

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS IMUNOLÓGICOS EM OPERAÇÕES COLO-RETAIS MINIMAMENTE INVASIVAS

¹FÁBIO GUILHERME C.M. DE CAMPOS, ¹PEDRO PAULO DE PARIS CARAVATTO, ¹SÉRGIO EDUARDO ALONSO ARAÚJO

¹*Disciplina de Coloproctologia do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil*

CAMPOS FGCM, CARAVATTO PP, ARAÚJO SEA . Avaliação dos Efeitos Imunológicos em Operações Colo-retais Minimamente Invasivas. *Rev bras Coloproct*, 2005;25(3): 285-292.

RESUMO: Por ser procedimento minimamente invasivo, a vídeo-cirurgia promove agressão parietal limitada, associa-se a menos dor e provê rápida recuperação pós-operatória, possibilitando aos pacientes retornarem precocemente às atividades diárias. Embora todo ato cirúrgico determine imunossupressão, sugere-se que o menor trauma cirúrgico do acesso laparoscópico seja conseqüente a uma menor resposta inflamatória em comparação à via convencional. Neste contexto, diversos trabalhos publicados na última década têm se dedicado a fazer esta comparação em diversos procedimentos operatórios, encontrando resultados muitas vezes conflitantes. Esta revisão visou apresentar os resultados comparativos sobre a resposta imunológica das operações colo-retais minimamente invasivas, analisando suas possíveis repercussões sobre os resultados imediatos e oncológicos. Até o momento, os dados disponíveis na literatura provêm de estudos heterogêneos, com séries pequenas, realizados por equipes com experiência distinta com o método laparoscópico. Essas características dificultam estabelecer definitivamente o curso, a extensão e as repercussões das alterações imunológicas frente ao trauma, mas reconhece-se que as operações convencionais geram maior produção de IL-6 e PCR. Como a vídeo-cirurgia produz menor trauma e preserva a função imune no pós-operatório, acredita-se que a via laparoscópica pode influenciar positivamente o curso evolutivo das neoplasias (situação em que a função imune já se encontra debilitada pela própria doença), embora ainda não haja comprovação científica para este fato.

Descritores: Cirurgia colo-retal, Cirurgia laparoscópica, Resposta inflamatória, Resposta imunológica.

INTRODUÇÃO

A resposta inflamatória está diretamente relacionada ao trauma inerente ao ato cirúrgico. Resulta da uma interação dos sistemas neuroendócrino, imune e metabólico, caracterizando-se pela produção de mediadores pró-inflamatórios que irão promover a ativação de mecanismos imunológicos ^{1,2}. A presença de proteínas de fase aguda e de citocinas na circulação sanguínea reflete a ativação desta resposta, que tem

como objetivo primordial promover a defesa do organismo³. Entretanto, reconhece-se também que uma resposta inflamatória exagerada pode trazer efeitos deletérios.

Ao demonstrar a atenuação desta resposta, procura-se determinar o impacto potencial que uma menor imunossupressão poderia trazer à evolução pós-operatória e aos resultados oncológicos, uma vez que o sistema imune tem a capacidade de impedir a disseminação de células neoplásicas. Esta relação entre

imunossupressão e prognóstico em pacientes portadores de câncer foi descrita inicialmente por Eilber e cols⁴ no começo dos anos 70.

COMO AVALIAR A FUNÇÃO IMUNE ?

A crescente popularização dos procedimentos laparoscópicos tem despertado um grande interesse sobre os mecanismos responsáveis pela menor resposta inflamatória associada a esta via de acesso. Dentre diversos outros fatores, a estimativa desta resposta tem sido feita pela avaliação de marcadores de fase aguda e da atividade das células de defesa imunológica.

As citocinas são mensageiros da resposta inflamatória local e sistêmica e o aumento da sua produção marca o início da fase aguda da resposta inflamatória frente ao estresse cirúrgico^{5,6}. Algumas delas têm seus níveis séricos baixos reconhecidos como benéficos e atuam como imunomoduladores, estando também associadas à pior evolução pós-operatória quando seus níveis são elevados⁷. Dentre elas, as mais estudadas são o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6). Quando ocorre o trauma cirúrgico, também existe a produção de proteínas de fase aguda, dando-se destaque à proteína C reativa (PCR).

A IL-6 é mediadora da resposta inflamatória sistêmica na medida em que modula a proliferação, diferenciação e maturação da linhagem hematopoiética, bem como o controle da atividade metabólica celular⁵. O trauma cirúrgico provoca elevação da IL-6 em 1 a 3 horas, com seus níveis permanecendo elevados por 2 a 3 dias após o procedimento^{5, 8}. Níveis elevados de IL-6 estão correlacionados ao tempo operatório, perda sanguínea e grau de injúria aos tecidos⁹ e se associam a maior morbidade e mortalidade. Apesar de resultados conflitantes, estudos em humanos demonstraram menores níveis séricos de IL-6 em pacientes submetidos à laparoscopia, quando comparados a pacientes submetidos à laparotomia.^{10, 11, 12, 13, 14}

Níveis de IL-1 são detectados em baixas concentrações nas primeiras horas após o procedimento cirúrgico, não se observando diferenças quanto à via de acesso, porém atingem picos 20 a 24 horas após o procedimento. Níveis de TNF- α , por sua vez, não aumentam após o procedimento cirúrgico, elevando-se apenas em casos de complicações sépticas.

A PCR atua como marcador de fase aguda, ativando a cascata do complemento e estimulando a fagocitose por neutrófilos e macrófagos¹⁵. Seus níveis séricos estão correlacionados à intensidade do trauma cirúrgico, observando-se baixos níveis após cirurgia vídeo-laparoscópica. Aumentam em 4 a 12 horas após o procedimento, com pico em 24 a 72 horas, e retornam aos níveis basais em 2 semanas.¹⁶

A resposta imune celular é desempenhada por leucócitos polimorfonucleares, que exercem papel primordial na defesa do organismo contra infecções¹⁷, e por células mononucleares, responsáveis pelo processamento (opsonização) de patógenos (antígenos) e pela realização de funções imunes específicas, caracterizadas pela expressão de receptores na parede celular que possibilitam o reconhecimento destes patógenos e a sua apresentação para os linfócitos que irão produzir anticorpos específicos contra o antígeno (reação antígeno-anticorpo)². Essas reações específicas são mediadas por moléculas pertencentes ao complexo de histocompatibilidade maior classe II (MHC-II) que estão presentes na superfície das células (antígeno leucocitário humano DR, HLA-DR), de forma que a baixa expressão destas moléculas em monócitos e macrófagos predis põe a infecções pós-operatórias.

O trauma cirúrgico provoca alterações da função de monócitos e macrófagos conforme mostra a Tabela-1. Como resultado, o estresse cirúrgico induz imunossupressão, predispondo o paciente a infecções no pós-operatório^{2, 6, 18} e maior risco de sepsis e maior mortalidade em pacientes graves¹⁹.

Observa-se ainda redução dos níveis de células NK e linfócitos T, principalmente células T-helper (CD4+), levando ao desequilíbrio com os linfócitos T citotóxicos (CD8+) circulantes. A redução desta relação CD4+/CD8+, por sua vez, está relacionada à magnitude do trauma cirúrgico, conforme demonstrado por Lennard e cols.²⁰

RESPOSTA INFLAMATÓRIA APÓS LAPAROTOMIA

Em cirurgia abdominal convencional, a manipulação e a tração das alças intestinais são fatores desencadeantes de uma cascata inflamatória na camada muscular da alça que provoca a ativação de macrófagos e a infiltração de neutrófilos, monócitos e mastócitos^{21, 22}, promovendo alterações morfológicas na parede

Tabela 1 – Alterações da imunidade celular induzidas pelo estresse.

Supressão	atividade monócitos/macrófagos
	↓ fagocitose
	↑ produção citocinas
	↓ expressão HLA-DR
Disfunção	neutrofílica
	↓ produção radicais O ₂
	↓ elastase/colagenase
	↓ quimiotaxia
Alterações	linfocitárias
	↓ hipersensibilidade tardia
	alteração relação T-helper/T-citotóxico
	↓ da função TH-1

HLA-DR, antígeno leucocitário humano ; TH-1, T-helper 1

e, conseqüentemente, diminuição da contratilidade da camada muscular circular, levando à dismotilidade intestinal.

Associada à resposta inflamatória intestinal, a abertura da cavidade abdominal desencadeia resposta intraperitoneal que se caracteriza pela redução da função fagocítica dos macrófagos na cavidade (predispondo o indivíduo às infecções abdominais) e pelo aumento da liberação de citocinas (principalmente TNF- α , IL-1 e IL-6), levando à maior probabilidade de complicações intra-abdominais, tais como peritonite bacteriana ^{23,24}.

A resposta inflamatória sistêmica ocorre tardiamente e se caracteriza pela elevação dos níveis séricos de proteínas de fase aguda e de citocinas após permanecerem indetectáveis na circulação sanguínea por vários dias, sugerindo que as proteínas de fase aguda são produzidas localmente e que as citocinas têm sua origem no peritônio. ^{25,26}

RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM CIRURGIA LAPAROSCÓPICA COLO-RETAL

Acredita-se que a evolução favorável dos procedimentos minimamente invasivos esteja relacionada à menor intensidade de injúria tecidual, fruto de menores incisões que, por sua vez, resultam em menor resposta metabólica e menor imunossupressão quando comparados à cirurgia convencional. ^{10, 27, 28, 29, 30}. Além disso, sabe-se que o aprimoramento da técnica cirúrgica permitiu que a

cirurgia vídeo-laparoscópica pudesse ser empregada no tratamento do câncer, seguindo os princípios de uma ressecção oncológica realizada por via aberta: laparotomia. ³¹

Adicionalmente à influência do trauma cirúrgico per se, é possível que a resposta inflamatória local possa ser modulada pelo tipo de gás insuflado durante a confecção do pneumoperitônio, assim como sua temperatura, umidade, pressão intraperitoneal e alterações na distensão da parede abdominal ³². O uso de gás carbônico provoca alteração na produção de TNF e superóxidos por macrófagos peritoneais, levando à diminuição da fagocitose de bactérias inoculadas ³³. Entretanto, o contato com o ar durante a laparotomia ou a confecção do pneumoperitônio com ar têm efeitos mais deletérios sobre a resposta imune quando comparados ao gás carbônico. ³⁴

Muitos estudos foram realizados com o objetivo de avaliar a resposta imune sistêmica em pacientes submetidos à cirurgia vídeo-laparoscópica, comparando os resultados obtidos aos de pacientes submetidos à laparotomia, porém as diferenças foram mais significativas em estudos com pacientes submetidos à colecistectomia e funduplicatura, enquanto que os resultados após cirurgia colo-retal foram inconsistentes (Tabela-2).

Dunker e cols ³⁵ compararam a resposta inflamatória de pacientes submetidos à ressecção intestinal por laparotomia *versus* laparoscopia em estudo randomizado com 34 pacientes e observaram aumento de IL-6 em ambos os grupos. Este resultado indica que ocorreu ativação da resposta inflamatória sistêmica semelhante entre os dois grupos, provavelmente como resultado da ressecção intestinal, não havendo diferença estatística quanto ao tamanho da incisão. Entretanto, quando se comparou a extensão da ressecção intestinal no grupo de pacientes submetidos à laparoscopia, os níveis de IL-6 foram superiores naqueles pacientes em que foram realizadas ressecções mais alargadas, porém sem diferença estatística, sugerindo que a extensão da ressecção intestinal seria fator de maior influência sobre a resposta inflamatória quando comparado ao tamanho da incisão. Por outro lado, a análise dos níveis de PCR durante o pós-operatório não evidenciou diferenças significativas quanto à via de acesso empregada, enquanto que a diminuição da expressão de receptores HLA-DR na membrana de monócitos foi mais intensa

Tabela 2 – Resposta inflamatória sistêmica após cirurgia colo-retal por laparoscopia versus por laparotomia.

Autores	IL-6	PCR	Outros mediadores
Stage, 1997	↑	↑	
Hewitt, 1998	↔	nd	↔ CD4/CD8, HLA-DR, PMN
Schwenk, 2000	↓	↓	↔ IL-1, IL-10
Leung, 2000	↓	↓	↓ IL-1
Delgado, 2001	↓	↓	
Tang, 2001	nd	nd	↔ CD4/CD8, células B, células T
Orderman, 2001	↓	nd	↓ TNF
Liang, 2002	nd	↓	↑ CD4/CD8
Braga, 2002	nd	↓	↑ CD4/CD8
Solomon, 2002	↓	↓	
Wu, 2003	↓	nd	↓ IL-8, ↑ HLA-DR, ↔ CD4/CD8
Hildebrandt, 2003	↓	↓	↓ IL-10, ↓ GE

CD4, T-helper ; CD8, T-citotóxico ; HLA-DR, antígeno leucocitário humano; PMN, polimorfonucleares ; TNF, fator de necrose tumoral
GE, elastase granulocítica

no grupo de pacientes submetidos à laparotomia apesar desta diferença não ser significativa. Assim é opinião dos autores que o trauma cirúrgico não alterou a função imune com relação aos parâmetros estudados quanto à via empregada e à extensão da ressecção intestinal.

Níveis de IL-6, HLA-DR e população de linfócitos foram os dados estudados por Hewitt e cols²⁸ em 25 pacientes portadores de câncer colo-retal submetidos a tratamento cirúrgico por laparotomia *versus* laparoscopia assistida. Observou-se elevação mais acentuada dos níveis de IL-6 quatro horas após o procedimento no grupo submetido à laparotomia, porém sem diferença estatística significativa, com retorno aos valores normais observado em ambos os grupos 48 horas após o procedimento. Linfopenia, determinada pela redução do número de células T e células NK circulantes, foi observada nos dois grupos, entretanto não houve diferença estatística significante. A expressão de receptores HLA-DR também foi afetada pelo procedimento cirúrgico, porém em níveis não significantes quando se comparou a via de acesso. Com base nesta casuística, os autores postulam que é pouco provável que a cirurgia laparoscópica acarrete melhor resposta imune pós-operatória.

Resultados semelhantes foram observados em estudo realizado por Tang e cols³⁶ ao avaliarem a contagem de linfócitos T (relação CD4+/CD8+) e B, células NK, níveis de imunoglobulinas (IgG, IgM e

IgA) e níveis de complemento C3 e C4 em 236 pacientes portadores de tumor de cólon esquerdo submetidos a tratamento cirúrgico por laparotomia ou por laparoscopia. Enquanto estudos em animais demonstraram a menor imunossupressão após cirurgia laparoscópica, os autores não conseguiram transpor tais resultados para estudo clínico, observando que a cirurgia laparoscópica acarreta impacto semelhante sobre a resposta imune quando comparada à cirurgia convencional.

Estudo prospectivo e randomizado publicado pelo grupo de Amsterdam com 26 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por câncer colo-retal comparando as vias de acesso laparoscópico e por laparotomia, observou níveis séricos inferiores de IL-6 e IL-8 no grupo submetido à laparoscopia, sugerindo que esta via de acesso é menos traumática, enquanto que os níveis peritoniais foram semelhantes em ambos os grupos, o que provavelmente é resultado do fato da dissecação das estruturas ser semelhante tanto na laparoscopia quanto na laparotomia³⁷. Além disso, observaram-se níveis de IL-6 e IL-8 mais elevados no peritônio quando comparados aos níveis na corrente sanguínea, corroborando o conceito de uma produção local de interleucinas estimulada pelo estresse cirúrgico, sendo transferidas em seguida para outros compartimentos. Níveis de PCR aumentaram no pós-operatório de forma semelhante nos dois grupos,

enquanto que ocorreu aumento do número total de leucócitos com redução de linfócitos e HLA-DR nos primeiros dias após a cirurgia e com normalização mais rápida desses níveis observada nos pacientes submetidos à laparoscopia, apesar de não haver diferença estatística. Desta forma, os autores concluem que os níveis de citocinas pró-inflamatórias produzidas localmente sugerem que ambos as vias de acesso são igualmente traumáticas, não se observando diferenças na resposta imune celular.

Hildebrandt e cols³⁸ compararam níveis de IL-6, IL-10, PCR e elastase granulocítica, agente proteolítico liberado após a ativação de neutrófilos e que atua na degradação de tecidos. O estudo realizado em 42 pacientes portadores de doença de Crohn ou câncer colônico submetidos a tratamento cirúrgico por laparoscopia ou por laparotomia teve como resultados níveis inferiores em todas as variáveis em pacientes submetidos à cirurgia laparoscópica, sugerindo que níveis de IL-6 e de elastase granulocítica são marcadores ideais da resposta inflamatória frente ao trauma cirúrgico e, ao utilizar esses parâmetros, concluíram que a cirurgia laparoscópica acarreta menor trauma cirúrgico quando comparada a laparotomia.

Conclusão semelhante foi apresentada pelo estudo do grupo de Barcelona com 97 pacientes portadores de câncer colônico submetidos a tratamento cirúrgico, comparando-se a via laparoscópica com a laparotomia⁸. As variáveis analisadas foram IL-6, PCR (marcadores da resposta de fase aguda) cortisol e prolactina (marcadores da ativação inflamatória pelo sistema neuroendócrino). Observaram-se níveis inferiores de PCR e IL-6 no grupo submetido à cirurgia laparoscópica e ocorreu aumento dos níveis de prolactina e cortisol em ambos os grupos, não se observando diferença estatística. Dessa forma, os autores postulam que a cirurgia laparoscópica induz ativação do eixo neuroendócrino de forma semelhante à laparotomia, porém a resposta inflamatória na fase aguda é atenuada.

Whelan e cols³⁹, em estudo prospectivo não-randomizado avaliaram a hipersensibilidade tardia (HT) em 35 pacientes submetidos a colectomia pela via laparoscópica ou por laparotomia. Foram observados níveis inferiores de HT no grupo submetido a laparotomia, quando comparado com níveis pré-operatórios e com o grupo submetido à laparoscopia. Por outro lado, os níveis de HT no grupo submetido à

laparoscopia foram semelhantes aos níveis pré-operatórios. A HT avalia a resposta imune celular através da injeção intradérmica de antígenos, aos quais o indivíduo já foi previamente exposto; assim níveis elevados de HT como os observados no grupo submetido à laparoscopia estão associados a menor imunossupressão pós-operatória. Portanto, conclui-se que no grupo estudado a laparotomia acarretou imunossupressão celular significativa no pós-operatório, ao contrário da laparoscopia em que não se observou deterioração da função imune celular.

Schwenk e cols⁹, em estudo controlado e randomizado com 30 pacientes submetidos à ressecção colo-retal pelas duas vias de acesso, demonstraram menores níveis de IL-6 e PCR no grupo submetido à cirurgia laparoscópica, conforme já previsto por Delgado⁸. Entretanto não houve diferença significativa quando se avaliaram mediadores anti-inflamatórios (IL-10 e receptor antagonista de IL-1), cuja produção é desencadeada pelo trauma cirúrgico. Portanto, a análise da presente casuística permitiu concluir que a resposta imune menos intensa após cirurgia laparoscópica é resultado de menor trauma cirúrgico.

Como podemos observar, os resultados de estudos clínicos realizados são conflitantes, seja pelo número reduzido de pacientes incluídos em cada estudo, ou ainda pelo desenho dos estudos, muitos não randomizados, pelos parâmetros analisados com o intuito de avaliar a resposta imune (que variam em cada estudo) e pela técnica cirúrgica empregada, variável conforme a experiência do cirurgião com a cirurgia laparoscópica. É importante salientar que, ao contrário dos estudos em animais, os ensaios clínicos sofrem a influência de maior número de fatores externos. Assim, necessitam de padronização quanto à presença de doenças associadas, perda sangüínea, tempo operatório e os grupos devem ser comparados a partir de doenças semelhantes.

Por outro lado, estudos realizados em animais associam, de uma forma geral, a cirurgia laparoscópica com os menores níveis de imunossupressão e, conseqüentemente, de complicações pós-operatórias, apesar de também existirem estudos com resultados conflitantes. Allendorf e cols⁴⁰, ao avaliar a resposta imune celular através de HT em estudo comparativo com ratos, observaram que o grupo submetido à ressecção do cólon por vídeo-laparoscopia apresentou algum grau de imunossupressão, porém em menor intensidade que o grupo

submetido à laparotomia, uma vez que níveis de HT foram maiores naquele grupo, quando comparados à via aberta e discretamente menores, quando comparados ao grupo controle.

Kuntz e cols⁴¹ estudaram as alterações dos parâmetros imunológicos pós-operatórios (IL-1 α , IL-6, cortisol e neopterin) em 18 ratos portadores de neoplasia submetidos a ressecção colônica por laparotomia ou por laparoscopia e em 9 ratos submetidos somente à anestesia (controle) e o seu impacto sobre a ocorrência de metástases e a sobrevida a longo prazo. Observaram concentrações menores dos parâmetros imunológicos no grupo submetido à laparoscopia, assim como menor perda de peso, medida indireta do estresse pós-cirúrgico. Em contrapartida, não observaram diferenças quanto à sobrevida e à presença de metástases, podendo-se concluir que apesar da vídeo-laparoscopia trazer benefícios a curto prazo, tais benefícios não podem ser traduzidos em melhor sobrevida a longo prazo quando comparada à via aberta.

Apesar dos resultados apresentados por Kuntz e cols, o grupo de Amsterdam liderado por Sietses⁴² analisou a resposta imune através da citotoxicidade mediada por linfócitos, cuja atividade correlaciona-se com a atividade das células de Kupffer, sendo sua função primordial o controle do crescimento tumoral no fígado. Assim, foi observado neste estudo com ratos submetidos à cirurgia do trato gastrointestinal pela via laparoscópica ou pela via aberta diminuição da citotoxicidade, mediada por linfócitos no grupo submetido à laparotomia, enquanto que no grupo da laparoscopia não houve alteração. Portanto, os autores concluem que a cirurgia minimamente invasiva confere proteção à atividade das células mononucleares, podendo prevenir a implantação e crescimento de células neoplásicas pela manipulação cirúrgica.

RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM VÍDEO-CIRURGIA COLO-RETAL ASSISTIDA COM A MÃO

As principais críticas com relação à vídeo-cirurgia dizem respeito à maior curva de aprendizado, maior tempo operatório, segurança e maior custo. Outra preocupação é a perda da sensação tátil durante o ato operatório, pois em procedimentos laparoscópicos esta sensação ainda é bastante limitada com os instrumentos

atualmente disponíveis. Para contornar esta dificuldade, foram desenvolvidos diversos dispositivos e instrumentos que permitem realizar a chamada cirurgia laparoscópica assistida com a mão (do inglês: “*hand-assisted laparoscopic surgery*” = HALS).

Com este tipo de acesso, o cirurgião introduz sua mão ou até o antebraço na cavidade abdominal através de uma mini-laparotomia, mantendo o pneumoperitônio e utilizando, ao mesmo tempo, instrumentos laparoscópicos para mobilização, desvascularização, divisão e ressecção.

As técnicas HALS têm sido importantes para evitar conversão em casos difíceis e no treinamento de cirurgiões menos experientes. Outra provável vantagem é a possibilidade de diminuir o tempo operatório e facilitar a secção baixa do reto na pelve, podendo inclusive auxiliar na verificação de margem livre de tumor. Apesar dessas vantagens, as técnicas HALS requerem a confecção de uma mini-laparotomia, que é estirada ao longo do procedimento. Além disso, existe manipulação de vísceras abdominais, o que aumenta o trauma operatório.⁴³

Em estudo prospectivo randomizado com 54 pacientes portadores de câncer colônico, Targarona e cols⁴⁴ compararam as vantagens intraoperatórias, mobilização celular, evolução imediata e resposta inflamatória, através da dosagem sérica de IL-6 e PCR, entre colectomia pela técnica HALS e por laparoscopia. Em ambos os grupos, não se observou mobilização de células neoplásicas através da análise do lavado peritoneal e a qualidade do espécime ressecado foi semelhante. Os níveis de IL-6 e PCR foram mais elevados no grupo submetido a HALS quando comparado à laparoscopia; tal fato pode ser atribuído ao maior grau de injúria tecidual, principalmente devido ao estiramento da incisão ao longo do procedimento. Entretanto, este achado não teve impacto sobre a evolução pós-operatória imediata. Assim, os autores concluem que a HALS é procedimento minimamente invasivo com as mesmas vantagens já apresentadas pela vídeo-cirurgia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ato operatório determina período de imunossupressão independente da via de acesso empregada. A cirurgia convencional está associada a maior produção de IL-6 e PCR, quando comparada a

métodos minimamente invasivos. Dessa forma, argumenta-se que a vídeo-cirurgia colo-retal produz menor trauma cirúrgico e, conseqüentemente, reduz a reposta inflamatória da fase aguda, preservando a função imune no pós-operatório. Para casos de neoplasias, em que a função imune já se encontra debilitada pela própria doença, acredita-se que a via laparoscópica não só reduz a taxa de complicações pós-

operatórias, como também influencia positivamente sobre o curso evolutivo da doença, embora ainda não haja comprovação científica para este fato. Para tanto, novos estudos são necessários com o objetivo de compreender o efeito do trauma cirúrgico sobre o sistema imune, bem como o curso, a extensão e as repercussões das alterações imunológicas sobre a evolução das doenças neoplásicas.

SUMMARY: As a minimally invasive procedure, the laparoscopic surgery promotes limited parietal injury and leads to fast post-operative recovery, allowing precocious return to normal activities. Although all surgical procedures may cause immunosuppression, it has been suggested that the smaller surgical trauma in the laparoscopic approach is due to a smaller inflammatory response when compared to laparotomy. In this context, several papers published during the last decade have focused on comparing several operative procedures, with conflicting results. This review aims at presenting the results of comparative studies regarding the inflammatory response after minimally invasive colorectal surgery, and analysing its potential consequences over postoperative and oncological outcome. The available data derive from heterogeneous studies, with reduced number of cases and different surgical experience in laparoscopic surgery. These features raise objections to establish the course, extension and immunological alterations due to trauma, but one recognizes that conventional operations are associated with greater production of IL-6 and PCR. As laparoscopic surgery leads to less trauma and preserves immune function, it is suggested that this approach may positively influence the outcome of malignant diseases (when the immune function is already depressed), but there is no scientific evidence for this fact so far.

Key words: Colorectal surgery; Laparoscopic surgery; Inflammatory response; Immune response.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hackam DJ, Rotstein OD. Host response to laparoscopic surgery: mechanisms and clinical correlates. *Can J Surg* 1998; 41: 103-10.
2. Sietses C, Beelen RH, Meijer S et al. Immunologic consequences of laparoscopic surgery: speculation on the causes and clinical implications. *Langenbeck's Arch Surg* 1999; 384: 250-7.
3. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997; 84: 920-35.
4. Eilber FR, Morton DL. Impaired immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery. *Cancer* 1970; 25: 362-7.
5. Biffi WL, Moore EE, Moore FA et al. Interleukin-6 in the injured patient: marker of injury or mediator of inflammation. *Ann Surg* 1996; 224: 647-64.
6. Vittimberga FJ Jr, Foley DP, Meyers WC et al. Laparoscopic surgery and the systemic immune response. *Ann Surg* 1998; 227: 326-34.
7. Rixen D, Siegel JH, Abu-Salih A et al. Physiologic state severity classification as an indicator of posttrauma cytokine response. *Shock* 1995; 4: 27-38.
8. Delgado S, Lacy AM, Filella X et al. Acute-phase response in laparoscopic and conventional colectomy in colon cancer: a randomized study. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 638-46.
9. Schwenk W, Jacobi C, Mansmann U et al. Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections – results of a prospective randomized trial. *Langenbeck's Arch Surg* 2000; 385: 2-9.
10. Cho JM, LaPorta AJ, Clark JR et al. Response of serum cytokines in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1994; 8: 1380-4.
11. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ et al. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1995; 221: 372-80.
12. Jakeways MS, Mitchell V, Hashim IA et al. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1994; 81: 127-31.
13. Joris J, Cigarini I, Legrand M et al. Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. *Br J Anaesth* 1992; 69: 341-5.
14. Maruszynski M, Pojda Z. Interleukin-6 (IL-6) levels in the monitoring of surgical trauma. *Surg Endosc* 1995; 9: 882-5.
15. Baumann H, Gaudie J. The acute-phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 318-23.
16. Halevy A, Lin G, Gold-Deutsch R et al. Comparison of serum C-reactive protein concentration for laparoscopic versus open cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995; 9: 280-2.
17. Wakefield CH, Carey PD, Foulds S et al. Polymorphonuclear leukocyte activation: an early marker of the postsurgical sepsis response. *Arch Surg* 1993; 128: 390-5.

18. Carey PD, Wakefield CH, Thayer A et al. Effects of minimally invasive surgery on hypochlorous acid production by neutrophils. *Br J Surg* 1994; 81: 557-60.
19. Polk HC Jr, George CD, Hershman MJ et al. The capacity of serum to support neutrophil phagocytosis is a vital host defense mechanism in severely injured patients. *Ann Surg* 1998; 207: 686-92.
20. Lennard TW, Shenton BK, Borzotta A et al. The influence of surgical operations on components of the human immune system. *Br J Surg* 1985; 72: 771-6.
21. Kalff JC, Buchholz BM, Eskandari MK et al. Biphasic response to gut manipulation and temporal correlation of cellular infiltrates and muscle dysfunction in rat. *Surgery* 1999; 126: 498-509.
22. Kalff JC, Carlos TM, Schraut WH et al. Surgically induced leukocytic infiltrates within the rat intestinal muscularis mediate postoperative ileus. *Gastroenterology* 1999; 117: 378-87.
23. van Berge Henegouwen MI, van der Poll T, van Deventer SJ et al. Peritoneal cytokine release after elective gastrointestinal surgery and postoperative complications. *Am J Surg* 1998; 175: 311-6.
24. Tsukada K, Katoh H, Shiojima M et al. Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery. *Eur J Surg* 1993; 159: 475-9.
25. Badia JM, Whawell SA, Scott-Coombes DM et al. Peritoneal and systemic cytokine response to laparotomy. *Br J Surg* 1996; 83: 347-8.
26. Riese J, Schoolman S, Beyer A et al. Production of IL-6 and MCP-I y the human peritoneum in vivo during major abdominal surgery. *Shock* 2000; 14: 91-4.
27. Hildebrandt U, Kessler K, Pistorius G et al. Granulocyte elastase and systemic cytokine response after laparoscopic-assisted and open resections in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1480-6.
28. Hewitt PM, Ip SM, Kwok SP et al. Laparoscopic-assisted vs. open surgery for colorectal cancer: comparative study of immune effects. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 901-9.
29. Heinzelmann M, Mercer-Jones M, Cheadle WG et al. CD14 expression in injured patients correlates with outcome. *Ann Surg* 1996; 224: 91-6.
30. Tepaske R, Velthuis H, Oudemans-van Straaten HM et al. Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 696-701.
31. Caravatto PPP, Araujo SEA, Campos FG. Recidiva parietal em câncer do aparelho digestivo operado por vídeo-laparoscopia. *Rev Bras Videocir* 2004; 2: 195-200.
32. Sido B, Teklote J, Hartel M et al. Inflammatory response after abdominal surgery. *Best Pract & Res Clin Anaesth* 2004; 18: 439-54.
33. West MA, Hackam DM, Baker J et al. Mechanism of decreased in vitro murine macrophage cytokines release after exposure to carbon dioxide: relevance to laparoscopic surgery. *Ann Surg* 1997; 226: 179-90.
34. Neuhaus SJ, Watson DI, Ellis T et al. Impact of laparoscopic gases on peritoneal microenvironment and essential parameters of cell function. *Surg Endosc* 2003; 17: 78-82.
35. Dunker MS, Ten Hove T, Bemelman WA et al. Inteleukin-6, C-reactive protein, and expression of human leukocyte antigen-DR on peripheral blood mononuclear cells in patients after laparoscopic vs. conventional bowel resection: a randomized study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1238-44.
36. Tang CL, Eu KW, Tai BC et al. Randomized clinical trial of the effect of open versus laparoscopically assisted colectomy on systemic immunity in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 801-7.
37. Wu FPK, Sietses C, von Blomberg BME et al. Systemic and peritoneal inflammatory response after laparoscopic or conventional colon resection in cancer patients: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 147-55.
38. Hildebrandt U, Kessler K, Plusczyk T et al. Comparison of surgical stress between laparoscopic and open colonic resections. *Surg Endosc* 2003; 17: 242-6.
39. Whelan RL, Franklin M, Holubar SD et al. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs open colorectal resection in humans. *Surg Endosc* 2003; 17: 972-8.
40. Allendorf JDF, Bessler M, Whelan RL et al. Better preservation of immune function after laparoscopic-assisted vs open bowel resection in a murine model. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: S67-2.
41. Kuntz C, Wunsch A, Rosch R et al. Short- and long-term results after laparoscopic vs conventional colon resection in a tumor-bearing small animal model. *Surg Endosc* 2000; 14: 561-7.
42. Sietses C, Havenith CEG, Eijbsbouts QAJ et al. Laparoscopic surgery preserves monocyte-mediated tumor cell killing in contrast to the conventional approach. *Surg Endosc* 2000; 14: 456-60.
43. Campos FGCM. Cirurgia laparoscópica assistida com a mão. Indicações e resultados preliminares em procedimentos colo-retais. *Rev Bras Coloproct* 2005;25:94-101.
44. Targarona EM, Gracia E, Garriga J et al. Prospective randomized trial comparing conventional laparoscopic colectomy with hand-assisted laparoscopic colectomy. *Surg Endosc* 2002; 16: 234-9.

Endereço para correspondência:

FÁBIO GUILHERME C. M. DE CAMPOS
Alameda Jaú, 1477 - apto. 111 A - Cerqueira César
01420-002 - São Paulo - SP
E-mail: fgmcampos@terra.com.br