



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

PAULA BORELA PERFEITO ABUD

**ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA EM CIRURGIAS ONCOLÓGICAS
DE MAMA: TÉCNICAS ANESTÉSICAS E PAPEL DAS CITOQUINAS**

UBERABA – MG 2023

PAULA BORELA PERFEITO ABUD

**ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA EM CIRURGIAS ONCOLÓGICAS
DE MAMA: TÉCNICAS ANESTÉSICAS E PAPEL DAS CITOQUINAS**

Material de defesa de dissertação a ser apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em “Medicina Translacional”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Rosekeila Simões Nomelini

Coorientador: Prof. Dr. Eddie Fernando Candido Murta

UBERABA – MG 2023

PAULA BORELA PERFEITO ABUD

**ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA EM
CIRURGIAS ONCOLÓGICAS DE MAMA: TÉCNICAS
ANESTÉSICAS E PAPEL DAS CITOCINAS**

Material de Defesa

Dissertação a ser apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em “Medicina Translacional”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre.

Uberaba (MG), 11 de setembro de 2023.

BANCA DEFESA

Profa. Dra. Rosekeila Simões Nomelini
Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTM

Profa. Dra. Márcia Antoniazzi Michelin
Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTM

Prof. Dr. Hélio Humberto Angotti Carrara
Universidade de São Paulo/USP

Ao meu esposo, Gustavo (in memoriam),

Pelos vinte e três anos de amor verdadeiro e companheirismo. Meu grande incentivador da vida acadêmica, minha gratidão e amor eternos. Sempre me lembrarei de você a cada conquista.

Aos meus amados filhos, Tomás e Isabel,

Por quem eu acordo todos os dias com alegria. Meus grandes motivos de luta diária. Vocês são a razão da minha vida.

Aos meus pais, Pércio e Luiza,

Por sempre acreditarem em mim e me darem todo o apoio necessário, independentemente das batalhas que tenho que passar.

À minha irmã Lígia,

Por ser minha melhor amiga e estar sempre ao meu lado.

Aos meus familiares e amigos,

Presenças constantes na minha vida, com aconchego, palavras carinhosas e apoio incondicional.

À Marta, babá dos meus filhos,

Por cuidar tão bem das crianças para eu poder trabalhar e estudar. Obrigada pela amizade dispensada a mim e pelo amor com que cuida dos meus filhos.

À Dra Flora,

Por me incentivar a sempre estudar. Por ser motivo de inspiração e exemplo na minha profissão de Anestesiologista.

À minha orientadora, Dra Rosekeila,

Pela disponibilidade em ensinar, pela confiança depositada em mim. Pelo modelo de pesquisadora e profissional.

À DEUS.

AGRADECIMENTO

Aos médicos e residentes da Ginecologia e Obstetrícia.

Aos médicos e residentes da Anestesiologia.

Às funcionárias do bloco cirúrgico.

Aos funcionários da disciplina de Ginecologia e Obstetrícia.

Aos funcionários do laboratório de Ginecologia e Obstetrícia.

Aos mestres da pós-graduação.

Aos funcionários da secretaria de pesquisa e pós-graduação em ciências da saúde.

Às pacientes.

RESUMO

Abud, P.B.P. **Analgesia pós-operatória em cirurgias oncológicas de mama: técnicas anestésicas e papel das citocinas.**2023. 79f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba (MG), 2023.

Introdução e Objetivos: A analgesia nas cirurgias para tratamento do câncer de mama ainda é um desafio, já que muitas pacientes não têm sua dor controlada adequadamente, o que atrasa a recuperação, tempo de alta hospitalar e ainda pode causar síndrome dolorosa crônica. Há várias técnicas para controle da dor pós-operatória, entre elas o bloqueio anestésico guiado por US ao nível do músculo eretor da espinha (ESPB). Este estudo teve como objetivo avaliar a dor pós-operatória comparando duas técnicas anestésicas e uso de analgésicos no pós-operatório; comparar o nível sérico de citocinas pré-operatório com os níveis no pós-operatório; e determinar a influência da técnica anestésica na dosagem das citocinas plasmáticas.

Métodos: Foi realizado um estudo duplo-cego, controlado e randomizado com 36 mulheres submetidas a cirurgias oncológicas mamárias. Os pacientes foram alocados em dois grupos: um grupo recebeu apenas anestesia geral (grupo G; n=20) e o outro grupo recebeu ESPB (grupo E; n=16). Foi avaliada a dor (Escala Visual Analógica) às 2, 24 e 48 horas

após a cirurgia (Escala Visual Analógica) e a dosagem das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-8 e IL-1 nos momentos pré-operatório, 24h e 48h de pós-operatório.

Resultados: A dor moderada ou intensa foi mais frequente no grupo G, tanto para mastectomia quanto para quadrantectomia, 24 horas após a cirurgia ($p=0,016$). Os níveis séricos de TNF- α foram muito semelhantes no pré-operatório e 24 horas após a cirurgia, com redução significativa após 48 horas ($p= 0,010$). Os níveis de IL-8 foram menores no grupo E do que no grupo G ($p= 0,029$), e houve redução da IL-8 após 24 horas de cirurgia ($p< 0,001$). Há um aumento nos níveis de IL-1 após 48 horas de cirurgia ($p<0,001$).

Conclusões: O estudo implica na possibilidade de alterações no protocolo de analgesia para cirurgias de câncer de mama, desde que comprove a eficácia do ESPB. Esta técnica é uma anestesia alternativa de fácil acesso e execução, e reduziria os custos de hospitalização e internação.

Palavras-chave: cirurgias de câncer de mama, citocinas, bloqueio ao nível do músculo eretor da espinha, anestesia geral.

ABSTRACT

Introduction and Objectives: Analgesia in surgeries for the treatment of breast cancer is still a challenge, since many patients do not have their pain properly controlled, which delays recovery, hospital discharge time and can still cause chronic pain syndrome. There are several techniques for postoperative pain control, including US-guided anesthetic Erector Spinae Plane Block (ESPB). This study aimed to evaluate postoperative pain by comparing two anesthetic techniques and the use of analgesics in the postoperative period; to compare the preoperative serum cytokine level with the postoperative levels; and to determine the influence of the anesthetic technique on the measurement of plasma cytokines.

Methods: A double-blind, controlled and randomized study was performed with 36 women who underwent oncological breast surgeries. Patients were allocated into two groups: one group received general anesthesia only (group G; n=20) and the other group received Erector Spinae Plane Block (ESPB) (group E; n=16). The pain (Visual Analog Scale) at 2, 24 and 48 hours after surgery, and the serum TNF- α , IL-8 and IL-1 levels pre-surgery and at 24 and 48 hours after surgery were evaluated.

Results: Moderate or severe pain were more frequent in group G, both for mastectomy and quadrantectomy, 24 hours after surgery (p=0,016). Serum TNF- α levels were very similar pre-surgery and 24 hours after surgery,

with a significant reduction after 48 hours ($p= 0.010$). IL-8 levels were lower in group E than in group G ($p= 0,029$), and there was a reduction in IL-8 after 24 hours of surgery ($p<0,001$). There is an increase in IL-1 levels after 48 hours of surgery ($p<0,001$).

Discussion: The study implies the possibility of changes in the analgesia protocol for surgeries on the breast cancer, since proving the effectiveness of ESPB. This technique is an alternative anesthesia that is easy to access and perform, and would reduce hospitalization and hospital costs.

Keywords: breast cancer surgeries, cytokines, erector spinae plane blockade, general anesthesia.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Média de intensidade de dor estimada versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes com duas técnicas anestésicas diferentes.....	44
FIGURA 2 – Média de intensidade de dor estimada versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que foram submetidas à técnicas cirúrgicas diferentes.....	45
FIGURA 3 – Média de intensidade de dor estimada versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que foram submetidas à técnicas cirúrgicas diferentes, e que receberam anestesia geral associada a ESPB.....	46
FIGURA 4 – Média de intensidade de dor estimada versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que foram submetidas à técnicas cirúrgicas diferentes, e que receberam anestesia geral	47
FIGURA 5 - Média de TNF- α estimada versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que foram submetidas a técnicas anestésicas diferentes.....	55
FIGURA 6 - Média de TNF- α estimada versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que foram submetidas a técnicas cirúrgicas diferentes.....	56
FIGURA 7 - Média de IL-8 estimada versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que foram submetidas a técnicas anestésicas diferentes.....	58

FIGURA 8. Média de IL-8 estimada versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que foram submetidas a técnicas cirúrgicas diferentes.....59

FIGURA 9. Média de IL-1 estimada versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que foram submetidas a técnicas anestésicas diferentes.....62

FIGURA 10. Média de IL-1 estimada versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que foram submetidas a técnicas cirúrgicas diferentes.....63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados antropométricos das pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM, com diagnóstico de neoplasia maligna de mama, em relação ao tipo de anestesia (geral associada a ESPB ou geral).....40

Tabela 2 - Classificação de acordo com o estado físico da ASA (*American Society of Anesthesiologists*), de acordo com o tipo de técnica cirurgia realizada, e se houve administração de opióides no pós-operatório em relação ao tipo de anestesia (geral associada a ESPB ou geral), das pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM, com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.....41

Tabela 3–Efeito da técnica anestésica sobre a média de intensidade da dor aferida pela EVA, 2h, 24h e 48h após o término da cirurgia, e tipo de técnica cirúrgica realizada nas pacientes atendidas com diagnóstico de neoplasia de mama42

Tabela 4– Prevalência do número de pacientes com dor leve ou moderada a intensa de acordo com a EVA, em relação ao tipo de anestesia (geral associada a ESPB ou geral) das pacientes atentidas com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.....48

Tabela 5– Prevalência do número de pacientes com dor leve ou moderada a intensa de acordo com a EVA, em relação ao tipo de técnica cirúrgica

(mastectomia ou quadrantectomia) das pacientes atendidas com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.....49

Tabela 6–Prevalência do número de pacientes com dor leve ou moderada a intensa de acordo com a EVA, em relação ao tipo de técnica cirúrgica (mastectomia ou quadrantectomia) e grupos E (ESPB com geral) e G (geral) das pacientes atendidas com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.....51

Tabela 7–Níveis da citocina sérica TNF- α , conforme tipo de anestesia (geral associada à ESPB ou geral) e cirurgia (mastectomia ou quadrantectomia), das pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM, com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.....52

Tabela 8 – Medições da média e desvio padrão dos níveis da citocina sérica TNF- α , de todas as pacientes analisadas, nos três momentos, pré-operatório (M0), 24h após a cirurgia (M24) e 48h após a cirurgia.....53

Tabela 9 –Intervalos de Confiança dos instantes da dor relacionados aos níveis da citocina sérica TNF- α , das pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM, com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.....54

Tabela 10 – Medições da média e desvio padrão dos níveis da citocina sérica IL-8, de todas as pacientes analisadas, nos três momentos, pré-operatório (M0), 24h após a cirurgia (M24) e 48h após a cirurgia.....56

Tabela 11 –Níveis da citocina sérica IL-8, conforme tipo de anestesia (geral associada à ESPB ou geral) e cirurgia (mastectomia ou

quadrantectomia), das pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM, com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.....60

Tabela 12 –Intervalos de Confiança dos instantes da dor relacionados aos níveis da citocina sérica IL-8, das pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM, com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.....60

Tabela 13–Níveis da citocina sérica IL-1, conforme tipo de anestesia (geral associada à ESPB ou geral) e cirurgia (mastectomia ou quadrantectomia), das pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM, com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.....61

Tabela 14 – Medições da média e desvio padrão dos níveis da citocina sérica IL-1, de todas as pacientes analisadas, nos três momentos, pré-operatório (M0), 24h após a cirurgia (M24) e 48h após a cirurgia.....64

Tabela 15–Intervalos de Confiança dos instantes da dor relacionados aos níveis da citocina sérica IL-1, das pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM, com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.....64

SUMÁRIO

1. Introdução.....	17
1.1 O câncer de mama.....	17
1.2 Tratamentos do câncer de mama.....	17
1.3 Analgesias pós-operatórias para cirurgia sobre a mama.....	18
1.4 Anestesia regional para cirurgias sobre a mama.....	20
1.5 Bloqueio ao nível do músculo eretor da espinha (ESPB).....	22
1.6 Citocinas.....	23
1.7 Citocinas e dor.....	24
1.8 O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).....	25
1.9 Interleucina 1 (IL-1).....	26
1.10 Interleucina 8 (IL-8).....	28
2. Justificativa.....	29
3. Hipótese.....	30
4. Objetivos.....	30
4.1 Objetivo Geral.....	30
4.2 Objetivos Específicos.....	31
5. Metodologia.....	31
5.1 Tipo de estudo e população.....	31
5.2 Técnica Anestésica.....	32
5.2.1 Bloqueio do músculo eretor da espinha	33
5.3 Instrumento de coleta de dados.....	34
5.4 Coleta do soro.....	35
5.5 ELISA para dosagem das citocinas séricas.....	36
5.6 Critérios de inclusão e exclusão das pacientes.....	37
5.7 Análise dos dados.....	37
6. Resultado.....	39

7. Discussão.....	65
8. Conclusão.....	72
9. Referências Bibliográficas.....	73
ANEXOS.....	80
ANEXO 1 – Escala Visual Analógica de Dor (EVA)	80
ANEXO 2 – Questionário do Pesquisador	81
ANEXO 3 – Cálculo do N Amostral	82

1 – Introdução

1.1 O câncer de mama

O câncer de mama é um diagnóstico devastador, potencialmente fatal, e que afeta uma em cada oito mulheres na população americana (VADIVELU et al., 2008) e 43,74 mulheres por 100.000 mulheres no Brasil (RIBEIRO et al., 2022). Felizmente, também é um dos que obtiveram os melhores resultados, em termos de sobrevida, em comparação com o passado (CHEN et al., 2014).

Houve redução significativa na mortalidade, sendo o rastreamento com a mamografia e a melhora do tratamento sistêmico e terapia endócrina adjuvante, os principais fatores para redução da taxa de mortalidade (BERRY et al., 2005).

1.2 Tratamentos do câncer de mama

Como parte crucial do tratamento do câncer de mama, temos as cirurgias sobre a mama, que vêm se desenvolvendo e sendo mais conservadoras com o tempo. Comparadas com a mastectomia radical, as cirurgias conservadoras sobre a mama, como exemplo a quadrantectomia, apresentam menos complicações, melhores resultados estéticos e impacto

menor sobre a qualidade de vida das pacientes. Mas apesar dessas cirurgias conservadoras serem o padrão-ouro para o tratamento do câncer de mama nos dias atuais, muitas mulheres precisam ser submetidas à mastectomia radical (XING et al., 2016) e, em alguns casos, são realizadas oncoplasticas no mesmo tempo cirúrgico. Sendo assim, a mastectomia radical ainda é um método cirúrgico comum para o tratamento do câncer de mama, que requer a remoção dos gânglios linfáticos axilares, toda a mama e uma grande quantidade de pele e tecido subcutâneo. Quase 60% das pacientes submetidas à cirurgia mamária terão dor aguda intensa após a mesma (XIE et al., 2021).

1.3 Analgesia pós-operatória para as cirurgias sobre a mama

A dor pós-operatória tratada inadequadamente está associada à ativação do sistema nervoso simpático, maior utilização de opióides perioperatórios e aumento do risco de desenvolver dor persistente após a cirurgia. Além disso, tem-se teorizado que a dor tratada de forma inadequada está associada à recorrência do câncer e à redução da sobrevida (CATA et al., 2019).

Sabe-se que mulheres submetidas à mastectomia e à quadrantectomia podem apresentar dor crônica e síndromes neuropáticas após a cirurgia (VADIVELU et al., 2008). Por isso, o tratamento da dor tem

importância primordial em reduzir as complicações pós-operatórias e aumentar a velocidade de recuperação dessas pacientes (BARBER et al., 2012; HO et al., 2013; KAIA et al., 2013), reduzindo o tempo de hospitalização e a probabilidade de ocorrência de dor crônica (BALLANTYNE et al., 2011; FASSOULAKI et al., 2005).

É comum o uso de opióides durante a anestesia e também para tratamento da dor pós-operatória (BUVANENDRAN et al., 2009). No entanto, eles apresentam efeitos indesejáveis, tais como depressão respiratória, e podem ainda aumentar a neuroinflamação, que leva à persistência da dor. Precipitam ainda o declínio neurocognitivo em pacientes frágeis e idosos. Descobertas recentes demonstram que os tratamentos de dor aguda que modulam a dor nociceptiva e inflamatória devem ser usados com cautela, pois medicamentos que inibem a inflamação, como anti-inflamatórios não esteroidais e corticóides, podem interferir nos processos naturais de recuperação (DELANDE et al., 2023).

Sendo assim, a analgesia multimodal é tida como uma solução ao uso de opióides, utilizando anti-inflamatórios não esteroidais e inibidores seletivos da ciclooxigenase-2, que reduzem consistentemente o consumo de opióides no pós-operatório, antagonistas N-metil-D-aspartato e agonistas alfa-2 adrenérgicos, que são adjuvantes na analgesia regional, moduladores

do receptor alfa-2-delta, como a gabapentina, e, por fim, a injeção de anestésico local no sítio cirúrgico(BUVANENDRAN et al., 2009).

Para a analgesia de cirurgias sobre a mama recomendam-se analgésicos básicos (paracetamol/dipirona e anti-inflamatórios não esteroidais) administrados no pré ou intra-operatório e continuados no pós-operatório. Além disso, gabapentina e dexametasona pré-operatórias também são recomendadas (JACOBS et al., 2020).

Infelizmente, porém, nem todos os pacientes com câncer são candidatos a receber esses medicamentos devido à presença de eventos adversos, tais como a lesão renal aguda e o sangramento gastrointestinal no caso dos anti-inflamatórios (CATA et al., 2019).

1.4 Anestesia regional para cirurgias sobre a mama

Em cirurgias mamárias de grande porte, a anestesia regional, como peridural, bloqueio paravertebral, bloqueio dos nervos peitorais, bloqueios fasciais e/ou infiltração da ferida anestésica local, deve ser considerada para alívio adicional da dor (JACOBS et al., 2020).

De fato, a analgesia regional é recomendada como um componente-chave das técnicas de analgesia multimodal para grandes procedimentos oncológicos. A anestesia regional está associada com redução na

severidade e impacto da dor 3, 6 e 12 meses após a cirurgia de mastectomia (ZINBOONYAHGOON et al. 2021). Nesse contexto, a analgesia obtida pela administração de anestésicos e opióides por via peridural tem sido considerada o padrão-ouro. De eficácia indiscutível, a analgesia peridural apresenta como limitações, a dificuldade técnica, as alterações hemodinâmicas desencadeadas pelo bloqueio simpático e os efeitos colaterais da utilização de opióides por via peridural, particularmente a depressão respiratória tardia. Novas técnicas de bloqueio dos nervos periféricos têm surgido recentemente. Com o desenvolvimento da ultrassonografia, uma maior taxa de sucesso, menores complicações e efeito de analgesia pós-operatória mais simples e eficaz são conseguidos (XIE et al., 2021).

Embora as possibilidades tenham aumentado, também se criou uma confusão sobre qual técnica utilizar e quando. O bloqueio paravertebral, é um bloqueio nervoso periférico, de moderada dificuldade, desafiador mesmo com a utilização da ultrassonografia. Necessita de treinamentos específicos que nem sempre estão na programação rotineira de aprendizado (DUALÉ et al., 2015) e é a técnica anestésica mais reconhecida para analgesia pós-operatória, depois da peridural, para cirurgias sobre a mama. Outros bloqueios usados para cirurgias de mama são os bloqueios peitorais do tipo I (PECS I) e do tipo II (PECS II) (PARRA et al., 2017).

Alguns estudos sugerem o bloqueio PECS II guiado por ultrassom como a melhor opção para o alívio da dor perioperatória e a redução do uso de opióides intra-operatórios ou pós-operatórios (SCHWEMMER et al., 2020).

1.5 Bloqueio ao nível do músculo eretor da espinha (ESPB)

O presente estudo analisa o bloqueio ao nível do músculo eretor da espinha (ESPB). Este bloqueio é uma técnica de relativamente nova, com ótimas evidências de analgesia para cirurgias sobre a mama (XIONG et al., 2021). Nesta técnica, a injeção de anestésico local é realizada sob o músculo eretor da espinha. Espera-se que o anestésico local atinja uma disseminação paravertebral de três níveis vertebrais cranialmente e quatro níveis caudalmente. Seus mecanismos de ação incluem o bloqueio neural e a inibição do sistema nervoso central, através da disseminação direta do anestésico local para o espaço paravertebral ou epidural. O anestésico local dissemina-se para o ramo ventral dos nervos espinhais e também há envolvimento do ramo dorsal. A disseminação epidural é um fenômeno menos comumente observado. Um efeito sistêmico do anestésico local também é plausível, mas improvável que seja um grande contribuinte para a eficácia analgésica (CHIN et al., 2021). Este bloqueio tem menor chance de lesão neurovascular e pleural, baixo risco de toxicidade sistêmica de anestésico local e relativa simplicidade técnica em comparação com

bloqueio epidural ou paravertebral. Tem sido utilizado no tratamento da dor perioperatória aguda em uma variedade de aplicações clínicas, incluindo cirurgias e traumas mamários, torácicos e abdominais (URITS et al., 2019). Ele é de realização simples, guiado por ultrassonografia, reduz a necessidade de analgésicos no pós-operatório e evita o uso de técnicas mais invasivas, como o bloqueio paravertebral.

1.6 Citocinas

As citocinas são um grupo de proteínas de baixo peso molecular, muito potentes, que se ligam a receptores específicos e provocam a alteração de síntese do ácido ribonucléico (RNA) e de proteínas de diferentes células do organismo (KRAYCHETE et al., 2006). As citocinas podem atuar nas células que as secretam (ação autócrina), em células próximas (ação parácrina) ou, em alguns casos, em células distantes (ação endócrina). Existem citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 8 (IL-8), e citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 e IL-13) (OPAL et al, 2000).

1.7 Citocinas e dor

Há evidências significativas mostrando que certas citocinas estão envolvidas na iniciação e na persistência da dor patológica, ativando diretamente os neurônios sensoriais nociceptivos. Também estão envolvidas na sensibilização central induzida por lesão nervosa/inflamação e estão relacionadas ao desenvolvimento de hiperalgesia/alodinia (ZHANG et al., 2007). Nos traumas agudos, como nos casos de cirurgia, caso os níveis de citocinas pró-inflamatórias se mantenham elevados, a hiperalgesia necessária para preservar a área agredida pode se ampliar e se prolongar, o que pode explicar a síndrome dolorosa crônica (THOMPSON et al., 2003).

As citocinas pró-inflamatórias são produzidas predominantemente por macrófagos ativados e estão envolvidas na regulação ascendente de reações inflamatórias. Há evidências abundantes de que certas citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-8 e TNF- α estão envolvidas no processo de dor patológica (ZHANG et al., 2007).

Estudos mostraram ainda que os níveis de expressão de IL-1, IL-8 e TNF- α estavam intimamente relacionados à ocorrência e prognóstico de dor oncológica em pacientes (LIU et al., 2021).

1.8 *O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)*

O fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa) é uma citocina inflamatória produzida por macrófagos/monócitos durante a inflamação aguda e é responsável por uma gama diversificada de eventos de sinalização dentro das células, levando a necrose ou apoptose. A proteína também é importante para a resistência a infecções e cânceres (IDRISS et al., 2000)

Estudos sugerem que a expressão crônica de TNF- α em tumores de mama sustenta o crescimento do tumor. O número de células que expressam TNF- α no carcinoma de mama correlacionou-se com o aumento do grau tumoral, envolvimento nodal, e comportamento metastático do tumor (MILES et al., 1994; LEEK et al., 1998). Além disso, os doentes com fenótipos tumorais mais evoluídos demonstraram concentrações séricas de TNF- α significativamente mais elevadas (SHEEN-CHEN et al., 1997).

Atua em várias vias de sinalização diferentes através de dois receptores da superfície celular, TNFR1 e TNFR2, para regular as vias apoptóticas, ativação da inflamação por NF- κ B e ativação das proteínas quinases ativadas pelo stress (SAPKs). Os recetores TNF- α estão presentes tanto nos neurônios quanto na glia (BOKA et al., 1994).

O TNF- α é o protótipo de citocina pró-inflamatória pela capacidade de iniciar a cascata de ativação de outras citocinas e de fatores tróficos. Ele impulsiona a tempestade de citocinas e estimula uma cascata de outras citocinas nas vias relacionadas à dor, induz e modula a dor neuropática facilitando a sensibilização periférica (aférentes primários) e central (medula espinhal). Exerce sua ação através de aumento da condução de canais de sódio voltagem-dependentes (DUANet al., 2022).

Também desempenha papéis importantes na hiperalgesia inflamatória e neuropática. Foi demonstrado que a injeção intraplantar do adjuvante completo em ratos adultos resultou em elevação significativa nos níveis de TNF- α na pata inflamada. Uma única injeção de soro anti-TNF- α retardou significativamente o início da hiperalgesia inflamatória resultante (WOOLF et al., 1997).

1.9 *Interleucina 1 (IL-1)*

A IL-1 é uma citocina pró-inflamatória, secretada principalmente pelos monócitos primários do sangue, embora também seja secretada por macrófagos (PICCIOLI et al., 2013). É um mediador de respostas biológicas relacionadas à infecção, imunidade e inflamação, que ocorre em duas formas geneticamente e imunologicamente distintas (IL-1 α e IL-1 β)

com atividade biológica semelhante (LE et al., 1987; DINARELLO et al, 1989). A expressão de IL-1 é modulada por uma variedade de citocinas e fatores de crescimento, e induz, por sua vez, as células-alvo a produzir outras citocinas, incluindo vários moduladores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular e a IL-8 (FAN et al., 1993; BEN et al, 1995). Além disso, a IL-1 pode induzir a produção de proteinases pro-invasivas, o que sugere um papel na modulação do fenótipo de células malignas (MARSHALL et al., 1992; LYONS et al., 1993).

Interage com seus receptores no gânglio da raiz dorsal, aumentando o processo sensorial de dor. O TNF- α promove a super regulação de IL-1 e a injeção de IL-1, IL-8 e TNF- α intraperitoneal, intraplantar, subcutânea, endo ou perineural promovem a hiperalgesia térmica e alodinia mecânica. Além disso, a IL-1 e o TNF- α alteram a plasticidade sináptica para o estado de facilitação de dor de longo termo (WOOLF et al., 1997).

Estudos demonstraram que camundongos deficientes em IL-1 β estavam protegidos contra inflamação local e sistêmica devido a infecções, processos auto-imunes, metástases tumorais e até carcinogênese química. Com base em um grande número de estudos pré-clínicos, o bloqueio da atividade da IL-1 β em humanos com um amplo espectro de condições inflamatórias reduziu a gravidade da doença (JOOSTEN et al., 2013). A IL-

1 β é uma citocina facilitadora da progressão tumoral, visto que obloqueio desta citocina reduz a progressão tumoral (KAPLANOV et al., 2019).

1.10 *Interleucina (IL-8)*

A IL-8 é uma citocina pró-inflamatória, presente em níveis aumentados em caso de dor crônica e inflamação. Estudos demonstram IL-8 elevada no líquido cefalorraquidiano de pacientes com lombalgia crônica e a sua inibição obtendo alívio de dor lombar e melhora da inflamação discal (KROCK et al., 2019).

É uma citocina altamente expressa no câncer de mama pelas células tumorais e estromais, e sua liberação requer estímulos pela IL-1 e pelo TNF- α (GREEN et al., 1997; MILLER et al. 1998; DE LARCO et al, 2001). Embora seja expressa em níveis elevados em tumores de mama, não foi obtida correlação com metástases linfonodais e progressão no câncer de mama. No entanto, a sua expressão por linhagens de células tumorais de mama sugeriu um papel no fenótipo metastático destas células (DE LARCO et al, 2001). Receptores para IL-8 foram detectados não apenas no tumor de mama, mas também nas células endoteliais dos vasos, sugerindo que a IL-8 tem funções angiogênicas no carcinoma da mama (GREEN et al., 1997).

2 – Justificativa

Nem todos os pacientes com câncer são candidatos a receberem anestesia regional. Alguns pacientes apresentam contra-indicações, como uso de anticoagulantes, neutropenia febril e trombocitopenia. Outros apresentam preferência por não se submeterem a essa técnica. Além disso, ocorre a desinformação e desconhecimento de alguns profissionais na administração da anestesia regional. Portanto, é importante se utilizar de um regime analgésico eficaz no período pós-operatório para que se possa reduzir a administração de opióides sem reduzir o alívio da dor, mas diminuir as sequelas do seu controle inadequado, como a síndrome dolorosa crônica. Assim, diante da problemática exposta, é de fundamental importância identificar técnicas de analgesia pós-operatória mais eficazes em cirurgias relacionadas a procedimentos oncológicos sobre a mama.

O adequado controle da dor pelos bloqueios regionais e a redução dos efeitos colaterais causados pela analgesia venosa reduzem o tempo e os custos de internação hospitalar, além de gerar uma satisfação e conforto maior para a paciente, o que influi no desfecho positivo da cirurgia.

Essa descoberta beneficiará os pacientes não somente na área biológica da saúde, mas também na esfera psicossocial, podendo ter um impacto futuro significativo no tratamento de pacientes com câncer. Além disso, o conhecimento da resposta inflamatória pós-operatória poderá

ajudar em novas abordagens terapêuticas e para o controle da dor de pacientes com câncer de mama.

3– Hipótese

Como hipótese nula, temos que não há diferença entre a técnica anestésica e o nível de dor pós-operatória nas pacientes submetidas a cirurgias sobre a mama e também não há diferença entre a técnica anestésica e os níveis de citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa, IL-1 e IL-8 no pós-operatório.

Como hipótese alternativa, o ESPB associado à anestesia geral reduz a dor pós-operatória nas pacientes submetidas a cirurgias sobre a mama, assim como também reduz os níveis de citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa, IL-1 e IL-8, pela redução da inflamação e da dor proporcionadas por este bloqueio anestésico.

4 – Objetivos

4.1 Objetivo Geral

Verificar se a associação ESPB com a anestesia geral reduz a dor no pós-operatório de cirurgias sobre a mama realizadas.

4.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar o escore de dor por meio da escala visual analógica (EVA) no pós-operatório em três momentos diferentes: 2h, 24h e 48h após o fim da cirurgia.

2. Relacionar a dor do pós-operatório com a técnica anestésica realizada, com o uso de analgésicos e com as variáveis descritivas das pacientes.

3. Determinar os valores das citocinas séricas no pré-operatório de pacientes com câncer de mama e comparar com valores do pós-operatório, 24h e 48h após o término da cirurgia.

4. Determinar a influência da técnica anestésica na dosagem das citocinas plasmáticas.

5. Metodologia

5.1 População e tipo do estudo

Foram avaliadas 36 pacientes com diagnóstico de câncer de mama e indicação de tratamento cirúrgico, com idades entre 27 e 79 anos, atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/LaCam/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM no período de maio de 2021 a dezembro 2022. As pacientes foram divididas em dois grupos segundo a técnica

anestésica, grupo G, pacientes submetidas à anestesia geral, e grupo E, pacientes submetidas à anestesia geral associada ao bloqueio ao nível do músculo eretor da espinha (ESPB).

Tratou-se de um estudo longitudinal, prospectivo e duplo-cego, pois a paciente não teve conhecimento da técnica anestésica utilizada e o pesquisador responsável pela coleta de dados no pós-operatório também não teve essa informação. A técnica anestésica foi selecionada previamente por um programa de sorteio randomizado com uma sequência de anestesia já pré-estabelecida (<http://www.randomization.com>).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), CAAE: 44131621.2.0000.5154.

5.2 Técnica anestésica e grupos de estudo

Foram realizadas duas técnicas: anestesia geral balanceada sem bloqueios regionais associados (grupo G) e anestesia geral balanceada com bloqueio regional ESPB guiado por ultrassonografia (grupo E). A anestesia geral foi padronizada em 2 a 3 mcg/kg de fentanil, 1,5 mg/kg de lidocaína, 2 a 3 mg/kg de propofol dependente da condição hemodinâmica prévia da paciente e 0,6 mg/kg de rocurônio endovenosos.

A analgesia pós-operatória foi padronizada para todas as pacientes com: 1. dipirona dois gramas venoso antes do término da cirurgia e uma grama a cada 6h no período pós-operatório; 2. anti-inflamatório não-esteroidal, cetoprofeno 100mg, venoso de 12/12h; e, 3. se necessário, opióide fraco, tramadol 100 mg venoso de 8/8h, 4. resgate analgésico, morfina 2 mg, caso a paciente solicitasse analgesia complementar.

5.2.1 Bloqueio ao nível do músculo eretor da espinha (ESPB)

O procedimento do ESPB foi feito pelos médicos residentes em anestesiologia, antes do início do procedimento cirúrgico. As pacientes foram colocadas na posição sentada, com monitorização padrão, incluindo eletrocardiografia (ECG), saturação de pulsode oxigênio (SpO₂) e pressão arterial não invasiva (PNI). Após a confirmação da lateralidade da cirurgia, marcaram-se três centímetros lateralmente aos processos espinhosos das quarta e quinta vértebras torácicas (T4 e T5), usando uma sonda linear do aparelho de ultrassom da Mindray® de 6 a 13 Hz. Em seguida, esterilizamos a pele do paciente assepticamente com clorexidina alcoólica a 0,5%. A sonda do aparelho de US também foi coberta com uma bainha estéril e, após a visualização do processo transversal de T4 e do músculo eretor da espinha subjacente, inseriu-se a agulha (calibre 22 gauges, 50mm, Bbraun®) para entrar em contato com o processo transversal de T4,

com técnica em plano, no sentido crânio-caudal. Quando a ponta da agulha tocou o processo transversal de T4, recuou-se a mesma ligeiramente e injetou-se 30 mL de ropivacaína a 0,5%.

5.3 Instrumento de coleta de dados

A dor pós-operatória foi avaliada de acordo com sua intensidade, utilizando a Escala Visual Analógica (EVA) de dor (ANEXO 1). Nessa escala, numerada de zero a 10, zero corresponde à ausência de dor e 10, à dor máxima sentida pelo paciente. Para efeito de análise, além desta, a dor também foi avaliada em dor leve, com correspondência de 0 a 2 na EVA (EVA= 0–2), ou moderada a intensa, com correspondência 3 a 10 na EVA (EVA >3). A avaliação foi realizada em três momentos, 2 horas após o término do procedimento cirúrgico (M2), 24 horas após o término da cirurgia (M24) e 48 horas após o término da cirurgia (M48).

Em um questionário de autonomia do pesquisador (ANEXO 2), foram coletadas as seguintes variáveis: idade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), estado físico de acordo com a *American Society of Anesthesiologists* (ASA) e procedimento realizado. Estes dados foram necessários para caracterizar a amostra do estudo. Ainda foram identificadas a administração de fármacos analgésicos (analgésicos comuns, opióides fracos e fortes) durante as primeiras 24h e 48 h após o

procedimento, além das técnicas anestésicas e analgésicas utilizadas em cada paciente.

5.4 Coleta de sangue para análise das citocinas

As coletas do sangue foram realizadas no pré-operatório, antes da indução da anestesia geral (M0), no primeiro dia de pós-operatório 24h após a cirurgia (M24) e no segundo dia de pós-operatório 48h após a cirurgia (M48).

As coletas foram realizadas através do sistema a vácuo em tubos com gel separador (BD Vacutainer®). Após 30 minutos de coagulação, as amostras foram centrifugadas em centrífuga refrigerada a 4°C por 10 minutos à 2000 rpm, onde o soro foi armazenado em alíquotas de 250µL à -70°C até sua utilização. Os níveis de IL-1, IL-8 e TNF- α no plasma foram determinados por método imunoenzimático (ELISA), conforme detalhado a seguir. As concentrações foram calculadas através de comparação com curvas-padrão das mesmas.

5.5. ELISA para dosagem das citocinas séricas

As dosagens das citocinas IL-1, IL-8 e TNF- α foram determinados por método imunoenzimático (ELISA). Para a realização do teste, em resumo, foram adicionados aos poços da placa de ELISA, revestida com anticorpos monoclonais de captura para IL-1, IL-8 e TNF- α , 100 μ L de padrões diluídos e amostras correspondendo, respectivamente aos poços da curva, brancos e amostras. A placa de ELISA foi coberta por selante adesivo e incubada 2h em temperatura ambiente (TA) em micro agitador de placas. Em seguida, foi realizada aspiração e lavagem dos poços 5 vezes com 300 μ L de Tampão de Lavagem utilizando-se micropipetas multicanal automáticas. Após a última lavagem, a placa foi invertida em papel absorvente para remover qual quer tampão residual, adicionando-se, em seguida, 100 μ L de solução de trabalho (Anticorpos de Detecção para IL-1, IL-8 e TNF- α + Conjugado da Peroxidase de Streptavidina) e incubado por 1h em TA. Foi repetida a aspiração e lavagem como descrito acima, posteriormente foi adicionado 100 μ L de Solução de Substrato (Tetrametilbenzidina + Peróxido de Hidrogênio) e uma terceira incubação foi realizada por 30 minutos em TA em microagitador de placas completamente protegidas da luz. Após a incubação, foram adicionados em cada poço 50 μ L da Solução de Parada (1M de H₃PO₄). Finalmente, a densidade óptica de cada poço foi determinada utilizando um leitor de

microplacas fixado para 450nm. O teste possui um limite de detecção de 1pg/mL, precisão inter-ensaio de 8-10% e precisão intra-ensaio de 4-6%. As concentrações foram calculadas através de comparação com curvas-padrão das mesmas. Os resultados foram expressos em pg/ml. A coleta do soro foi realizada antes do procedimento cirúrgico, e no seguimento (24h e 48h após a indução da anestesia geral).

5.6. Critérios de inclusão e exclusão das pacientes

Os critérios de inclusão foram pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna de mama e indicação de mastectomia ou quadrantectomia com abordagem axilar e idade superior a 18 anos. Os critérios de exclusão foram pacientes com alteração da cognição ou outra condição clínica que impossibilite a compreensão da EVA, outras doenças imunossupressoras e/ou uso de drogas imunossupressoras, último ciclo de quimioterapia há menos de 30 dias e gestação.

5.7 Análise dos dados

Inicialmente, os dados foram armazenados no programa Microsoft Excel 2016, sendo que a digitação deles foi realizada por meio de dupla entrada. Posteriormente à dupla entrada, foi realizada a conferência dos dados e em situações de discrepância das informações, os pesquisadores

retomaram a entrevista original para as devidas correções. O banco de dados foi importado para o programa IBM StatisticalPackage for the Social Sciences (SPSS) versão 20, onde ocorreu a análise estatística dos dados.

A análise descritiva dos dados foi feita com os cálculos das frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas. Para as variáveis quantitativas foram calculadas medidas de tendência central (média) e medidas de dispersão (desvio-padrão).

A comparação dos dados antropométricos entre os grupos G (anestesia geral) e E (anestesia geral combinada com ESPB) foi feita com a aplicação do teste t-Student para amostras independentes. As suposições de normalidade e de homogeneidade de variâncias foram verificadas a partir do teste de normalidade de Shapiro-Wilk e do teste de Levene, respectivamente. A associação entre variáveis categóricas foi verificada a partir do teste exato de Fisher.

Para a comparação das variáveis Dor, TNF- α , IL-1 e IL-8 entre os grupos G (anestesia geral) e E (anestesia geral combinada com ESPB), cirurgias M (cirurgia de mastectomia) e Q (cirurgia de quadrantectomia), nos instantes 2h após a cirurgia ou pré-cirurgia, 24h após e 48h após foi aplicada a análise de variância de medidas repetidas. A suposição de esfericidade, necessária para a aplicação dessa análise, foi verificada a partir do teste de esfericidade de Mauchly. Em caso de violação dessa

hipótese foram aplicadas ao teste F as correções de Huynh-Feldt ou Greenhouse-Geisser conforme valor épsilon (ϵ) encontrado. Caso fossem observadas diferenças estatisticamente significantes, foram aplicados testes post-hoc de comparação de médias com correção de Bonferroni.

O nível de significância crítico adotado em todos os testes foi de 5,0% ($\alpha = 0,050$).

6- Resultados

Participaram do estudo 36 pacientes, sendo que 16 pacientes receberam anestesia geral associada à ESPB (grupo E) e 20 pacientes receberam apenas anestesia geral (grupo G).

A média de idade das pacientes foi de 52,63 anos ($\pm 15,5$ anos) no grupo E e 49,2 anos ($\pm 12,98$ anos) no grupo G; a média de peso foi de 73,69 kg ($\pm 12,77$ kg) no grupo E e 68,65 kg ($\pm 12,16$ kg) no grupo G; de altura, 160 cm ($\pm 6,96$ cm) no grupo E e 158 cm ($\pm 5,82$ cm) no grupo G; e de IMC, 28,96 ($\pm 5,57$) no grupo E e 27,29 ($\pm 4,27$) no grupo G.

Não foram observadas diferenças significativas entre as características antropométricas das pacientes entre os grupos E e G.

Os dados antropométricos das pacientes estão demonstrados na tabela 1.

Tabela 1 –Dados antropométricos das pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM, com diagnóstico de neoplasia maligna de mama, em relação ao tipo de anestesia (geral associada à ESPB ou geral).

	Média±Desvio padrão		P
	E n=16	G n=20	
Idade (anos)	52,63±15,50	49,20±12,98	0,475
Peso (kg)	73,69±12,77	68,65±12,16	0,235
Altura (cm)	160,00±6,96	158,40±5,82	0,457
IMC	28,96±5,57	27,29±4,27	0,315

Grupo E = anestesia geral associada a ESPB; grupo G = anestesia geral; IMC = Índice de Massa Corporal; p- Teste t-Student para amostras independentes (respeitados os testes de normalidade – Shapiro-Wilk e de homogeneidade das variâncias – teste de Levene).

Quanto à classificação da ASA (American Society of Anesthesiologists), 16 pacientes (100% das pacientes) do grupo E eram ASA2 e 17 pacientes (85%) do grupo G eram ASA2 e 3 pacientes (15%), ASA3. Não houve associação entre a classificação do estado físico das pacientes e os grupos E ou G (p= 0,238) (Tabela 2).

Segundo o tipo de cirurgia realizada, 16 pacientes (50%) no grupo E foram submetidas à mastectomia e 16 (50%) à quadrantectomia, enquanto que no grupo G, 11 pacientes (55%) foram submetidos à mastectomia e 9 pacientes (52,8%), à quadrantectomia. Também não associação entre o tipo

de técnica cirúrgica submetida às pacientes e os grupos E ou G ($p= 1,000$) (Tabela 2).

O consumo de analgésicos no pós-operatório deu-se da seguinte forma, no grupo que recebeu anestesia geral (grupo G)houve 15 pacientes (75%)que receberam opióides no pós-operatório como tratamento de resgate para a dor, enquanto que no grupo que recebeu anestesia geral associada à ESPB (grupo E), 10 pacientes (62,5%) receberam opióides. Também não houve associação entre o uso de opióides no pós-operatório e a técnica anestésica ($p=0,424$) (tabela 2).

Tabela 2 - Classificação de acordo com o estado físico da ASA (*American Society of Anesthesiologists*), de acordo com o tipo de técnica cirurgia realizada, e se houve administração de opióides no pós-operatório em relação ao tipo de anestesia (geral associada à ESPB ou geral), das pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM, com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.

	E n=16	G n=20	p
<i>Estado físico da ASA</i>			0,238
ASA 2	16 (100%)	17 (85%)	
ASA 3	0 (0%)	3(15%)	
<i>Tipo de Cirurgia</i>			1,000
Mastectomia	8 (50%)	11(55%)	
Quadrantectomia	8 (50%)	9 (52,8%)	
<i>Administração de opióides no pós-operatório</i>			0,424
Sim	10 (62,5%)	15 (75%)	
Não	6(37,5%)	5 (25%)	

Grupo E = anestesia geral associada a ESPB; grupo G = anestesia geral; p – Teste Exato de Fisher

Todas as pacientes receberam dipirona e anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), com exceção de uma paciente que não recebeu AINE por ser alérgica à droga.

Quanto à avaliação da dor pós-operatória pela EVA, a tabela 3 mostra a média da dor em três momentos de avaliação, sendo eles 2h após o término da cirurgia (M2), 24h após (M24) e 48h após (M48), separando as pacientes em dois grupos de anestesia, sendo eles o grupo que recebeu ESPB associado à anestesia geral (E) e o grupo que recebeu apenas anestesia geral (G), e em dois tipos de cirurgia realizada, sendo elas mastectomia (M) e quadrantectomia (Q).

Tabela 3– Efeito da técnica anestésica sobre a média de intensidade da dor aferida pela EVA, 2h, 24h e 48h após o término da cirurgia, e tipo de técnica cirúrgica realizada nas pacientes atendidas com diagnóstico de neoplasia de mama.

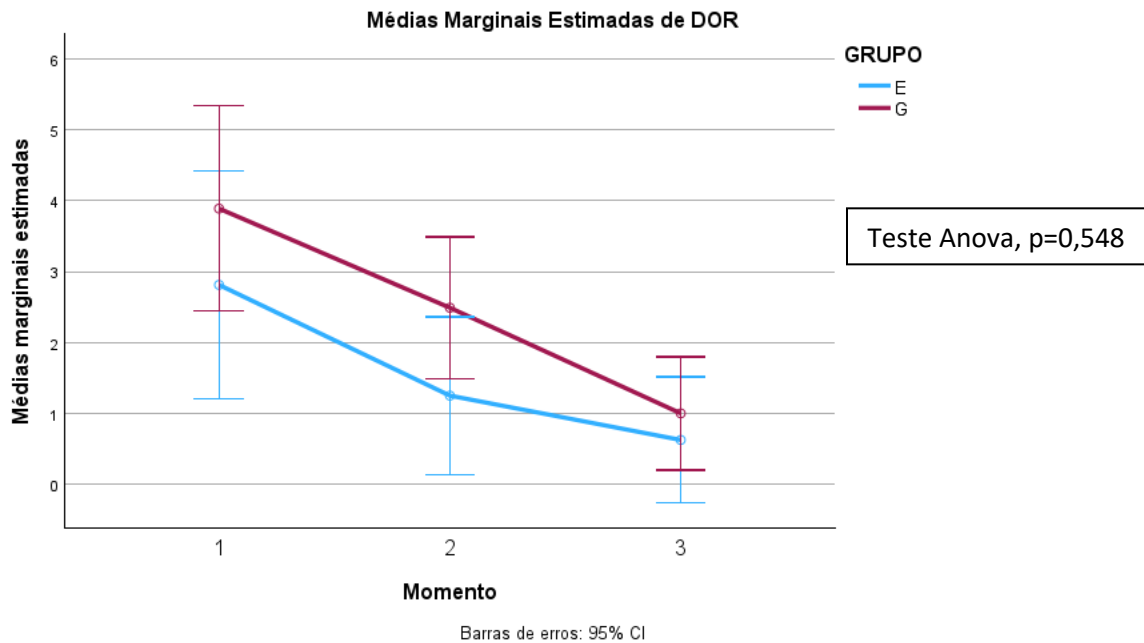
	Média±Desvio padrão	
	E n=16	G n=20
<i>M2–após 2h de pós-operatório</i>		
Pós Mastectomia (M)	3,88±3,04	4,00±2,97
Pós Quadrantectomia (Q)	1,75±2,77	3,78±3,77
<i>M24- após 24h</i>		
Pós Mastectomia (M)	2,25±2,71	3,09±2,17
Pós Quadrantectomia (Q)	0,25±0,71	1,89±2,52
<i>M48 - após 48h</i>		
Pós Mastectomia (M)	1,25±2,12	1,00±1,48
Pós Quadrantectomia (Q)	0,00±0,00	1,00±2,36

Grupos: E = anestesia geral associada à ESPB; G = anestesia geral / Cirurgias: M = cirurgia de mastectomia; Q = cirurgia de quadrantectomia. Momentos da dor (2h x 24h x 48h) – Teste Análise de variância de medidas repetidas (ANOVA), $p < 0,001^*$. Momentos da dor x Grupos (E ou G) – Teste ANOVA, $p = 0,548$. Momentos da dor x Cirurgias (E ou G) – Teste ANOVA, $p = 0,512$ Momentos da dor x Grupos x Cirurgias – Teste ANOVA, $p = 0,775$.

Observou-se que, em relação aos momentos após a cirurgia, houve redução da média da intensidade de dor aferida pela EVA à medida que o tempo pós-cirúrgico aumentava, sendo esta redução significativa ($p < 0,001$).

Na comparação entre os grupos E e G, com relação à técnica anestésica, apesar da média de intensidade de dor ser menor no grupo E em todos os momentos, conforme se visualiza na figura abaixo, esta diferença não foi significativa ($p = 0,548$).

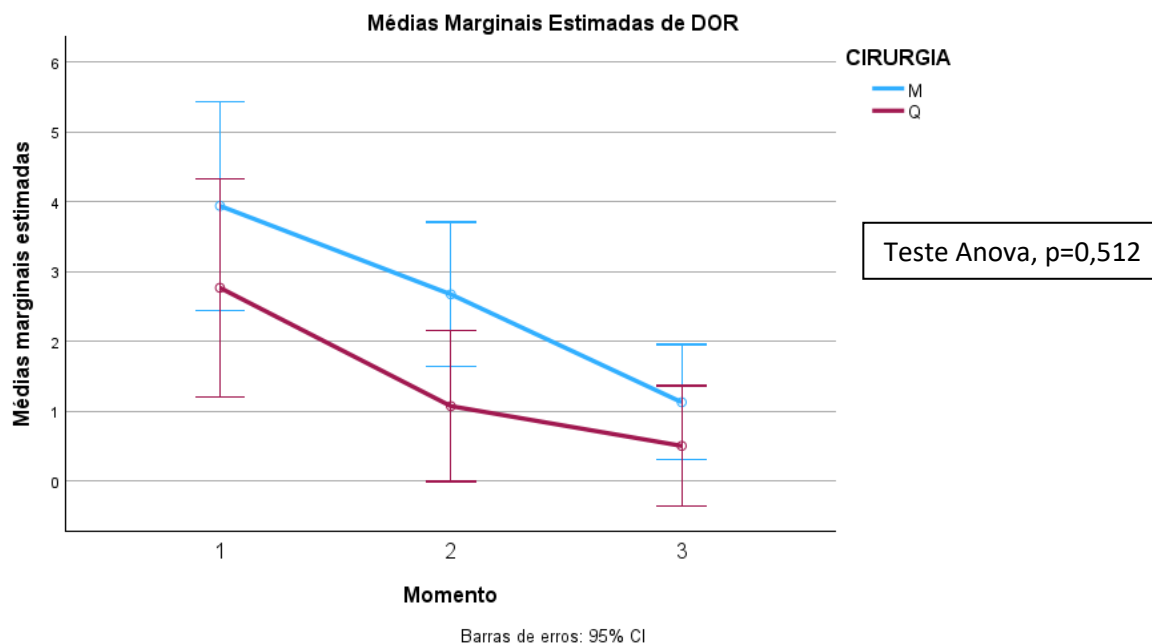
Figura 1. Média de intensidade de dor estimada pela EVA versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes com duas técnicas anestésicas diferentes.



<p>Grupo E: ESPB com anestesia geral</p> <p>Grupo G: Anestesia Geral</p>	<p>Momento 1: 2h após a cirurgia</p> <p>Momento 2: 24h após a cirurgia</p> <p>Momento 3: 48h após a cirurgia</p>
--	--

Com relação ao tipo de cirurgia a qual a paciente foi submetida, apesar de ser menor a média de dor nas pacientes submetidas à quadrantectomia (Q), conforme é visto na seguinte figura, esta diferença também não foi significativa (p=0,512).

Figura 2. Média de intensidade de dor estimada pela EVA versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que foram submetidas à técnicas cirúrgicas diferentes.



M: pacientes submetidas à mastectomia

Q: pacientes submetidas à quadrantectomia

Momento 1: 2h após a cirurgia

Momento 2: 24h após a cirurgia

Momento 3: 48h após a cirurgia

E, separando as pacientes por técnicas anestésicas e cirúrgicas recebidas, também não houve diferença estatística significativa da média de intensidade de dor aferida pela EVA ($p=0,775$). Conforme são vistos nas figuras a seguir, quando se separou as pacientes que receberam ESPB (grupo E), observou-se que a média de dor foi menor em todos os momentos no grupo das que foram submetidas à quadrantectomia (Q) do que no grupo das que foram submetidas à mastectomia (M), apesar de não ter sido significativa esta diferença. E no grupo das que receberam apenas anestesia geral (grupo G), observa-se também que a dor foi menor nos

momentos 2h (M2) e 24h (M24) após a cirurgia e igual 48h (M48) após a cirurgia nas pacientes submetidas à quadrantectomia (Q) comparadas às que foram submetidas à mastectomia (M).

Figura 3. Média de intensidade de dor estimada pela EVA versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que receberam ESPB associado à anestesia geral e foram submetidas à técnicas cirúrgicas diferentes.

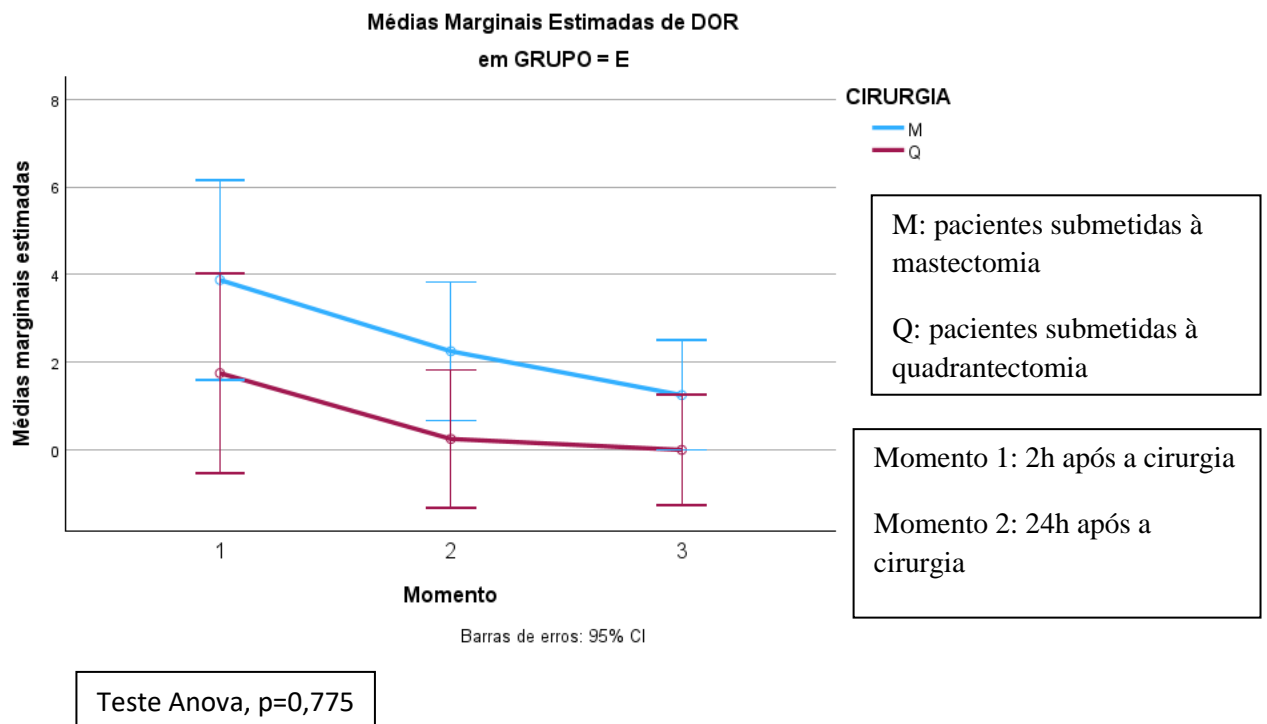
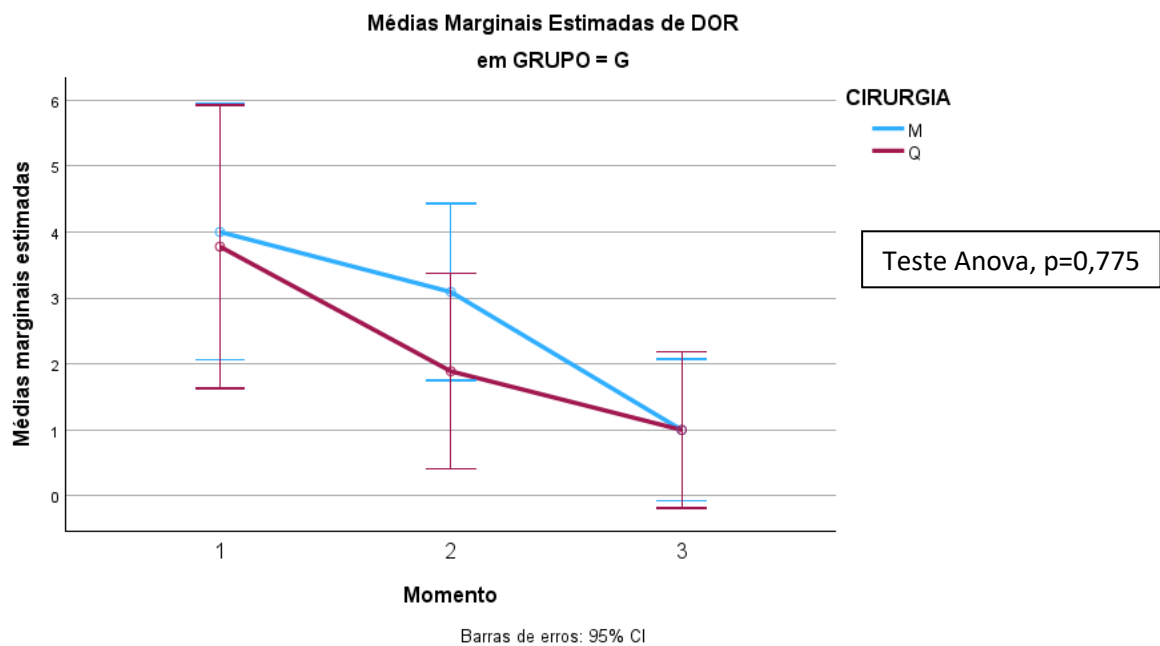


Figura 4. Média de intensidade de dor estimada pela EVA versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que receberam anestesia geral e foram submetidas à técnicas cirúrgicas diferentes.



M: pacientes submetidas à mastectomia
Q: pacientes submetidas à quadrantectomia

Momento 1: 2h após a cirurgia
Momento 2: 24h após a cirurgia
Momento 3: 48h após a cirurgia

A análise da dor de forma categórica está representada na Tabela 4. Dividiu-se a dor em leve (0-2) e moderada ou intensa (acima de 3), e separou-se as pacientes em dois grupos quanto a técnica anestésica, geral (grupo G) e ESPB associado à geral (grupo E).

Tabela 4—Prevalênciado número de pacientes com dor leve ou moderada a intensa de acordo com a EVA,em relação ao tipo de anestesia (geral associada à ESPB ou geral) das pacientes atendidas com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.

	E	G	
	n=16 (porcentagem)	n=20 (porcentagem)	p

<i>M2 – após 2h</i>			0,313
Leve	9 (56,2)	7 (35)	
Moderada ou intensa	7 (43,8)	13(65)	
<i>M24 - após 24h</i>			0,083
Leve	13 (81,2)	10 (50)	
Moderada ou intensa	3 (18,8)	10 (50)	
<i>M48 - após 48h</i>			0,613
Leve	15 (93,8)	17 (85)	
Moderada ou intensa	1 (6,2%)	3 (15%)	

E = anestesia geral associada a ESPB; G = anestesia geral. Prevalência da Dor no M2 nos grupos E ou G (p=0,313), Teste Exato de Fisher; Prevalência da Dor no M24 nos grupos E ou G (p=0,083), Teste Exato de Fisher; Prevalência da Dor no M48 nos grupos E ou G (p=0,613), Teste Exato de Fisher.

A dor foi de moderada a intensa em 13 pacientes (65%) do grupo G 2h após o término da cirurgia, enquanto 7 pacientes (43,8%) apresentaram dor moderada a intensa no grupo E. Apesar de ter menos pacientes com dor moderada a intensa no grupo E, não houve associação entre a prevalência de dor leve ou moderada/intensa e os grupos E ou G 2h após a cirurgia (p=0,313).

Também não houve associação na prevalência de dor leve ou moderada/intensa 24h após a cirurgia entre grupos E ou G (p=0,083), apesar de apenas 3 pacientes (18,8%) apresentarem dor moderada a intensa neste momento no grupo E, enquanto que no grupo G foram 10 pacientes(50%)com dor moderada a intensa.E também não houve associação na prevalência de dor leve ou moderada/intensa entre os grupos E ou G no momento 48h após a cirurgia (p=0,613).

Com relação à dor, também podemos analisar os dados de acordo com a EVA em variáveis categóricas, dividindo os pacientes em dor leve (0-2) e dor moderada ou intensa (acima de 3), e separando as pacientes em dois grupos quanto à técnica cirúrgica à qual as pacientes foram submetidas, mastectomia (M) e quadrantectomia (Q) (Tabela 5).

Tabela 5–Prevalência do número de pacientes com dor leve ou moderada a intensa de acordo com a EVA, em relação ao tipo de técnica cirúrgica (mastectomia ou quadrantectomia) das pacientes atendidas com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.

	M n=19 (porcentagem)	Q n=17 (porcentagem)	p
<i>M2 - após 2h</i>			0,179
Leve	6 (31,6)	10 (58,8)	
Moderada ou intensa	13 (68,4)	7 (41,2)	
<i>M24 - após 24h</i>			0,006*
Leve	8 (42,1)	15 (88,2)	
Moderada ou intensa	11 (57,9)	2 (11,8)	
<i>M48 - após 48h</i>			0,605
Leve	16 (84,2)	16 (94,1)	
Moderada ou intensa	3 (15,8)	1 (5,9)	

M = cirurgia de mastectomia; Q = cirurgia de quadrantectomia. Prevalência da Dor no M2 nos grupos M ou Q (p=0,179), Teste Exato de Fisher; *Prevalência da Dor no M24 nos grupos M ou Q (p=0,006), Teste Exato de Fisher; Prevalência da Dor no M48 nos grupos M ou Q (p=0,605), Teste Exato de Fisher.

No momento 2h após a cirurgia, não houve associação na prevalência de dor leve ou moderada/intensa entre os grupos M ou Q (p=0,179).

Foi observada associação entre o tipo de cirurgia e a prevalência de dor leve ou moderada/intensa após 24h do término da cirurgia. Nota-se que a prevalência de dor moderada ou intensa nas pacientes submetidas à quadrantectomia(Q) foi menor que nas pacientes submetidas à mastectomia(M), com diferença estatística significativa ($p=0,006$).

Já após 48h de cirurgia, não houve associação na prevalência de dor leve ou moderada/intensa entre as pacientes submetidas à quadrantectomia ou à mastectomia ($p=0,605$).

Analisou-se ainda a dor separando as pacientes em quatro grupos, sendo eles, pacientes que realizaram mastectomia e foram submetidas à anestesia geral; pacientes que realizaram mastectomia e foram submetidas à anestesia geral com bloqueio regional ESPB; pacientes que realizaram quadrantectomia e foram submetidas à anestesia geral; e, por fim, pacientes que realizaram quadrantectomia e foram submetidos à anestesia geral com bloqueio regional ESPB, já que são cirurgias com portes cirúrgicos diferentes, e os resultados foram apresentados na Tabela 6.

Tabela 6– Prevalência do número de pacientes com dor leve ou moderada a intensa de acordo com a EVA, em relação ao tipo de técnica cirúrgica, mastectomia (M) ou quadrantectomia (Q) e técnica anestésica, grupos E (ESPB com geral) e G (geral), das pacientes atendidas com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.

M		Q	
E	G	E	G

	n=8 (porcentagem)	n=11 (porcentagem)	n=8 (porcentagem)	n=9 (porcentagem)	p
<i>M2 – 2h após</i>					0,307
Leve	3 (8,3)	3 (8,3)	6 (16,6)	4 (11,1)	
Moderada ou intensa	5 (13,8)	8 (22,2)	2 (5,5)	5 (13,8)	
<i>M24 - após 24h</i>					0,016*
Leve	5 (13,8)	3 (8,3)	8 (22,2)	7 (19,4)	
Moderada ou intensa	3 (8,3)	8 (22,2)	0 (0)	2 (5,5)	
<i>M48- após 48h</i>					0,783
Leve	7 (19,4)	9 (25,0)	8 (22,2)	8 (22,2)	
Moderada ou intensa	1 (2,7)	2 (5,5)	0 (0)	1 (2,7)	

M = cirurgia de mastectomia; Q = cirurgia de quadrantectomia. E = anestesia geral associada a ESPB; G= anestesia geral. Prevalência da Dor no M2 (p=0,307), Teste Exato de Fisher; *Prevalência da Dor no M24 (p=0,016), Teste Exato de Fisher; Prevalência da Dor no M48 (p=0,783), Teste Exato de Fisher.

Observou-se, com os dados da tabela 6, que no M24 houve associação entre a técnica anestésica e atécnica cirúrgica (p=0,016). A dor moderada ou intensa foi mais freqüente no grupo G, tanto para cirurgias de mastectomia, quanto para cirurgias de quadrantectomia. Oito pacientes (22,2%) apresentaram dor moderada ou intensa no grupo submetido à mastectomia com anestesia geral e duas pacientes (5,5%) no grupo submetido à quadrantectomia com anestesia geral. No grupo que recebeu anestesia geral com ESPB, apenas três pacientes (8,3%) que foram submetidas à mastectomia apresentaram dor moderada ou intensa e nenhuma paciente submetida à quadrantectomia apresentou dor moderada ou intensa.

Com relação às citocinas, dosamos o TNF- α , IL-8 e IL-1. Seguem as análises e resultados.

TNF- α

Tabela 7 – Níveis da citocina sérica TNF- α , conforme tipo de anestesia (geral associada à ESPB ou geral) e cirurgia (mastectomia ou quadrantectomia), das pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM, com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.

	Média \pm Desvio padrão	
	E (n=15)	G (n=20)
<i>TNF-α–pré operatório</i>		
Pós Mastectomia (M)	128,15 \pm 79,05	134,33 \pm 79,42
Pós Quadrantectomia (Q)	98,17 \pm 73,06	98,57 \pm 34,41
<i>TNF-α – após 24h</i>		
Pós Mastectomia (M)	114,45 \pm 55,21	121,00 \pm 42,45
Pós Quadrantectomia (Q)	101,44 \pm 35,00	121,68 \pm 31,68
<i>TNF-α – após 48h</i>		
Pós Mastectomia (M)	90,76 \pm 21,08	94,67 \pm 21,68
Pós Quadrantectomia (Q)	82,66 \pm 20,68	93,72 \pm 24,34

M = cirurgia de mastectomia; Q = cirurgia de quadrantectomia. E = anestesia geral associada à ESPB; G = anestesia geral. Medições da dor (pré-op x 24h x 48h) – Teste Análise de variância de medidas repetidas (ANOVA), $p < 0,049^*$. Medições da dor x Grupos (E ou G) – Teste ANOVA, $p = 0,849$. Medições da dor x Cirurgias (E ou G) – Teste ANOVA, $p = 0,324$. Momentos da dor x Grupos x Cirurgias – Teste ANOVA, $p = 0,854$.

Pela análise de dados em relação ao TNF- α , houve diferença significativa nos valores apenas com relação aos momentos analisados. Houve redução do valor médio do TNF- α , comparado ao valor de pré-operatório, 24h e 48h após o término da cirurgia nas pacientes submetidas à mastectomia (M). No entanto, houve leve aumento 24h após a cirurgia e

diminuição 48h após o término da cirurgia comparado ao pré-operatório nas pacientes submetidas à quadrantectomia (Q), sendo esta redução significativa estatisticamente ($p < 0,049$).

Quando se agrupou todas as pacientes do estudo e foi dosado o TNF- α total nos três momentos, observou-se que houve redução no valor do TNF- α 48h após a cirurgia ($p = 0,010$).

Tabela 8 – Medições da média e desvio padrão dos níveis da citocina sérica TNF- α , de todas as pacientes analisadas, nos três momentos, pré-operatório (M0), 24h após a cirurgia (M24) e 48h após a cirurgia

Comparações	Média \pm Desvio Padrão
<i>Momento pré-operatório (M0)</i>	114,804 \pm 11,854
<i>Momento 24h após (M24)</i>	114,643 \pm 7,201
<i>Momento 48h após (M48)</i>	90,454 \pm 3,784

Tabela 9 – Intervalos de Confiança dos momentos da dor relacionados aos níveis da citocina sérica TNF- α , das pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM, com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.

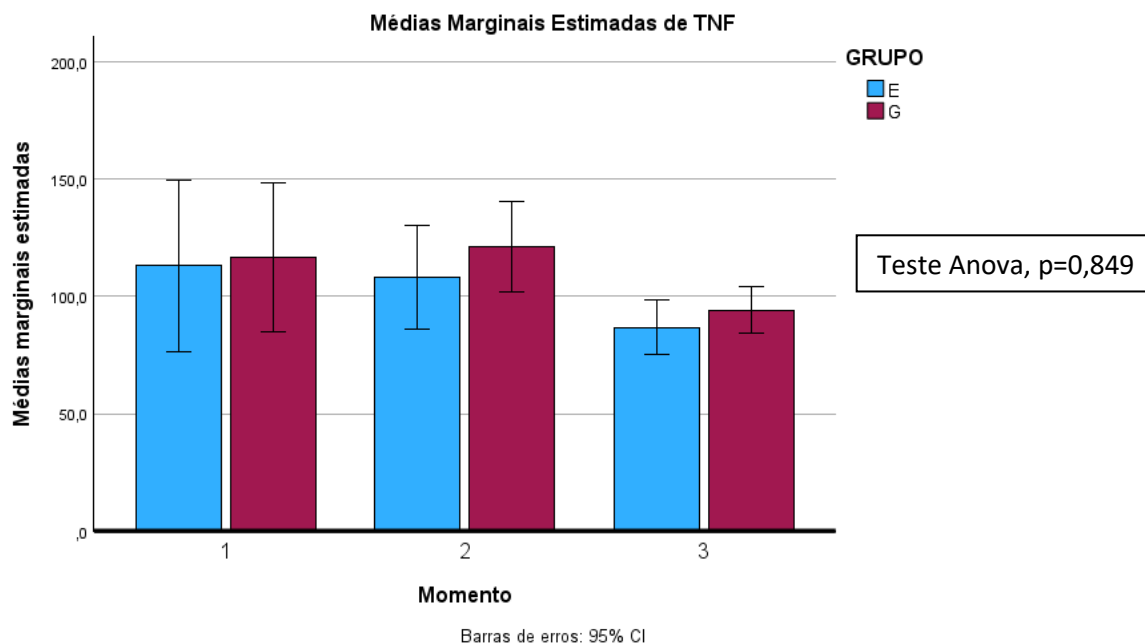
Comparações	Diferença Média	p
--------------------	------------------------	----------

	(I – J)±Desvio Padrão	
<i>Momento pré-operatório (M0) (I) versus</i>		
Momento 24h após (J)	0,161±13,493	1,000
Momento 48h após (J)	24,350±10,010	0,063
<i>Momento 24h após (M24)(I) versus</i>		
Momento 0h (J)	-0,161±13,493	1,000
Momento 48h após (J)	24,189±7,560	0,010*
<i>Momento 48h de pós-operatório (M48)(I) versus</i>		
Momento 0h (J)	-24,350±10,010	0,063
Momento 24h após (J)	-24,189±7,560	0,010*
Momento 0h – TNF- α pré-operatório; Momento 24h – TNF- α após 24h de pós-operatório; Momento 48h – TNF- α após 48h de pós-operatório; p- Teste ANOVA de medidas repetidas.		

Não houve diferença quando os valores foram comparados em relação aos grupos E ou G (técnica anestésica) ($p=0,849$) ou à técnica cirúrgica realizada, mastectomia (M) ou quadrantectomia (Q) ($p=0,324$).

Embora a média de valor de TNF- α tenha sido menor no grupo E em relação ao grupo G, conforme se observa na figura abaixo, a diferença não foi significativa ($p=0,849$).

Figura 5. Média de TNF- α estimada versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que foram submetidas a técnicas anestésicas diferentes.



Grupo E: ESPB com anestesia geral

Grupo G: Anestesia Geral

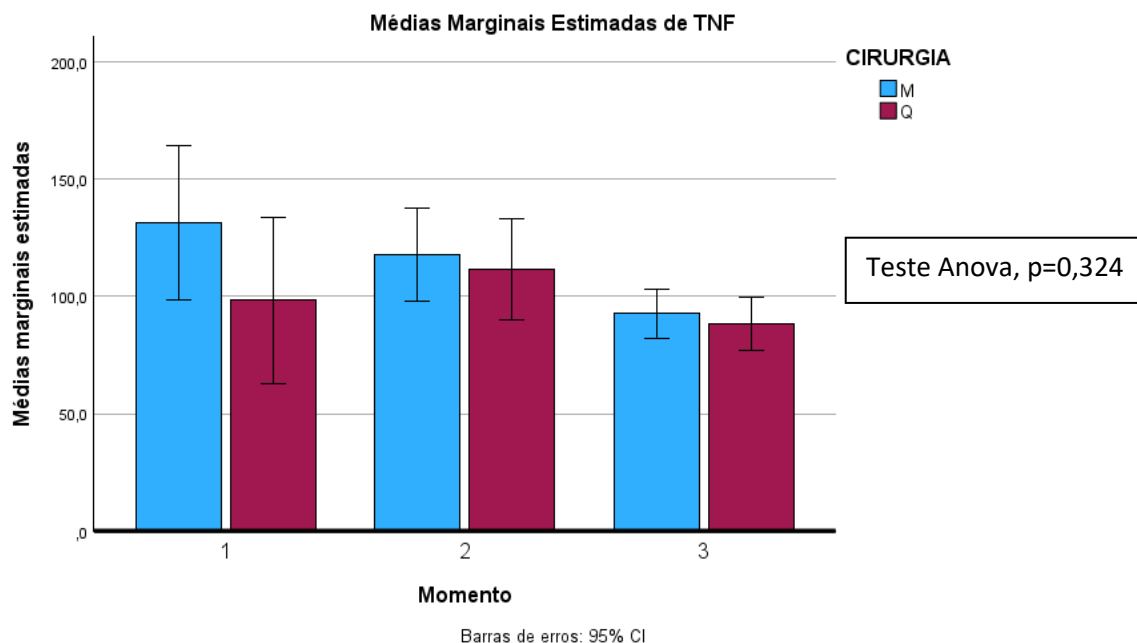
Momento 1: pré-operatório

Momento 2: 24h após a cirurgia

Momento 3: 48h após a cirurgia

Observou-se também o mesmo comportamento para a técnica cirúrgica, com as pacientes submetidas à quadrantectomia (Q) apresentando valores de TNF- α menores quando em relação às submetidas à mastectomia (M), conforme visto na figura abaixo, mas com diferença não significativa ($p=0,324$).

Figura 6. Média de TNF- α estimada versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que foram submetidas a técnicas cirúrgicas diferentes.



M: pacientes submetidas à mastectomia

Q: pacientes submetidas à quadrantectomia

Momento 1: pré-operatório

Momento 2: 24h após a cirurgia

Momento 3: 48h após a cirurgia

IL-8

Tabela 10–Níveis da citocina sérica IL-8, conforme tipo de anestesia (geral associada à ESPB ou geral) e cirurgia (mastectomia ou quadrantectomia), das pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM, com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.

	Média±Desvio padrão	
	E (n=15)	G (n=20)
<i>IL-8 – pré operatório</i>		
Pós Mastectomia (M)	159,28±78,00	220,35±62,39
Pós Quadrantectomia (Q)	102,57±68,02	176,11±88,20
<i>IL-8 – após 24h</i>		
Pós Mastectomia (M)	97,76±92,59	66,86±59,30
Pós Quadrantectomia (Q)	68,93±82,59	69,49±68,56
<i>IL-8 – após 48h</i>		

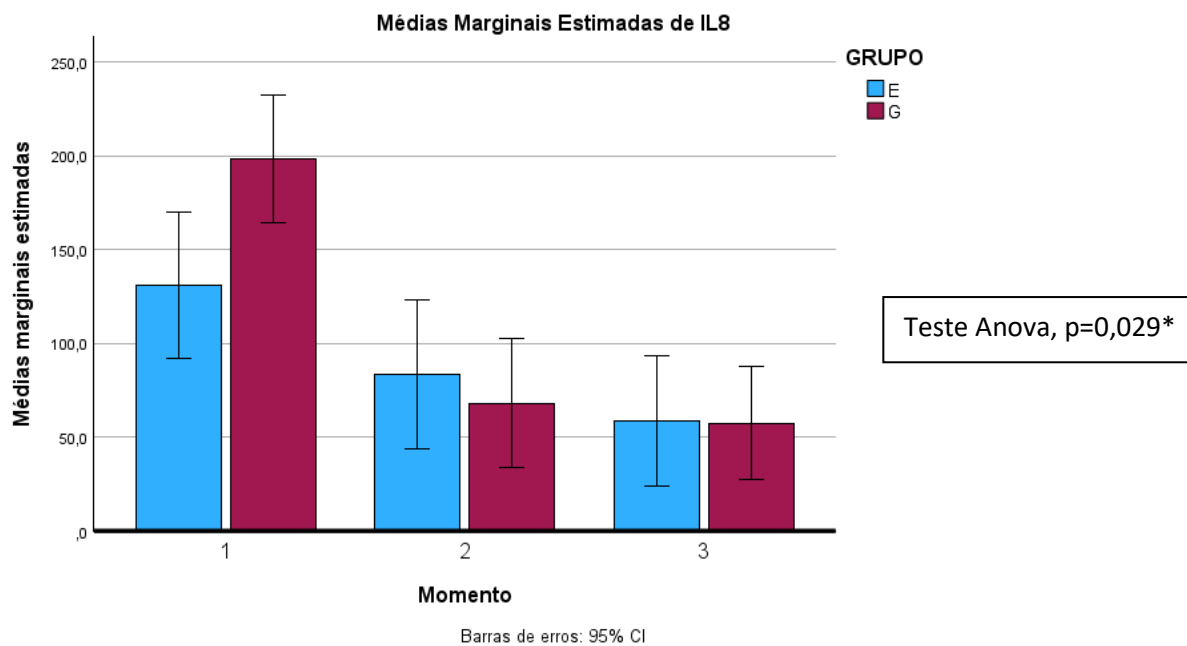
Pós Mastectomia (M)	58,13±79,88	51,04±31,78
Pós Quadrantectomia (Q)	58,87±84,86	61,74±68,38

M = cirurgia de mastectomia; Q = cirurgia de quadrantectomia. E = anestesia geral associada à ESPB; G = anestesia geral. Medições da dor (pré-op x 24h x 48h) – Teste Análise de variância de medidas repetidas (ANOVA), $p < 0,001^*$. Medições da dor x Grupos (E ou G) – Teste ANOVA, $p = 0,029$. Medições da dor x Cirurgias (E ou G) – Teste ANOVA, $p = 0,177$. Medições da dor x Grupos x Cirurgias – Teste ANOVA, $p = 0,904$.

Com relação a IL-8, houve diferença significativa nos seus valores relacionados aos momentos ($p < 0,001$). Houve redução nos valores obtidos com o passar do tempo. Também houve diferença significativa entre os grupos (técnica anestésica submetida) ($p = 0,029$). A média de valores de IL-8 foi menor no grupo E em relação ao grupo G. Não houve diferença significativa com relação à cirurgia realizada (quadrantectomia ou mastectomia) ($p = 0,904$).

Conforme a figura a seguir, observa-se valor de IL-8 menor no grupo E em relação ao grupo G no momento 1 (pré-operatório), mas este valor é ligeiramente maior no momento 2 (24h de pós-operatório) e se iguala no momento 3 (48h de pós-operatório). Houve associação entre a técnica anestésica empregada e o nível sérico de IL-8 ($p = 0,029$).

Figura 7. Média de IL-8 estimada versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que foram submetidas a técnicas anestésicas diferentes.



Grupo E: ESPB com anestesia geral

Grupo G: Anestesia Geral

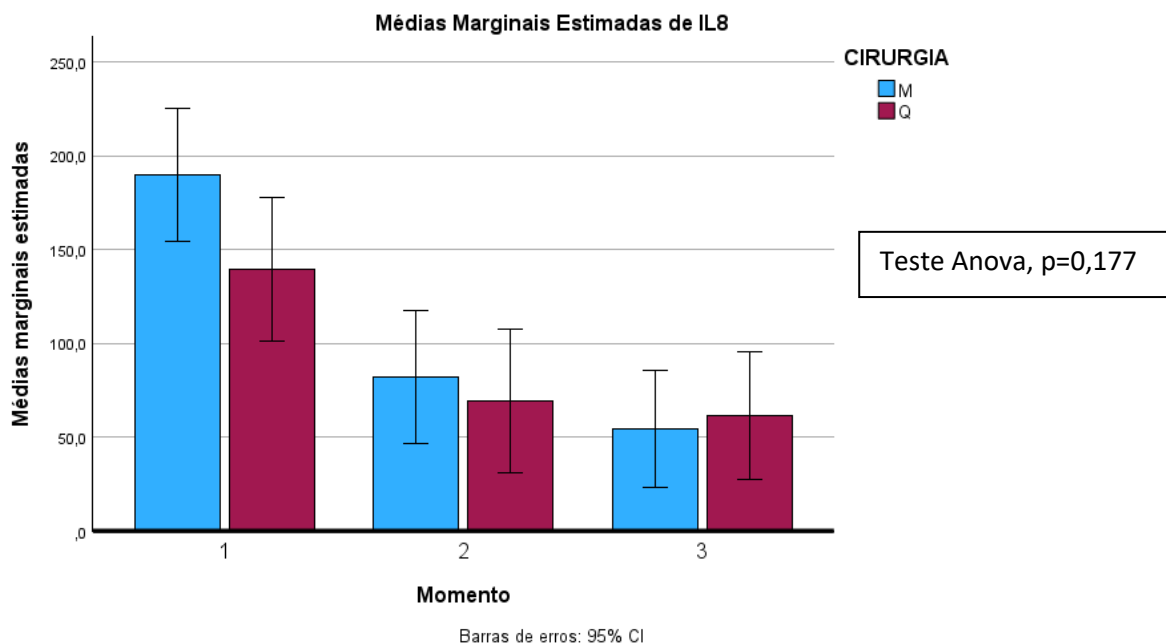
Momento 1: pré-operatório

Momento 2: 24h após a cirurgia

Momento 3: 48h após a cirurgia

Conforme a figura a seguir, observam-se valores de IL-8 maiores nas pacientes submetidas à mastectomia (M) em relação às submetidas à quadrantectomia (Q) nos momentos 1 (pré-operatório) e 2 (24h de pós-operatório), mas isto se inverte no momento 3 (48h de pós-operatório). No entanto, não houve associação da técnica cirúrgica empregada e o nível sérico de IL-8 ($p=0,177$).

Figura 8. Média de IL-8 estimada versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que foram submetidas a técnicas cirúrgicas diferentes.



M: pacientes submetidas à mastectomia
 Q: pacientes submetidas à quadrantectomia

Momento 1: pré-operatório
 Momento 2: 24h após a cirurgia
 Momento 3: 48h após a cirurgia

Em relação aos momentos analisados, houve redução da IL-8 com o transcorrer do tempo pós-cirúrgico em relação ao pré-cirúrgico. A diferença foi significativa entre os momentos 1 (pré-cirúrgico) e 2 (24h após a cirurgia) ($p < 0,001$), mas não foi significativa quando comparados os momentos 2 e 3 (48h após a cirurgia) ($p=0,392$) (Tabela 12).

Tabela 11 – Medições da média e desvio padrão dos níveis da citocina sérica IL-8, de todas as pacientes analisadas, nos três momentos, pré-operatório (M0), 24h após a cirurgia (M24) e 48h após a cirurgia

Comparações	Média ±Desvio Padrão
<i>Momento pré-operatório (M0)</i>	164,576±12,747
<i>Momento 24h após (M24)</i>	75,759±12,828
<i>Momento 48h após (M48)</i>	58,000±11,325

Tabela 12– Intervalos de Confiança dos momentos da dor relacionados aos níveis da citocina sérica IL-8, das pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM, com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.

Comparações	Diferença Média (I – J)±Desvio Padrão	p
<i>Momento pré-cirúrgico (M0) (I)</i>		
<i>versus</i>		
Momento 24h (M24) (J)	88,817±14,588	0,000*
Momento 48 (M48) (J)	106,576±14,727	0,000*
<i>Momento 24 após a cirurgia (M24) (I)</i>		
<i>versus</i>		
Momento 0h (M0) (J)	-88,817±14,588	0,000*
Momento 48h (M48) (J)	17,759±11,442	0,392
<i>Momento 48h após a cirurgia (M48) (I)</i>		
<i>versus</i>		
Momento 0h (M0) (J)	-106,576±14,727	0,000*
Momento 24h (M24) (J)	-17,759±11,442	0,392

Momento 0h –IL-8 pré-operatório; Momento 24h – IL-8 após 24h; Momento 48h – IL-8 após 48h; p-Teste ANOVA de medidas repetidas.

Tabela 13–Níveis da citocina sérica IL-1, conforme tipo de anestesia (geral associada à ESPB ou geral) e cirurgia (mastectomia ou quadrantectomia), das pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM, com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.

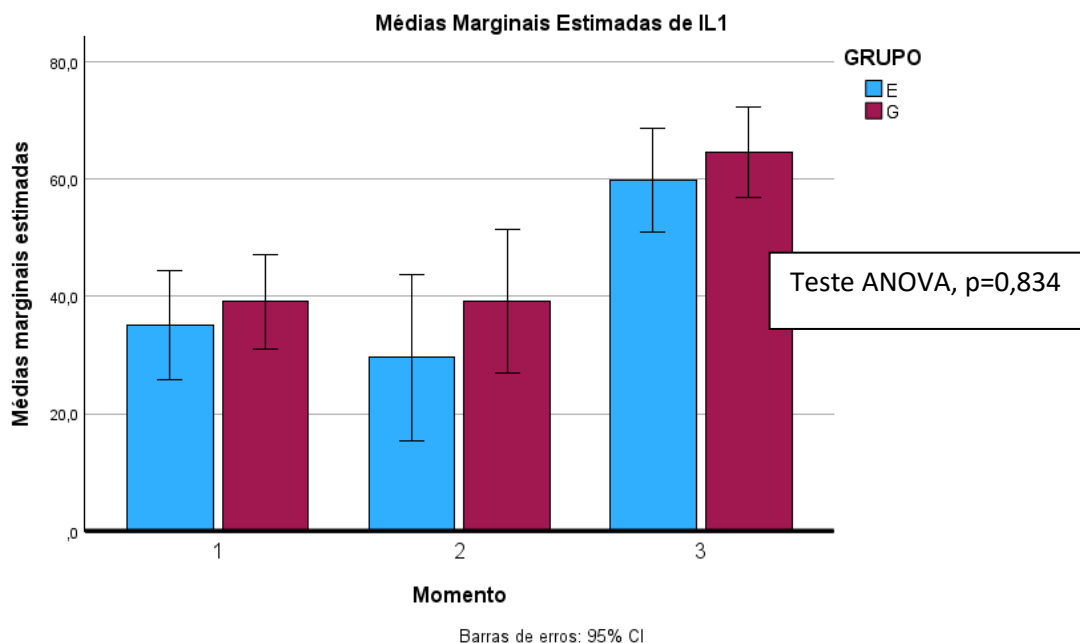
	Média±Desvio padrão	
	E (n=15)	G (n=20)
<i>IL-1 – pré operatório</i>		
Pós Mastectomia (M)	40,46±17,91	36,05±19,23
Pós Quadrantectomia (Q)	29,62±14,30	42,09±17,83
<i>IL-1 – após 24h</i>		
Pós Mastectomia (M)	28,95±9,87	34,97±31,37
Pós Quadrantectomia (Q)	30,14±20,71	43,21±33,52
<i>IL-1 – após 48h</i>		
Pós Mastectomia (M)	62,80±25,60	61,95±9,79
Pós Quadrantectomia (Q)	56,69±18,97	67,40±11,33

M = cirurgia de mastectomia; Q = cirurgia de quadrantectomia. E = anestesia geral associada à ESPB; G = anestesia geral. Medições da dor (pré-op x 24h x 48h) – Teste Análise de variância de medidas repetidas (ANOVA), $p < 0,001^*$. Medições da dor x Grupos (E ou G) – Teste ANOVA, $p = 0,834$. Medições da dor x Cirurgias (E ou G) – Teste ANOVA, $p = 0,758$. Medições da dor x Grupos x Cirurgias – Teste ANOVA, $p = 0,882$.

Com relação a IL-1, não houve diferença significativa entre seus valores relacionados à técnica cirurgia, nem à técnica anestésica realizada. Só houve diferença significativa quando consideramos os momentos pré-operatório, 24h e 48h após a cirurgia ($p < 0,001$) (Tabela 13).

Conforme a figura a seguir, observa-se que no grupo E os valores de IL-1 são menores do que no grupo G, mas sem significância estatística ($p = 0,834$).

Figura 9. Média de IL-1 estimada versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que foram submetidas a técnicas anestésicas diferentes.

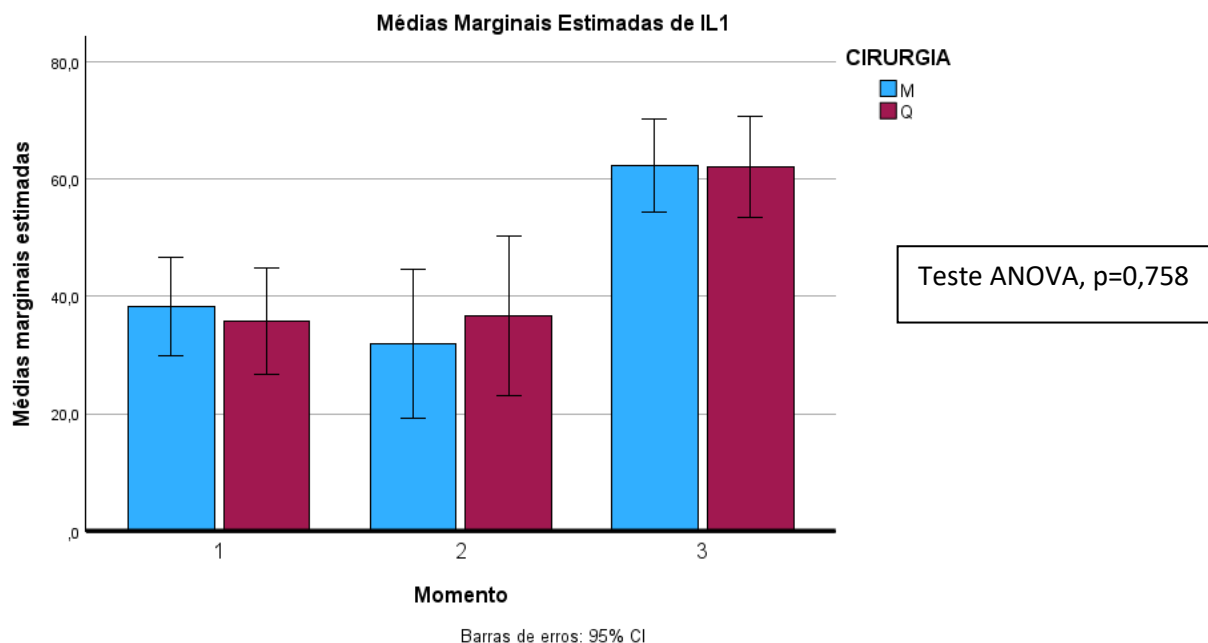


Grupo E: ESPB com anestesia geral
 Grupo G: Anestesia Geral

Momento 1: pré-operatório
 Momento 2: 24h após a cirurgia
 Momento 3: 48h após a cirurgia

Conforme a figura a seguir, nota-se que no grupo M, o valor médio de IL-1 é similar ao do grupo Q ($p=0,758$) em todos os momentos, o que mostra que não houve diferença significativa no valor de IL-1 quanto à técnica cirúrgica.

Figura 10. Média de IL-1 estimada versus momento após o término da cirurgia, comparando pacientes que foram submetidas a técnicas cirúrgicas diferentes.



M: pacientes submetidas à mastectomia
 Q: pacientes submetidas à quadrantectomia

Momento 1: pré-operatório
 Momento 2: 24h após a cirurgia
 Momento 3: 48h após a cirurgia

Com relação a IL-1, houve diferença significativa entre o momento 0h (pré-operatório) para o momento 48h após a cirurgia ($p < 0,001$), e também houve diferença significativa entre o momento 24h após a cirurgia para o momento 48h após a cirurgia ($p < 0,001$). Nas 48h após o término da cirurgia, houve aumento no valor de IL-1, e este aumento foi significativo. Não houve diferença entre os momentos pré-operatório e 24h ($p = 1,000$) (tabela 15).

Tabela 14 – Medições da média e desvio padrão dos níveis da citocina sérica IL-1, de todas as pacientes analisadas, nos três momentos, pré-operatório (M0), 24h após a cirurgia (M24) e 48h após a cirurgia

Comparações	Média ± Desvio Padrão
-------------	-----------------------

<i>Momento pré-operatório (M0)</i>	37,056±3,034
<i>Momento 24h após (M24)</i>	34,319±4,573
<i>Momento 48h após (M48)</i>	62,208±2,876

Tabela 15 – Intervalos de confiança dos momentos da dor relacionados aos níveis da citocina sérica IL-1, das pacientes atendidas no ambulatório de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia/Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher/UFTM e na Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia/UFTM, com diagnóstico de neoplasia maligna de mama.

Comparações	Diferença Média (I – J)±Desvio Padrão	p
<i>Momento pré-operatório (M0) (I)</i>		
<i>versus</i>		
Momento 24h (M24) (J)	2,737±4,015	1,000
Momento 48h (M48) (J)	-25,151±4,847	0,000*
<i>Momento 24h após a cirurgia (M24) (I)</i>		
<i>versus</i>		
Momento 0h (M0h) (J)	-2,737±4,015	1,000
Momento 48h (M48) (J)	-27,889±5,723	0,000*
<i>Momento 48h após a cirurgia (M48) (I)</i>		
<i>versus</i>		
Momento 0h (M0) (J)	25,151±4,847	0,000*
Momento 24h (M24) (J)	27,889±5,723	0,000*

Momento 0h – IL-1 pré-operatório; Momento 24h – IL-1 24h após a cirurgia; Momento 48h – IL-1 48h após a cirurgia; ; p- Teste ANOVA de medidas repetidas.

7–Discussão

A analgesia pós-operatória para as cirurgias oncológicas sobre a mama ainda é um desafio, pois, muitas vezes, as pacientes apresentam dor pós-operatória moderada a grave e a maioria das pacientes requer altas doses de opióides para aliviar a dor pós-operatória aguda (WOODWORTH et al, 2017). A maioria das dores pós-operatórias da mastectomia ocorre nas primeiras 24 horas após a cirurgia (CAFFO et al, 2003). Sabe-se que o manejo inadequado da dor aguda pós-operatória é bem conhecido por ser um importante fator de risco para desenvolvimento de dor crônica (KEHLET et al, 2006). Sendo assim, encontrar uma técnica de analgesia eficaz, de fácil execução, com poucos efeitos colaterais e que reduza a incidência de dor crônica no pós-operatório é extremamente importante.

O bloqueio anestésico ao nível do músculo eretor da espinha (ESPB) é uma técnica de analgesia que tem encontrado como uma de suas indicações a analgesia para procedimentos cirúrgicos sobre as mamas. De execução relativamente simples e segura, orientada pela ultrassonografia, a agulha específica avança em direção ao processo transversal da vértebra torácica, entrando em contato com esta e o anestésico local é injetado resultando na separação do músculo eretor da espinha longitudinalmente (KOT et al, 2019). Alguns estudos demonstraram a eficácia do ESPB para cirurgias torácicas e com efeito poupador de opióides (GURKAN et al, 2020; HONG et al, 2019). Mas há relatos de efeito limitado do ESPB no

controle da dor pós-operatória (ZHANG et al, 2020). Um estudo realizado em cadáveres mostrou que a disseminação paravertebral após o ESPB depende do volume anestésico injetado, e que para atingir múltiplos níveis de espaço paravertebral deveria se injetar anestésico suficiente (acima de 30 mL) abaixo do músculo eretor da espinha (CHOI et al, 2019). No presente estudo, o volume de 30 ml de anestésico local também foi utilizado na realização do ESPB e os resultados obtidos foram satisfatórios.

Na análise das pacientes em que foram administrados opióides de resgate no pós-operatório, após a paciente receber anestesia geral ou anestesia geral associada ao ESPB, nas pacientes submetidas à quadrantectomia ou à mastectomia, não se observou diferença estatística significativa entre o grupo que recebeu ESPB e o grupo que recebeu anestesia geral ($p=0,424$). Esperava-se haver redução significativa na administração de opióides no pós-operatório no grupo que havia recebido ESPB, conforme demonstrado em estudos anteriores (PARK et al, 2021).

Na análise da média de intensidade da dor pela EVA, nos diversos momentos em que esta foi mensurada, houve diferença estatística significativa, com redução da média de dor à medida que o tempo pós-cirurgia passava, assim como já era esperado. No início, há lesão tecidual intensa e ocorre liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, que atingem seu pico e vão reduzindo com o tempo. A produção de citocinas

pró-inflamatórias são maiores durante a fase ativa da inflamação (LABRECQUE et al, 2015) e elas desempenham um papel importante na percepção da dor e, posteriormente, a modulação pró-inflamatória das citocinas é vital para o controle da dor e recuperação tecidual (MORENO et al, 2009).

O grupo que recebeu anestesia geral associada à ESPB apresentou média de dor menor que o grupo que recebeu anestesia geral isolada, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa, contrariando o que era esperado. Quando os anestésicos locais são usados na anestesia regional, ocorre inibição da dor por que o anestésico local impede a excitação das terminações nervosas e a formação do potencial de ação nos nervos periféricos. Sendo assim, o ESPB pode atingir esse objetivo bloqueando a condução de estímulos nociceptivos cirúrgicos (PEKER et al, 2020). Esperava-se, portanto, haver dor menor no grupo que recebeu anestesia regional, conforme demonstrado em estudos anteriores (PARK et al, 2021). O anestésico utilizado foi a ropivacaína 1% (10mg/ml) que é o anestésico local com maior duração de ação entre os anestésicos locais (6-10 horas). No entanto, pode não ter sido significativa esta diferença entre os grupos E e G, pelo baixo número de pacientes em cada grupo.

Com relação à técnica cirúrgica empregada para o tratamento da neoplasia, a média de dor nas pacientes que foram submetidas à

quadrantectomia foi menor em relação à mastectomia, mas a diferença não foi significativa. A quadrantectomia é uma cirurgia com menor lesão tecidual, então se esperava média de dor menor nesse tipo de cirurgia. Entretanto, o número de pacientes que foram submetidas tanto à mastectomia quanto à quadrantectomia também foi pequeno.

Analisou-se a dor pela EVA em variáveis categóricas, classificando-a em leve (0-2) e moderada a grave (3-10) nos tempos de 2h, 24h e 48h após a cirurgia.

Esperava-se que a dor fosse maior tanto nas 2 horas, quanto nas 24 e 48h após a cirurgia quando as pacientes fossem submetidas à anestesia geral isolada. Entretanto, observou-se apenas maior dor nas 24 horas após a cirurgia no grupo G comparado ao grupo E. Isso pode ser devido ao fato de que duas horas não é suficiente para o ESPB ter seu efeito máximo, apesar de estudos anteriores demonstrarem que início de ação do ESPB torácico ocorre com trinta minutos (CHUNG et al, 2023), e, após 48 horas, o ESPB já não exercer mais efeito e a dor diminuir com o tempo.

Os dois grupos de estudo (anestesia geral ou anestesia geral associada ao ESPB) foram subdivididos segundo a técnica cirúrgica (mastectomia ou quadrantectomia). Esta divisão foi motivada pelo fato de ter sido observada uma frequência bastante superior de dor moderada a intensa nas pacientes submetidas à mastectomia sob anestesia geral, sob

suposição de independência entre as variáveis. Após isso, concluiu-se que 24h após a cirurgia houve diferença estatística significativa entre os grupos. As pacientes apresentaram dor moderada a intensa mais frequente quando não recebiam ESPB, tanto nas que se submeteram à mastectomia quanto naquelas sob quadrantectomia, sendo mais frequente pacientes com dor moderada a intensa nas submetidas à mastectomia do que nas submetidas à quadrantectomia. Esse fato confirma estudos anteriores, em que o ESPB guiado por ultrassom é uma abordagem eficaz para reduzir a intensidade da dor nas primeiras 24 horas após a cirurgia de câncer de mama, em comparação com a anestesia geral isolada (ZHANG et al, 2021).

Um dos fatores limitantes por não termos encontrado redução da dor em todos os tempos após o ESPB ter sido realizado pode ser o fato do número de pacientes do trabalho ser pequeno, precisando de maior número de pacientes para se obter significância estatística. No entanto, calculamos o “n” amostral para o estudo e encontramos o valor de 40 pacientes para uma correlação entre as medições intermediária (0,5) e 56 pacientes para uma correlação entre as medições baixa (0,3), o que ficou próximo do valor que tivemos de 36 pacientes para a correlação intermediária (ANEXO3).

Outro fator limitante pode ter sido a realização do ESPB por diferentes profissionais, no caso, médicos residentes em anestesiologia. A

realização do bloqueio por profissionais experientes poderia apresentar resultados diferentes.

Quanto às citocinas, elas apresentaram comportamentos distintos. Estudos anteriores mostraram a redução das citocinas inflamatórias com a associação do ESPB (LIU et al, 2021).

Observou-se que o valor médio do TNF- α reduziu com o tempo. No entanto, esta redução foi significativa apenas 48h após a cirurgia. A média do TNF- α foi menor no grupo que recebeu ESPB, mas essa redução não foi estatisticamente significativa. A média do TNF- α também foi menor no grupo submetido à quadrantectomia quando comparado à mastectomia, mas essa redução não foi estatisticamente significativa.

Com relação a IL-8, houve redução estatisticamente significativa entre o instante pré-cirúrgico e 24h após a cirurgia, o que coincide com a análise da ocorrência de redução de dor após 24h do término da cirurgia. A média de valores de IL-8 foi menor no grupo que recebeu ESPB em relação ao grupo que recebeu anestesia geral isolada, e esta diferença foi estatisticamente significativa. Estes fatos mostram que a dor está bastante associada a IL-8, apresentando padrões de alterações semelhantes com relação ao tempo e à técnica anestésica. No entanto, apesar do grupo da mastectomia ter tido valores maiores de IL-8 que o grupo da quadrantectomia, esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Com relação a IL-1, não houve diferença entre seus valores relacionados à cirurgia, sendo a média de valor do grupo que foi submetido à mastectomia similar aos do grupo submetido à quadrantectomia. O valor médio de IL-1 foi menor no grupo que recebeu ESPB, mas essa redução não foi estatisticamente significativa. Só houve diferença estatística significativa 48h após a cirurgia, quando ocorreu um aumento no valor de IL-1, o que merece estudos adicionais. Sabe-se que a IL-1 tem importante função no desenvolvimento e na manutenção da dor pós-operatória, no entanto sua meia vida plasmática é de 6 minutos (OLIVEIRA et al, 2011), o que pode justificar a ausência de significância estatística nos momentos 2h e 24h após a cirurgia.

Esperava-se haver redução de citocinas pró-inflamatórias com o tempo e com a técnica anestésica empregada, devendo o grupo que recebesse ESPB ter valores de citocinas pró-inflamatórias menores conforme estudos anteriores demonstraram (LIU et al, 2021). O anestésico local bloquearia a propagação do estímulo nociceptivo, a liberação dos mediadores inflamatórios, citocinas pró-inflamatórias, e protegeria contra a hiperalgesia, que poderia levar a síndrome dolorosa crônica. Isso só foi observado em relação a IL-8. Quando analisamos o TNF- α , apenas no instante 48h após a cirurgia houve redução significativa. E, com relação a IL-1, ainda houve um fator peculiar de aumento após 48h de cirurgia.

Existem poucos estudos na literatura que relacionam citocinas pró-inflamatórias e anestesia regional guiada por ultrassom. Houve apenas um estudo relacionando ESPB com níveis de citocinas pró-inflamatórias após a cirurgia. Este mostrou redução nos níveis destas citocinas. No entanto, as citocinas dosadas foram TNF- α , IL-6 e IL-10 e a cirurgia realizada foi toracoscopia (LIU et al, 2020). Não houve estudos na literatura com dosagem de IL-8, o que torna este estudo inédito com relação a esta citocina. A avaliação da dosagem de citocinas relacionada à dor fornece subsídios mais consistentes para avaliação da analgesia, já que a análise da dor é muito subjetiva. Então, dosar citocinas inflamatórias séricas seria mais uma forma de mensuração da dor, mas de forma objetiva.

O estudo implica mudanças no protocolo da analgesia para as cirurgias sobre a mama, já que comprovando a eficácia do ESPB, temos uma alternativa de anestesia de fácil execução, fácil acesso, praticamente isenta de complicações, que reduziria as complicações pós-operatórias para este tipo de cirurgia e, como consequência, reduziria a internação e os custos hospitalares, além de causar um conforto muito maior para as pacientes oncológicas, que já estão em sofrimento emocional intenso.

8 - Conclusão

Houve redução na dor no grupo que recebeu o bloqueio ao nível do músculo eretor da espinha (ESPB) associado à anestesia geral, tanto nas pacientes submetidas à quadrantectomia, quanto nas submetidas à mastectomia, após 24h da cirurgia, o que confirmou nossa hipótese que o ESPB é uma alternativa eficaz em pacientes com contra-indicação ou dificuldade técnica com as demais técnicas anestésicas, como a peridural. Notou-se também redução de IL-8 nas 24h após a cirurgia e no grupo das pacientes que receberam ESPB quando comparado ao grupo que recebeu anestesia geral isolada, o que também confirma a hipótese de que o ESPB é uma alternativa analgésica eficaz em pacientes que passarão por cirurgias sobre a mama, apesar do TNF- α não ter apresentado redução e o IL-1 ter aumentado após 48h, o que merece investigações adicionais.

9– Referências Bibliográficas

BALLANTYNE, J. Chronic pain after surgery or injury. **International Association for the Study of Pain (IASP)**, v. 19, n. 1, 2011.

BARBER, M. D.; THOMAS, J.; DIXON, J. M. Breast cancer: Visual Guide for Clinicians. **Clinical Publishing**, 2012.

BEN-AV, P. *et al.* Induction of vascular endothelial growth factor expression in synovial fibroblasts by prostaglandin E and interleukin-1: a potential mechanism for inflammatory angiogenesis. **FEBS letters**, v. 372, n. 1, p. 83-87, 1995.

BERRY, D. A. *et al.* Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvante therapy on mortality from breas tcancer. **N Engl J Med**, v. 353, n. 17, p. 1784-1792, 2005.

BOKA, G. *et al.* Immunocytochemical analysis of tumor necrosis factor and its receptors in Parkinson's disease. **Neuroscience letters**, v. 172, n. 1-2, p. 151-154, 1994.

BREA, M. R. M.; MICÓ, J. A. TNF y citocinas y dolor: más allá de la inflamacióntisular. **Reumatología clínica**, v. 5, p. 1-4, 2009.

BUVANENDRAN, A.; KROIN, J. S. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. **Currento pinion in Anesthesiology**, v. 22, n. 5, p. 588-593, 2009.

CAFFO, O.*et al.* Pain and quality of life after surgery for breast cancer. **Breast câncer research and treatment**, v. 80, p. 39-48, 2003.

CATA, Juan P. *et al.* Postoperative acute pain challenges in patients with cancer. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 33, n. 3, p. 361-371, 2019.

CHEN, L. *et al.*Trends in 5-year survival rates among breast câncer patients by hormone receptor status and stage. **Breast câncer research and treatment**, v. 147, p. 609-616, 2014.

CHOI, Y.*et al.*Influence of injectate volume on paravertebral spread in erector spinae plane block: na endoscopic and anatomical evaluation. **PLoS One**, v. 14, n. 10, p. e0224487, 2019.

CHUNG, W.*et al.* Onset Time of Lumbar Erector Spinae Plane Block Compared with Its Thoracic Counterpart. In: **Healthcare**. MDPI, 2023. p. 1158.

DE LARCO, J. E. *et al.* A potential role for interleukin-8 in the metastatic phenotype of breast carcinoma cells. **The American journal of pathology**, v. 158, n. 2, p. 639-646, 2001.

DELANDE, S.; LAVAND'HOMME, P. Acute pain management and longterm outcomes. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 36, n. 2, p. 222-227, 2023.

DINARELLO, C. A. Interleukin-1 and its biologically related cytokines. **Advances in immunology**, v. 44, p. 153-205, 1989.

DUALÉ, C. *et al.* A French nation wide survey on anesthesiologist-perceived barriers to the use of epidural and paravertebral block in thoracic surgery. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 29, n. 4, p. 942-949, 2015.

DUAN, Y. *et al.* Neuroimmune mechanisms underlying neuropathic pain: the potential role of TNF- α -necroptosis pathway. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 13, p. 7191, 2022.

FAN, T. *et al.* Stimulation of angiogenesis by substance P and interleukin-1 in the rat and its inhibition by NK1 or interleukin-1 receptor antagonists. **British journal of pharmacology**, v. 110, n. 1, p. 43-49, 1993.

FASSOULAKI, A. *et al.* Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. **Anesthesia & Analgesia**, v. 101, n. 5, p. 1427-1432, 2005.

GREEN, A. R. *et al.* Expression of cytokine messenger RNA in normal and neoplastic human breast tissue: Identification of interleukin-8 as a potential regulatory factor in breast tumours. **International Journal of Cancer**, v. 72, n. 6, p. 937-941, 1997.

GÜRKAN, Y. *et al.* Erector spinae plane block and thoracic paravertebral block for breast surgery compared to IV-morphine: a randomized controlled trial. **Journal of clinical anesthesia**, v. 59, p. 84-88, 2020.

HONG, B. *et al.* Multimodal analgesia with multiple intermittent doses of erector spinae plane block through a catheter after total mastectomy: a retrospective observational study. **The Korean Journal of Pain**, v. 32, n. 3, p. 206-214, 2019.

IDRISS, H. T.; NAISMITH, J. H. TNF α and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship (s). **Microscopy research and technique**, v. 50, n. 3, p. 184-195, 2000.

RIBEIRO, C. *et al.* Dados e números sobre câncer de mama. Relatório anual 2022. Disponível em <www.inca.gov.br/mama>. Acesso em: 10 de outubro, 2023.

JACOBS, A. *et al.* PROSPECT guideline for oncological breast surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. **Anaesthesia**, v. 75, n. 5, p. 664-673, 2020.

JINN, C. K.; KARIEM, El-Boghdadly. Mechanisms of action of the erector spinae plane (ESP) block: a narrative review. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 68, n. 3, p. 387-408, 2021.

JOOSTEN, L.; NETEA, M. G.; DINARELLO, C. A. Interleukin-1 β in innate inflammation, autophagy and immunity. In: **Seminars in immunology**. Academic Press, 2013. p. 416-424.

JUNMING, L. E. Tumor necrosis factor and interleukin-1: cytokines with multiple overlapping biological activities. **Lab. Invest.**, v. 56, p. 234-248, 1987.

KAPLANOV, I. *et al.* Blocking IL-1 β reverses the immunosuppression in mouse breast cancer and synergizes with anti-PD-1 for tumor abrogation. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 116, n. 4, p. 1361-1369, 2019.

KEHLET, H.; JENSEN, T. S.; WOOLF, C. J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. **The Lancet**, v. 367, n. 9522, p. 1618-1625, 2006.

KOT, P. *et al.* The erector spinae plane block: a narrative review. **Korean journal of anesthesiology**, v. 72, n. 3, p. 209-220, 2019.

KRAYCHETE, D. C.; CALASANS, M. T. A.; VALENTE, C. M. L. Citocinas pró-inflamatórias e dor. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, p. 199-206, 2006.

KROCK, E. *et al.* Interleukin-8 as a therapeutic target for chronic low backpain: upregulation in human cerebrospinal fluid and pre-clinical validation with chronic reparixin in the SPARC-null mouse model. **EBio Medicine**, v. 43, p. 487-500, 2019.

LABRECQUE, N.; CERMAKIAN, N. Circadian clocks in the immune system. **Journal of biological rhythms**, v. 30, n. 4, p. 277-290, 2015.

LEEK, R. D. *et al.* Association of tumour necrosis factor alpha and its receptors with thymidine phosphorylase expression in invasive breast carcinoma. **British journal of cancer**, v. 77, n. 12, p. 2246-2251, 1998.

LIU, L. *et al.* Effects of ultrasound-guided erector spinae plane block on postoperative analgesia and plasma cytokine levels after uniportal VATS: a prospective randomized controlled trial. **Journal of anesthesia**, v. 35, p. 3-9, 2021.

LIU, Y.; GAO, Y.; LIN, T. Expression of interleukin-1 (IL-1), IL-6, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in non-small cell lung cancer and its relationship with the occurrence and prognosis of cancer pain. **Ann Palliat Med**, v. 10, n. 12, p. 12759-12766, 2021.

LYONS, J. G. *et al.* Interleukin-1 beta and transforming growth factor-alpha/epidermal growth factor induce expression of M (r) 95,000 type IV collagenase/gelatinase and interstitial fibroblast-type collagenase by rat mucosal keratinocytes. **Journal of Biological Chemistry**, v. 268, n. 25, p. 19143-19151, 1993.

MARSHALL, B. C. *et al.* Pulmonary epithelial cell urokinase-type plasminogen activator. Induction by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. **Journal of Biological Chemistry**, v. 267, n. 16, p. 11462-11469, 1992.

MILES, D. W. *et al.* Expression of tumour necrosis factor (TNF α) and its receptors in benign and malignant breast tissue. **International journal of cancer**, v. 56, n. 6, p. 777-782, 1994.

MILLER, L. J. *et al.* Expressão de receptores de interleucina-8 em células tumorais e células endoteliais vasculares em tecido de câncer de mama humano. **Pesquisa anticancerígena**, v. 18, n. 1A, pág. 77-81, 1998.

MYLES, P. S. *et al.* Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. **BJA: British Journal of Anaesthesia**, v. 118, n. 3, p. 424-429, 2017.

OLIVEIRA, C. M. B. de, SAKATA, R. K., ISSY, A. M., GEROLA, L. R., & SALOMÃO, R. Citocinas e dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61(2), p. 260-265, 2011.

OPAL, S. M.; DEPALO, V. A. Citocinas anti-inflamatórias. **Chest**, v. 117, n. 4, pág. 1162-1172, 2000.

PARK, S.*et al.* The efficacy of ultrasound-guided erector spinae plane block after mastectomy and immediate breast reconstruction with a tissue expander: a randomized clinical trial. **The Korean Journal of Pain**, v. 34, n. 1, p. 106-114, 2021.

PARK, S.*et al.* The efficacy of ultrasound-guided erector spinae plane block after mastectomy and immediate breast reconstruction with a tissue expander: a randomized clinical trial. **The Korean Journal of Pain**, v. 34, n. 1, p. 106-114, 2021.

PARRA T., BLANCO R. Bloqueios peitorais. PecsBlocks. Disponível em <www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week>. Acesso em: 15 de jan. 2023.

PEKER, K.*et al.* The effect of erector spinae plane block on laparoscopic cholecystectomy anesthesia: analysis of opioid consumption, sevoflurane consumption, and cost. **Journal of Laparoendoscopic&AdvancedSurgicalTechniques**, v. 30, n. 7, p. 725-729, 2020.

PICCIOLI, P.; RUBARTELLI, A. The secretion of IL-1 β and options for release. In: **Seminars in immunology**. Academic Press, 2013. p. 425-429.

QUOC, C. Ho; DELAY, E. Reconstruction mammaire après mastectomie. **Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction**, v. 42, n. 1, p. 29-39, 2013.

SCHWEMMER, U. Breast surgery and peripheral blocks. Is it worth it? **Current Opinion in Anesthesiology**, v. 33, n. 3, p. 311-315, 2020.

SHEEN-CHEN, S. *et al.* Serum concentration of tumor necrosisfactor in patients with breast cancer. **Breast câncer research and treatment**, v. 43, p. 211-215, 1997.

THOMPSON, M. E.; BARKHUIZEN, A. Fibromyalgia, hepatitis C infection, and the cytokine connection. **Current pain and headache reports**, v. 7, p. 342-347, 2003.

URITS, I. *et al.* Expanding role of the erector spinae plane block for postoperative and chronic pain management. **Current pain and headache reports**, v. 23, p. 1-6, 2019.

VADIVELU, N. *et al.* Pain after mastectomy and breast reconstruction. **The American surgeon**, v. 74, n. 4, p. 285-296, 2008.

WOODWORTH, G. E. *et al.* Perioperative breast analgesia: a qualitative review of anatomy and regional techniques. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 42, n. 5, p. 609-631, 2017.

WOOLF, C. J. *et al.* Cytokines, nerve growth factor and inflammatory hyperalgesia: the contribution of tumour necrosis factor α . **British journal of pharmacology**, v. 121, n. 3, p. 417-424, 1997.

XIE, C. *et al.* A narrative review of ultrasound-guided serratus anterior plane block. **Ann Palliat Med**, v. 10, n. 1, p. 700-706, 2021.

XING, L. *et al.* Advances in the surgical treatment of breast cancer. **Chin Clin Oncol**, v. 5, n. 3, p. 34, 2016.

XIONG, C. *et al.* Postoperative analgesic effects of paravertebral block versus erector spinae plane block for thoracic and breast surgery: A meta-analysis. **PloSone**, v. 16, n. 8, p. e0256611, 2021.

ZHANG, J.*et al.* The erector spinae plane block causes Only cutaneous sensory loss ipsilateral posterior thorax: a prospective observational volunteer study. **BMC anesthesiology**, v. 20, n. 1, p. 1-8, 2020.

ZHANG, J.; AN, J. Cytokines, inflammation and pain. **International anesthesiology clinics**, v. 45, n. 2, p. 27, 2007.

ZHANG, Y.*et al.* Analgesic efficacy and safety of erector spinae plane block in breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. **BMC anesthesiology**, v. 21, n. 1, p. 1-12, 2021.

ZINBOONYAHGOON, N. *et al.* Persistent post-mastectomy pain: the impact of regional anesthesia among patients with high vs low baseline catastrophizing. **Pain Medicine**, v. 22, n. 8, p. 1767-1775, 2021.

ANEXOS

ANEXO 1

ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR - EVA



ANEXO 2

IDENTIFICAÇÃO

NOME _____
IDADE _____ ESCOLARIDADE _____ RELIGIAO _____
ESTADO CIVIL _____ COR DA PELE _____
PATOLOGIAS PREGRESSAS _____
MEDICAÇÃO CONTINUA _____
PROCEDIMENTO REALIZADO _____
TRATAMENTOS PREVIOS AO PROCEDIMENTO _____
ASA _____ PESO _____ ALTURA _____ PROFISSÃO _____
DATA _____ HORARIO _____

ANALGESIA POS OPERATORIA

TECNICA ANESTESICA REALIZADA _____

HORARIO	MEDICAÇÃO	DOSE	ESCALA DE DOR
IMEDIATO			
24H APOS			
48H APOS			



ESCALA VISUAL ANALÓGICA - EVA

RESULTADO LABORATORIAL

	INDUÇÃO	24H APOS	48H APOS
IL1			
IL8			
TNF-alfa			

PLANO AMOSTRAL

Delineamento 1

F tests – ANOVA: Repeated measures, within-between interaction

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input:	Effect size f	=	0.25
	α err prob	=	0.05
	Power ($1-\beta$ err prob)	=	0.8
	Number of groups	=	4
	Number of measurements	=	3
	Corr among rep measures	=	0.5
	Nonsphericity correction ϵ	=	1
Output:	Noncentrality parameter λ	=	15.0000000
	Critical F	=	2.2274040
	Numerator df	=	6.0000000
	Denominator df	=	72.0000000
	Total sample size	=	40
	Actual power	=	0.8046371

Delineamento 2

F tests – ANOVA: Repeated measures, within-between interaction

Analysis: A priori: Compute required sample size

Input:	Effect size f	=	0.25
	α err prob	=	0.05
	Power ($1-\beta$ err prob)	=	0.8
	Number of groups	=	4
	Number of measurements	=	3
	Corr among rep measures	=	0.3
	Nonsphericity correction ϵ	=	1
Output:	Noncentrality parameter λ	=	15.0000000
	Critical F	=	2.1869928
	Numerator df	=	6.0000000
	Denominator df	=	104
	Total sample size	=	56
	Actual power	=	0.8166623