

Associação de perfil ampliado dos mediadores da resposta inflamatória com dados clínicos e laboratoriais no período pós-operatório de ressecção pulmonar: estudo clínico prospectivo

Association of an expanded inflammatory mediators response with clinical and laboratory data in the postoperative period of pulmonary resection: a prospective clinical study

LUCIARA IRENE DE NADAI DIAS ¹; VALESKA DALANEZI PAULINO LEITE ¹; JÚLIA MENDES BRANDÃO ¹; ANDREA PELICIA ROSO ¹; ELIANA CRISTINA MARTINS MIRANDA ¹; EDSON ANTUNES ²; RICARDO KALAF MUSSI ¹.

R E S U M O

Introdução: pacientes submetidos a ressecção pulmonar podem apresentar complicações locais ou remotas no pós-operatório decorrente da resposta inflamatória, que aumenta o tempo de internação e de custos hospitalares. O objetivo deste trabalho foi estabelecer perfil ampliado do comportamento das interleucinas, identificar as principais interleucinas que atuam na resposta inflamatória no período pós-operatório e associá-las com dados clínicos e laboratoriais dos pacientes submetidos a ressecção pulmonar. Métodos: Estudo prospectivo com 27 casos de ressecção pulmonar realizados no HC-UNICAMP. Foram analisados níveis séricos de IL-1 α , IL-1 β , IL-1 ra, IL-2, IL-13, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-17a, TNF- α , TNF- β , IFN- γ , TGF- β , MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, MCP-3, VEGF e dados clínicos antes, durante e após a operação. **Resultados:** indivíduos apresentaram mediana de idade de 63 anos, sendo 16 (59%) do sexo masculino e 11 (41%) do sexo feminino. Os fatores clínicos que influenciam na resposta inflamatória são: índice de massa corporal, tabagismo e uso prévio de corticóide, enquanto que os dados laboratoriais se expressam nos números de leucócitos e plaquetas. **Discussão:** dentro deste ampliado perfil das interleucinas na resposta inflamatória das ressecções pulmonares, este estudo mostrou que devem ser valorizadas para avaliar inflamação humoral as interleucinas: IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 β e TNF- α . **Conclusão:** este estudo pode colaborar na identificação de intervenções clínicas ou farmacológicas que modulem a resposta inflamatória no período peri-operatório das ressecções pulmonares, mitigando as complicações locais e sistêmicas.

Palavras-chave: Inflamação. Cirurgia Torácica. Pulmão. Interleucinas. Mediadores da Inflamação.

INTRODUÇÃO

O tratamento cirúrgico é o padrão para neoplasias em estágios iniciais. Além das neoplasias malignas, outras doenças pulmonares podem ter indicação de tratamento cirúrgico, como as de etiologia neoplásica benigna, inflamatória e infecciosa, que podem ser tratadas por ressecção pulmonar¹.

O trauma cirúrgico é um fator causal bem conhecido, ocasionando resposta inflamatória local e sistêmica, o que resulta em elevação dos níveis circulantes de IL-6 e IL-8, podendo desempenhar papel importante no desenvolvimento de complicações pós-operatórias².

A lesão pulmonar aguda (LPA), expressão direta da inflamação neste órgão, quando intensa, pode levar a insuficiência respiratória hipoxêmica aguda ou Síndrome

da Angústia Respiratória Aguda (SARA). LPA e a SARA representam espectro de lesões pulmonares, sendo o termo SARA reservado para os pacientes com alterações mais graves do intercâmbio gasoso³. A linha divisória arbitrária entre a LPA e a SARA pode ter relevância clínica, uma vez que os pacientes com lesão pulmonar mais grave frequentemente apresentam lesões simultâneas de outros órgãos⁴.

Apesar de recentes avanços no diagnóstico e tratamento, a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) e a sepse ainda estão associadas a 25-60% das mortes em pacientes críticos. Após operações torácicas, a incidência de SIRS e sepse pós-operatória aumenta consideravelmente. Encontrar marcadores preditivos para SIRS é grande desafio e alguns estudos têm se dedicado a esse fim⁵.

1 - Unicamp, Cirurgia Torácica - Campinas - SP - Brasil - 2 Unicamp, Farmacologia - Campinas - SP - Brasil

Por conseguinte, o objetivo deste trabalho foi estabelecer um perfil do comportamento das interleucinas na resposta inflamatória no período pós-operatório e correlacioná-lo com dados clínicos e laboratoriais dos pacientes submetidos a ressecção pulmonar.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Estudo prospectivo e unicêntrico aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) parecer de nº 933/2009. O estudo seguiu o princípio da igualdade e aplicou termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) todos os pacientes.

Os procedimentos foram realizados entre janeiro/2012 a junho/2014 no Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP por profissionais da Disciplina de Cirurgia Torácica, e os enfermos foram submetidos a ressecção pulmonar: segmentectomia, lobectomia, bilobectomia ou pneumonectomia. Os indivíduos poderiam ter sido submetidos ou não a quimioterapia e/ou radioterapia prévia, entretanto, se submetidos, o período mínimo de três meses antes era exigido. Além disso, deveriam apresentar estabilidade hemodinâmica, sem uso de medicações vasoativas ou alterações metabólicas e eletrolíticas pré e pós-operatória, sem sedação contínua ou intermitente após a operação e sem suporte ventilatório no período pós-operatório. Todas as operações foram realizadas no período da manhã. Para a avaliação e comparação da magnitude da resposta inflamatória pós ressecção pulmonar, os pacientes foram o próprio controle utilizando os dados do período pré-operatório.

Os dados demográficos e clínicos foram coletados diretamente dos prontuários, enquanto a equipe de anestesia forneceu as informações relativas ao modo de administração da analgesia no intra e pós-operatório, o tipo de intubação, o modo ventilatório, o tempo de ventilação mono pulmonar, o volume corrente, a pressão positiva expiratória final (PEEP) e a fração inspirada de oxigênio fornecida ao doente, necessidade de medicamentos vasoativos, transfusão de hemoderivados e/ou infusão de cristalóides, tempo de isquemia caso houvesse, tempo de operação e local onde foi realizada a extubação.

Nenhum paciente teve critério para exclusão

da pesquisa, ou seja, instabilidade hemodinâmica pós-operatória, falência renal, embolia pulmonar, broncopneumonia aspirativa ou distúrbio ventilatório.

No período pré e pós-operatório os dados analisados foram: leucócitos, plaquetas, IL-1 α , IL-1 β , IL-1 ra, IL-2, IL-13, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-17a, TNF- α , TNF- β , IFN- γ , TGF- β , MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, MCP-3, VEGF, gasometria arterial (PaO₂), índice de oxigenação, saturação periférica, frequência respiratória (FR), frequência cardíaca (FC) e temperatura corporal.

Ademais, também foram analisados índice de oxigenação e PEEP. O índice da saturação periférica foi obtido por meio do oxímetro de pulso, a FR e FC foram obtidas pelo monitor não invasivo, adaptado ao paciente para avaliação dos sinais vitais.

A coleta da gasometria arterial foi feita no pré-operatório, pós-operatório imediato (POi), exatamente quando é reiniciada a ventilação bipulmonar, além de 4, 8, 24 e 48 horas no pós-operatório.

Amostras de sangue venoso foram coletadas no pré-operatório, no POi, 4, 8, 24 e 48 horas pós-operatório, sendo uma alíquota para quantificação de leucócitos e outra centrifugada e resfriada a -80°C, retirado o plasma e mensurados os níveis de IL-1 α , IL-1 β , IL-1 ra, IL-2, IL-13, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-17 α , TNF- α , TNF- β , IFN- γ , TGF- β , MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1, MCP-3, VEGF, usando kits para análise no Multiplex (microensaios).

Análise Estatística

Foi realizada análise estatística descritiva, posteriormente aplicou-se o teste T pareado e análise de variância associada ao teste de Bonferroni, considerando-se como significativo o valor de $p < 0.05$. O software usado foi Statistical Package Social Sciences (SPSS) versão 24.0 (SPSS Statistics; IBM, Armonk, NY, USA).

Não foi realizado cálculo amostral por tratar-se de estudo terapêutico piloto (fase II), cuja finalidade foi tentar estabelecer o momento e a causa da resposta inflamatória, para, por conseguinte tentar prever quais pacientes teriam pior evolução e propor as medidas necessárias para minimizar o desfecho. Para isso, optou-se em fazer estudo prospectivo e unicêntrico, contemplando pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas complexas

e de alto risco. Para tal, foi necessário estimar período para o estudo e não número de casos. Seguindo o princípio da igualdade, com os resultados em mãos, é possível estabelecer novas condutas que favorecem diretamente as novas intervenções e concomitantemente, podem-se viabilizar estudos randomizados.

Importante ressaltar que o valor de p não foi corrigido para múltiplas análises, o que aumenta a probabilidade de associações espúrias.

RESULTADOS

Foram incluídos 27 pacientes, com mediana de idade de 63 anos (29-80), sendo 16 (59%) do sexo masculino, 89% de cor branca. A distribuição do diagnóstico de base foi: 29,5% adenocarcinoma e 29,5% carcinoma não pequenas células, e 15% dos casos apresentaram metástases (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos 27 casos.

Variáveis	n=27	%
Sexo masculino	16	59
Cor de pele branca	24	89
Idade, anos (mediana, variação)	63 (29-80)	
IMC, kg/m ² (média, DP)	24,8 (± 13)	
Tabagista / ex-tabagista	6/8	22,0/29,5
Uso prévio de corticoide	5	18,5
Uso prévio de broncodilatador	10	37,0
Diagnóstico de base		
Adenocarcinoma	8	29,5
Carcinoma	8	29,5
Aspergiloma	3	11,0
Lipossarcoma	2	7,5
Tumor pulmonar a/e	2	7,5
Outros*	4	15,0
Principais doenças associadas**		
Hipertensão	7	26,0
DPOC	6	22,0
Diabetes mellitus	4	15,0

IMC: índice de massa corpórea. *1 caso de Sarcoma mixóide; 1 bronquiectasia; 1 lobectomia por sequela após FAF e RAFA; 1 Adenomatóide cística. **Há casos com mais de uma doença; 2 Trombose venosa profunda; 1 Hiperplasia prostática benigna; 1 Epilepsia; 1 hipotireoidismo; 6 e tilismo.

Os principais dados do procedimento cirúrgico estão apresentados na Tabela 2. Um paciente foi extubado na UTI, enquanto 26 (96%) na sala cirúrgica.

Tabela 2. Dados do procedimento cirúrgico.

Variáveis	n=27	%
Tipo de cirurgia		
Lobectomia	18	67
Segmentectomia	04	15
Bilobectomia	02	7,5
Pneumonetectomia	01	3,5
Ressecção de cunha/ Retirada lipoma	02	7
Local da cirurgia		
Lobo superior	12	44,5
Lobo inferior	12	44,5
Ambos	03	10,0
Lado direito	17	63,0
Intubação seletiva	26	96,5
Tipo de ventilação		
Pressão controlada (PC)	17	63
Volume controlado (VC)	10	37
*Volume intraoperatório, ml	400 (200-1500)	
*Tempo de ventilação monopulmonar, h	3 (1-4,5)	
*Duração da cirurgia, h (mediana, variação)	4,5 (3-6,5)	

Em relação à associação das variáveis/fatores pré-determinantes para resposta inflamatória que apresentaram significância estatística, destacam-se: índice de massa corporal (IMC), tabagismo, doenças associadas e uso prévio de corticoide (Tabela 3).

Foi demonstrado que quanto maior o IMC, maior a concentração encontrada de IL-10, IL-1 β , MCP-3 e IL-12 (p40) e menor a concentração de MCP-1. Quanto mais idosos, maior a concentração de IL-8, TNF- α e IL-1 ra. Em relação ao tabagismo, nos pacientes tabagistas ou ex-tabagistas a concentração da IL-6 foi maior.

As interleucinas IL-1 α , IL-13, MIP-1 β , IFN- γ e VEGF não apresentaram associação com os dados clínicos.

Tabela 3. Correlação das Interleucinas e dados clínicos.

Interleucina	Dados Clínicos		
IL-10	IMC	p<0,05	R ² de 40 a 49%
IL-1 β	IMC	p<0,05	R ² de 40 a 49%
IL-6	Tabagismo	p<0,05	R ² de 46 a 50%
IL-8	Uso prévio de corticóide	p=0,02	R ² -45%
TGF- β	Uso prévio de corticóide	p=0,006	R ² de 51%
MCP-3	IMC	p<0,05	R ² de 40 a 53%
IL-12 (p40)	IMC	p=0,02	R ² de 43%
IL-1 ra	Uso prévio de corticóide	p<0,05	R ² de -41 a -53%
MCP-1	IMC	p=0,03	R ² de -41%

Os gráficos (1-5) do comportamento pré e pós-operatório dos perfis das principais interleucinas são apresentados a seguir:

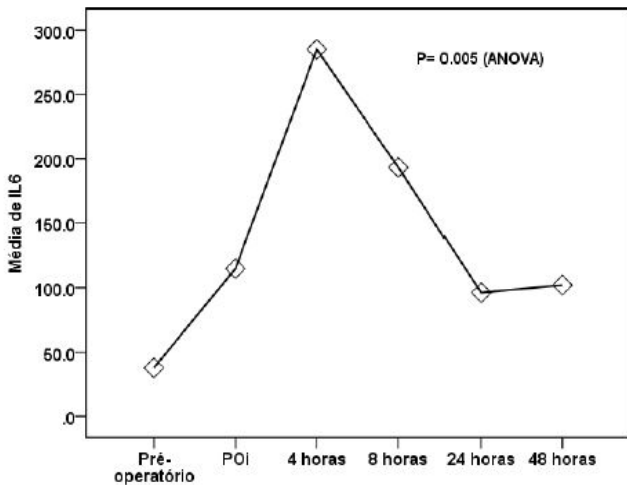


Gráfico 1. Média de IL-6 pré e pós cirurgia.

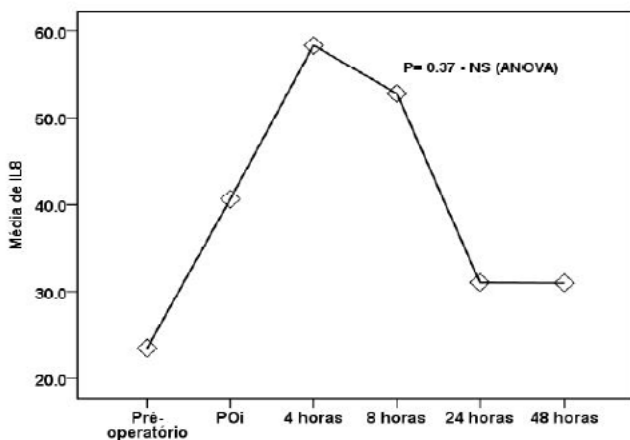


Gráfico 2. Média de IL-8 pré e pós cirurgia.

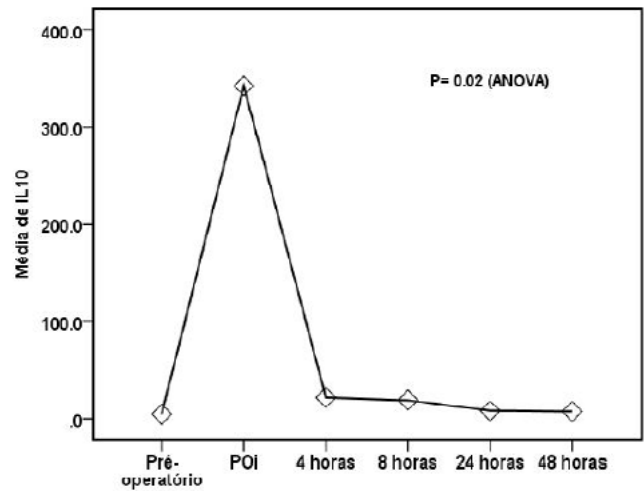


Gráfico 3. Média de IL-10 pré e pós cirurgia.

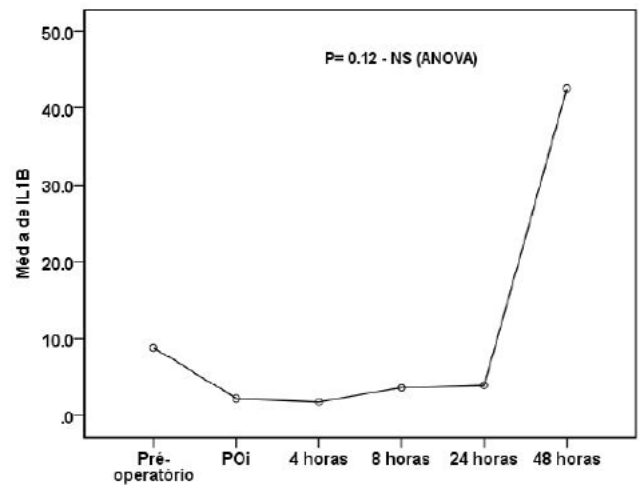


Gráfico 4. Média de IL-1β pré e pós cirurgia.

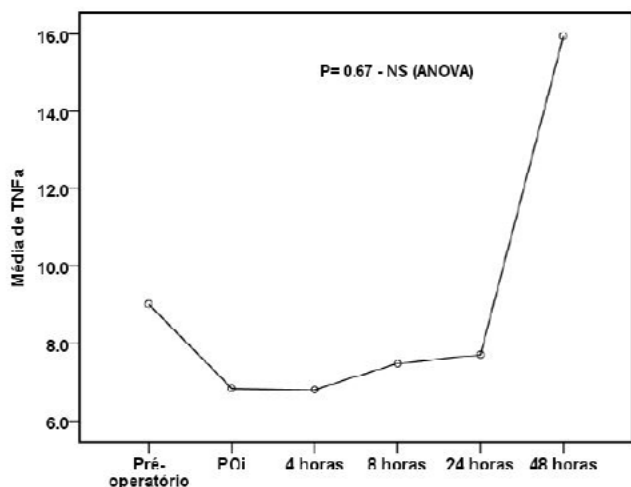


Gráfico 5. Média de TNF- α pré e pós cirurgia.

Os leucócitos iniciaram declínio significativo após quatro horas de operação, como demonstrado no Gráfico 6. A média de plaquetas apresentou queda logo após o procedimento cirúrgico (Gráfico 7).

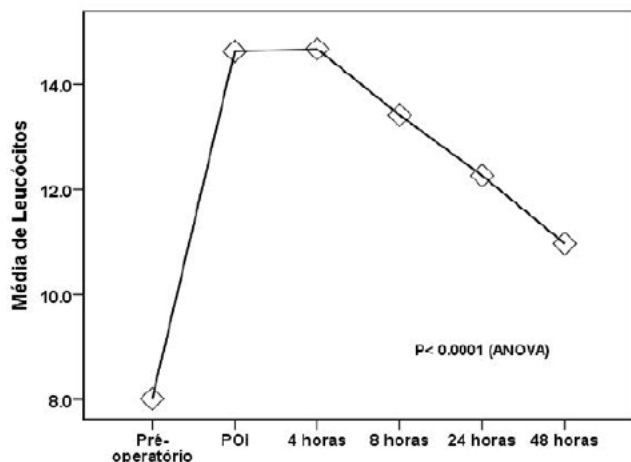


Gráfico 6. Média de leucócitos pré e pós cirurgia.

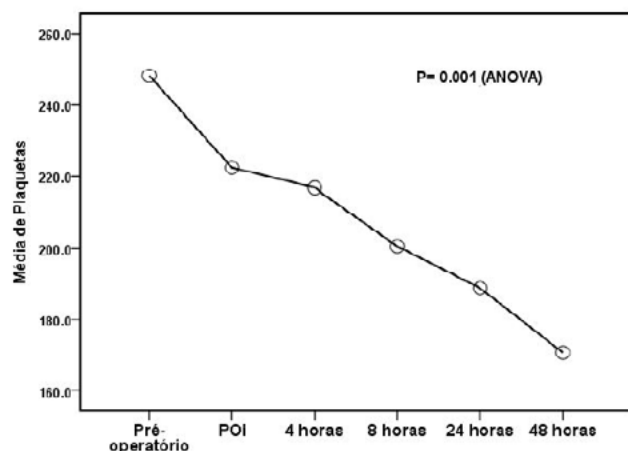


Gráfico 7. Média de plaquetas pré e pós cirurgia.

DISCUSSÃO

Inflamação

Muitos autores têm analisado marcadores preditivos de mortalidade e morbidade em pacientes submetidos a operações pulmonares, mas avaliações de inflamação e biomarcadores geralmente não são incluídas⁶⁻⁸. A proposta de associação biológica entre mediadores com variáveis clínicas e laboratoriais deste estudo resultou em dados interessantes, principalmente por ter sido realizada análise completa de 20 analitos/marcadores, o que não foi encontrado na literatura.

De acordo com Matesanz e colaboradores⁹, a determinação dos níveis de citocinas permite detectar resposta inflamatória precoce. Para tanto, é importante conhecer o nível basal da resposta inflamatória e a inter-relação entre as interleucinas pró e anti-inflamatórias para que a resposta do organismo frente às diferentes agressões tenha modulação e o sistema de defesa não seja deletério ao próprio organismo. Contudo, elevados níveis plasmáticos de citocinas após operações estão relacionados a complicações e mortalidade pós-operatória e o melhor conhecimento pode permitir estratégias a fim de mitigar os agravos no pós-operatório. De acordo com Gala¹⁰, o estado pró-inflamatório sistêmico durante e após a operação pulmonar é responsável pelas complicações sistêmicas pós-operatórias. Os autores afirmam que o mesmo vale para inflamação local. Logo, a inflamação pulmonar tem sido associada a complicações pulmonares pós-operatórias. Tais autores consideram o TNF α como o principal marcador para inflamação pulmonar, o que também observamos no nosso estudo, no pós-operatório não complicado.

A relação entre interleucinas pró e anti-inflamatórias pode ser avaliada usando-se a proporção IL-6/IL-10 ou TNF- α /IL-10, o que tem sido associado com prognóstico¹¹. Tal relação pode ser explicada pela IL-10 ser a principal interleucina anti-inflamatória e regular a produção de outras interleucinas. Observamos que a elevação da IL-10 (principal interleucina anti-inflamatória) tem pico no pós-operatório imediato com significativa redução em quatro horas de pós-operatório, redução que se mantém até 48 horas no pós-operatório.

A TNF- α se mantém baixa (provavelmente pela atuação da IL-10) nas primeiras horas pós-operação e se eleva após 24 horas pós-operatórias, atingindo o ápice em 48 horas, no pós-operatório. O comportamento da IL-6 também parece ser influenciado pela IL-10, pois começa a subir no pós-operatório imediato, apresenta pico quatro horas após a operação (quando inicia a queda da IL-10) e continua a declinar até 24 horas após o ato cirúrgico.

Leite e colaboradores¹² mostraram que após ventilação monopolmonar durante a operação, a reexpansão após oclusão brônquica por uma ou três horas promove respostas inflamatórias no pulmão direito, caracterizadas por formação de edema, recrutamento de neutrófilos e aumento da atividade de MPO. Essas alterações são acompanhadas por níveis elevados de IL-6, IL-1 β e / ou TNF- α no lavado broncoalveolar. Além disso, a lesão pulmonar local foi acompanhada por inflamação sistêmica, conforme detectado pelos níveis séricos aumentados de IL-6 e IL-10.

No nosso estudo nenhum paciente apresentou SIRS, diferente do reportado por Takenaka e colaboradores¹³ que demonstraram que entre 45 pacientes, 16 apresentaram SIRS. Isso talvez possa ser explicado pela diferença de métodos cirúrgicos, tempo de operação e quantidade de sangue perdida que são indicadores de complicações pós-operatórias. Os autores relatam que não houve diferença estatística entre o grupo que apresentou SIRS e o grupo sem, em relação ao nível de IL-6 plasmática, sugerindo que a IL-6 possa ser mais qualitativa do que quantitativa em termos de resposta inflamatória.

O Multiplex, usado por nós, demonstrou ser excelente método de análise por necessitar de menor amostra de plasma e apresentar maior sensibilidade, quando comparado ao ELISA. Por terem sido incluídos no presente estudo apenas pacientes sem complicações pós-operatórias, a magnitude dos níveis de interleucinas séricas foi baixa e a sensibilidade do método de ELISA não foi suficiente para detecção dos baixos valores. No entanto, isto foi possível pela técnica de Multiplex, que usa mínimas alíquotas de plasma para análise de amplo perfil humoral com 20 marcadores inflamatórios. Outro ponto relevante deste trabalho foi poder identificar variações de outras interleucinas além das

tradicionalmente conhecidas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-100) na resposta inflamatória da ressecção, que podem ser úteis em novas pesquisas e estratégias terapêuticas, entre essas TGF- β , MCP-3, IL-12 (p40), IL-1ra e MCP-1. Outros autores utilizaram o método ELISA com sucesso, porém as respostas apresentadas têm menor número de interleucinas avaliadas e os pacientes apresentaram complicações, com alta taxa de inflamação¹⁴⁻¹⁶.

Dentre os achados principais deste estudo, destacam-se a queda de leucócitos e plaquetas, a relação dos níveis séricos de interleucinas com o IMC, doenças associadas (diabetes, hipertensão e DPOC), tabagismo e uso prévio de corticóides.

Plaquetas e leucócitos

Luo e colaboradores¹⁷ relataram que as respostas inflamatórias sistêmicas podem lesionar gravemente os pulmões, estimulando esforços para explorar como atenuar a lesão. Esses autores avaliaram se as plaquetas poderiam ajudar a atenuar a lesão pulmonar em camundongos resultantes de respostas inflamatórias sistêmicas induzidas por circulação extracorpórea (CEC) e concluíram que, sob certas condições, as plaquetas podem proteger o pulmão de lesão induzida por respostas inflamatórias sistêmicas. A queda desses marcadores foi confirmada no presente estudo, sendo que as plaquetas caíram desde o pós-operatório imediato e os leucócitos apresentaram elevação inicial e, após, queda. Metanálise de 12 estudos de Peng e colaboradores¹⁸ demonstrou que plaquetas e leucócitos são eficientes biomarcadores de inflamação.

Índice de massa corporal (IMC)

Neste estudo ficou demonstrado que quanto maior o IMC dos pacientes, maior a concentração encontrada de IL-10, IL-1 β , MCP-3 e IL-12 (p40) e menor a concentração de MCP-1. Tal achado corrobora os dados de Speretta e colaboradores¹⁹ que indicam que a hipertrofia dos adipócitos aumenta a produção de adipocinas pró-inflamatórias, porém contradiz o achado do mesmo estudo em que houve redução na produção de adipocinas anti-inflamatórias, como a IL-10.

Tabagismo

Bastin e colaboradores¹⁴ sugerem que o aumento plasmático de IL-6 é um marcador conhecido para inflamação sistêmica. Matesanz e colaboradores⁹ relataram que a cirurgia torácica não cardíaca é gatilho da cascata inflamatória que depende da doença, da abordagem cirúrgica e da aplicação de ventilação mecânica durante o ato operatório, especialmente em pacientes com lesões pulmonares provenientes do tabaco, porém não associaram com alguma interleucina específica. Elisia e colaboradores²⁰ comprovaram que as amostras de plasma de 30 fumantes com elevada carga tabágica (16 homens e 14 mulheres) tinham níveis significativamente mais elevados de IL-6 do que 36 indivíduos do grupo controle não fumantes.

Nosso estudo demonstrou que a concentração da IL-6 foi maior em pacientes tabagistas ou ex-tabagistas, o que indica que o tabagismo influencia a elevação de citocinas pró-inflamatórias após a operação. Tal achado corrobora está de acordo com Mosson e colaboradores²¹ (2018) que estudaram as concentrações de somatostatina e IL-6 durante a pancreatite aguda e concluíram que foram significativamente maiores em pacientes fumantes. Outro estudo comprovou que o marcador inflamatório IL-6 e os níveis de VEGF foram encontrados elevados e o marcador anti-inflamatório IL-10 foi encontrado em baixa concentração em fumantes²².

Uso prévio de corticoides

Neste estudo, quando os pacientes utilizaram previamente corticoide, maior foi a concentração apresentada de TGF- β e menor a concentração de IL-8 e IL-1 ra, dados que corroboram com Ren e colaboradores². Esses autores concluíram que a IL-8, entre outros marcadores, pode ser usada como marcador sérico da eficácia de glicocorticóides em asma brônquica.

Choi e colaboradores²⁴ realizaram estudo retrospectivo com 58 pacientes e concluíram que o início precoce de corticoesteróides melhorou a lesão pulmonar nos pacientes com LPA e foi benéfico também para desmame de ventilador mecânico após ressecção pulmonar por câncer de pulmão.

Não foram encontrados estudos como este na literatura, relacionando o amplo espectro de interleucinas com dados clínicos e laboratoriais no pós-operatório de pacientes submetidos a ressecções pulmonares. As interleucinas IL-1 α , IL-13, MIP-1 β , IFN- γ e VEGF não apresentaram associação com os dados clínicos com significância estatística, no presente estudo. Tal dado diverge de Ugur e colaboradores²² que demonstraram aumento sérico de VEGF em pacientes fumantes. Relação com as interleucinas IL-1 α , IL-13, MIP-1 β , IFN- γ não foram encontradas na literatura.

Kaufmann e colaboradores²⁵ afirmam que são frequentes complicações após operações pulmonares, o que aumenta o tempo de internação hospitalar e custos adicionais. Vários fatores de risco têm sido identificados, mas ainda é difícil prever quais são aqueles que estão associados do ponto de vista inflamatório para complicações pós-ressecção pulmonar. Com a associação realizada neste estudo, foi possível indicar que os pacientes obesos e fumantes apresentam maior probabilidade de desenvolver inflamação pós-operatória, mesmo sem complicações cirúrgicas. O uso prévio de corticoide demonstrou ser eficiente para diminuir a inflamação pós-operatória. Mais estudos são necessários, a fim de confirmar estes resultados.

O número de participantes deste estudo foi limitado, sendo assim os autores encorajam a realização de estudos com maior número de indivíduos para estabelecer perfil das interleucinas na resposta inflamatória após operações de ressecção pulmonar. Isso permitirá melhor compreensão e, consequentemente, intervenções terapêuticas seletivas, o que favorecerá menor tempo de internação hospitalar e menor custo.

CONCLUSÃO

A resposta inflamatória é multifacetada e não claramente elucidada, porém, este estudo concluiu que os elementos que devem ser valorizados para avaliá-la são a IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 β e TNF- α , pois as outras interleucinas quando associadas aos dados clínicos, não apresentaram relevância clínica. Conclui-se que o IMC, tabagismo e uso prévio de corticoide são fatores pré-determinantes da resposta inflamatória.

ABSTRACT

Introduction: patients undergoing pulmonary resection may experience local or remote complications in the postoperative period due to the inflammatory response, which increases the length of hospital stay and costs. This study objective was to establish an expanded interleukins profile, identifying the main actors in the postoperative inflammatory response, and to correlate them with clinical and laboratory data of patients submitted to pulmonary resection. **Methods:** this was a prospective, interventional, longitudinal study of 27 cases of pulmonary resection performed at HC-UNICAMP, in which we analyzed serum levels of IL 1 α , IL 1 β , IL 1 γ , IL 2, IL 3, IL 6, IL 8, IL 10, IL 12 (p40), IL 12 (p70), IL 17a, TNF α , TNF β , IFN γ , TGF β , MIP 1 α , MIP 1 β , MCP 1, MCP 3, VEGF, and clinical data before, during, and after surgery. **Results:** Individuals had a median age of 63 years, 16 (59%) being male and 11 (41%), female. The clinical factors that influenced inflammatory response were body mass index, smoking, and previous use of corticosteroids, while the influencing laboratory data were the numbers of leukocytes and platelets. **Discussion:** within this expanded interleukin profile in the inflammatory response of lung resections, our study showed that interleukins IL 6, IL 8, IL 10, IL 1 β , and TNF α should be considered for assessing humoral inflammation. **Conclusion:** this study can aid in the identification of clinical or pharmacological interventions that modulate the inflammatory response in the perioperative period of pulmonary resections, mitigating local and systemic complications.

Keywords: Inflammation. Thoracic Surgery. Lung. Interleukins. Inflammation Mediators.

REFERÊNCIAS

1. Soder SA, Barth F, Perin FA, Felicetti JC, Camargo JJP, Camargo SM. Anatomic pulmonary resection via video-assisted thoracic surgery: analysis of 117 cases at a referral center in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2017;43(2):129-133. doi: 10.1590/S1806-37562015000000352.
2. Yim AP, Wan S, Lee TW, Arifi A. VATS Lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(1):243-247. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01258-3.
3. Bernard GR, Artigas A, Bringham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L et al. The American – European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3):818-24. doi: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706.
4. Scanlan CL, Wilkins RL, Stoller JK. Fundamentos da terapia respiratória de Egan. 7a ed. São Paulo: Ed. Manole; 2000.
5. Fink-Neuboeck N, Lindenmann J, Bajric S, Maier A, Riedl R, Weinberg AM et al. Clinical impact of interleukin 6 as a predictive biomarker in the early diagnosis of postoperative systemic inflammatory response syndrome after major thoracic surgery: a prospective clinical trial. *Surgery.* 2016;160(2):443-53. doi: 10.1016/j.surg.2016.04.004.
6. Kozower BD, Sheng S, O'Brien SM, Liptay MJ, Lau CL, Jones DR, et al. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(3):875-81;discussion 881-3. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.115.
7. Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat MS, Rajesh PB, et al. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax.* 2010;65(9):815-8. doi: 10.1136/thx.2009.123083.
8. Cardinale D, Martinoni A, Cipolla CM, Civelli M, Lamantia G, Fiorentini C, et al. Atrial fibrillation after operation for lung cancer: clinical and prognostic significance. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1827-31. doi: 10.1016/s0003-4975(99)00712-2.
9. Matesanz MC, de la Gala F, Rancan L, Piñero P, Simón C, Tejedor A, et al. Valor predictivo das citocinas plasmáticas para lesão renal aguda após cirurgia de ressecção pulmonar: estudo observacional prospectivo. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2019;69(3): 242-52. doi: 10.1016/j.bjan.2018.12.009.
10. de la Gala F, Piñero P, Garutti I, Reyes A, Olmedilla L, Cruz P, et al. Systemic and alveolar inflammatory response in the dependent and nondependent lung in patients undergoing lung resection surgery: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(12):872-80. doi: 10.1097/EJA.000000000000233.
11. de La Gala F, Piñero P, Reyes A, Vara E, Olmedilla L, Cruz P, et al. Postoperative pulmonary complications, pulmonary and systemic inflammatory responses after lung resection surgery with prolonged one-lung

- ventilation. Randomized controlled trial comparing intravenous and inhalational anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2017;119(4): 655-63. doi: 10.1093/bja/aex230.
12. Leite CF, Calixto MC, Toro IF, Antunes E, Mussi RK. Characterization of pulmonary and systemic inflammatory responses produced by lung re-expansion after one-lung ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(3):427-32. doi: 10.1053/j.jvca.2011.09.028.
 13. Takenaka K, Ogawa E, Wada H, Hirata T. Systemic inflammatory response syndrome and surgical stress in thoracic surgery. *J. Critical Care.* 2006;21(1):48-53. doi: 10.1016/j.jcrc.2005.07.001.
 14. Bastin AJ, Davies N, Lim E, Quinlan GJ, Griffiths MJ. Systemic inflammation and oxidative stress post-lung resection: Effect of pretreatment with N-acetylcysteine. *Respirology.* 2016;21(1):180-7. doi: 10.1111/resp.12662.
 15. Sugasawa Y, Yamaguchi K, Kumakura S, Murakami T, Kugimiya T, Suzuki K, et al. The effect of one-lung ventilation upon pulmonary inflammatory responses during lung resection. *J Anesth.* 2011;25(2):170-7. doi: 10.1007/s00540-011-1100-0.
 16. Breunig A, Gambazzi F, Beck-Schimmer B, Tamm M, Lardinois D, Oertli D, et al. Cytokine & chemokine response in the lungs, pleural fluid and serum in thoracic surgery using one-lung ventilation. *J Inflamm (Lond).* 2011; 8:32. doi: 10.1186/1476-9255-8-32.
 17. Luo S, Wang Y, An Q, Chen H, Zhao J, Zhang J, et al. Platelets protect lung from injury induced by systemic inflammatory response. *Sci Rep.* 2017;7:42080. doi: 10.1038/srep42080.
 18. Peng HX, Lin K, He BS, Pan YQ, Ying HQ, Hu XX, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio could be a promising prognostic biomarker for survival of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *FEBS Open Bio.* 2016;6(7):742-50. doi: 10.1002/2211-5463.12083.
 19. Speretta GFF, Leite RD, Duarte ACGO. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF-alfa e IL-10. *Revista HUPE* 2014;13(1):61-69. doi:10.12957/rhupe.2014.9807.
 20. Elisia I, Lam V, Cho B, Hay M, Li MY, Yeung M, et al. The effect of smoking on chronic inflammation, immune function and blood cell composition. *Sci Rep.* 2020;10(1):19480. doi: 10.1038/s41598-020-76556-7.
 21. Sliwinska-Mosson M, Marek G, Grzebieniak Z, Milnerowicz H. Relationship between somatostatin and interleukin-6: A cross-sectional study in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2018;18(8):885-91. doi: 10.1016/j.pan.2018.09.013.
 22. Ugur MG, Kutlu R, Kilinc I. The effects of smoking on vascular endothelial growth factor and inflammation markers: A case-control study. *Clin Respir J.* 2018;12(5):1912-8. doi: 10.1111/crj.12755.
 23. Ren J, Sun Y, Li G, Zhu XJ, Cui JG. Tumor necrosis factor- α , interleukin-8 and eosinophil cationic protein as serum markers of glucocorticoid efficacy in the treatment of bronchial asthma. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;258:86-90. doi: 10.1016/j.resp.2018.06.004.
 24. Choi H, Shin B, Yoo H, Suh GY, Cho JH, Kim HK, et al. Early corticosteroid treatment for postoperative acute lung injury after lung cancer surgery. *Ther Adv Respir Dis.* 2019; 13:1753466619840256. doi: 10.1177/1753466619840256.
 25. Kaufmann KB, Heinrich S, Staehle HF, Bogatyreva L, Buerkle H, Goebel U. Perioperative cytokine profile during lung surgery predicts patients at risk for postoperative complications - A prospective, clinical study. *PLoS One.* 2018;13(7):e0199807. doi: 10.1371/journal.pone.0199807.

Recebido em: 20/03/2021

Aceito para publicação em: 30/06/2021

Conflito de interesses: não.

Fonte de financiamento: O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) processo nº 2011/51873-9.

Endereço para correspondência:

Luciara Irene de Nadai Dias

E-mail: ftludenadai@gmail.com

