhada). ....                                                                                 | 15 |
| Figura 7: Estádios de cancro gástrico/TNM ....                                                                                                                | 15 |
| Figura 8: Opções de tratamento do cancro gástrico, após estadiamento TNM. (4). ....                                                                           | 16 |
| Figura 9: Recomendações da JGCA para o tratamento cirúrgico do cancro gástrico de acordo com a extensão da ressecção gástrica e linfadenectomia D1 / D2. .... | 18 |
| Figura 10: Relação entre Cirurgia, Anestesia, Sistema Imune e Cancro. ....                                                                                    | 19 |
| Figura 11: Células do Sistema Imune. ....                                                                                                                     | 20 |
| Figura 12: Mecanismos supressores dos Treg.....                                                                                                               | 22 |
| Figura 13: Mecanismos de ação dos linfócitos Breg ....                                                                                                        | 23 |
| Figura 14: : Efeitos positivos e negativos das células imunes no cancro. ....                                                                                 | 23 |
| Figura 15: As principais citocinas produzidas pelas células imunes e o seus efeitos fisiológicos. ....                                                        | 24 |
| Figura 16: Visão global dos acontecimentos dentro do microambiente tumoral. ....                                                                              | 26 |
| Figura 17: O <i>Immunoediting</i> dos tumores ....                                                                                                            | 27 |
| Figura 18: Lista de eventos perioperatórios que podem afetar a persistência / metastização dos tumores. ....                                                  | 29 |
| Figura 19: Mecanismos de imunossupressão pós-operatória. ....                                                                                                 | 30 |
| Figura 20: A tríade da Anestesia Geral (fármacos mais utilizados): ....                                                                                       | 31 |
| Figura 21: Fases do período perioperatório: ....                                                                                                              | 32 |
| Figura 22: Principais efeitos dos fármacos usados na Anestesia Geral na função imune , recorrência/metastização tumoral ....                                  | 33 |
| Figura 23: Mecanismos de promoção do crescimento tumoral pela morfina. ....                                                                                   | 35 |
| Figura 24: Efeitos dos Anestésicos Locais na recorência tumoral. ....                                                                                         | 36 |
| Figura 25: Vias tradicionais de inibição tumoral pelos AINE's ....                                                                                            | 37 |

|                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 26: Efeitos da Anestesia Locorregional na melhoria do <i>outcome</i> da cirurgia oncológica <i>major</i> . ....       | 41 |
| Figura 27: Programação da medicação e parâmetros da máquina de PCEA.....                                                     | 51 |
| Figura 28: Medição da intensidade da dor por intermédio de uma escala verbal de 4 pontos .....                               | 51 |
| Figura 29: Medidas de tratamento da hipotensão, bradicardia, depressão respiratória e prurido, segundo Protocolo PCEA2 ..... | 52 |
| Figura 30: Folha de registo de scores de dor, complicações e medicações de resgate. ...                                      | 52 |
| Figura 31: Distribuição de uma solução epidural radio-opaca após um bólus epidural e uma perfusão epidural contínua. ....    | 60 |

## Índice de Tabelas

|                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1: Dados demográficos, classificação ASA, duração total das cirurgias e dos protocolos, segundo a modalidade de analgesia epidural. .... | 55 |
| Tabela 2: Comparação do consumo de fármacos, segundo a modalidade de analgesia epidural.....                                                    | 56 |
| Tabela 3: Comparação da Qualidade da analgesia, entre os grupos, segundo a modalidade de analgesia epidural.....                                | 57 |
| Tabela 4: Incidência de efeitos laterais observados, segundo a modalidade de analgesia epidural. ....                                           | 58 |

# 1. INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Incidência e mortalidade do cancro gástrico no Mundo.

O cancro gástrico é a quinta neoplasia mais comum no Mundo. Em 2018, registaram-se cerca de 1 milhão de novos casos e estimam-se 783.000 mortes (1) (uma em cada 12 mortes por cancro, globalmente), sendo a terceira maior causa de morte (por cancro). As taxas de incidência são 2 vezes maiores em homens do que em mulheres, sendo o tumor maligno mais comumente diagnosticado e a principal causa de morte por cancro no sexo masculino, em vários países da Ásia. As taxas de incidência são acentuadamente altas na Ásia Oriental (por exemplo, na Mongólia, no Japão e na Coreia do Sul - o país com as taxas mais elevadas em todo o mundo em ambos os sexos), enquanto as taxas na América do Norte e no Norte da Europa são geralmente baixas e equivalentes às observadas em todas as regiões africanas. (1) (2)

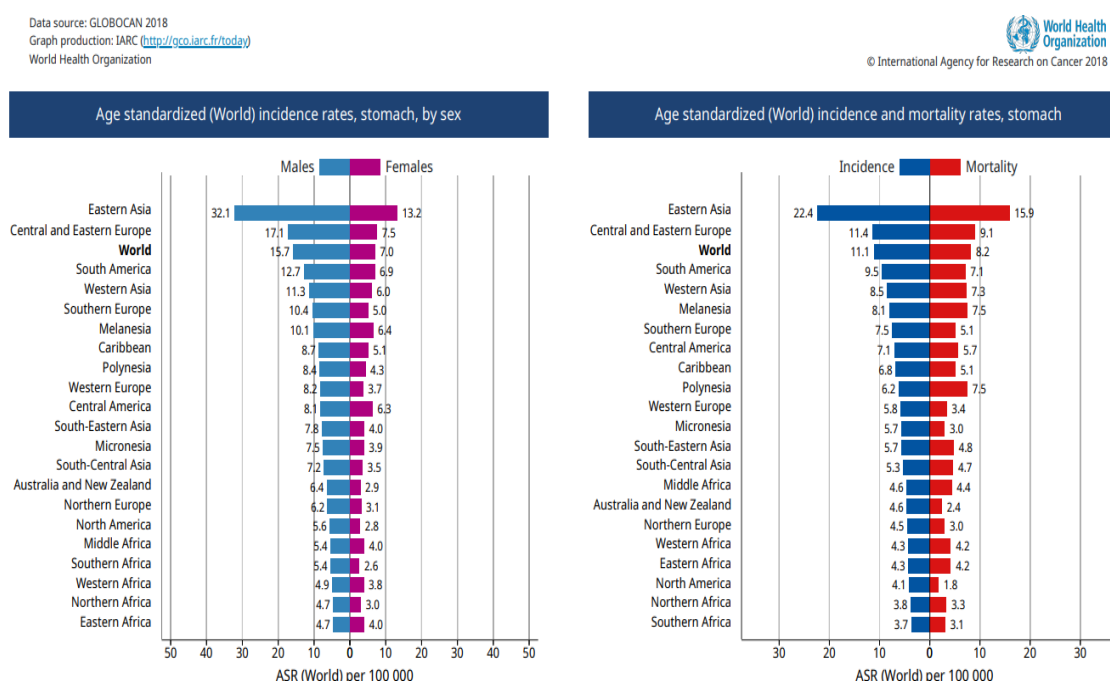


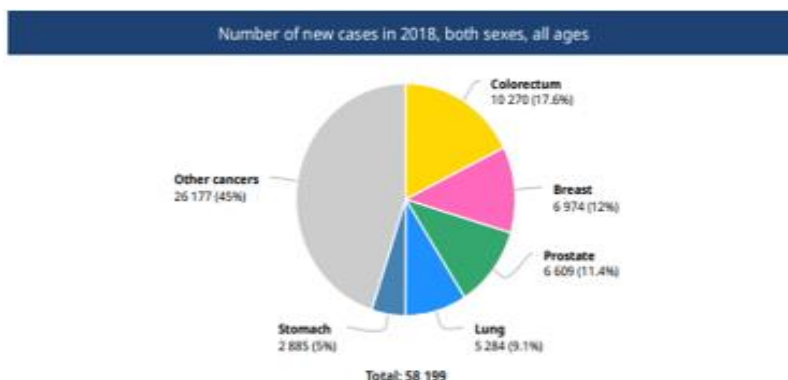
Figura 1: Mundo, taxas de incidência e mortalidade por cancro gástrico, ambos os sexos, 2018. (2)

Estudos migratórios documentaram um forte componente ambiental para explicar a variação regional nas taxas de incidência de cancro gástrico. O *Helicobacter pylori* é o principal fator de risco para o cancro gástrico, sendo quase 90% de novos casos de neoplasia não-cárdica atribuídos a esta bactéria. Contudo, há outros fatores de risco de grande importância, sobretudo um componente dietético associado ao consumo de alimentos grelhados, preservados em sal e baixo consumo de frutas, sendo também o consumo de álcool e o tabagismo ativos fatores de risco estabelecidos. (2)

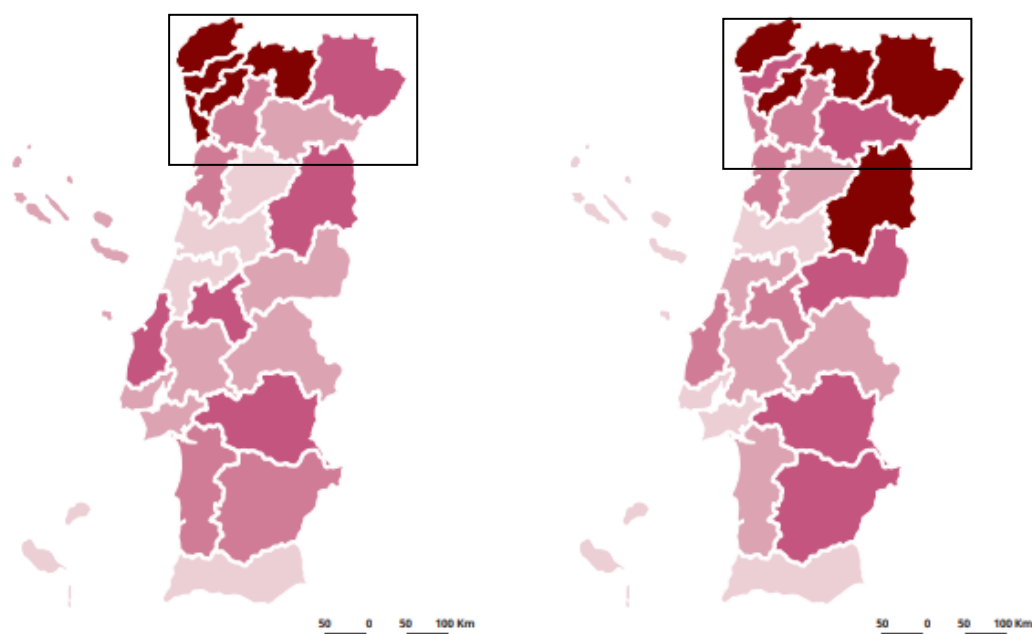
Os cancros gástricos podem geralmente ser classificados em 2 categorias topográficas: neoplasias do cárdia e não-cárdia. As taxas de cancro gástrico não-cárdia (que surgem no corpo, fundo e região pré-pilórica) têm diminuído firmemente nos últimos 50 anos na maioria das populações. As tendências são atribuídas ao triunfo não planeado da prevenção - melhorias na preservação e armazenamento de alimentos (refrigeração), erradicação do *H. pylori* por antibioterapia dirigida com diminuição da prevalência da bactéria, e rastreio por endoscopias de rotina. As neoplasias do cárdia (que surgem na área adjacente à junção esófago-gástrica) têm características epidemiológicas mais semelhantes às do adenocarcinoma esofágico; os fatores de risco conhecidos incluem obesidade e doença de refluxo gastro-esofágica (DRGE), podendo resultar em esófago de *Barret* (uma atipia epitelial pré-maligna). A incidência de neoplasia gástrica nesta localização tem aumentado particularmente em países desenvolvidos. (2)

### 1.2. Incidência e mortalidade do cancro gástrico em Portugal.

Em Portugal, o carcinoma gástrico é o 6º mais prevalente o 3º carcinoma mais letal, tendo a região Norte a maior incidência e mortalidade associadas. É mais frequente e mais mortal que nos restantes países do Sul da Europa. (2)



*Figura 2: Portugal, taxas de incidência dos cancros mais comuns, ambos os sexos, 2018. (2)*



Taxas brutas de Incidência (por 100.000 habitantes) por local de residência (NUTSIII de 2013)

Fonte: RON, 2009

Taxas brutas de Mortalidade (por 100.000 habitantes) por local de residência (NUTSIII de 2013)

Fonte: INE, 2015

Figura 3: Portugal, incidência e mortalidade regional de cancro gástrico, ambos os sexos. (3)

#### QUADRO 38

NÚMERO DE ÓBITOS E TAXA DE MORTALIDADE PADRONIZADA (TODAS AS IDADES E <65 ANOS), POR CAUSA DE MORTE E LOCAL DE RESIDÊNCIA (NUTS II) EM 2014

| Causa de morte                  |                          | Norte | Centro | LVT  | Alentejo | Algarve | RA Açores | RA Madeira |
|---------------------------------|--------------------------|-------|--------|------|----------|---------|-----------|------------|
| Tumor maligno do estômago (M/F) | Todas as idades (óbitos) | 979   | 504    | 498  | 166      | 73      | 32        | 38         |
|                                 | Todas as idades (TMP)    | 17,2  | 11,5   | 10,9 | 10,7     | 9,7     | 11,3      | 11,0       |
|                                 | < 65 anos (óbitos)       | 271   | 115    | 133  | 28       | 18      | 12        | 13         |
|                                 | < 65 anos (TMP)          | 7,3   | 5,0    | 4,9  | 3,9      | 4,2*    | 5,4*      | 5,3*       |

Figura 4: Portugal, nº de óbitos e taxas de mortalidade de cancro gástrico, por local de residência, ambos os sexos, 2014. (3)

### 1.3. Diagnóstico e tipos histológicos de cancro gástrico

Os carcinomas gástricos em fases iniciais são normalmente assintomáticos, e detectados quase sempre por exames de rotina. Estádios mais avançados da doença geralmente cursam com perda de peso, disfagia, dispepsia, vômitos, saciedade precoce e / ou anemia ferripriva. (5) (6)

Noventa por cento dos cancros gástricos são adenocarcinomas (ADCs), e estes são subdivididos de acordo com o tipo histológico (classificação de *Lauren*) em células difusas (indiferenciadas), e do tipo intestinal (bem diferenciados). Neoplasias gástricas raras, como tumores do estroma gastrointestinais (GISTs), linfomas e tumores neuroendócrinos constituem os restantes 10%.

Se houver suspeita de uma neoplasia gástrica, o diagnóstico deve ser feito a partir de uma biópsia endoscópica ou cirúrgica, e o relatório do exame histológico deve obedecer aos critérios da OMS [IV, C]. (6)

#### 1.4. Estadiamento e estratificação de risco.

Existem várias recomendações internacionais por entidades competentes para o estadiamento e tratamento do cancro gástrico (NCCN – americanas, ESMO – europeias e JGCA – japonesas). (4) (5) (6) ( 8) (10) (figuras 7e 8)

Em Portugal, foram publicadas em 2014 as recomendações para o diagnóstico e tratamento do adenocarcinoma gástrico, pelo Grupo de Investigação de Cancro Digestivo, por um painel de peritos em várias áreas da Oncologia. (10)

O estadiamento inicial e a avaliação de risco devem incluir: exame físico, hemograma diferencial, bioquímica com testes de função hepática e renal, endoscopia e tomografia computadorizada (TAC) com contraste do tórax, abdómen ± pélvis [V, A]. A laparoscopia é recomendada para pacientes com tumores ressecáveis [III, B]. (figura 5)

| Procedure                                                                              | Purpose                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Full blood count                                                                       | Assess for iron deficiency anaemia                                                                                         |
| Renal and liver function                                                               | Assess renal and liver function to determine appropriate therapeutic options                                               |
| Endoscopy and biopsy                                                                   | Obtain tissue for diagnosis, histological classification and molecular biomarkers, e.g. HER2 status                        |
| CT thorax + abdomen ± pelvis                                                           | Staging of tumour—to detect local/ distant lymphadenopathy and metastatic disease or ascites                               |
| EUS                                                                                    | Accurate assessment of T and N stage in potentially operable tumours<br>Determine the proximal and distal extent of tumour |
| Laparoscopy ± washings                                                                 | Exclude occult metastatic disease involving peritoneum/diaphragm                                                           |
| PET, if available                                                                      | May improve detection of occult metastatic disease in some cases                                                           |
| CT, computed tomography; EUS, endoscopic ultrasound; PET, positron emission tomography |                                                                                                                            |

*Figura 5: Meios Complementares de Diagnóstico recomendados pela NCCN para o estadiamento do cancro gástrico. (6)*

| Primary tumour (T) |                                                                                                                                    | Regional lymph nodes (N) |                                               | Distant metastasis (M) |                                                    |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------|
| TX                 | Primary tumour cannot be assessed                                                                                                  | NX                       | Regional lymph node(s) cannot be assessed     | M0                     | No distant metastasis                              |
| T0                 | No evidence of primary tumour                                                                                                      | N0                       | No regional lymph node metastasis             | M1                     | Distant metastasis or positive peritoneal cytology |
| Tis                | Carcinoma <i>in situ</i> : intraepithelial tumour without invasion of the lamina propria                                           | N1                       | Metastasis in 1–2 regional lymph nodes        |                        |                                                    |
| T1a                | Tumour invades the lamina propria or the muscularis mucosae                                                                        | N2                       | Metastasis in 3–6 regional lymph nodes        |                        |                                                    |
| T1b                | Tumour invades the submucosa                                                                                                       | N3                       | Metastasis in 7 or more regional lymph nodes  |                        |                                                    |
| T2                 | Tumour invades the muscularis propria                                                                                              | N3a                      | Metastasis in 7–15 regional lymph nodes       |                        |                                                    |
| T3                 | Tumour penetrates the subserosal connective tissue without invasion of the visceral peritoneum or adjacent structures <sup>a</sup> | N3b                      | Metastasis in 16 or more regional lymph nodes |                        |                                                    |
| T4                 | Tumour invades the serosa (visceral peritoneum) or adjacent structures <sup>b</sup>                                                |                          |                                               |                        |                                                    |
| T4a                | Tumour invades the serosa (visceral peritoneum)                                                                                    |                          |                                               |                        |                                                    |
| T4b                | Tumour invades adjacent structures <sup>b</sup>                                                                                    |                          |                                               |                        |                                                    |

Edge et al. . Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, IL, USA. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Handbook, 7th edition (2010) published by Springer Science and Business Media LLC, [www.springer.com](http://www.springer.com).

<sup>a</sup>T3 tumours also include those extending into the gastrocolic or gastrohepatic ligaments, or into the greater or lesser omentum, without perforation of the visceral peritoneum covering these structures.

<sup>b</sup>Adjacent structures include the spleen, transverse colon, liver, diaphragm, pancreas, abdominal wall, adrenal gland, kidney, small intestine and retro-peritoneum.

Figura 6: Estadiamento do cancro gástrico (classificação TNM detalhada). (6) (8)

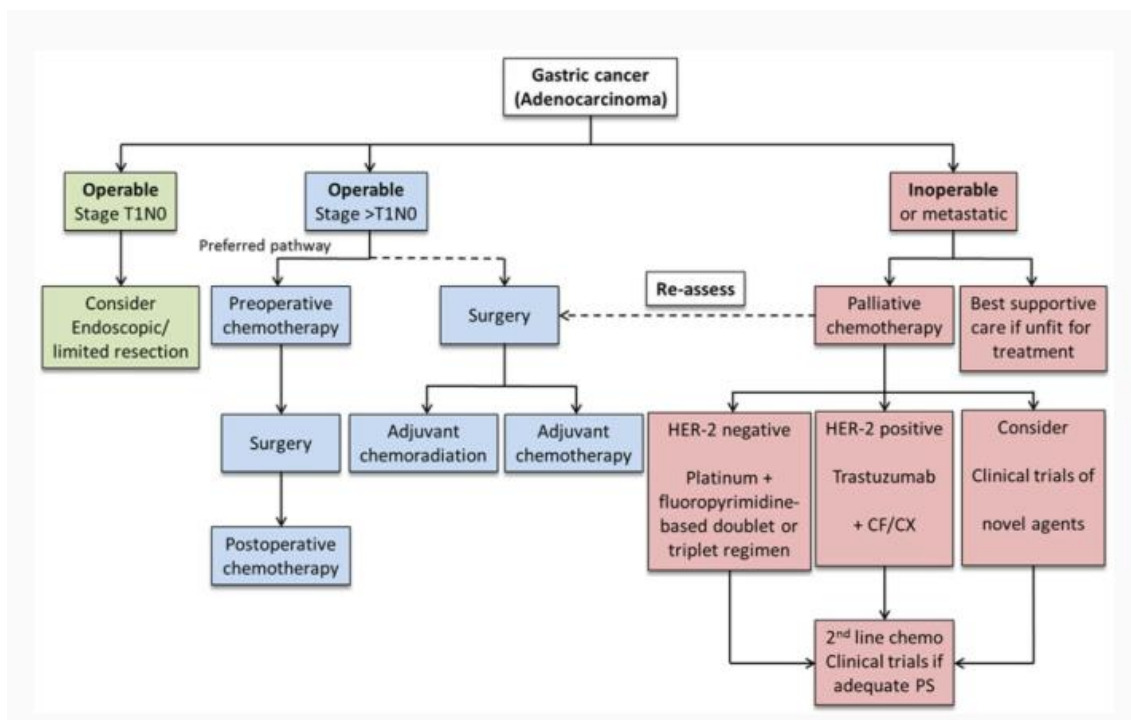
| Stage grouping | T stage | N stage | M stage |
|----------------|---------|---------|---------|
| Stage 0        | Tis     | N0      | M0      |
| Stage IA       | T1      | N0      | M0      |
| Stage IB       | T2      | N0      | M0      |
|                | T1      | N1      | M0      |
| Stage IIA      | T3      | N0      | M0      |
|                | T2      | N1      | M0      |
|                | T1      | N2      | M0      |
| Stage IIB      | T4a     | N0      | M0      |
|                | T3      | N1      | M0      |
|                | T2      | N2      | M0      |
|                | T1      | N3      | M0      |
| Stage IIIA     | T4a     | N1      | M0      |
|                | T3      | N2      | M0      |
|                | T2      | N3      | M0      |
| Stage IIIB     | T4b     | N0–1    | M0      |
|                | T4a     | N2      | M0      |
|                | T3a     | N3      | M0      |
| Stage IIIC     | T4b     | N2–3    | M0      |
|                | T4a     | N3      | M0      |
| Stage IV       | Any T   | Any N   | M1      |

Figura 7: Estádios de cancro gástrico/TNM (6)

### 1.5. Plano do tratamento.

A Consulta de Grupo Multidisciplinar antes de qualquer decisão de terapêutica é obrigatória. Deve incluir cirurgiões, oncologistas, radioterapeutas, radiologistas e anatomopatologistas, entre outros membros disponíveis [IV,C]. (6)

O tratamento do carcinoma gástrico depende do estágio clínico da doença, podendo ser endoscópico, cirúrgico, multimodal e paliativo. Para orientar a decisão, as opções de tratamento serão estratificadas de acordo com o estágio clínico da doença (IV,C). (4)



**Figura 8:** Opções de tratamento do cancro gástrico, após estadiamento TNM. (4).

#### 1.5.1. Tratamento cirúrgico

##### a) Tratamento endoscópico (tratamento minimamente invasivo)

Se o estadiamento (endoscopia digestiva alta) apresentar critérios endoscópicos de lesão inicial (cT1), as lesões são passíveis de ressecção endoscópica mucosa (EMR) ou submucosa (ESD). Todos os doentes com carcinomas iniciais limitados a mucosa ou à submucosa superficial, que não reúnam critérios de ressecção endoscópica ou que apresentem após EMR/ESD doença invasora residual, deverão realizar tratamento cirúrgico radical. (5) (9) (figura 9)

##### b) Cirurgia radical com intuito curativo (R0)

A cirurgia *standard* preconizada é a gastrectomia radical, que envolve a ressecção de pelo menos dois terços do estômago (total/subtotal), uma linfadenectomia tipo DII, sem deixar doença residual visível macroscopicamente (R0). (3)

- Extensão da ressecção gástrica

O tipo e a extensão da ressecção do estômago têm um impacto direto na qualidade de vida

pós-operatória do paciente. (3)

Nas gastrectomias não-*standard*, a extensão da ressecção gástrica e da linfadenectomia são alteradas de acordo com o tipo de tumor e com o estadiamento. (3)

Gastrectomias modificadas são aquelas em que a ressecção gástrica e linfática são reduzidas (D1, D1+, etc), comparativamente à cirurgia *standard*. (3)

Gastrectomias alargadas são efetuadas quando o tumor envolve órgãos adjacentes e/ou quando a linfadenectomia é mais extensa que DII. Pode ser necessário, para obter uma cirurgia de ressecção R0, remover órgãos adjacentes envolvidos pelo tumor primário (baço, colón ou corpo e cauda do pâncreas). (4) (6) (9) (10)

Se houver invasão duodenal, deve remover-se a estação ganglionar 13.

Nos tumores localmente avançados, deve ser ponderada a quimioterapia pré-operatória (neoadjuvante). (1) (9)

- Extensão da linfadenectomia

Para um correto estadiamento cirúrgico, a linfadenectomia deve conter pelo menos 15 gânglios; a literatura divide-se segundo as *guidelines* japonesas e europeias, sendo recomendado para uma linfadenectomia D2 a exérese de 25 a 35 gânglios. (11)

A linfadenectomia D1 inclui as estações ganglionares 1, 3, 4, 5, 6 e 7.

A linfadenectomia D2 inclui as estações ganglionares 1 a 12, na gastrectomia total, e as estações ganglionares 1,3 -9, 11 e 12, na gastrectomia subtotal. (4) (6) (10) (figura 9)

#### c) Cirurgia paliativa sem intuito curativo (R+)

As gastrectomias paliativas e/ou gastrojejunostomias, poderão também ser uma opção em doentes com doença avançada/metastática por hemorragia e/ou obstrução para alívio dos sintomas, cujo *timing* pode ser pré ou pós instalação dos mesmos. Um grupo restrito de doentes com doença inicialmente irresssecável com boa resposta ao tratamento adjuvante poderá beneficiar da cirurgia. Nestas cirurgias, pode permanecer doença residual visível macroscopicamente (R2), ou nas margens cirúrgicas (R1, diagnóstico histológico). (4) (6) (10) (figura 9)

|     | N0          | N1 (1-2)    | N2 (3-6)    | N3 (>7)     |
|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|
| T1a | ESD/EMR     | D2          | D2+QTadj    | D2+QTadj    |
| T1b | D1+         | D2          | D2+QTadj    | D2+QTadj    |
| T2  | D2          | D2+QTadj    | D2+QTadj    | D2+QTadj    |
| T3  | D2+QTadj    | D2+QTadj    | D2+QTadj    | D2+QTadj    |
| T4a | D2+QTadj    | D2+QTadj    | D2+QTadj    | D2+QTadj    |
| T4b | D2+RA+QTadj | D2+RA+QTadj | D2+RA+QTadj | D2+RA+QTadj |

*Figura 9: Recomendações da JGCA para o tratamento cirúrgico do cancro gástrico de acordo com a extensão da ressecção gástrica e linfadenectomia D1 / D2. Adaptado de (10) Abreviaturas: Qtadj (quimioterapia adjuvante); D1 (Linfadenectomia D1); D1+ (Linfadenectomia D1 alargada); Linfadenectomia D2, D2..*

### 1.5.2. Tratamento Paliativo

Doentes sem indicação para cirurgia curativa poderão ser propostos para tratamento adjuvante (quimioterapia sistémica, [I, A]), ou suporte sintomático. Esquemas farmacológicos e dosagens poderão ser alterados/reduzidos na presença de comorbilidades importantes, disfunções de órgão, e mau estado geral. (4) (6) (figura 8)

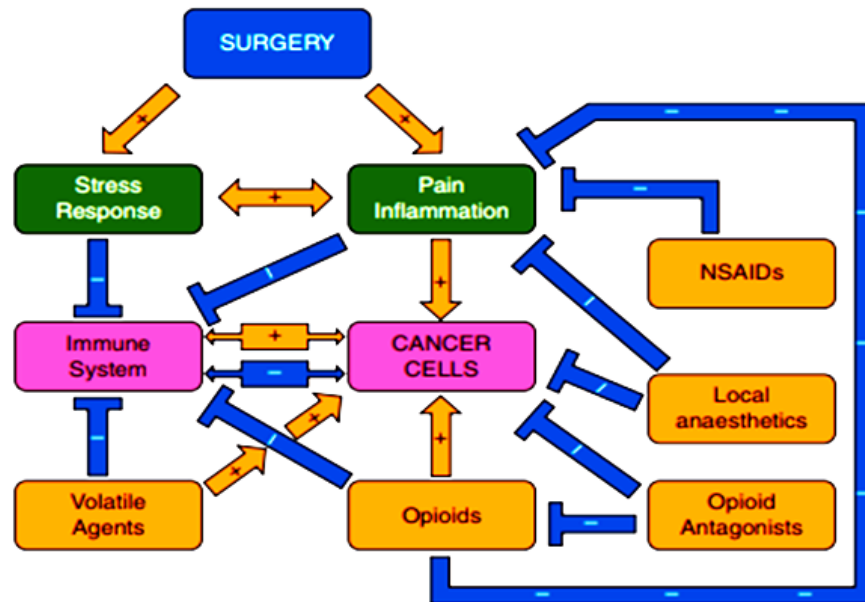
A radioterapia é justificada nos casos de tumores irresssecáveis com anemia e/ou nos casos de obstrução pilórica ou ao nível do cárdia, não candidatos a cirurgia/quimioterapia paliativas; uma dose de 30 Gy em 10 frações pode ser eficaz tanto na diminuição do sangramento, como na melhoria da disfagia/estase gástrica. O efeito é geralmente curto (3 a 6 meses), mas é uma opção terapêutica fácil, que pode melhorar a qualidade de vida. (4) (10) (figura 8)

A Imunoterapia (terapia-alvo) está indicada para tumores avançados com anormalidades epigenéticas específicas; o Trastuzumab é recomendado em conjunto com quimioterapia à base de cisplatina e fluoropirimidina para pacientes com cancro gástrico avançado HER2-positivo [I, A]. (6) (figura 8)

Para os doentes não aptos para tratamento adjuvante sistémico, deverá ser providenciado tratamento de suporte sintomático. (6) (10) (figura 8)

### 1.6. Cirurgia, Anestesia, Imunossupressão, e Cancro.

Existe uma relação muito complexa e antagónica entre cirurgia, anestesia, dor, inflamação e resposta imune. (figura 10) (12)



*Figura 10: Relação entre Cirurgia, Anestesia, Sistema Imune e Cancro. (12)*

#### 1.6.1. Sistema Imune e Cancro

O sistema imune desempenha um papel essencial na progressão dos tumores; não só pode inibir o crescimento do tumor, mas também pode promover a sua manutenção e posterior proliferação, estabelecendo um ambiente favorável aos mesmos. (19) (20)

A resposta Imune pode ser dividida em inata e adquirida. A Imunidade inata encontra-se nas barreiras epiteliais, e é mediada por granulócitos, macrófagos, células natural killer (NK) e células dendríticas; é a primeira linha de defesa contra organismos invasores e células tumorais. A imunidade adquirida serve para eliminar as ameaças que escaparam ao sistema imunológico inato; é constituída pela imunidade humoral, ou a resposta mediada por anticorpos, e a imunidade mediada por células, os linfócitos. (12) (13) (figura 11)

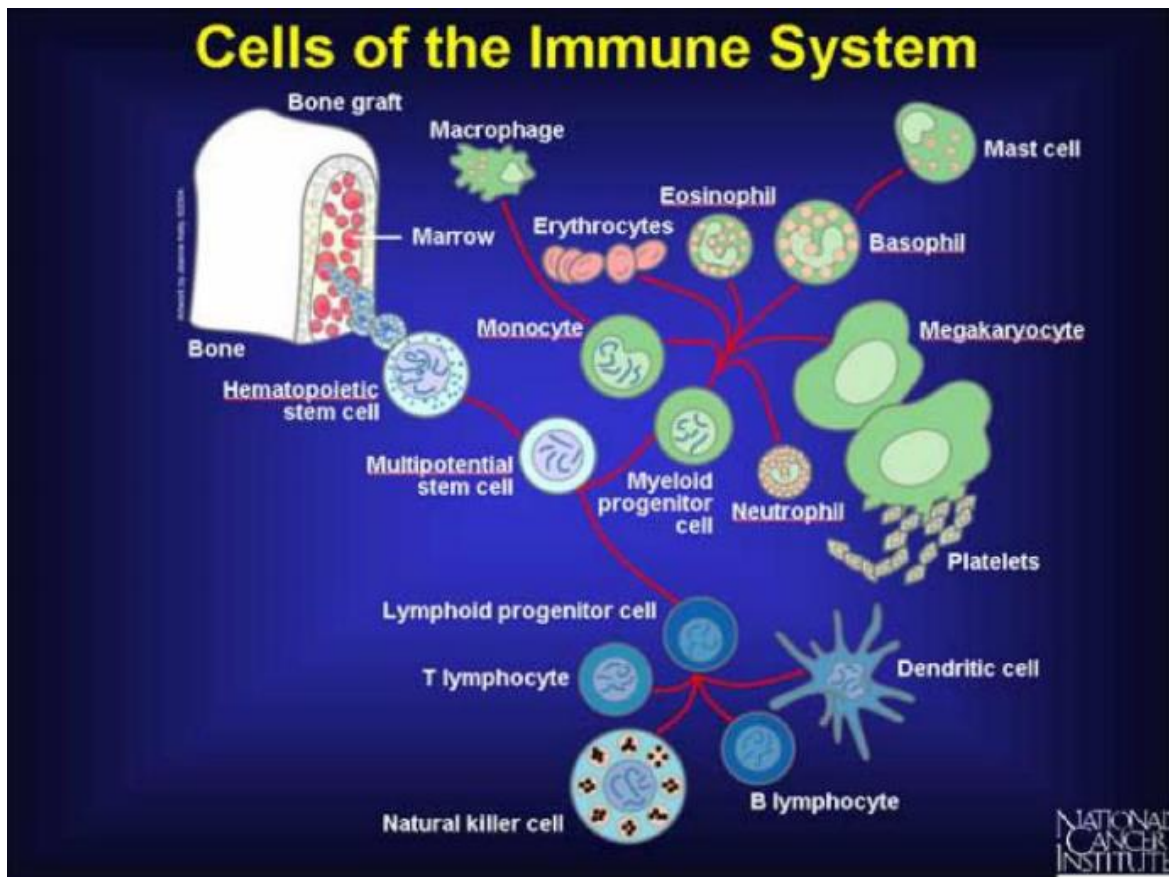


Figura 11: Células do Sistema Imune. (13)

#### a) Tipo e função das células imunes

As diversas células do sistema imune inato e adquirido (figura 11), e respectivas ações imuno-efetoras e imunossupressoras estão esquematizadas na figura 14.

A imunidade adquirida é sobretudo da responsabilidade dos linfócitos T, com dois perfis (Th1 e Th2), e dos linfócitos B. Os linfócitos T ativados são categorizadas pelas citocinas que elas secretam (17):

- Os linfócitos T helper (Th) 1 produzem: interferon- $\gamma$ , fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina (IL) -2, IL-12, IL-15 e IL-18, promovem a inflamação, estimulam as células B a produzir anticorpos, ativam macrófagos e promovem o desenvolvimento de linfócitos T citotóxicos. É uma resposta T efetora. (12)
- Os linfócitos Th 2 produzem: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13, e estão envolvidas na produção de IgE e no desenvolvimento de eosinófilos. A interleucina-1 é outra citocina pró-inflamatória, produzida principalmente por monócitos e macrófagos; é um regulador chave da inflamação e das respostas imunes, levando à limitação da inflamação/imunossupressão. (12)

- Os linfócitos Treguladores (Treg):

As células Treg são um subconjunto de células T CD4+ derivadas do timo, que expressam vários marcadores específicos, como o CD25, o FoxP3 com desmetilação do TSDR (tTRegs, Tregs nativas ou tímicas); no entanto, qualquer célula T CD4+FoxP3-, pode diferenciar-se na periferia em FoxP3+ (iTRegs, Tregs induzidas). Tem diversas ações e funções sobre outras células imunes e barreiras naturais:

As tTRegs protegem contra a auto-imunidade. As iTRegs são induzidas por não-auto-antígenos, presume-se que essas células sejam mais funcionais para manter a tolerância da mucosa, podendo controlar respostas imunes a antígenos comensais (e tumorais), e prevenir reações do tipo alérgico. (para células Tr1, ver figura 13) (figura 12)

- ✓ As Tregs podem produzir citocinas anti-inflamatórias (IL-10, IL-35 e TGF $\beta$ ) que inibem as células T efectoras e estimulam os linfócitos Breg (favorecendo o perfil Breg, em vez do B efector).
- ✓ As Tregs libertam quimiocinas que danificam a membrana celular, levando à apoptose, e favorecendo a metastização tumoral.
- ✓ As Tregs reduzem a proliferação e a função efectora das células NKs. Além disso, as NKs podem ser diretamente afetadas por Tregs de uma maneira dependente de TGF- $\beta$  ligada à membrana.
- ✓ Os Tregs também podem dirigir a diferenciação dos monócitos em direção a macrófagos M2, e impedir sua diferenciação em macrófagos M1 pró-inflamatórios. Eles podem igualmente induzir um fenótipo supressivo em neutrófilos e reduzir a secreção de citocinas ILC2. (21)

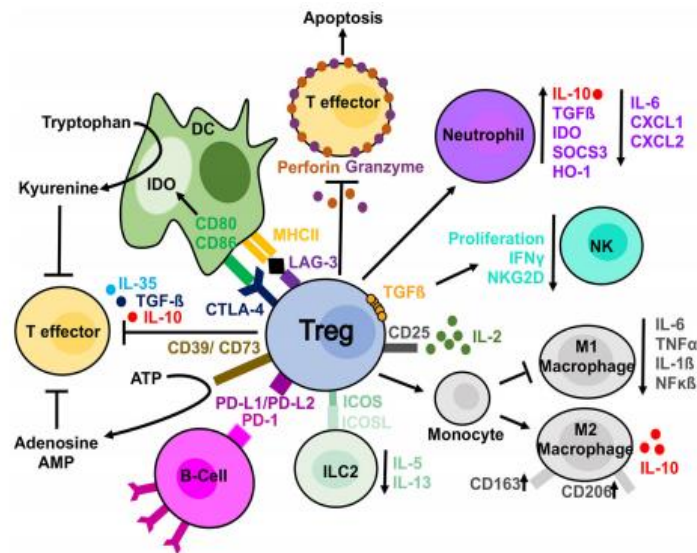


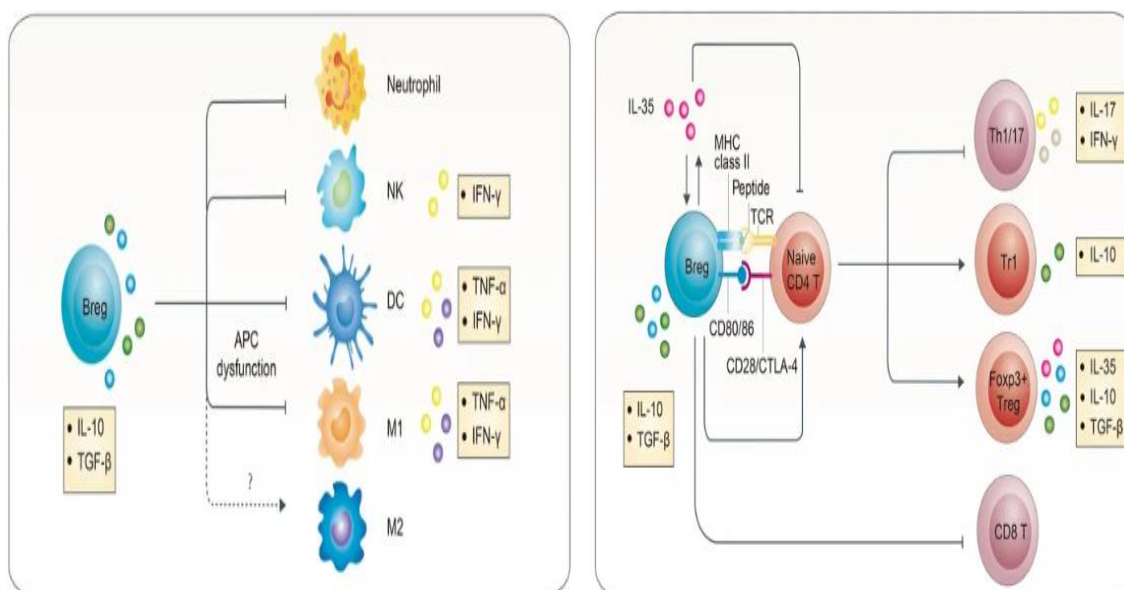
Figura 12: Mecanismos supressores dos Treg.: Os Tregs são capazes de suprimir diferentes tipos de células. (21)

- Os linfócitos B reguladores (Breg):

Os linfócitos B podem diferenciar-se em produtores de anticorpos específicos, células de memória e células inibidoras (Breg). Além da apresentação de antígenos e produção de anticorpos, os linfócitos B também desempenham um papel na regulação imune e na indução de tolerância por mecanismos dependentes e independentes da IL-10. (23) (figura 13) .

Os Bregs geralmente são induzidos e mantidos em resposta à inflamação, e várias vias estão envolvidas em diferentes contextos. (22) (23)

- ✓ Podem ser “recrutáveis” a partir de múltiplos estádios de desenvolvimento, e mantêm a capacidade de se tornarem plasmócitos terminalmente diferenciados. (23)
- ✓ Através do contato celular e citocinas anti-inflamatórias, incluindo IL-10, TGF-β e IL-35, as Bregs suprimem a proliferação de células T CD4 +, induzem células Foxp3 + Tregs e Tr1 e suprimem a diferenciação Th1 / 17, e das e células T efetoras CD8 +. (23)
- ✓ As quimiocinas IL-10 e TGF-β secretados por Bregs dificultam a função de apresentação de antígenos e a secreção de citocinas por células dendríticas e macrófagos M1, e possivelmente induzem a diferenciação de macrófagos M2. Eles também inibem os neutrófilos e as células NK. (23)



**Figura 13:** Mecanismos de ação dos linfócitos Breg (23) *NOTA: Células Treg1: As células Tr1 foram descritas pela primeira vez por Roncarolo et al. em 1997. Estas Treg exibem um fenótipo CD41Foxp32 parecem exercer suas funções imunossupressoras através da alta expressão de IL-10. (24)*

| Cell Type /Factors                                             | Tumor Inhibition [7, 10, 11, 15, 25]                                                                          | Tumor Promotion [7, 10, 11, 15, 25]                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Natural killer (NK) cells                                      | Direct cytotoxicity toward cancer cells; production of cytotoxic cytokines                                    |                                                                                                                                                                                         |
| CD8 <sup>+</sup> Cytotoxic T cells (CTL)                       | Direct lysis of cancer cells; production of cytotoxic cytokines                                               | Release of growth promoting cytokines                                                                                                                                                   |
| CD4 <sup>+</sup> Th1 cells                                     | Help cytotoxic T lymphocytes (CTLs) in tumor rejection; production of pro-apoptotic cytokines (IFN $\gamma$ ) | Release of cytokines                                                                                                                                                                    |
| CD4 <sup>+</sup> Th2 cells                                     |                                                                                                               | Education of tumor promoting M2 macrophages; B cell activation, suppress CTLs                                                                                                           |
| CD4 <sup>+</sup> Th17 cells                                    | Activation of CTLs                                                                                            | Production of cytokines                                                                                                                                                                 |
| CD4 <sup>+</sup> Treg cells                                    | Suppression of inflammatory cytokines                                                                         | Immunosuppression; production of cytokines                                                                                                                                              |
| $\gamma\delta$ -T cells                                        | direct cytotoxic activity and indirect stimulation of DC or CTL                                               | Suppression of DC maturation, immunosuppression by $\gamma\delta$ -T-reg                                                                                                                |
| B cells                                                        | Production of tumor-specific antibodies, functioning as APCs                                                  | Production of cytokines and antibodies; activation of mast cells; immunosuppression by B-reg cells                                                                                      |
| Macrophages, dendritic cells, myeloid-derived suppressor cells | M1 macrophages; Antigen presentation; production of cytokines (IL-12 and type I IFN)                          | M2 macrophages; Myeloid-derived suppressor cells; Immunosuppression of CTL and NK cell activity; production of cytokines, chemokines, proteases, growth factors, and angiogenic factors |
| Mast cells                                                     |                                                                                                               | Production of pro-angiogenic; pro-invasive cytokines; suppress CTL and NK cell activity                                                                                                 |
| Neutrophils                                                    | Direct cytotoxicity; regulation of CTL responses                                                              | Production of cytokines, proteases, and ROS, mutagenic, mitogenic, pro-angiogenic, pro-invasive, pro-metastatic                                                                         |
| Cytokine profiles                                              | Th1<br>CX3CL1<br>CXCL9, CXCL10<br>CXCL13 (tertiary lymphoid structures)                                       | Th2<br>Th17                                                                                                                                                                             |

**Figura 14:** : Efeitos positivos e negativos das células imunes no cancro. (14)

Ao suprimir a função de diversas de células imunes, através da secreção de mediadores anti-inflamatórios, os linfócitos Breg atenuam as respostas imunes antitumorais, favorecendo assim a recidiva/metastização. (25)

#### b) O microambiente tumoral

O microambiente tumoral é constituído pelas células tumorais, as células da matriz e as células do sistema imune. Entre elas existem relações complexas que podem levar à persistência e crescimento tumoral. (figuras 16 e 17) (12)

As células inflamatórias estão presentes no início do processo neoplásico e desempenham um papel importante no microambiente tumoral. Essas células incluem leucócitos (neutrófilos, monócitos, eosinófilos e basófilos) e linfócitos (células T, células B e células NK), macrófagos e mastócitos. São também produtoras de citocinas e quimiocinas. (12) (14) (17) (19) (20) (figuras 15 e 16)

| Cytokine family            | Functional subgroups                                     | Physiologic effect                                                                                                                                                                    |
|----------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Interleukins               | IL-3, IL-7, Flt3-ligand                                  | - stimulate hematopoiesis                                                                                                                                                             |
|                            | IL-1, IL-6                                               | - pluripotent, inflammatory                                                                                                                                                           |
|                            | IL-2, IL-4, IL-5, IL-12, IL-13                           | - regulate T and B cell cooperation                                                                                                                                                   |
| Chemokines                 | $\alpha$ : CXC                                           | - regulate migration of granulocytes and lymphocytes                                                                                                                                  |
|                            | $\beta$ : CC                                             | - promote angiogenesis and inflammation                                                                                                                                               |
|                            | $\gamma$ : C, $\delta$ : CX <sub>3</sub> C               | - regulate migration of monocytes<br>- enable medullar homing<br>- regulate migration of lymphocytes                                                                                  |
| Interferons                | Type I: INF $\alpha$ , $\beta$ , $\omega$                | - antiviral immunity<br>- anti-proliferative effect                                                                                                                                   |
|                            | Type II: INF $\gamma$                                    | - antitumorous activity<br>- response to intracellular pathogens                                                                                                                      |
| Tumor necrosis factors     | TNF $\alpha$ :                                           | - pro-inflammatory pyrogenic<br>- activates non-specific immunity<br>- adhesive molecule expression on endothelial surface<br>- may cause apoptosis -<br>- overproduction causes SIRS |
|                            | TNF $\beta$ :                                            | - similar in effect, but produced by T- and B lymphocytes                                                                                                                             |
| Colony Stimulating Factors | G-CSF, GM-CSF, M-CSF<br>Erythropoietin<br>Thrombopoietin | - stimulate proliferation and maturation of myeloid precursors                                                                                                                        |
| TGF- $\beta$               |                                                          | - stimulate growth of fibroblasts and extracellular matrix production<br>- lead to MMPs inhibition                                                                                    |

*Figura 15: As principais citocinas produzidas pelas células imunes e o seus efeitos fisiológicos. (16)*

Outras citocinas e fatores envolvidos na progressão tumoral incluem o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), as metaloproteinases de matriz (MMPs), o TNF- $\alpha$  e o fator de transformação tumoral - $\beta$  (TGF- $\beta$ ). (12)

- VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular)

O VEGF é secretado por células tumorais e por macrófagos, fibroblastos, células endoteliais, células estromais e células tumorais.. Promove a angiogênese, aumenta a permeabilidade vascular e pode funcionar como um quimioatrativo para recrutar células T reguladoras (T reg). (12) As células tumorais expressam receptores de tirosina quinase VEGF, e o VEGF secretado pelo tumor funciona de maneira autócrina, causando diferenciação e disseminação tumoral. (12)

- MMP's (metaloproteinases da matriz)

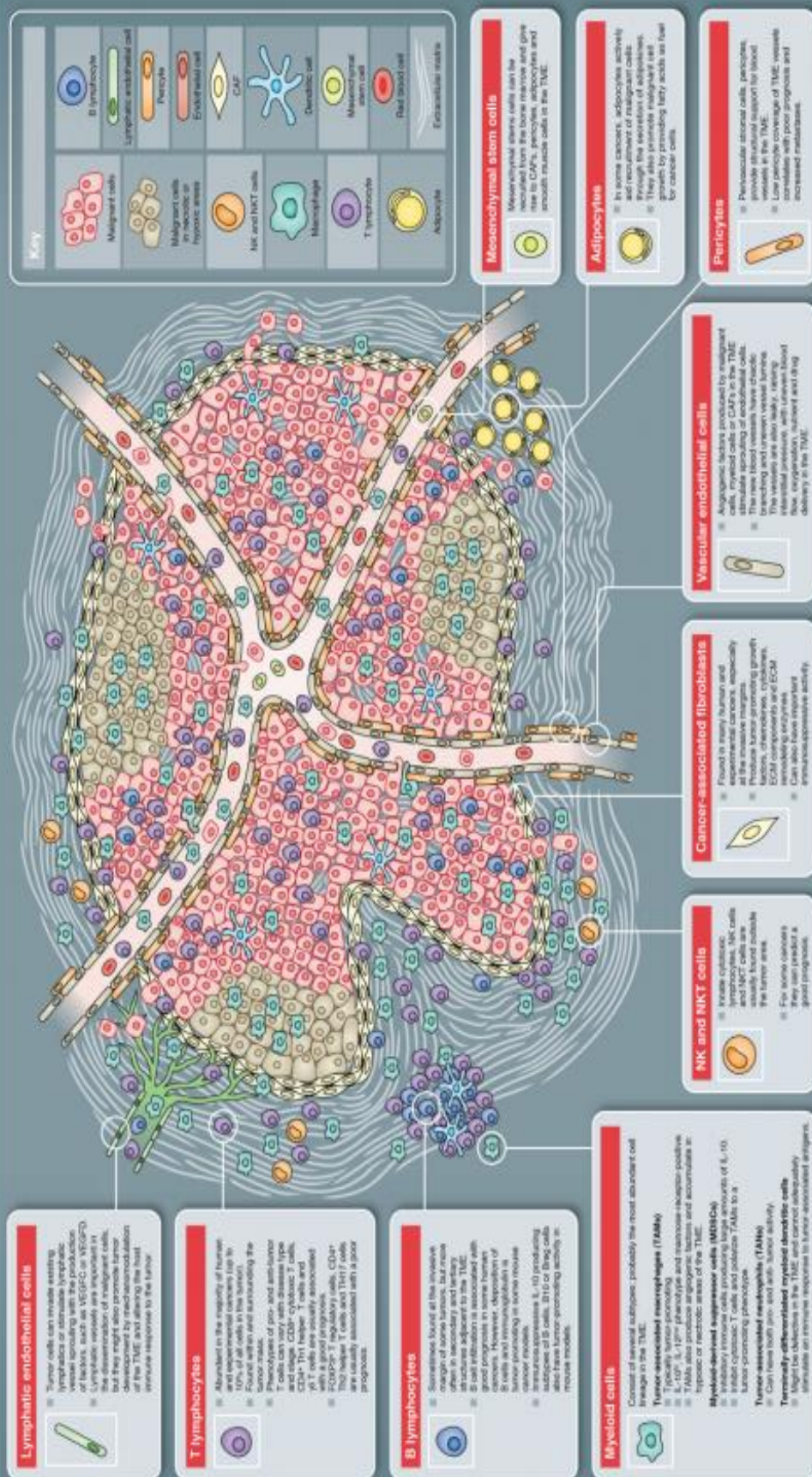
As MMPs são uma família de endopeptidases com diversas ações no microambiente tumoral. São produzidos por células inflamatórias e células estromais, como os fibroblastos; degradam porções da matriz extracelular e podem resultar promoção ou inibição da angiogênese. Mostraram igualmente um papel dual na apoptose e recrutamento de células inflamatórias, através da liberação de quimiocinas. (12)

- A prostaglandina E2 (PGE2)

A PGE2 é um mediador chave do sistema imune, tanto na infecção crônica quanto no cancro. As prostaglandinas são derivadas do ácido araquidônico pelas ciclo-oxigenases (COX) 1 e 2 e pelas prostaglandina - sintases. Muitas neoplasias têm concentrações elevadas de COX2 e superproduzem prostaglandinas. A prostaglandina E2 é crucial para a inflamação e a imunidade fagocitária, e para limitar a ativação potencialmente prejudicial de células citotóxicas; pode assim desempenhar um papel importante na promoção da progressão do cancro, ao inibir a apoptose, e ao estimular a angiogênese. (12)

# The Tumor Microenvironment at a Glance

Frances R. Balkwill, Melania Capasso and Thorsten Hagemann



**Abbreviations:** Breg cells, regulatory B cells; CAP, cancer-associated pericytes; ECM, extracellular matrix; IL, interleukin; NK, natural killer cells; NKT cells, natural killer T cells; TAM, tumor-associated macrophage; TGF $\beta$ , transforming growth factor- $\beta$ .

Figura 16: Visão global dos acontecimentos dentro do microambiente tumoral. (16)

### c) Imunovigilância (*Immunosurveillance*)

A teoria de que o sistema imunológico reconhece as células neoplásicas como altamente imunogênicas *non-self* e procede à sua destruição, foi estabelecida por Paul Erlich há um século, e sustentada por Burnet e Thomas a partir de 1950, sob a hipótese da Teoria da *Immunosurveillance*. Deste modo, o sistema imune poderia descartar as células tumorais antes de se tornarem clinicamente detetáveis. Posteriormente, outros autores argumentaram que os tumores resultam da transformação de células normais com controle de crescimento desregulado, e a imunidade tumoral seria semelhante à imunidade nos tecidos normais, com o sistema imune a reconhecer os antígenos tumorais como *self* ou *non-self*, resultando na persistência ou na eliminação do tumor. Destes achados, o conceito de *Immunoediting* nasceu. (19) (20)

O *Immunoediting* dos tumores é composto por 3 fases diferentes: fase de eliminação, fase de equilíbrio e fase de escape imunológico. (19) (figura 17)

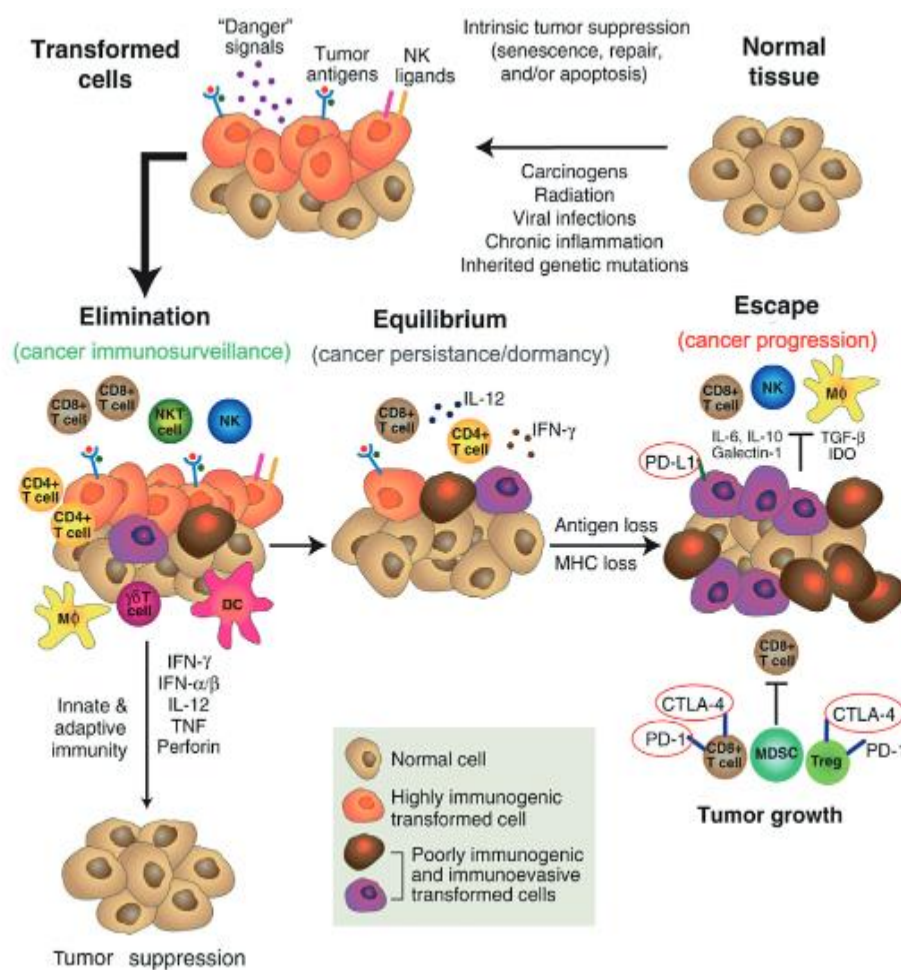


Figura 17: O Imunoediting dos tumores (19)

- Eliminação: está inerente ao conceito de *Immunosurveillance*, em que tanto a imunidade inata quanto a adquirida respondem em conjunto para eliminar células tumorais *non-self* detectadas. As principais vias cruciais para reconhecer e eliminar as células tumorais, mais antigénicas e mais imunologicamente vulneráveis, incluem:
  - ✓ as células NK, ao reconhecer moléculas da superfície celular como NKG2D, e células efectoras induzidas, como linfócitos T CD4 + e CD8 +, linfócitos B e macrófagos.
  - ✓ moléculas efectoras do hospedeiro como interferon tipo I (IFN- $\alpha$  /  $\beta$ ), interferon tipo II (INF- $\gamma$ ), entre outras. (19)
- Equilíbrio: assume-se que o sistema imune adquirido previne o crescimento, e, ao mesmo tempo, altera a imunogenicidade das células tumorais. A fase de Equilíbrio é a mais longa, onde os sistemas imunes inato e adaptado mantêm as células tumorais residuais num estado funcional de dormência. (19) (20)
- Escape: as células tumorais evadem a imunidade e tornam-se tumores evidentes. Os mecanismos subjacentes a esses eventos não estão bem esclarecidos, e parecem incluir: alteração na apresentação de antígenos tumorais, secreção de substâncias imunossupressoras e estimulação de vias inibitórias: (19)
  - ✓ a resistência aos efeitos citotóxicos imunológicos pode aumentar devido à ativação de fatores de transcrição pró-oncogénicos ou paragem de expressão de moléculas anti-apoptóticas, ou ainda falta ou aberrante expressão do MHC de classe I ou II. (19)
  - ✓ o desenvolvimento de um estado imunossupressor pelo próprio microambiente do tumor, produzindo citocinas imunossupressoras e/ou por recrutamento de células imunológicas que promovem imunossupressão, como os macrófagos M2, linfócitos Treg e os Breg. (14) (19) (23) (figuras 17 e 18)

Portanto, os efeitos imunossupressores cumulativos do Cancro, da Cirurgia, e da Anestesia podem moldar a jornada de doença residual mínima (DRM) em direção à evasão imunológica e levar à recidiva/metastização tumoral. (12) (figura 18)

|                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Surgical factors                                                                                  |
| Shedding of tumor cells into the circulation during tumor dissection                              |
| Enhanced proliferation and decreased apoptosis of tumor cells during surgery                      |
| Accelerated motility and invasion by tumor cells as well as increased adhesion induced by surgery |
| Angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor                                        |
| Perioperative blood transfusion                                                                   |
| Severe hypothermia                                                                                |
| Pain and nociceptive stimuli                                                                      |
| Inhibition of cell mediated immunity                                                              |
| Psychological stress                                                                              |
| Laparotomy versus laparoscopy                                                                     |
| Type of anesthesia (general, regional or combined)                                                |

*Figura 18: Lista de eventos perioperatórios que podem afetar a persistência / metastização dos tumores. (adaptado de 28)*

### 1.6.2. Cirurgia e Cancro

Desde há longa data que também se estuda sobre o impacto negativo da Cirurgia na progressão da doença oncológica, e a noção de que a manipulação cirúrgica pode promover recidiva local dos tumores e metastização à distância não é nova. (20)

Várias teorias surgiram para tentar explicar a recorrência do cancro; a permanência de DRM, a disseminação de células tumorais no momento da cirurgia e possivelmente a latência do tumor (um período em que as células tumorais ficam quiescentes antes do crescimento progressivo). Além disso, a cirurgia gera uma intensa resposta de *stress* metabólico, neuroendócrino, inflamatório e imunológico. (12) (20)

#### a) *Stress* cirúrgico

Embora a resposta de *stress* durante e após a cirurgia tenha como finalidade aumentar o processo de cura, a ativação ou a supressão do sistema imune do hospedeiro podem, paradoxalmente, levar a consequências negativas, como a persistência de DRM e a metastização à distância.

Pensa-se que o período pós-operatório seja o período mais vulnerável para potencial metastização após a cirurgia; essa vulnerabilidade é atribuída principalmente à supressão da imunidade inata, mediada pelas células *Natural Killer* (NK). Os mecanismos subjacentes à imunossupressão pós-operatória não foram completamente estabelecidos, mas dados existentes sugerem que o sistema neuroendócrino, a Dor e a Inflamação, e o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA) desempenham papéis fundamentais. (12)

- O sistema neuroendócrino

Os biomarcadores de *stress*, nomeadamente adrenalina e noradrenalina, estão elevados

no período perioperatório. Acredita-se que esses neurotransmissores estejam implicados no crescimento dos tumores, por meio da interação das catecolaminas com os recetores  $\beta 1$ - e  $\beta 2$ -adrenérgicos expressados pelas células tumorais e células imunes. (15) (20) (figura 19)

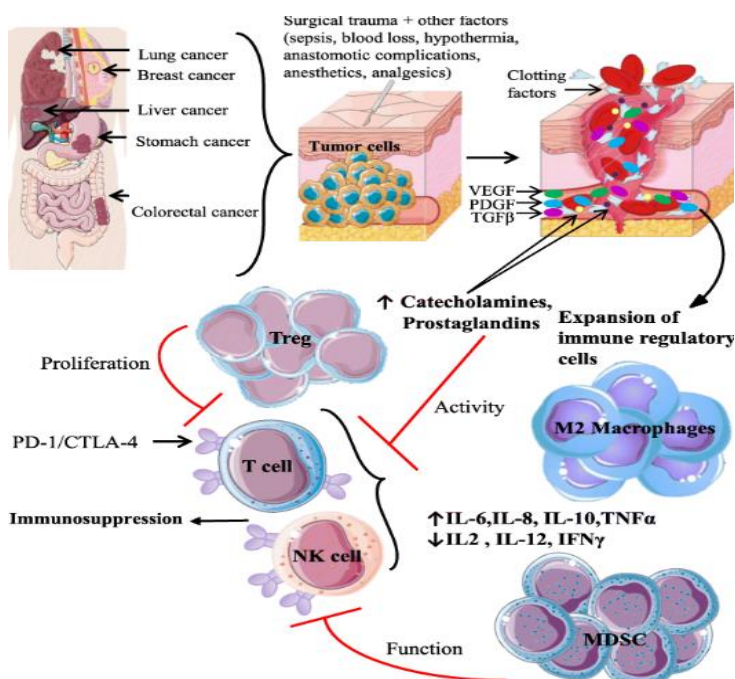


Figura 19: Mecanismos de imunossupressão pós-operatória. (15)

- O papel da Dor Aguda e da Inflamação

A Dor e a Inflamação medeiam os efeitos da cirurgia na resposta ao *stress* e na função imunológica no período perioperatório. As medicações analgésicas, anti-inflamatórias ou ambas, têm diminuído o potencial de metastização em animais e humanos. (12) (20)

A analgesia é particularmente importante no paciente oncológico submetido a cirurgia, já que a dor ativa o eixo HPA e o sistema nervoso simpático, desencadeando uma cascata de eventos que levam à imunossupressão. (20)

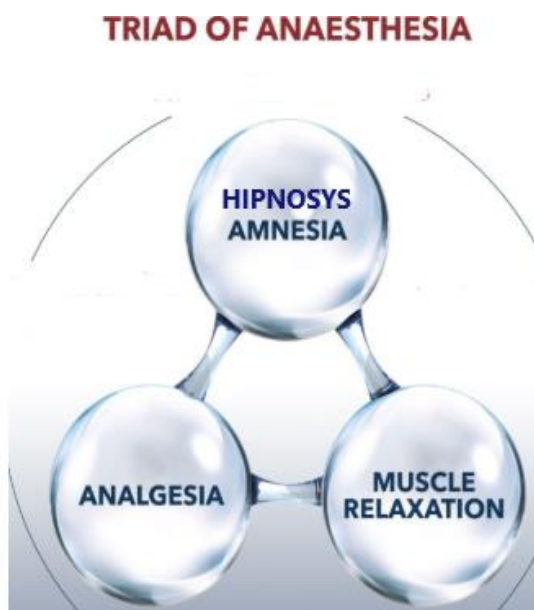
Dentro do microambiente tumoral existe uma maquinaria altamente sofisticada de cascatas inflamatórias malignas, onde se acredita que vários produtos do sistema inflamatório como citocinas, quimiocinas, prostaglandinas (PGs) e ciclooxygenase (COX) promovem a progressão do cancro através da imunossupressão, resistência à apoptose e promoção. Isso é verdade no papel da inflamação crônica para certas formas de cancro, mas não está claro se a inflamação aguda, como ocorre no período perioperatório, resulta nos mesmos eventos. (12) (17) (18) (19) (figura 19)

### 1.6.3. Anestesia e Cancro

O principal reto que se põe aos Anestesiologistas é saber se a escolha da técnica anestésica pode influenciar o *outcome* da doença oncológica, que permanece sem resposta conclusiva. Estudos retrospectivos e metanálises sugerem que técnicas anestésicas específicas podem reduzir a taxa de mortalidade e recorrência relacionado com o cancro, diminuindo a imunossupressão após tratamento cirúrgico para certos tipos de neoplasias. Estão a decorrer vários estudos prospectivos randomizados controlados e ensaios clínicos (ECR) para definir o efeito da anestesia na recorrência dos tumores (26).

➤ Período peri-operatório e supressão imunológica:

A esmagadora maioria das grandes cirurgias oncológicas requerem a administração de Anestesia Geral. Esta consiste numa tríade de fármacos capazes de assegurar adequada hipnose, analgesia e relaxamento muscular (para possibilitar maior facilidade na exploração cirúrgica). (26) (figura 20)



*Figura 20:* A tríade da Anestesia Geral (fármacos mais utilizados):

1. Hipnóticos:

a) fármacos endovenosos: propofol, tiopental, etomidato e ketamina.

b) gases halogenados: sevoflurano, desflurano, isoflurano, halotano.

2. Analgésicos (opioides): fentanil, sufentanil, remifentanil, alfentanil.

3. Relaxantes musculares: rocurónio, vecurónio, atracúrio, cis-atracúrio.

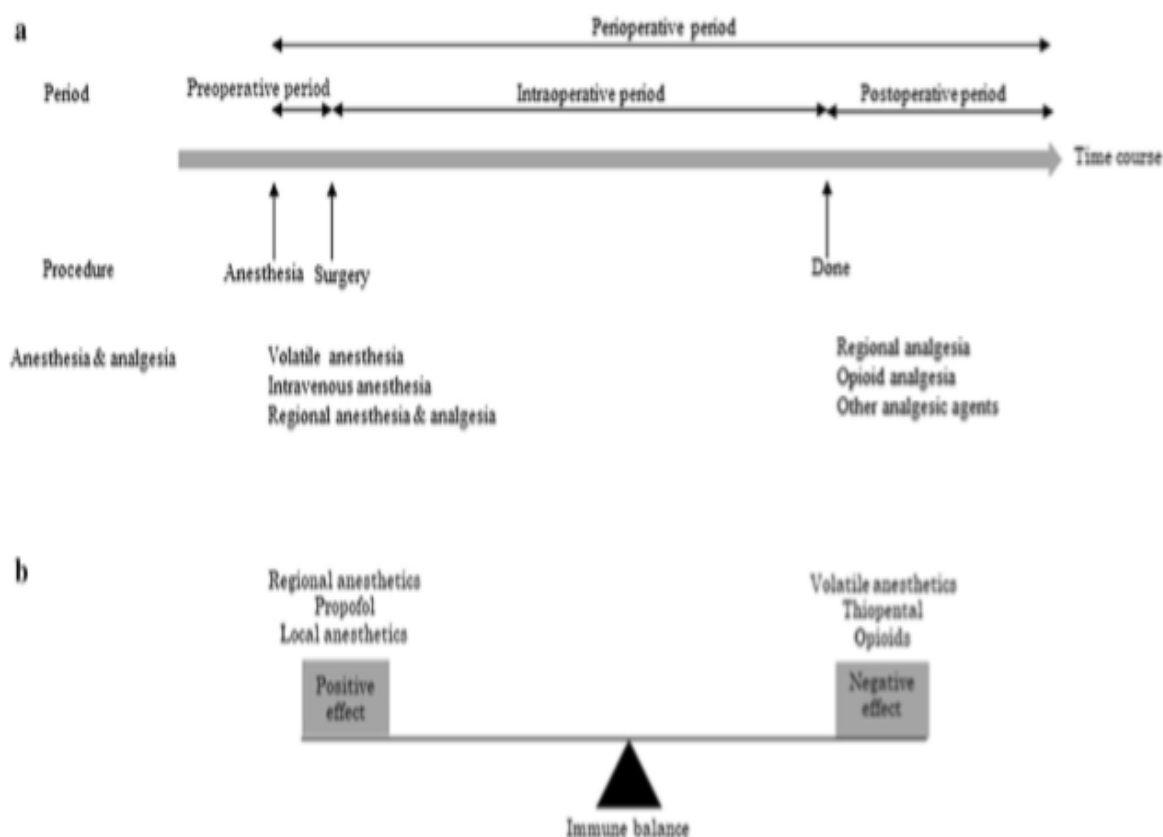
Adaptado de © 2018 Primex Pharmaceuticals. All Rights Reserved.

Em contraste, a Anestesia Locorregional usa anestésicos locais (ex. lidocaína, ropivacaína ou bupivacaína) para bloquear a transmissão do estímulo nódico nos nervos espinhais para o Sistema Nervoso Central. Os bloqueios locorregionais podem dividir-se em centrais (bloqueios anestésicos epidural e subaracnoideu) e periféricos (bloqueio paravertebral, de plexos nervosos e de nervos periféricos); podem ser usados como técnica anestésica única (em situações específicas) ou em técnica combinada com a anestesia geral. Se contemplar a colocação de catéteres (neuroeixo, plexos nervosos e nervos periféricos), estes podem

ser utilizados para analgesia pós-operatória prolongada (com concentração reduzida de anestésico local +/- fármacos adjuvantes). (20)

Os anestésicos locais na anestesia locorregional evitam a dor cirúrgica e reduzem a resposta de *stress* neuroendócrino induzida pela cirurgia (resposta dependente do nível de bloqueio nervoso simpático, concentração e volume do fármaco), suprimindo a transmissão ao sistema nervoso central pelas vias neurais aferentes (bloqueios neuroaxiais), diminuindo ou abolindo as respostas mediadas pelo eixo HPA e pelo sistema nervoso central. (27)

O período perioperatório é dividido em três fases: pré-operatório (algumas horas pré-operatórias), intra-operatório (inclui os tempos anestésicos e da cirurgia), e pós-operatório (começa no final da anestesia e estende-se por vários dias após a cirurgia). (figura 21)



*Figura 21: Fases do período perioperatório:*

*a. O período perioperatório e equilíbrio imunológico. Durante esses 3 períodos, vários agentes e técnicas anestésicas podem afetar a resposta imune e a recorrência do câncer após a cirurgia.*

*b. O equilíbrio imune durante o período perioperatório é alcançado através do controle dos efeitos positivos da anestesia regional, propofol e anestésicos locais, com efeitos negativos dos anestésicos voláteis, tiopental e opioides.*

Deste modo, as escolhas anestésicas para cirurgias oncológicas afetam positiva ou negativamente a função imune durante o período perioperatório, e esse equilíbrio imunológico pode desempenhar um papel determinante na manutenção de DRM e

metastização dos tumores (20) (27).

a) Efeito dos agentes farmacológicos (anestésicos e adjuvantes) na função imune e Cancro. (figura 23)

- Fármacos anestésicos

| ANESTHETIC AGENTS                                                                                                        | FUNCTIONS                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Intravenous agents                                                                                                       |                                                                                                                   |
| Ketamine                                                                                                                 | Inhibits NK cell activity and promotes cancer                                                                     |
| Thiopental                                                                                                               | Decreases number of circulating NK cells and promotes tumor metastasis                                            |
| Propofol                                                                                                                 | Inhibits MMP and prevents tumor spread                                                                            |
| Benzodiazepines                                                                                                          | Controversial role                                                                                                |
| Inhalational agents                                                                                                      | Promote apoptosis of NK cells and human T lymphocytes and promote tumor metastasis                                |
| Nitrous oxide                                                                                                            | Interferes with DNA, purine and thymidylate synthesis and inhibits neutrophil function, promotes tumor metastasis |
| Muscle relaxants                                                                                                         | No effect on tumor progression                                                                                    |
| Opioids                                                                                                                  | Promotes angiogenesis and immunosuppression                                                                       |
| NSAIDS                                                                                                                   | Antiangiogenesis effect and inhibit tumor spread                                                                  |
| NSAIDS=Non-steroidal Anti-inflammatory drugs, NK=Natural killer, MMP=Matrix metalloproteinase, DNA=Deoxyribonucleic acid |                                                                                                                   |

*Figura 22: Principais efeitos dos fármacos usados na Anestesia Geral na função imune , recorrência/metastização tumoral (adaptado de 28)*

#### ✓ Anestésicos intravenosos

Anestésicos intravenosos como ketamina e tiopental produzem múltiplos efeitos nos componentes do sistema imunológico:

- suprimem a atividade das células NK,
- induzem/inibem a apoptose linfocitária pela via mitocondrial,
- inibem a maturação funcional das células dendríticas (DC),
- diminuem a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-2, IL-6, IL-8 e IFN- $\gamma$ , e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); também inibem a produção de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6 induzida por lipopolissacarídeos pelos monócitos. (20)

Em contraste com outros anestésicos intravenosos, o propofol aumenta a atividade dos CTL, diminui as citocinas pró-inflamatórias e inibe as funções de COX-2 e PGE2. Além disso, não afeta o *ratio* de células Th1 / Th2, T IL-2 / IL-4 ou CD4 / CD8, pelo que a imunossupressão induzida pela cirurgia é atenuada. (20)

✓ Anestésicos inalatórios

Os Anestésicos inalatórios também afetam a resposta imune, do seguinte modo:

- diminuem a atividade das células NK,
- aumenta a expressão do fator indutível pela hipóxia 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ),
- induzem a apoptose dos linfócitos T e B, e aumenta a expressão do HIF-1 $\alpha$ ,
- aumentam os níveis de citocinas pró-tumorigênicas e MMPs e linfócitos B e diminuem a proporção Th1 / Th2,
- tem efeitos díspares no crescimento de alguns tumores, como o do pulmão e mama.

O óxido nitroso (N2O) interfere com a síntese de ADN, purina e timidilato, que por sua vez pode promover a oncogénese. Suprime igualmente a quimiotaxia, que pode ser o estimulador mais potente do desenvolvimento pós-cirúrgico de metástases pulmonares e hepáticas. (20)

✓ Opióides

Os opióides são a base do tratamento da dor crónica oncológica e são uma escolha/opção obrigatória para o controle da dor aguda peri-operatória em todos os doentes. No entanto, há achados contraditórios no que se refere à sua administração. (20)

A dor leva à supressão da CMI, e seu tratamento eficaz é, portanto, de suma importância. Infelizmente, também foi estabelecido que os opióides (morfina em particular) inibem a função imune celular e humoral em humanos. A super-expressão do receptor  $\mu$ -opióide (MOR), que promove o crescimento e a metastização do tumor, é observada em vários cancros humanos. Clinicamente, o tratamento com antagonistas dos MOR está associado ao aumento da sobrevida global em pacientes com cancro avançado; esse achado apóia a hipótese de que o MOR está envolvido na progressão do tumor. (27)

A morfina é o paradigma dos efeitos imunossupressores deste grupo. (figura 23)

---

Triggers or inhibits tumor growth and proliferation by different mechanisms  
Antiapoptotic effect  
Promotes angiogenesis  
Immunosuppression  
Inhibits adhesion and migration of tumor cells to extracellular matrix  
*in vitro*

---

*Figura 23: Mecanismos de promoção do crescimento tumoral pela morfina. (adaptado de 28)*

A ação do tramadol é apenas parcialmente explicada pelo agonismo dos recetores  $\mu$  (MOR), com um efeito adicional proveniente da inibição da recaptação da serotonina e noradrenalina na sua função analgésica. A sua utilização no período pós-operatório, pode mesmo minorar a imunossupressão pós-agressão anestésico-cirúrgica. (31)

Embora os benefícios do uso da anestesia locorregional para evitar opióides intra e pós-operatórios tenham sido sugeridos por ensaios clínicos, não está claro se esses benefícios resultam da redução de opióides ou da adição da técnica locorregional. (20)

#### ✓ Anestésicos Locais

Os anestésicos locais induzem a morte de células tumorais (apoptose), e suprimem a proliferação/metastização de vários tipos de células cancerígenas, por vários mecanismos (figura 24):

- bloqueiam os canais de sódio dependentes de voltagem (VGSC); inibem a proliferação e diferenciação, têm funções-chave para o crescimento de tumores e formação metastática em células cancerígenas,
- inibem diretamente o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que é um alvo potencial para drogas anti-neoplásicas,
- induzem apoptose direta em células tumorais de vários cancros, *in vitro* e *in vivo*, em concentrações clínicas,
- os agentes anestésicos infiltrados que têm a mesma atividade estabilizadora de membrana da lidocaína, inibem efetivamente a capacidade invasiva das células cancerígenas humanas nas concentrações de 5 a 20 mM usadas na cirurgia,
- a lidocaína, ropivacaína e bupivacaína são diretamente citotóxicas e reduzem a proliferação de células-tronco mesenquimais (CTMs) *in vitro*, em concentrações de 100  $\mu$ M, causando atraso ou paragem do ciclo celular na fase G0 / 1-S. (20)

Com base nesses achados, é improvável que os efeitos protetores observados da Anestesia locorregional na CMI resultem apenas de efeitos diretos dos anestésicos locais nas células cancerígenas. (20)

VGSC mediated anti-metastatic effect  
Antiproliferative effect  
Impairment of kinesin motor machinery of neoplastic cells  
Impairment of Src signaling  
Action on calcium and potassium channels  
VGSC=Voltage-gated sodium channel

*Figura 24: Efeitos dos Anestésicos Locais na recorrência tumoral. ( adaptado de 29) As famílias Src-quinases (SFks) são mediadores centrais e podem interagir com os receptores de tirosina-quinase, um alvo promissor para interromper o crescimento de células tumorais.*

- Fármacos adjuvantes

✓ Anti-Inflamatórios não esteróides (AINE's) inibidores da COX-2

A superprodução de COX-2 frequentemente observada no cancro, desempenha um papel na evasão e na resistência à resposta imune. Os inibidores seletivos de COX-2 podem suprimir a liberação de PGE2 e promover as respostas imunes dos CTL que causam regressão de vários cânceros. Como a inflamação transitória sistêmica após a cirurgia pode estar envolvida na persistência de DRM e angiogénese metastática de tumores, os AINE's perioperatórios podem ter um papel importante para bloquear esses efeitos. (20)

Efeitos da inibição da COX-2 e da libertação de PG's: (figura 25):

- Redução da ativação e função das células supressoras derivadas de precursores mielóides (MDSCs),
- Diminuição dos níveis de espécies reativas de oxigénio e de óxido nítrico (NO) e inversão da tolerância das células T,
- Inibição da angiogénese independente e dependente do VEGF, do crescimento tumoral e da metastização,
- Regulação negativa da expressão de EGFR, diminuindo a diferenciação e crescimento das células tumorais. (20) (29)

| NSAIDs               | Target                                                                                                                   | Pathway                                                                  | Result                                       |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Aspirin              | Downregulate COX-2 expression <sup>26,28</sup>                                                                           | Downregulation of bcl-2 expression<br>Downregulation of mmp-2 expression | Cell apoptosis<br>Reduce tumor cell invasion |
| Aspirin/naproxen     | Downregulation of bcl-2 expression and up-regulation of bax expression <sup>33-35</sup>                                  | Caspase cascade reaction                                                 | Cell apoptosis                               |
| Sulindac acid        | Degrade antiapoptotic protein bcl-XL <sup>36</sup>                                                                       | Pro-apoptotic protein bax activation caspase cascade reaction            | Cell apoptosis                               |
| Amino salicylic acid | Increase reactive oxygen species <sup>37</sup>                                                                           | The mitochondrial permeability changes; bcl-2 expression down regulated  | Cell apoptosis                               |
| Celecoxib            | Increase p53 gene expression <sup>38</sup>                                                                               | Upregulation of PUMA and BH3-only expression                             | Cell apoptosis by the p53 pathway            |
| Aspirin              | Upregulation of hMLH1, hMSH2, hMSH6 and hPMS2 expression <sup>44</sup><br>Upregulation of XRCC3 expression <sup>45</sup> |                                                                          | Promote DNA self-healing                     |

*Figura 25: Vias tradicionais de inibição tumoral pelos AINE's (29)*

Além disso, foi demonstrado que inibidores da COX-2 combinados com os antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos aumentam a citotoxicidade de células NK, eliminam a LTR e diminuem as metástases em modelos animais. (20)

Foi também sugerido a utilização conjunta de inibidores da COX-2 com opióides para analgesia peri e pós-operatória em pacientes com cancro, pois os AINE's podem contrabalançar os efeitos negativos dos opióides na função imune. (20)

#### ✓ Agonistas dos recetores adrenérgicos $\alpha$ -2

Desde a década de 1980, a clonidina, um anti-hipertensor com propriedades sedativas, tem sido usada como fármaco adjuvante em várias técnicas anestésicas/analgésicas regionais para prolongar e intensificar a duração do bloqueio. A dexmedetomidina é indicada e utilizada para sedação e analgesia em pacientes com ventilação mecânica, em ambiente de Cuidados Intensivos.

Em 2006, foi demonstrada a presença de  $\alpha$ -2-adrenoceptores em linhas de células epiteliais de tumores da mama em humanos. A clonidina (agonista  $\alpha$ -2) favorece o crescimento dos tumores, aumentando a proliferação e diminuindo a apoptose celular, enquanto a rauwolscina (antagonista  $\alpha$ -2) exerce sua ação protetora tanto ao aumentar a apoptose, quanto ao reduzir a proliferação celular. (27)

Portanto, o uso dos agonistas  $\alpha$ -2 pode ser contra-producente nos pacientes oncológicos. (27)

#### ✓ Bloqueadores dos recetores $\beta$ -adrenérgicos

Parece existir uma relação entre *stress*, crescimento tumoral e estimulação adrenérgica independente dos glucocorticóides em animais, que pode ser anulada pela administração de bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

Tendo em conta os dados disponíveis sobre o efeito das catecolaminas na progressão do

cancro, e o efeito quimiopreventivo dos bloqueadores, parece possível que os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos possam ser benéficos na prevenção da progressão metastática em humanos. (27)

✓ Benzodiazepinas

Apesar de estudos epidemiológicos iniciais sugerirem que a utilização destes fármacos estaria associada a aumento da recorrência de tumores, meta-análises recentes não encontraram associação entre o uso de benzodiazepinas e risco de cancro. (31)

b) Efeito dos agentes não farmacológicos na função imune e Cancro. (figura 18)

Vários factores foram identificados como capazes de interferir na função imune no peri-operatório:

- Temperatura

Os efeitos nocivos da hipotermia no *outcome* geral do doente cirúrgico são do conhecimento geral, e a medição da temperatura consta da monitorização *standard* recomendada pela ASA, ESA, e Sociedade Portuguesa de Anestesiologia (SPA).

- ✓ interfere na coagulação, na viscosidade sanguínea, no metabolismo de fármacos,
- ✓ influencia a perfusão/ taxa de infecção das feridas operatórias,
- ✓ valores de hipotermia moderada (35-35,5°C) estariam associados a depressão da atividade citotóxica, predispondo à imunossupressão, e à sobrevivência das células tumorais. (30)

- Hipoxia, hipotensão, hipovolemia:

- ✓ A hipoxia tecidual é uma forte promotora da angiogénese,
- ✓ a existência de hipotensão e hipovolémia, além de predispor a má perfusão periférica e hipóxia, leva também à ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal,
- ✓ qualquer destes mecanismos favorece uma resposta imune tipo Th2, privilegiando a imunidade humoral em detrimento da citotóxica e

favorecendo a sobrevivência das células neoplásicas no perioperatório.(14)  
(20) (30)

- Laparoscopia *versus* laparotomia

- ✓ Foi demonstrado que a ressecção de cancro colo-retal por laparoscopia está associada a maior duração do período livre de doença do que por laparotomia, provavelmente em parte relacionado com uma menor resposta de stress no pós-operatório.
- ✓ No entanto, foi documentada disseminação de tumores malignos ginecológicos após cirurgia laparoscópica para exereses de tumores devido ao uso de morceladores de potência laparoscópica (LPMs), tendo a FDA recomendado o uso de sacos coletores para retirar os tumores, tendo em vista minimizar o risco de disseminação peritoneal e na parede abdominal. (12) (20) (30) (32)

- Stress psicológico

Foi também objetivada uma associação positiva entre o stress psicológico e o grau de imunossupressão pós-operatória.(30)

- ✓ Apesar de a evidência do papel dos factores psicossociais na iniciação do cancro ser limitada e contraditória, há dados que reforçam as ligações entre factores psicológicos como o stress, depressão e isolamento social e progressão da doença oncológica. (33)
- ✓ Sugere-se que o encaminhamento precoce de pacientes com cancro para psico-oncologistas logo após o seu diagnóstico, pode ajudá-los a lidar com seu stress e melhorar sua qualidade de vida. (34)
- ✓ Terapias comportamentais e farmacológicas, e beta-bloqueadores foram testados em pacientes oncológicos, com melhoria da qualidade de vida, mas não da sobrevivência global, salientando-se a necessidade de mais estudos nesta área. (33) (34)

- Hiperglicemia

A diabetes (principalmente tipo 2) está associada a um risco aumentado de alguns cânceros (fígado, pâncreas, endométrio, cólon/ reto, mama e bexiga):

- ✓ Os possíveis mecanismos para uma relação directa entre a diabetes e o cancro incluem hiperinsulinemia, hiperglicemia e inflamação.
- ✓ As próprias medicações para a diabetes podem ser fatores de risco para cancro; embora com informação limitada, as provas sugerem que a metformina está associada a um menor risco, e que a insulina exógena está associada a um risco aumentado de cancro.
- ✓ A pesquisa mostra que a hiperglicemia pode contribuir para o aumento da capacidade de proliferação tumoral, inibição da apoptose, metástases, invasão perineural, resistência e intolerância à quimioterapia.
- ✓ Os diabéticos apresentam um distúrbio na imunidade inata celular, e a resposta imunitária diminuída pode contribuir, para além do comprometimento da cicatrização cirúrgica e aumento das complicações infecciosas, para a ineficácia do tratamento quimioterápico.

A função leucocitária é inibida de modo importante para valores de glicemia superiores a 200 mg/dl, provocando algum grau de imunossupressão. Contudo, não foi ainda possível até ao momento, objetivar a existência de uma associação forte entre hiperglicemia no perioperatório e uma maior probabilidade de metastização dos tumores.(30) (35) (36) (37)

- Estado nutricional peri-operatório

É hoje reconhecido que a má-nutrição pré-operatória, presente com alguma frequência nos doentes oncológicos, é consequência ou leva à imunossupressão. Há alguns autores que advogam a prática da denominada “imunonutrição”, segundo a qual a administração de arginina e ácidos gordos ómega 3 poderão favorecer a CMI tipo Th1, e assim ter um efeito imunomodulador positivo no *outcome* da doença tumoral.(14) (30)

- Transfusões sanguíneas

Há muito se reconhece que as transfusões alogénicas de derivados do sangue são imunossupressoras. Embora hoje seja prática comum a utilização de sangue

desleucocitado, (foi sugerido como estratégia minimizadora do risco de reação inflamatória no recetor), não foi possível comprovar em absoluto a eficácia desta técnica. No caso particular dos doentes oncológicos, mais de 200 estudos evidenciaram um aumento na recidiva de cancro e infeção pós-operatória em pacientes transfundidos durante o ato cirúrgico, o que estará relacionado com este efeito imunossupressor. (30)

#### c) Efeito da técnica anestésica locorregional na função imune e Cancro

A anestesia locorregional, nomeadamente a anestesia epidural, subaracnoideia e paravertebral reduzem a resposta ao *stress* cirúrgico, que se acredita ser um mediador da imunossupressão pós-operatória, bloqueando a transmissão neural aferente. Isso impede que a entrada aferente nociva atinja o sistema nervoso central. A adição de anestesia regional à anestesia geral também resulta em menor uso geral de opióides e anestésicos voláteis. Essa associação pode ser benéfica para pacientes submetidos à cirurgia oncológica, pois teoricamente resulta em menos imunossupressão.

Estudos retrospectivos de doentes submetidos a tratamento cirúrgico para cancro de mama, cólon e próstata, demonstraram que o uso de técnicas locorregionais em combinação com anestesia geral foi associado a um maior intervalo livre de doença e menor incidência de recidiva. (12) (20) (27) (figura 26). Estes resultados desses estudos devem ser interpretados com cautela, e ainda não há evidências claras de que uma simples mudança na prática anestésica possa afetar a sobrevida do paciente. (27). Vários estudos prospectivos randomizados multicêntricos estão em andamento, os quais testarão a hipótese de que a recorrência local ou metastática após vários tipos de cirurgia oncológica diminuirá em pacientes selecionados para uma técnica anestésica regional em comparação com aqueles que recebem somente anestesia geral. (27)

---

Inhibiting surgery induced neuroendocrine stress response  
Preserving immune function  
Providing analgesia with subsequent reduction in perioperative  
opioid requirement  
Blocking lymphatic drainage

---

*Figura 26: Efeitos da Anestesia Locorregional na melhoria do outcome da cirurgia oncológica major. (adaptado de 28)*

- Analgesia pós-operatória para grande cirurgia abdominal em doentes oncológicos

A analgesia epidural torácica (TEA) há muito é considerada a base da analgesia multimodal para grandes cirurgias abdominais. Devido a várias contra-indicações ou efeitos colaterais

são propostas modalidades alternativas: bloqueio do músculo transverso do abdômen – TAP, ou infusão contínua de anestésico local por cateter na ferida operatória, especialmente para pacientes submetidos a cirurgia minimamente invasiva. As evidências existentes estão longe de chegar a um consenso sobre se os benefícios no *outcome* da doença oncológica de uma analgesia epidural prolongada e corretamente conduzida, possam ser completamente substituídos por uma dessas técnicas. (38)

Em estudos anteriores sobre analgesia do parto ou tratamento da dor em doentes oncológicos submetidos a outras cirurgias, o bólus epidural exibiu certas vantagens sobre a infusão epidural contínua para alívio da dor. (12)

Para a gastrectomia *standard*, cujas taxa de morbidade pós-operatória podem atingir 41.2%, e a de mortalidade precoce que pode atingir 7.9%, hipotetizamos que a TEA administrada com bólus intermitentes poderia levar a melhores resultados no alívio da dor, além de preservar a função imune. (39) (40)

De tudo o que foi exposto, os potenciais alvos que o Anestesiologista pode influenciar para melhorar o prognóstico global do doente com cancro submetido a cirurgia abdominal *major* assentam em 4 pontos:

1. abordagem multimodal, com anestesia combinada com o intuito de poupança de de opióides e halogenados,
2. um adequado controle da dor e inflamação desencadeadas pelo estímulo cirúrgico, com AINES's e anestésicos locais em bólus por intermédio da técnica locorregional (em dose anestésica por cateter epidural),
3. otimização da analgesia pós-operatória por via epidural, através do modo PCEA (analgesia epidural controlada pelo paciente, com uma mistura de anestésico local e opióide em baixa dosagem), preferencialmente com bólus intermitentes programados (PIEB).
4. Apostar na manutenção da homeostasia do paciente, buscando a normotermia, normovolémia, normoglicémia, estabilidade hemodinâmica, e tolerância de anemia ligeira (valores de hemoglobina 7,5 g/dl a 8.5 g/dl, se comportado pelo paciente), de modo a evitar a transfusão de concentrados eritrocitários.

## 2. OBJETIVOS

## 2. OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo a comparação de duas modalidades de analgesia epidural pós-operatória (PCEA), bólus epidurais intermitentes programados (PIEB) vs perfusão contínua (CEI) ,em doentes oncológicos submetidos a uma única cirurgia abdominal *major* do andar superior do abdómen (gastrectomias *standard*), com dor pós-operatória moderada a severa:

OBJETIVO PRIMÁRIO: Avaliar a eficácia da analgesia epidural (PCEA) realtivamente à qualidade da analgesia e à diminuição do consumo total de fármacos com bólus epidurais intermitentes programados (PIEB), comparativamente à perfusão contínua (CEI).

OBJETIVO SECUNDÁRIO: Avaliar se há diferenças significativas na ocorrência de efeitos laterais (ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios – PONV – e hipotensão pós-operatória) entre o grupo com bólus epidurais intermitentes programados (PIEB), comparativamente à perfusão contínua (CEI).

# 3. MATERIAL E MÉTODOS

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1. Metodologia / Desenho do estudo

Estudo observacional, de coortes, retrospectivo e unicêntrico.

#### 3.2. População

Estudaram-se 60 pacientes, com estado físico ASA classes I-III, submetidos a gastrectomias radicais programadas sob técnica anestésica *standard* e com protocolos de analgesia epidural pós-operatória PCEA (anexo 2). Estas cirurgias decorreram de janeiro 2013 a dezembro 2017. Os doentes foram selecionados consecutivamente e alocados aos respetivos grupos exposto (PIEB), e não-exposto (CEI).

Os pacientes foram incluídos ou excluídos deste estudo após aplicação dos seguintes critérios:

- Critérios de inclusão:

|                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| ✓ Adultos ( $\geq 18$ anos).                                                               |
| ✓ Cirurgia programada.                                                                     |
| ✓ Classificação TNM até T3xNxM0).                                                          |
| ✓ Apenas gastrectomias radicais (gastrectomia total/subtotal R0 com linfadenectomia DII) . |
| ✓ Duração da cirurgia < 4 horas.                                                           |
| ✓ Técnica Anestésica <i>standard</i> ( <i>vide infra</i> ):                                |

- Critérios de exclusão:

|                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ✓ Doença localmente avançada/existência de metastização (T4 ou TxNxM1, invasão de órgãos adjacentes/ressecções cirurgicas alargadas ou paliativas).                   |
| ✓ Dor crónica pré-operatória tratada com opióides.                                                                                                                    |
| ✓ (Doentes com > 2 registos de dor moderada ou algum registo de dor severa/insuportável, em qualquer timing)/protocolos de analgesia interrompidos antes de 72 horas. |
| ✓ Doentes com alterações cognitivas/ não cooperantes com a técnica de PCEA.                                                                                           |

- ✓ GRUPO I: (EXPOSTO) Anestesia combinada standard (anestesia geral + anestesia epidural torácica com bólus *on demand* de anestésico local – ropivacaína 0.375%, bólus final ropivacaína 0.2 %) + Protocolo de analgesia pós-operatória PCEA 2 (ropivacaína 0.1% + sufentanil 0.5 microgramas/ml) – bólus intermitentes programados - PIEB).

- ✓ GRUPO II (NÃO-EXPOSTO): Anestesia combinada standard (anestesia geral + anestesia epidural torácica com bólus *on demand* de anestésico local – ropivacaína 0.375%, bólus final ropivacaína 0.2 %) + Protocolo de analgesia pós-operatória PCEA 2 (ropivacaína 0.1% + sufentanil 0.5 microgramas/ml) – perfusão contínua – CEI).

### 3.3. Recolha de dados

Participaram no estudo 2 Anestesiologistas. Os dados foram recolhidos retrospectivamente entre 15 de maio e 15 de julho 2019.

#### 3.3.1. Variáveis pesquisadas:

- a) Independente: Tipo de analgesia.
- b) Dependentes: Eficácia da analgesia (consumo total de fármacos e nº de bólus SOS), qualidade da analgesia (*scores* de dor), incidência de efeitos laterais (hipotensão pós-operatória e náuseas/vômitos pós-operatórios).
- c) Outras variáveis: Idade, sexo, peso, classificação ASA, duração da cirurgia, duração dos protocolos de analgesia.

#### 3.3.2. Instrumentos de colheita de dados:

- a) Processo Clínico: idade, peso, sexo, classificação ASA, tipo de tumor, estágio, cirurgia proposta/efetuados; nos registos anestésicos (folhas de Anestesia e da UCPA), dados sobre a colocação e quantificação da administração de fármacos via epidural, eficácia da técnica anestésica/analgésica, registo de VRS, PONV e hipotensão.
- b) Máquinas de PCEA (CADD® - Solis 2110, Smiths Medical, USA), extração de informação necessária da base de dados foi feita por outro membro do Serviço de Anestesiologia, o qual desconhecia a realização do estudo, com cálculo e registo do total de fármacos consumido (em ml/kg/h), total dos bolus SOS (dose total e nº de bólus/ h) e a proporção ( em percentagem) da dose total de bolus SOS / dose total consumida.

- c) Folha de protocolo PCEA, registos de Enfermagem (scores de dor, efeitos laterais, medicação anti-emética).

### 3.3.3. Procedimentos

A eficácia da analgesia foi avaliada pelo consumo total de fármacos epidurais e pela necessidade de bólus SOS. A qualidade da analgesia foi avaliada pelo registo da intensidade da dor (em termos de VRS, e registo de piores scores – nº de VRS=2). A intensidade, presença / ausência de dor foram observados às 0, 4, 12, 24 e 48 horas do pós-operatório, e a ocorrências de efeitos laterais (NVPO e hipotensão) até às 72 horas.

- **Técnica Anestésica Standard:**

A técnica anestésica utilizada foi a mesma, standardizada, para todos os doentes:

- ✓ Monitorização: Todos os pacientes foram pré-medicados com 1.5 mg de bromazepam por via oral 1 hora antes da indução da anestesia. Na chegada à sala de cirurgia, os pacientes tiveram monitorização *standard* da ASA, do relaxamento muscular (TOF® módulo para monitor do ventilador GE Datex Ohmeda® S/5, Finland) e da profundidade anestésica (BIS VISTA™, Covidien, USA).
- ✓ Colocação do catéter epidural: A técnica anestésica (e epidural) foi realizada por 2 Anestesiologistas. O espaço epidural foi pesquisado recorrendo à técnica de perda de resistência com ar, usando uma agulha epidural Tuohy de calibre 18 Gauge. Um cateter epidural foi introduzido nos espaços intervertebrais T7-T8 ou T8-T9, e avançado 3-4 cm dentro do espaço epidural. O kit epidural utilizado foi o Perifix® (Perifix, B-Braun, Alemanha). (41)
- ✓ Anestesia combinada:

A indução da anestesia geral fez-se com 1-1.5mg / kg de propofol, 0,1 mg de fentanil (dose única de opióide intra-operatório), e 0.6 mg/kg de rocurónio ou 0.5 mg/kg de atracúrio.

A via aérea foi assegurada por intubação orotraqueal com tubos orotraqueais nº 7 ou 7.5; a ventilação foi controlada mecanicamente, com fluxos de gases frescos de 1.5-2 l/min, concentração inspirada de oxigénio para manter saturações periféricas > 95%, volumes correntes de 5-7 ml/kg, pressão positiva no final da expiração (PEEP) de 5, e frequências respiratorias/minuto adequadas a manter a normocápnia (30 a 35 mmHg). Após a indução,

foi administrada dexametasona 4 mg como anti-emético. As “repicagens” de bólus de relaxante muscular (1/3 da dose inicial), foram administradas assim que TOF > 2 respostas. A anestesia geral foi mantida com sevoflurano com fações inspiradas ajustadas para obter para valores de BIS entre 45 e 60.

A primeira dose de anestésico local via epidural (ropivacaína 0.375%, volume 0.7 ml por dermatomo, dermatomos alvo T4 a T8), foi administrada imediatamente após a indução anestésica, pelo menos 10 minutos antes do início da cirurgia, sendo o bloqueio simpático comprovado pela ausência de resposta simpática (i.e. subida da frequência cardíaca superior a 20%, e da pressão arterial mais que 30% dos valores pré-indução) ao estímulo cirúrgico (bloqueio simpático acima de T4). (42) Foi, sempre que julgado necessário pelo Anestesiologista, por inadequado nível anestésico, efetuado um bólus adicional (20 minutos após o inicial), de 1/3 da dose inicial para ajuste do nível de bloqueio anestésico (simpático) epidural para níveis adequados de supressão da resposta hemodinâmica. (42) Assim que houvesse evidência de recuo do bloqueio simpático pelos parâmetros hemodinâmicos, (*vide supra*) (42) (43) doses subsequentes eram administradas, com um intervalo mínimo de 60 minutos, com o mesmo volume e concentração do bólus inicial. No final da cirurgia, e desde que tivesse passado 1 hora depois da última administração, era feita uma dose final de ropivacaína a 0.2% (analgésica) de acordo com os volumes do intra-operatório, sendo de seguida iniciado o protocolo de analgesia PCEA. Este protocolo contempla a administração de paracetamol 1g endovenoso 15 minutos antes do final da cirurgia a todos os doentes.

✓ A administração de fluidos intravenosos intraoperatórios:

Administramos soluções cristalóides poli-eletrolíticas simples a 6 ml/kg/hora e com glicose a 1 ml/kg/h (aquecidas a 39° C).

A hemorragia ativa implicou transfusão de concentrados de eritrócitos se a concentração de hemoglobina fosse menor que 7.5 g / dL.

A estabilidade hemodinâmica foi considerada para valores tensionais adequados, acima do critério definido para hipotensão, e abaixo do critério definido para hipertensão (*vide infra*), e frequências cardíacas entre 40 e 100 batimentos por minuto (bpm); valores de diurese foram considerados adequados se  $\geq 0.5$  ml/kg/hora.

Para definição de Tensão Arterial Basal, utilizamos o valor mais baixo das 2 medições pré-indução da anestesia geral; apenas valores de hipotensão ou hipertensão (não aplicado) persistentes em duas avaliações consecutivas (5 minutos) é que foram sujeitas a tratamento dirigido. Definimos hipotensão arterial como uma redução > 20% da pressão arterial média basal pré-indução e/ou < 60 mmHg de PAM, com duração superior a 5

minutos (43), e hipertensão arterial valores superiores a 140/90 mmHg. (45)

A hipotensão foi tratada com 250 ml de poli-eletrolítico simples durante 10 minutos. Se a hipotensão não ficasse corrigida, foram utilizados bólus de efedrina intravenosa (10 mg), e se persistisse hipotensão após 30 mg, fenilefrina (100 µg). A bradicardia foi tratada se valores < 40 bpm, com atropina (0.5 mg). (44) Não tivemos registo de valores de hipertensão arterial com necessidade de medidas terapêuticas. (45)

A temperatura central (esofágica) foi mantida entre 35.5 ° C e 37 ° C com o uso adicional de um sistema de aquecimento corporal por manta superior + inferior (Warm-Touch®, Covidien, USA).

No final da cirurgia (após o fim da sutura cirúrgica), os gases anestésicos foram interrompidos, aumentou-se o fluxo de gases frescos para 10 litros, e a fração inspirada de oxigénio para 80%; foi então administrada medicação antagonista do bloqueio neuromuscular em todos os doentes com sugamadex 2 a 4 mg/kg, ou com a combinação atropina 0.015 mg/kg e neostigmina 0.05 mg/kg. A extubação foi efetuada por critérios clínicos e 4 respostas no TOF >90%, sem *fading*, após o doente estar bem acordado (BIS> 90) e cumprir ordens simples. Após ser extubados, os doentes foram adequadamente transportados para a UCPA.

- **Manuseio da analgesia pós-operatória:**

No final da cirurgia, a analgesia epidural controlada pelo paciente (PCEA) foi iniciada por injeções (bólus) intermitentes (grupo I, PIEB), *versus* perfusão contínua (grupo II, CEI) de ropivacaína a 0,1% e sufentanil a 0,5 µg / mL, usando a mesma máquina PCA.

No grupo PIEB (grupo I), os pacientes receberam um bólus intermitente (4-7 mL, consoante o ditado pelas necessidades de consumo intra-operatórios; tempo de *lockout*, 60 minutos), mais 3 possíveis bólus epidurais de resgate por hora controlados pelo paciente (2-3 mL, SOS, tempo de *lockout* 20 minutos). Para o grupo CEI (grupo II), foi administrada uma perfusão basal contínua (4-7 ml / hora, consoante o ditado pela necessidade de consumos intra-operatórios) mais 3 possíveis bólus epidurais de resgate por hora controlados pelo paciente (2-3 mL, SOS, tempo de *lockout* 20 minutos). (figura 27)

Os pacientes e os Enfermeiros desconheciam o tipo de modalidade da analgesia epidural, e a colheita/cálculo de dados foi efetuada por outro Anestesiologista independente, que desconhecia a realização do estudo.

|               |                                                                                                           |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Identificação | <h2 style="margin: 0;">PROTOCOLO PCEA 2</h2> <p style="margin: 10px 0 0 0;">Grande cirurgia abdominal</p> |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**ORDENS MÉDICAS - Analgesia**

1. Introduzir cateter epidural nos espaços intervertebrais entre T6-T12 (cirurgia andar superior) ou T12-L5 (cirurgia do andar inferior) antes da indução anestésica.
2. Paracetamol, 1000 mg, IV, 15 min. antes do fim da cirurgia.

**PCEA 2ª**

3. Preparação da PCEA: (usar saco de 100 ml)
  - a) Sufentanil forte (50 µg/ml) 2 ml + Ropivacaina 0,2%, 100 ml + S.F. 100 ml (Total saco 200 ml)
  - b) Dose de carga – 5 a 15 ml. Iniciar meia-hora antes do fim da cirurgia. Dose a administrar \_\_\_\_\_ ml
  - c) Perfusão contínua – 5 a 15 ml/h. Dose a administrar \_\_\_\_\_ ml/hora
  - d) Bólus de 3-5 ml com intervalo de 20 min. Dose a administrar \_\_\_\_\_ ml
  - e) Dose máxima em 4 horas: 60 ml (epidural torácica) ou 80 ml (epidural lombar)
4. Paracetamol, 1000 mg, IV, 15 min. de 6/ 6 horas.

*Figura 27: Programação da medicação e parâmetros da máquina de PCEA*

- ✓ A intensidade da dor no pós-operatório foi avaliado pela Escala de *Rating* Verbal adaptada a 4 pontos (VRS) (46), usada pelos Enfermeiros responsáveis pelos doentes (figura 28), e registado na folha de Protocolo PCEA.

| SCORE DE DOR |   | INTENSIDADE DA DOR                                                                                                    |
|--------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nenhuma      | 0 | Sem dor                                                                                                               |
| Ligeira      | 1 | Refere dor quando questionado, Sem sinais, comportamento ou fâcies doloroso                                           |
| Moderada     | 2 | Refere dor quando questionado, com fâcies doloroso<br>Refere dor sem ser questionado, com fâcies doloroso             |
| Severa       | 3 | Refere muita dor quando questionado, fâcies doloroso<br>sinais de estimulação simpática, comportamento de fuga, choro |

*Figura 28: Medição da intensidade da dor por intermédio de uma escala verbal de 4 pontos (adaptado de 39)*

- ✓ O alívio da dor residual associada foi continuado com paracetamol 1 grama intravenoso 6/6 horas, horário fixo. Em ambos os grupos, a medicação de resgate foram os bólus SOS da PCEA. Para cumprimento do estipulado pelo protocolo de analgesia, qualquer registo de VRS  $\geq 3$ , em qualquer momento, foi critério para chamar o Anestesiologista de apoio durante as 24 horas à UDA, para avaliar a situação clínica (despiste de outras causas subjacentes para agravamento da dor). Dor severa e necessidade de medicação de resgate extra implicaram exclusão dos

doentes do estudo, (assim como mais de 2 registos de VRS  $\geq 2$ ), por ser indicador de dor insuficientemente controlada e estar nos critérios de exclusão. Todos os casos de dor = 2 foram tratados com bólus médico (2 a 4 ml ropivacaína 0.2%), e aumento da perfusão basal da PCEA, sendo a sua eficácia re-avaliada 2 horas depois, mantendo-se os doentes no estudo se medidas eficazes.

- ✓ O registo de efeitos laterais constou igualmente na folha do protocolo. O tratamento da hipotensão e de PONV (farmacológico, na prescrição *on-line*), foi consistente com o esquema estipulado pelo Protocolo PCEA. (figura 29) (anexo 2)
- ✓ Níveis de dor pós-operatória, e efeitos laterais foram registados e quantificados até às 72 horas do pós-operatório (Protocolo PCEA 2). A duração mínima do protocolo foi de 72 horas (figura 30) (anexo 2).

5. Se Escala de Dor  $\geq 2$ , chamar Anestesiologista Urgência.

6. Se hipotensão ( $< 30\%$  do normal): interromper a perfusão, Lactato Ringer, 500 ml, IV, em 30 minutos, Chamar Anestesiologista Urgência.

7. Se doente não acordável e/ou Freq. Resp.  $< 9$ , administrar Naloxone,  $\frac{1}{2}$  amp., I.V., e chamar Anestesiologista.

8. Se bradicardia ( $\leq 40$  bpm), interromper a perfusão, Atropina – 0,5 mg IV (1 ampola) e chamar Anestesiologista.

9. Se prurido intenso, Naloxone,  $\frac{1}{2}$  amp., I.M.

*Figura 29: Medidas de tratamento da hipotensão, bradicardia, depressão respiratória e prurido, segundo Protocolo PCEA2*

|                     |                       |                                                                    |                                                                    |                                                                                     |                                                                                                                                              |                                                                                                                            |                                                  |
|---------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Identificação       |                       | PROTOCOLO                                                          |                                                                    | DATA                                                                                |                                                                                                                                              |                                                                                                                            |                                                  |
|                     |                       | Anest.<br>[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]                                      |                                                                    | Cirurg.<br>[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]                                                      |                                                                                                                                              |                                                                                                                            |                                                  |
|                     |                       | Téc. Anestésica                                                    |                                                                    |                                                                                     |                                                                                                                                              |                                                                                                                            |                                                  |
| Cirurgia efectuada: |                       | Nível Epid./Bloq.                                                  |                                                                    | Protoc. NVPO<br>0 1 2 3                                                             |                                                                                                                                              |                                                                                                                            |                                                  |
| D<br>A<br>T<br>A    | H<br>O<br>R<br>A<br>S | DOR<br>REPOUSO                                                     | DOR<br>MOVIM.                                                      | NÁUSEAS<br>VÔMITOS                                                                  | EF LATERAIS                                                                                                                                  | S.O.S.                                                                                                                     | OBS.                                             |
|                     |                       | 0 Sem dor<br>1 Ligeira<br>2 Moderada<br>3 Severa<br>4 Insuportável | 0 Sem dor<br>1 Ligeira<br>2 Moderada<br>3 Severa<br>4 Insuportável | 0 Sem náuseas<br>1 N movimento<br>2 N repouso<br>3 Vômitos<br>4 NV c/ anti-eméticos | A hipotensão<br>B bradicardia<br>C dep. respiratória<br>D não acordável<br>E prurido<br>F ret. urinária<br>G bloqueio motor<br>H parestesias | A paracetamol ev<br>B morfina ev<br>C morfina epi<br>D ropivacaína epi<br>E naloxona ev<br>F atropina ev<br>G anti-emético | A Suspender<br>B Progredir protocolo<br>C Outros |

*Figura 30: Folha de registo de scores de dor, complicações e medicações de resgate.*

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética local do IPO do Porto (Porto, Portugal – Anexo 1).

Após explicação oral dos objetivos e procedimentos (anestesia geral e epidural, analgesia epidural pós-operatória), o consentimento anestésico informado por escrito foi obtido de cada paciente, antes da seleção para o estudo.

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a Declaração de Helsínquia (Versão Fortaleza 2013).

### 3.4. Análise estatística

Na análise descritiva da amostra, as variáveis categóricas foram descritas através de frequências absolutas e relativas (percentagem, %). As variáveis contínuas foram descritas utilizando a média e desvio-padrão ou mediana, percentil 25 e percentil 75, consoante a distribuição fosse simétrica (nomal) ou assimétrica, respetivamente.

Na comparação estatística foram aplicados testes paramétricos, quando verificados os pressupostos para normalidade como o Teste T para amostras independentes. Quando não se verificaram os pressupostos para normalidade, foram utilizados testes não paramétricos como o Teste U de Mann-Whitney. No caso de variáveis nominais foram aplicados os testes de Qui-quadrado e Fisher.

Consideraram-se resultados estatisticamente significativos se o valor de  $p$  do teste aplicado fosse inferior a 0.05.

O tratamento estatístico foi feito utilizando o programa SPSS (versão 23; IBM, USA).

# 4. RESULTADOS

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Características dos pacientes

Sessenta pacientes foram avaliados quanto à elegibilidade. Desses, 6 pacientes foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão/exclusão pré-definidos.

Doentes excluídos após aplicação de critérios pré-definidos (n=3): PIEB

- ☞ Doença localmente avançada (T4, ressecção alargada [n= 1])
- ☞ Protocolo de analgesia interrompido antes das 72 horas (saída accidental do catéter epidural, [n= 2])

Doentes excluídos após aplicação de critérios pré-definidos (n=3): CEI

- ☞ Doença localmente avançada (T4, ressecção alargada [n= 1])
- ☞ Protocolo de analgesia ineficaz (1 registo de VAS= 3, [n=1], > 2 registos de VAS ≥ 2, [n= 1])

Por fim, 54 pacientes foram analisados e distribuídos por coorte segundo a intervenção (27 pacientes expostos no grupo PIEB, e 27 pacientes não expostos no grupo CEI).

As características dos pacientes foram semelhantes entre grupos, não tendo sido encontradas diferenças significativas no que concerne aos dados demográficos, classificação ASA, duração total das cirurgias e dos protocolos de analgesia. (tabela 1)

*Tabela 1: Dados demográficos, classificação ASA, duração total das cirurgias e dos protocolos, segundo a modalidade de analgesia epidural.*

| Variável                         | grupo PIEB         | grupo CEI         | p     |
|----------------------------------|--------------------|-------------------|-------|
| Idade (média, dp)                | 65,9 (11,42)       | 65 (10,36)        | 0,960 |
| Peso (média, dp)                 | 66,4 (11,07)       | 70,6 (13,51)      | 0,223 |
| Sexo                             | (n,%)              | (n,%)             |       |
| Masculino                        | 12 (44,4)          | 15 (55,6)         | 0,414 |
| Feminino                         | 15 (55,6)          | 12 (44,4)         |       |
| ASA                              | (n,%)              | (n,%)             |       |
| I – II                           | 20 (74,1)          | 22 (81,5)         | 0,513 |
| III                              | 7 (25,9)           | 5 (18,5)          |       |
| Duração cirurgia (horas)         | (n,%)              | (n,%)             |       |
| < 2 horas                        | 0                  | 0                 | 1.000 |
| Entre 2 - 4 horas                | 27 (100)           | 27 (100)          |       |
| Duração protocolos (Total horas) |                    |                   |       |
| (mediana, P25-P75)               | 117,5 (99,0-122,0) | 116 (103,0-121,0) | 0,979 |

#### 4.2. Consumo total de fármacos epidurais e eficácia analgésica

O consumo total de fármacos foi significativamente menor no grupo PIEB, em dose total (menos 23%,  $p < 0.001$ ), em dose de bólus SOS (a contribuição dos bólus SOS para o consumo total de fármacos foi 2.47 vezes maior no grupo CEI,  $p < 0.001$ ), e no número de bólus SOS efetuados (o grupo CEI necessitou 3.22 vezes mais de bólus SOS,  $p < 0.001$ ), resultando numa maior eficácia analgésica para os bólus intermitentes programados. (tabela 2)

*Tabela 2: Comparação do consumo de fármacos, segundo a modalidade de analgesia epidural.*

| Variável (mediana, P25-P75) | grupo PIEB          | grupo CEI             | p                |
|-----------------------------|---------------------|-----------------------|------------------|
| Dose total (por kg/h)       | 0,068 (0,056-0,075) | 0,087 (0,074-0,103)   | <b>&lt;0,001</b> |
| Dose Bólus SOS/Total (%)    | 6,134 (2,929-9,700) | 15,21 (10,140-20,792) | <b>&lt;0,001</b> |
| Nº Bólus SOS/hora           | 0,108 (0,051-0,168) | 0,348 (0,188-0,525)   | <b>&lt;0,001</b> |

#### 4.3. Qualidade da analgesia epidural e eficácia analgésica

A qualidade da analgesia, apesar de tendencialmente superior no grupo PIEB relativamente ao grupo CEI, só foi significativamente melhor no menor registo de piores scores de dor (VRS= 2,  $n = 2$ ,  $p = 0.027$ ), e às 12 h do pós-operatório ( $p = 0.006$ ). (tabela 3)

*Tabela 3: Comparação da Qualidade da analgesia, entre os grupos, segundo a modalidade de analgesia epidural.*

| Variável             | grupo PIEB<br>(n, %) | grupo CEI<br>(n, %) | p            |
|----------------------|----------------------|---------------------|--------------|
| Dor>2 (2x)           |                      |                     |              |
| Não                  | 20 (74,1)            | 12 (44,4)           | <b>0,027</b> |
| Sim                  | 7 (25,9)             | 15 (55,6)           |              |
| Dor 0h               |                      |                     |              |
| Sem dor              | 23 (85,2)            | 18 (66,7)           | 0,111        |
| Dor ligeira/moderada | 4 (14,8)             | 9 (33,3)            |              |
| Dor 4h               |                      |                     |              |
| Sem dor              | 20 (74,1)            | 13 (48,1)           | 0,051        |
| Dor ligeira/moderada | 7 (25,9)             | 14 (51,9)           |              |
| Dor 12h              |                      |                     |              |
| Sem dor              | 20 (74,1)            | 10 (37)             | <b>0,006</b> |
| Dor ligeira/moderada | 7 (25,9)             | 17 (63)             |              |
| Dor 24h              |                      |                     |              |
| Sem dor              | 16 (59,3)            | 10 (37)             | 0,102        |
| Dor ligeira/moderada | 11 (40,7)            | 17 (63)             |              |
| Dor 48h              |                      |                     |              |
| Sem dor              | 25 (92,6)            | 23 (85,2)           | 0,669        |
| Dor ligeira/moderada | 2 (7,4)              | 4 (14,8)            |              |

#### 4.4. Efeitos laterais (PONV e hipotensão)

Foram pesquisados, em qualquer *timing* até às 72 horas, os efeitos laterais mais comuns associados à técnica analgésica epidural com anestésico local e opióide, que são a hipotensão, PONV, prurido, e déficits neurológicos nos membros inferiores (i.e. bloqueio sensitivo e/ou motor); como não tivemos qualquer caso dos 2 últimos, não constam da tabela 4.

Mesmo para o PONV (incidência de 22.2% e 11.1%), e para a hipotensão (14.8%), os valores foram baixos e não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. (tabela 4)

*Tabela 4: Incidência de efeitos laterais observados, segundo a modalidade de analgesia epidural.*

| Variável          | grupo PIEB<br>(n, %) | grupo CEI<br>(n, %) | p     |
|-------------------|----------------------|---------------------|-------|
| Hipotensão        |                      |                     |       |
| Não               | 23 (85,2)            | 23 (85,2)           | 1,000 |
| Sim               | 4 (14,8)             | 4 (14,8)            |       |
| PONV              |                      |                     |       |
| Sem sintomas      | 24 (88,9)            | 21 (77,8)           | 0,393 |
| Náuseas           | 3 (11,1)             | 4 (14,8)            |       |
| Náuseas e vômitos | 0 (0)                | 2 (7,4)             |       |

# 5. DISCUSSÃO

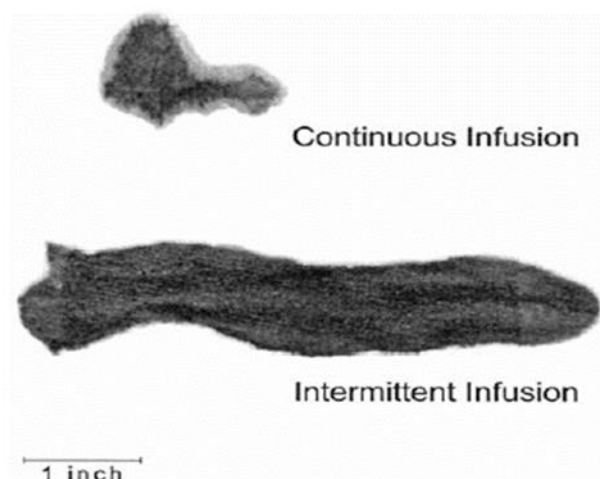
## 5. DISCUSSÃO

A escolha da técnica anestésica e analgésica parece ter efeito na Imunomodulação com impacto positivo na sobrevivência livre de cancro, de acordo com vários trabalhos publicados nesta área (26). Como vimos, a utilização da anestesia e analgesia epidural parecem preservar a resposta imunitária peri-operatória, e prevenir a recorrência do cancro e metastização. (12) (20) (26) (27) (47) (53)

### 5.1. Pontos a valorizar do estudo:

Otimizar uma forma de analgesia considerada *gold-standard* para o tratamento da dor pós-operatória moderada a severa de cirurgias oncológicas *major* através da administração de PIEB, poderá modificar a prática clínica, e melhorar o *outcome* pós operatório dos doentes. (52)

O motivo pelo qual vários estudos mostram que os bólus intermitentes epidurais programados são mais eficazes que as perfusões epidurais contínuas tem 2 explicações: (figura 32)



*Figura 31: Distribuição de uma solução epidural radio-opaca após um bólus epidural e uma perfusão epidural contínua. (49)*

- a distribuição no espaço epidural de uma solução injetada através de um catéter multiperforado não é uniforme. (49) (50)
- a propagação mais adequada ocorre com grandes volumes e correspondentemente elevadas pressões de injeção no local da administração. (51)

Os dados demográficos, classificação ASA, duração da cirurgia, técnica anestésica/analgésica e a duração total dos protocolos não foram significativamente

diferentes entre os 2 grupos em estudo.

Também os protocolos da analgesia foram comparáveis, já que a dose de fármacos fornecida pela PCEA foi individualizada. Outros estudos semelhantes usaram volumes fixos (de PIEB/CEI e bólus SOS); tal pode ser considerado controverso ao não ter em conta os consumos intra-operatórios e as co-morbilidades dos doentes. (38) (47) (48).

Entre as duas modalidades de administração de analgesia epidural (bólus intermitentes programados – PIEB, versus perfusão contínua – CEI), a PIEB demonstrou maior eficácia analgésica (melhor qualidade analgésica e menor consumo de fármacos), sem diferenças no perfil dos efeitos laterais avaliados, numa única cirurgia oncológica *major* (gastrectomia radical não alargada) com dor pós-operatória considerada moderada a severa.

Os dois grupos não diferiram significativamente em termos de efeitos laterais (hipotensão, PONV) em nenhum *timing*. Poderemos deduzir que os números baixos observados poderão ter várias explicações:

- baixa concentração de anestésico e de opióide na medicação epidural,
- baixos volumes utilizados em dose fixa por hora (quer por bólus intermitente, quer por perfusão contínua),
- baixo consumo de bólus SOS;
- provavelmente pelos mesmos motivos, não observamos em nenhum doente prurido ou bloqueio sensitivo/motor.

Os nossos resultados estão de acordo com outros trabalhos publicados, em estudos prospetivos e randomizados, com tamanhos de amostra semelhantes. (38) (48)

## 5.2. Limitações do estudo:

### a) Tipo de estudo e tamanho da amostra

Trata-se de um estudo retrospectivo, baseado em dados colhidos anteriormente, e, por outro lado, com tamanho da amostra limitado. Este facto é consequente da necessidade do uso de elevadas concentrações de anestésico local via epidural torácica (ropivacaína a 0.375 %) que se associa a maior incidência de efeitos laterais, como hipotensão e por vezes bradicardia, com necessidade de medidas terapêuticas mais agressivas, podendo não ser

consensual a sua aplicação por rotina. Isto refletiu-se no escasso número de Anestesiologistas a executar a técnica anestésica *standard* do desenho do estudo, e no longo tempo necessário para encontrar doentes selecionáveis. Por necessidades logísticas da UDA, em 2016 deixamos de ter disponíveis máquinas de PCA com a modalidade PIEB inserida na base de dados, tendo de se proceder à sua programação manual.

b) Desenho do estudo:

Outra questão que poderá ser levantada relativamente aos protocolos de analgesia, é a inexistência de fármacos endovenosos de resgate, para os casos de dor não adequadamente controlada com a analgesia epidural e o paracetamol. Este facto explica-se por questões de segurança institucional, optando-se nesta situação pela avaliação de um Anestesiologista; não foi fator limitante na qualidade da analgesia (uma vez que está dependente de auditorias anuais e da política de *standards* de qualidade do Serviço de Anestesiologia).

c) Fatores externos ao estudo.

Por muito que o poder imunomodulador que a técnica anestésica/analgésica possa ter na melhoria do *outcome* da doença oncológica possa ser atraente e apelativo, deparamo-nos com algumas dificuldades:

- falta de resultados dos estudos prospectivos de impacto anestésico na sobrevivência livre de cancro em curso;
- atual tendência de optar por técnicas cirúrgicas minimamente invasivas, como as vias endoscópica e laparoscópica, que têm vindo a ganhar terreno à cirurgia laparotómica;
- foram recentemente (2016) publicadas as últimas *guidelines* das recomendação do uso da analgesia epidural para os procedimentos torácicos e abdominais *major*, particularmente em paciente com risco de doença cardíaca, complicações pulmonares ou íleo prolongado (recomendação forte, alta qualidade de evidência). Por esse motivo, em procedimentos oncológicos *minor* em doentes sem grandes co-morbilidades, a analgesia epidural tem vindo a perder terreno face à analgesia sistémica multimodal+/- bloqueios de nervos periféricos (não obstante, este facto teve pouco impacto na escolha da analgesia pós-operatória para gastrectomias).

(5)

## 6. CONCLUSÃO

## 6. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos, concluímos que modalidade de analgesia epidural PIEB demonstrou maior eficácia analgésica no pós-operatório de gastrectomias radicais em doentes oncológicos, relativamente à CEI.

Esta maior eficácia analgésica assentou na redução do consumo de fármacos (dose total e de bólus SOS), e na melhor qualidade da analgesia (menos *scores* de dor moderada, melhor analgesia às 12 horas de pós-operatório).

Também o perfil de efeitos secundários estudados (hipotensão pós-operatória e PONV) não foi significativamente diferente entre os 2 grupos.

Tendo como fundamento o impacto positivo do papel da otimização analgésica na atenuação da Imunossupressão peri e pós-operatória, sugerimos a modalidade de anestesia/analgesia epidural com PIEB como estratégia multimodal de tratamento de doentes com cancro gástrico submetidos a cirurgia radical *standard*.

Para sustentar os nossos resultados, sugerimos a realização de ensaios clínicos randomizados, já que este tipo de estudo apresenta maior rigor científico.

# 7. PERSPECTIVAS FUTURAS

## 7. PERSPECTIVAS FUTURAS

A necessidade da otimização da analgesia pós-operatória deverá ser ponderada caso a caso, sendo por isso necessária~

a elaboração de estudos prospectivos randomizados sobre se será pertinente a aplicação da analgesia epidural com bólus intermitentes, por tipo de cirurgia.

O cancro é uma doença inflamatória sistémica, mais ou menos exuberante, com muitos sintomas provenientes da hiperestimulação do sistema imune. O objetivo maior, ao não ser possível uma cura, será transformá-la numa doença crónica, com controlo do seu crescimento, metastização e imunomodulação. (54)

As futuras abordagens terapêuticas terão em vista a prevenção primária, o tratamento (cirurgia, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia e imunoterapia), e a prevenção secundária, contemplando a limitação da recidiva/metastização.

As técnicas anestésica e analgésica enquadrar-se-ão na prevenção secundária.

Há já algum tempo que se tem vindo a usar marcadores tumorais sistémicos específicos para cada tipo de tumor, servindo tanto para diagnóstico inicial, como para evolução da resposta ao tratamento dirigido, e evidência de recidiva, com bastante sucesso.

Muitos estudos recentes enfatizam a necessidade de descobrir marcadores inflamatórios fiáveis, baratos e reprodutíveis em grande escala, que possam refletir o grau de ativação do sistema imune, assim como sobre a probabilidade de vários tipos de fármacos adjuvantes ter uma resposta imunomoduladora no cancro. (55) (56)

Serão necessários ensaios clínicos para testar o grau de resposta imunomoduladora e a aplicabilidade clínica desses fármacos adjuvantes em várias neoplasias malignas.

# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## Referências Bibliográficas:

- (1) J. Ferlay et al.; Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer* (2019); pg 1941–1953.
- (2) Freddie Bray, et al.; Global Cancer Statistics (2018): GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* (2018); 68: pg 394–424.
- (3) Portugal - Doenças Oncológicas em Números – 2015. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas, DGS 2016.
- (4) Kamiya et al., Current trends in gastric cancer treatment in Europe. *J Cancer Metastasis Treat* (2018); 4:35.
- (5) Chisato Hamashima. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, (2018); 48(7): pg 673–683.
- (6) E.C.Smyth et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, (2016); 27 (Supplement 5): pg.38–49.
- (7) Edge SB, et al., *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition 2010; New York, NY: Springer.
- (8) Jaffer A. Adjani, et al., *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*, VERSION 1.(2019); April 16, 2019
- (9). D. Brito, et al., Recomendações para o diagnóstico e tratamento do adenocarcinoma gástrico do Grupo de Investigação de Cancro Digestivo (GICD), *Revista Portuguesa de Cirurgia* (2014); 28: pg 44-46.
- (10). Robert Sitarz et al., Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Management and Research* (2018); 10:pg 239–248.
- (11). Henrik Nienhüser, Thomas Schmidt. Gastric cancer lymph node resection—the more the merrier? *Translational Gastroenterology and Hepatology*. (2018);3:1.
- (12). T. Tedore., Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cancer recurrence and survival; *British Journal of Anaesthesia*, (2015); 115 (S2): pg 34–45.
- (13). Cancer Immunotherapy (chapter). CancerQuest program - Winship Cancer Institute of Emory University Copyright ©2019 Emory University.
- (14). Thomas Karn et al., The Influence of Host Factors on the Prognosis of Breast Cancer: Stroma and Immune Cell Components as Cancer Biomarkers. *Current Cancer Drug Targets*, (2015); 15(8),October.
- (15). Orneala Bakos et al., *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. (2018); 6:86. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0398-7>

- (16). Kupsa, Tomas et al., The role of cytokines in acute myeloid leukemia: A systematic review. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia.* (2012); 156. 10.5507/bp108.
- (17). Frances R. Balkwill et al., The tumor microenvironment at a glance. *Journal of Cell Science* (2012); 125 (23).
- (18). N. Kuol et al. The mechanisms tumor cells utilize to evade the host's immune system. *Maturitas* (2017); 105; pg 8–15.
- (19). Eugénia Matos Pires et al., Da resposta imunológica à Imunoterapia no melanoma. *Revista SPDV* (2018); 76(1).
- (20). Antje Gottschalk, et al., The Role of the Perioperative Period in Recurrence After Cancer Surgery. *Anesthesia&Analgesia* (2010); 110;6. (June).
- (21). Marco Romano et al., Past, Present, and Future of Regulatory T Cell Therapy in Transplantation and Autoimmunity. *Frontiers in Immunology* (2019); Volume 10, Article 43, January.
- (22). Elizabeth C. Rosser et al., Regulatory B Cells: Origin, Phenotype, and Function. *Immunity* (2015); 42, April 21,; 2015 Elsevier Inc.
- (23). Bo Peng et al., Regulatory B cells: the cutting edge of immune tolerance in kidney transplantation. *Cell Death and Disease* (2018); 9:109.
- (24). Hanyu Zeng et al., Type 1 regulatory T cells: a new mechanism of peripheral immune tolerance. *Cellular & Molecular Immunology* (2015); 12, 566–571.
- (25). Anushruti Sarvaria, J et al., B cell regulation in cancer and anti-tumor immunity. *Cellular & Molecular Immunology* (2017); 14, 662–674
- (26). Kim, R. Anesthetic technique and cancer recurrence in oncologic surgery: unraveling the puzzle. *Cancer Metastasis Rev.* (2017); 36:pg 159–77.
- (27). Kim, J. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. *Transl Med* (2018); 16:8.
- (28). Sukhminder Jit Singh Bajwa et al., Anesthesia and cancer recurrences: The current knowledge and evidence. *Journal of Cancer Therapeutics and Research* (2015); 11:3, pg 528-534
- (29). Zhen Zhang et al., Advances in antitumor effects of NSAIDs. *Cancer Management and Research* (2018); 10, pp 4631–4640
- (30). Daniel R. Alves et al., Anestesia e Recidiva Oncológica – Será tempo de agir?. *Rev Soc Port Anesthesiol* (2014); 23:4.
- (31). Mao L, Lin S, Lin J., The effects of anesthetics on tumor progression. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* (2013);5: pg 1-10.
- (32). Stefan Rimbach, et al., In-Bag Morcellation as a Routine for Laparoscopic Hysterectomy. *Biomed Res Int.* (2017); november 2017: doi: 10.1155/2017/6701916

- (33). Myrthala Moreno-Smith, et al., Impact of stress on cancer metastasis. *Future Oncol.*; (2010); Dec 6(12): pg 1863–1881
- (34). Prasad Vijay Barre, et al., Stress and Quality of Life in Cancer Patients: Medical and Psychological Intervention. *Indian J Psychol Med.*(2018); May-Jun; 40(3): pg 232–238.
- (35). Edward Giovannucci, et al., Diabetes and Cancer: A Consensus Report. *CA CANCER J CLIN* (2010);60: pg 207–221.
- (36). Wanxing Duan, et al., Hyperglycemia, a Neglected Factor during Cancer Progression. *BioMed Research International*. (2014); Article ID 461917.
- (37). James Flory, et al., Diabetes Management in Cancer Patients. *Oncology*. (2016); 30:6, June 15.
- (38). Ke Wei, et al., Postoperative analgesia after combined thoracoscopic–laparoscopic esophagectomy: a randomized comparison of continuous infusion and intermittent bolus thoracic epidural regimens. *Journal of Pain Research* (2019); 12, pg 29–37.
- (39). S. D. Nelen et al., Morbidity and mortality according to age following gastrectomy for gastric cancer. *British Journal of Surgery*; (2018); 105:9, August, pg 1163-1170.
- (40). Kun L , et al., Effect of Combined General/Epidural Anesthesia on Postoperative NK Cell Activity and Cytokine Response in Gastric Cancer Patients Undergoing Radical Resection. *Hepato-gastroenterology* (2014); [01 Jun, 61(132):pg 1142-1147]
- (41). NYSORA® (New York School of Regional Anesthesia); [www.nysora.com](http://www.nysora.com). (com permissão de *copyright*)
- (42). Makoto Komatsuzaki, et al., Impact of thoracic epidural sympathetic block on cardiac repolarization. *Local and Regional Anesthesia* (2018);11, pg 81–85.
- (43). Vafi Salmasi, et al., Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology* (2017); Vol.126, pp 47-65.
- (44). Moitra, V et al., Anesthesia Advanced Circulatory Life Support. *Can J Anesth/J Can Anesth* (2012); 59: pp 586-603.
- (45). Lorentz MN, et al., Hipertensão Arterial Sistêmica e Anestesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia* ( 2005); 587, Vol. 55, Nº 5, Setembro – Outubro.
- (46). Insung Hwang, et al., Prevention of pain with the injection of microemulsion propofol: a comparison of a combination of lidocaine and ketamine with lidocaine or ketamine alone. *Korean J Anesthesiol*. (2010); October 59(4): pg.233-237.
- (47). Wiesmann et al.; Programmed intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusion for postoperative analgesia after major abdominal and gynecological cancer surgery: a randomized, triple-blinded clinical trial; *BMC Anesthesiology* (2018); 18:154.

- (48). Shiho Satomi et al., The Efficacy of Programmed Intermittent Epidural Bolus for Postoperative Analgesia after Open Gynecological Surgery: A Randomized Double-Blinded Study. *BioMed Research International* (2018); May.
- (49). A. Murat Kaynar et al., Epidural Infusion: Continuous or Bolus? *Anesthesia&Analgesia* (1999);89: pg 531–8.
- (50). Q. Hogan., Distribution of solution in the epidural space: examination by cryomicrotome section. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* (2002); 27:2, pg. 150–156.
- (51). T. T. Klumpner, et al., An in vitro evaluation of the pressure generated during programmed intermittent epiduralbolus injection at varying infusion delivery speeds. *Journal of Clinical Anesthesia* (2016); vol. 34, pg. 632–637.
- (52). Roger Chou et al., Guidelines on the Management of Postoperative Pain Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain* (2016);.17:2 (February) pg 131-157.
- (53). Hao Gao, at al., Association between Anaesthetic Technique and Oncological Outcomes after Colorectal Carcinoma Liver Metastasis Resection. *Int J Med Sci* (2019); 16(2): pg 337-342.
- (54). Gonzalez et al., Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *GENES & DEVELOPMENT* (2018); Article is online at <http://www.genesdev.org/cgi/doi/10.1101/gad.314617.118>.
- (55). Xiaoping Zha, et al., NSAIDs Use and Reduced Metastasis in Cancer Patients: results from a meta-analysis. *SCienTifiC RePoRtS*(2017); 7: 1875 | DOI:10.1038/s41598-017-01644-0
- (56). Dario Bugada, et al., Inflammation-Based Scores: A New Method for Patient-Targeted Strategies and Improved Perioperative Outcome in Cancer Patients. *BioMedResearchInternational* (2014); Published 27 April 2014.

# ANEXOS

## ANEXO 1

UNIDADE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

15 MAI 2019



ID/ap  
065/19



IPOPORTO

INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DO PORTO, I.P.

Reunião do CA Nº 663

15 MAI 2019

Anexo Nº 65

Exmo. Sr.  
Dr. Laranja Pontes  
Presidente Conselho Administração  
IPOPIG, E.P.E.

Porto, 14 de maio de 2019

**ASSUNTO:** Projeto de Investigação "Bólus epidurais intermitentes programados (PIEB) versus perfusões epidurais contínuas (CEI) para analgesia pós-operatória de doentes oncológicos submetidos a gastrectomia – um estudo comparativo"

Exmo. Senhor Dr. Laranja Pontes,

Junto enviamos Protocolo do Projeto de Investigação em epígrafe, da iniciativa do Investigador, e cujo Investigador Principal é a Dra. Irene Castro, para análise e apreciação de V. Exa.

Com os meus respeitosos cumprimentos,

  
Dr. José Dinis

Responsável da Unidade de Investigação Clínica

  
Exmo. Sr. Laranja Pontes  
Presidente  
Exmo. Sr. José Dinis  
Diretor Clínico  
Exmo. Sr. António Augusto  
Diretor Clínico  
Exmo. Sr. António Augusto  
Diretor Clínico  
AUTORIZADO



SNS SERVIÇO NACIONAL  
DE SAÚDE



ALVARÁ AUTÓGRAFO E IMPRESSO DE AVALIAÇÃO 1. (2019) 07 00 41 50 Web: www.ipoporto.pt  
4200-23 PORTO - PORTUGAL 2. (2019) 02 00 44 11 E-MAIL: dr@ipoporto.pt  
Código Postal: 4149-0024 E Registo no Conservatório do Registo Comercial do Porto sob o nº 15786 - 1970 000 000 000

UNIDADE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA



IPOPORTO

INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DO PORTO PSL, EPE

14 MAIO 2019



Exmo. Senhor,  
Dr. José Dinis  
Responsável da Unidade de Investigação  
Clínica  
IPO Porto FG EPE

Ref. CES. 162/019  
Porto, 10 de maio de 2019  
Assunto: **Avaliação de Pedido de Parecer**

Exmo. Sr. Dr. José Dinis,

Cumpre-me remeter a V/Exa. o pedido de parecer dirigido a esta CES sobre o pedido de realização de projeto de investigação intitulado *"Bólus epidurais intermitentes programados (PIEB) versus perfusões epidurais contínuas (CEI) para analgesia pós-operatória de doentes oncológica submetidos a gastrectomia – um estudo comparativo"*, tendo como Investigadora Principal a Dra. Irene Castro, foi avaliado em reunião ordinária da Comissão de Ética a 09 de maio de 2019, emitindo-se o parecer anexo.

Respeitosos cumprimentos,

Dr. Artur Lima Bastos  
Presidente da CES – IPO Porto EPE

compartilha IPO Porto



SNS SERVIÇO NACIONAL  
DE SAÚDE



IPD - INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DO PORTO PSL, EPE  
4050-405 PORTO - PORTUGAL  
Contacto Social: T 435 266.000 - Email: ipo@ipoporto.pt  
T 435 266.000 - Email: ipo@ipoporto.pt  
T 435 266.000 - Email: ipo@ipoporto.pt  
T 435 266.000 - Email: ipo@ipoporto.pt



**IPOPORTO**

INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DO PORTO I.P., I.P.E.

Parecer CES IPO: 162/019

*Assunto: Avaliação do pedido realização de projeto de investigação intitulado "Bólus epidurais Intermitentes programados (PIEB)" versus perfusões epidurais contínuas (CEI) para analgesia pós-operatória de doentes oncológico submetidos a gastrectomia – um estudo comparativo",*

Investigador Principal: Dra. Irene Castro

Data: 09 de maio de 2019

## PARECER

É parecer desta CES, não existir impedimento de natureza ~~ética~~ ao desenvolvimento do referido estudo de investigação.

Dr. Artur Lima Bastos  
Presidente da CES – IPO Porto IPE

Expresso no IPOPorto



**SNS** SERVIÇO NACIONAL  
DE SAÚDE



RUA DO ATLÂNTICO E D. BALDOARDE ALVES, 1  
4050-015 PORTO - PORTUGAL

T (+351) 22 501 4000  
F (+351) 22 501 4001

Website: [www.ipoportugal.pt](http://www.ipoportugal.pt)  
E-mail: [info@ipoportugal.pt](mailto:info@ipoportugal.pt)

Capital (Total): 44.400.000,00€. Registo no Cartão de Identificação da Região Comercial do Porto (com p.º 4) N.º 1594 - 19970 508 262 768

## ANEXO 2

Identificação

## PROTOCOLO PCEA 2

Grande cirurgia abdominal

### UNIDADES MÉDICAS - Anestesia

1. Introduzir cateter epidural nas espaços intervertebrais entre T6-T12 (cirurgia andar superior) ou T12-L5 (cirurgia do andar inferior) antes da indução anestésica.
2. Paracetamol, 1000 mg, IV, 15 min. antes do fim da cirurgia.

#### PCEA 1\*

3. Preparação da PCEA: (jarra soro de 100 ml)
  - a) Sufentanil forte (50 µg/ml) 2 ml + Ropivacaína 0,2%, 100 ml = S.F., 100 ml (Total soro 200 ml)
  - b) Dose de carga = 5 a 15 ml. Iniciar meia-hora antes do fim da cirurgia. Dose a administrar \_\_\_\_\_ ml
  - c) Perfusão contínua = 5 a 15 ml/h. Dose a administrar \_\_\_\_\_ ml/hora
  - d) Bólas de 3-8 ml com intervalo de 20 min. Dose a administrar \_\_\_\_\_ ml
  - e) Dose máxima em 4 horas: 60 ml (epidural torácica) ou 80 ml (epidural lombar)
4. Paracetamol, 1000 mg, IV, 15 min. de 6/6 horas.
5. Se Escala de Dor ≥ 2, chamar Anestesiologista Urgência.
6. Se hipotensão (< 30% do normal): interromper a perfusão, Locks Ringar, 500 ml, IV, em 30 minutos, Chamar Anestesiologista Urgência.
7. Se doente não acordável a/cv/freq. Resp. < 9, administrar Naloxona, 1 amp, IV, e chamar Anestesiologista.
8. Se bradicardia (< 40 bpm), interromper a perfusão, Atropina = 0,5 mg IV (1 ampola) e chamar Anestesiologista.
9. Se prurido intenso, Naloxona, 1 amp, IM.

#### PCEA 1b

10. Quando suspender PCEA:
  - = Paracetamol passa a 1 gr., IV ou PO, 6/6 horas, durante 48 h.; depois, em SOS
  - = Se Escala de Dor ≥ 2, Morfina, 2 mg, IV, SOS (máximo 6 mg/h)
11. Ponderar a introdução de (necessário preservar manualmente):
  - Paracetamol, 40 mg, IV, 12/12 horas, até 72 horas.
  - Tramadol, 100 mg, IV/PO, 6/6 horas, até 72 horas.

#### Contra-indicações

1. Alterações da coagulação
2. Risco de dor
3. Insuf. cardíaca grau ≥ 2
4. Insuf. hepática grave
5. Hipersensibilidade a qualquer dos fármacos

#### Efeitos secundários

1. Prurido = Sufentanil
2. Depressão respiratória = Sufentanil, morfina
3. Retenção urinária = Sufentanil, Ropivacaína
4. Náuseas, vômitos = Sufentanil, morfina
5. Diminuição da força muscular = Ropivacaína

#### Observações

1. O cateter epidural deve ser retirado após a suspensão da PCEA (respeitando um intervalo não inferior a 12 horas da última toma de heparina de baixo peso)
2. O protocolo deve ser administrado até ser suspenso por ordem médica. O registo dos resultados é feito só nas 1as, 72 horas.

ANESTESISTA | | | | |

CIRURGIÃO | | | | |

|               |                 |             |      |
|---------------|-----------------|-------------|------|
| Identificação | PROTOCOLO       |             | DATA |
|               | Anest.<br>      | Cirurg.<br> |      |
|               | Téc. Anestésica |             |      |

|                     |                   |                         |
|---------------------|-------------------|-------------------------|
| Cirurgia efectuada: | Nível Epid./Bloq. | Protoc. NVPO<br>0 1 2 3 |
|---------------------|-------------------|-------------------------|

| D<br>A<br>T<br>A | H<br>O<br>R<br>A<br>S | <u>DOR</u><br><u>REPOUSO</u>                                      | <u>DOR</u><br><u>MOVIM.</u>                                       | <u>NAÚSEAS</u><br><u>VÔMITOS</u>                                                      | <u>EF LATERAIS</u>                                                                                                                             | <u>S.O. B.</u>                                                                                                         | <u>CB B.</u>                                      |
|------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                  |                       | 0 Sem dor<br>1 Úmida<br>2 Moderada<br>3 Severa<br>4 In suportável | 0 Sem dor<br>1 Úmida<br>2 Moderada<br>3 Severa<br>4 In suportável | 0 Sem náuseas<br>1 In movimento<br>2 N. repousa<br>3 Vómitos<br>4 NV. cirúrg. anódica | A respiração<br>B bradicardia<br>C des. respiratória<br>D não avaliable<br>E prurido<br>F ret. urinária<br>G diurese moder.<br>H gastroenteros | A paracetamol ev<br>B morfina ev<br>C morfina epi<br>D aspiracão epi<br>E rotação ev<br>F oxigénio ev<br>G antiemético | A Suspender<br>B Prosseguir protocolo<br>C Outros |
| 0                |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 15               |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 30               |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 45               |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 1                |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 2                |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 4                |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 6                |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 12               |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 18               |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 24               |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 30               |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 36               |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 42               |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 48               |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 54               |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 60               |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 66               |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |
| 72               |                       |                                                                   |                                                                   |                                                                                       |                                                                                                                                                |                                                                                                                        |                                                   |

Nota: Anotar sempre a medicação dada em SOB. Anotar sempre factos relevantes.

V6 Jan19

