

Avaliação dos níveis séricos de interleucina-6 e interleucina-10 nos pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica *versus* convencional

Evaluation of serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 in patients undergoing laparoscopic versus conventional cholecystectomy

FÁBIO PORTO SILVEIRA¹; JOÃO EDUARDO NICOLUZZI, TCBC-PR²; NESTOR SAUCEDO SAUCEDO JÚNIOR³; FÁBIO SILVEIRA⁴; GUILHERME MATIOLLI NICOLLELLI³; BRUNO SOUZA DE ALBUQUERQUE MARANHÃO³

R E S U M O

Objetivo: Correlacionar a dosagem sérica pré-operatória e pós-operatória de interleucina-6 (IL-6) e interleucina-10 (IL-10) entre pacientes submetidos à colecistectomia laparotômica *versus* videolaparoscópica. **Métodos:** De um total de 20 pacientes, 18 foram incluídos no estudo, sendo nove submetidos à colecistectomia laparoscópica e os outros nove utilizando a técnica laparotômica. As concentrações séricas de IL-6 e IL-10 foram dosadas em ambos os grupos. As amostras de sangue foram obtidas nos tempos de 24 horas no pré-operatório, quatro, 12 e 24 horas após o procedimento. Os grupos foram comparados em relação à idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), tempo de anestesia e de operação. **Resultados:** Não houve diferenças significativamente estatísticas entre os grupos relacionadas à idade, sexo, IMC, tempo de anestesia e de operação. A comparação entre a colecistectomia laparotômica e laparoscópica demonstrou diferenças estatísticas nos níveis de IL-6 no tempo 12 horas após operação (218,64pg/ml laparotômica *versus* 67,71pg/ml laparoscópica, $p=0,0003$) e IL-10 no tempo de 24 horas após o procedimento (24,46pg/ml aberta *versus* 10,17pg/ml laparoscópica, $p < 0,001$). **Conclusão:** Houve aumento das dosagens de interleucinas-6 e 10 após o trauma cirúrgico. Ocorreu aumento significativo dos níveis das interleucinas analisadas no grupo laparotômico em comparação com o grupo laparoscópico.

Descritores: Marcadores biológicos. Laparoscopia. Colecistectomia. Interleucina-6. Interleucina-10.

INTRODUÇÃO

A introdução da videocirurgia representou mudança radical nos paradigmas da prática cirúrgica atual. Trouxe grandes benefícios para os pacientes, como rápida recuperação, menor tempo de internamento hospitalar e pronto retorno às atividades cotidianas. Associado ainda ao menor trauma tecidual e melhores resultados, a videocirurgia teve como consequência significativo aumento da demanda de seu uso em novos procedimentos¹.

Como a cirurgia laparoscópica é "minimamente invasiva" e a resposta imunológica ao trauma é proporcional à extensão do mesmo, por intuição, a cirurgia laparoscópica pode ter resposta imunológica diferente da cirurgia aberta². Esta resposta pode ser refletida pelas citocinas e sistema mensageiro celular. Os níveis de citocinas não refletem diretamente o estado imune, mas demonstram a ativação do sistema imune subjacente, fornecendo meio para compreender-se como a cirurgia

laparoscópica afeta o sistema metabólico e imunológico². Assim, os maiores mediadores de fase aguda da resposta inflamatória, a interleucina 1 (IL-1), fator de necrose tumoral (TNF), (IL-6) e proteína C reativa (PCR) podem ser bons exemplos desse tipo de resposta³.

Para realização da cirurgia laparoscópica é necessário insuflar gás na cavidade abdominal, criando pneumoperitônio, sendo o gás carbônico o mais utilizado. Ele, na cavidade abdominal, parece atenuar esta resposta inflamatória de fase aguda podendo, por acidose celular local, bloquear a secreção de citocinas, alterar os receptores de citocinas no fígado e em outros tecidos ou atuar nos hepatócitos alterando a resposta hepática aos estímulos inflamatórios. Assim o pneumoperitônio com CO₂ pode trazer consequências à resposta imune⁴.

A inflamação no trauma cirúrgico é induzida por mediadores pró-inflamatórios como IL-6, proteína C reativa, dentre outros, e por mediadores anti-inflamatórios, como

Trabalho realizado Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, PUC-PR-BR.

1. Mestrando em Cirurgia pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR); 2. Professor Adjunto do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da PUC-PR; 3. Cirurgião Geral do Hospital de Caridade da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba – PR-BR; 4. Cirurgião do Aparelho Digestivo do Hospital de Caridade da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba-PR-BR.

IL-10 e prostaglandina E2, consideradas imunodepressores e demonstrando imunorregulação⁵.

A IL-6 e a IL-10 são mediadores utilizados na resposta inflamatória após trauma cirúrgico. Sabe-se ainda que ambas possuem efeito de autorregulação, sendo que o aumento de IL-6 reflete aumento concomitante de IL-10⁵.

Nesse sentido, dada à importância da cirurgia laparoscópica na clínica cirúrgica atual, interroga-se a resposta inflamatória deste procedimento com relação ao procedimento aberto².

Sendo a colelitíase uma doença de alta prevalência na população geral e o seu tratamento de escolha ser a colecistectomia, aberta ou laparoscópica, tal condição proporciona a possibilidade de formar grupos homogêneos e com menores variantes frente a outras doenças como, por exemplo, neoplasias ou trauma, no estudo da resposta inflamatória¹.

Assim, o presente estudo tem por objetivo correlacionar a dosagem sérica pré-operatória e pós-operatória de **IL-6** e **IL-10** entre pacientes submetidos à colecistectomia aberta *versus* videolaparoscópica.

MÉTODOS

Este trabalho caracteriza-se como estudo prospectivo, longitudinal, controlado, em que se realizaram dosagens séricas seriadas de IL-6 e IL-10 em pacientes submetidos à colecistectomia aberta e colecistectomia videolaparoscópica, com comparação de seus níveis no soro entre os dois tipos de procedimentos cirúrgicos.

Um total de 20 pacientes foi distribuídos em dois grupos de 10 cada e denominados como se segue: Grupo L, submetidos à colecistectomia videolaparoscópica e Grupo A, à colecistectomia aberta.

As dosagens séricas de IL-6 e de IL-10 foram realizadas em quatro etapas em relação ao procedimento: 24 horas antes e quatro, 12 e 24 horas após o início.

O projeto de pesquisa foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Humanos da Pontifícia Universidade Católica do Paraná e pelo CONEP 00240084000-07.

Para compor os dois grupos experimentais, foram selecionados 20 pacientes que buscaram, de forma espontânea, o ambulatório de Cirurgia Geral do Hospital de Caridade da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, todos em razão de colelitíase crônica calculosa com indicação para colecistectomia.

O hospital possui duas filas para tratamento cirúrgico da colelitíase crônica calculosa. Em uma delas, os pacientes optam de forma voluntária pela colecistectomia aberta e na outra, pela colecistectomia videolaparoscópica. Após avaliação inicial dos prontuários destes pacientes, foi realizada a seleção.

Os critérios de exclusão foram: 1) presença de colelitíase aguda no momento do procedimento cirúrgico,

avaliado por presença de líquido perivesicular ou pus, sinais de hiperemia de parede vesicular ou pus no interior da vesícula; 2) coledocolitíase; 3) necessidade de conversão do procedimento laparoscópico para o procedimento aberto; 4) pacientes ASA III ou ASA IV; 5) mudança no plano anestésico padrão; 6) sinais e/ou sintomas de qualquer doença aguda no pré-operatório ou no pós-operatório imediato; 7) trauma com menos de 30 dias de evolução; 8) tratamento cirúrgico de qualquer natureza com menos de 30 dias de evolução; 9) utilização de drogas imunossupressoras; 10) doenças de características imunológicas; 11) doenças inflamatórias crônicas de qualquer natureza; 12) insucesso na primeira tentativa de punção venosa periférica para administração de medicamentos dentro do centro cirúrgico; 13) necessidade de nova colocação de acesso venoso periférico; 14) insucesso na primeira tentativa de punção venosa periférica para coleta das amostras de sangue; 15) prolongamento da incisão supra-umbilical, pele e/ou parede abdominal, em mais de um centímetro para retirada da vesícula biliar na cirurgia laparoscópica; 16) desistência em qualquer um dos tempos de coleta de amostras sanguíneas; 17) apresentar alergia a qualquer uma das drogas utilizadas no protocolo; 18) ter quadro alérgico de qualquer natureza no pós-operatório; 19) estudo anatomopatológico da vesícula biliar após remoção demonstrando neoplasia ou sinais de colelitíase aguda.

Os pacientes eram submetidos aos procedimentos no mesmo dia de seu internamento. Permaneceram em jejum pelo período de 12 horas antes da operação e com liberação de dieta líquida/normal 24 horas após. Não foram prescritos analgésicos anti-inflamatórios durante o período de internação e no receituário de alta.

A alta foi planejada no primeiro dia de pós-operatório para todos os pacientes.

Para a coleta de sangue de 24 horas antes do procedimento, cada paciente foi orientado a dirigir-se, em jejum de 12 horas, ao laboratório no horário das 9 horas da manhã. No pós-operatório, três coletas foram realizadas em quatro, 12 e 24 horas após a operação e realizadas no hospital. Elas foram obtidas de sangue venoso periférico, sendo retirados, cada vez, 5ml de sangue.

Para quantificar as citocinas IL-6 e IL-10 nas diferentes amostras de soro nos tempos propostos, a técnica utilizada foi a do imunoensaio enzimático quantitativo tipo "sanduíche" (ELISA), utilizando anticorpo monoclonal específico para a citocina a ser dosada, reagente enzimático e substrato. Tanto para a IL-6 quanto para a IL-10 foi utilizado o kit da *eBioscience™ ELISA Ready-SET-Go!*, com sensibilidade para 2pg/ml e variação da curva padrão entre 2 e 200pg/ml para a IL-6 e sensibilidade de 2pg/ml e variação da curva padrão entre 2 e 300pg/ml para as dosagens de IL-10.

Todas as amostras foram dosadas em duplicata e a unidade utilizada foi picograma por mililitro (pg/ml).

As amostras de ambas as interleucinas foram armazenadas, à temperatura de -80°C, em caixas com iso-

lamento térmico, gelo seco e termômetro digital acoplado. Foram enviadas, por via aérea, para o Instituto de Pesquisas Biomédicas do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS).

Foi considerado aumento da resposta imunológica quando houve elevação sérica de IL-6. Em contrapartida, o aumento dos níveis séricos de IL-10 foi considerado como um efeito indutor da imunossupressão para os procedimentos em estudo.

Na análise estatística foi utilizado o teste Mann-Whitney U para dados não-paramétricos e para comparação das variáveis ordinais independentes entre os grupos L e A e (variáveis nominais) foi utilizado o teste exato de Fisher. Para comparação das variáveis dependentes ordinais, dentro de cada grupo, foi utilizado o teste de Wilcoxon. Foram considerados estatisticamente significativos resultados com $p < 0,005$.

RESULTADOS

Foram realizadas 20 colecistectomias; 10 pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica, formando o grupo L e 10 pacientes submetidos à colecistectomia aberta, formando o grupo A.

Os pacientes foram enumerados de A1 a A10 no grupo A e L1 a L10 no grupo L. Foram excluídos dois pacientes, um de cada grupo, em razão de colecistite aguda observada durante o procedimento cirúrgico e confirmada por análise anatomopatológica posterior, ficando assim cada grupo com nove.

Todos os pacientes foram classificados em ASA I, segundo a Classificação da Sociedade de Anestesiologia Americana e evoluíram sem intercorrências ou complicações pós-operatórias, com alta no primeiro dia de pós-operatório.

O estudo anatomopatológico dos 18 pacientes incluídos não demonstrou a presença de neoplasia ou de colecistite aguda.

O grupo A foi formado por um homem e oito mulheres, com média de idade de $40,41 \pm 6,97$ anos e IMC médio de $26,77 \pm 4,87$ kg/m², com tempo médio do procedimento cirúrgico de $47,11 \pm 14,29$ minutos e tempo de anestesia de $71 \pm 16,79$ minutos (Tabela 1).

O grupo L foi composto por dois homens e sete mulheres, com média de idade de $44,88 \pm 12,61$ anos e IMC de $25,94 \pm 4,39$ kg/m². O tempo médio de operação foi de $45,44 \pm 23,52$ minutos e tempo anestésico de $80,44 \pm 22,69$ (Tabela 1).

Entre os dois grupos, não houve diferenças estatísticas em relação ao sexo ($p=0,5$). Não foram demonstradas diferenças estatísticas em relação à média de idade do grupo A *versus* grupo L ($p=0,89$) e entre os índices de massa corpórea médios ($p=0,75$).

Para os tempos médios de operação ($p=0,45$) e de anestesia ($p=0,35$), não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos A e L.

Para o grupo A, o nível sérico de IL-6 em 24 horas do pré-operatório apresentou média de $10,67 \pm 7,32$ pg/ml, quatro horas após a operação a média atingiu $106,08 \pm 47,74$ pg/ml; 12 horas, $218,64 \pm 31,57$ pg/ml e 24, $244,64 \pm 64,23$ pg/ml (Tabela 2). Houve diferença estatística entre os níveis séricos pré-operatórios e todos os demais tempos ($p < 0,05$), bem como, entre os tempos de quatro e 12 horas ($p < 0,05$) e quatro e 24 horas ($p < 0,05$). Entretanto, não houve diferenças entre os tempos de 12 e 24 horas após os procedimentos ($p=0,88$).

Os níveis séricos médios de IL-10 do grupo A, 24 horas antes da operação foi $3,54 \pm 4,42$ pg/ml; quatro horas após, $9,68 \pm 0,73$ pg/ml; 12 horas, $11,15 \pm 3,51$ pg/ml; e 24 horas após o procedimento foram de $24,46 \pm 1,59$ pg/ml (Tabela 3). Ocorreram diferenças estatísticas entre os níveis de IL-10 antes da operação e todos os demais tempos ($p < 0,05$), entre quatro e 24 horas após ($p=0,007$) e entre 12 e 24 horas de pós-operatório ($p=0,007$).

Os níveis séricos médios de IL-6 para o grupo L, no tempo de 24 horas do pré-operatório foram de $6,23 \pm 3,23$ pg/ml; quatro, $89,22 \pm 70,64$ pg/ml; 12, $67,71 \pm 31,92$ pg/ml; e 24 horas foi de $165,36 \pm 124,1$ pg/ml (Tabela 2). Ocorreram diferenças estatísticas comparando-se os níveis pré-operatórios de IL-6 *versus* todos os demais tempos pós-operatórios de IL-6 ($p < 0,05$), bem como, entre os tempos de 12 e 24 horas de pós-operatório ($p=0,007$).

Tabela 1 - Características dos grupos laparoscópico vs laparotômico.

Pacientes ^a	Sexo ^b	Idade ^c	IMC ^d	TA ^e	TC ^f
L1	M	49	30,7	82	41
L2	M	62	24,6	81	45
L3	F	46	25,4	85	55
L4	F	36	18,7	60	36
L5	F	26	22,2	70	33
L6	F	31	28	57	26
L7	F	47	22,4	100	44
L8	F	63	31	61	26
L9	F	44	30,5	128	103
A1	M	47	33,9	57	45
A2	F	44	16,9	85	53
A3	F	46	24,8	82	54
A4	F	35	28,1	93	55
A5	F	56	30,4	56	35
A6	F	55	23,3	52	25
A7	F	47	27,4	65	50
A8	F	37	26,2	92	73
A9	F	45	30	57	34

^a Pacientes operados: L – via laparoscópica / A – via aberta;

^b M – masculino / F – feminino;

^c Idade em anos;

^d IMC – índice de massa corpórea (kg/m²);

^e TA – tempo de anestesia em minutos;

^f TC – tempo de operação em minutos.

Tabela 2 - Níveis de interleucina-6 sérica dos grupos A e L

Pacientes ^a	IL-6 pré op. ^b	IL-6 / 4 h ^c	IL-6 / 12 h ^d	IL-6 / 24 h ^e
L1	4,8	56,5	54,3	58,7
L2	5	189,2	119,6	237,8
L3	10,9	56,5	54,6	62,2
L4	5,9	118	67,8	73,7
L5	9,4	24,6	40	343,2
L6	0	25	67,4	73,9
L7	9,1	39,1	30,8	340,5
L8	5,5	56,5	120,6	239,6
L9	5,5	167,6	54,3	58,7
A1	9,1	168,5	259,2	196,3
A2	25	80,4	189,2	208,1
A3	4,9	67,4	205,4	329,7
A4	8,5	79,4	189,2	207,6
A5	5,9	170,3	260,9	197,3
A6	11,8	169,4	258,7	195,2
A7	5,5	70,2	208,6	330,7
A8	4,8	80,4	191,2	207,2
A9	20,6	68,6	205,4	329,7

^a Pacientes operados: L – via laparoscópica / A – via aberta;

^b IL-6 pré op.: IL-6 sérica (pg/ml) 24 horas antes do procedimento;

^c IL-6 / 4 h: IL-6 sérica (pg/ml) 4 horas após o procedimento;

^d IL-6 / 12 h: IL-6 sérica (pg/ml) 12 horas após o procedimento;

^e IL-6 / 24 h: IL-6 sérica (pg/ml) 24 horas após o procedimento.

Para a IL-10 no grupo L, 24 horas antes do procedimento, o nível sérico foi $4,17 \pm 4,07$ pg/ml; quatro horas após $10,15 \pm 8,53$ pg/ml; 12 horas foi de $8,24 \pm 3,52$ pg/ml;

e 24 horas após o procedimento cirúrgico, de $10,17 \pm 3,03$ pg/ml (Tabela 3). Em comparação com os tempos, houve diferenças estatísticas entre os níveis médios de IL-

Tabela 3 - Níveis de interleucina-10 sérica dos grupos A e L.

Pacientes ^a	IL-10 pré op. ^b	IL-10 / 4 h ^c	IL-10 / 12 h ^d	IL-10 / 24 h ^e
L1	2	11,2	10	11,5
L2	0	10,8	9,2	11,7
L3	8,7	11,2	10,6	11,5
L4	2,2	10,8	10	10,5
L5	0	2,2	10,2	10,5
L6	0	20	2	10,5
L7	9,4	2,2	2,2	2,2
L8	7,3	11,2	9,2	11,7
L9	8	29,8	10,8	11,5
A1	2,2	9,2	9,2	22,2
A2	0	10,8	20,2	25
A3	2	9,2	11,5	26,2
A4	0	10,6	10,6	25
A5	0	9,2	9	22,6
A6	11	9,2	8,6	22,6
A7	0	9,2	10	25,2
A8	8	10,6	10,8	25
A9	8,7	9,2	10,5	26,4

^a Pacientes operados: L – via laparoscópica / A – via aberta;

^b IL-10 pré op.: IL-10 sérica (pg/ml) 24 horas antes do procedimento;

^c IL-10 / 4 h: IL-10 sérica (pg/ml) 4 horas após o procedimento;

^d IL-10 / 12 h: IL-10 sérica (pg/ml) 12 horas após o procedimento;

^e IL-10 / 24 h: IL-10 sérica (pg/ml) 24 horas após o procedimento.

10 pré-operatório e todos os demais tempos ($p < 0,05$), assim como, entre os níveis 12 e 24 horas após os procedimentos ($p = 0,01$).

Comparando as médias de IL-6 nos quatro tempos entre os grupos L e A, observou-se diferença estatística entre os níveis séricos médios de IL-6 no tempo 12 horas entre os pacientes dos grupos A e L ($218,64 \pm 31,57$ pg/ml grupo A e $67,71 \pm 31,92$ pg/ml grupo L, com $p = 0,0003$). Para os demais tempos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas (Figura 1).

Para a IL-10, houve significância estatística entre os níveis médios dos grupos A e L no tempo 24 horas após o procedimento ($24,46 \pm 1,59$ pg/ml grupo A e $10,17 \pm 3,03$ pg/ml grupo L, com $p < 0,001$). Nos tempos remanescentes, as diferenças encontradas não foram significantes (Figura 2).

DISCUSSÃO

A colecistolitíase é a doença de tratamento cirúrgico que mais afeta o trato digestório. Aproximadamente 10% da população mundial e 20% da acima de 40 anos, nos Estados Unidos, é acometida pela doença^{6,7}. O tratamento de escolha para a colecistolitíase é a ressecção cirúrgica da vesícula biliar, prevenindo suas complicações como a colecistite, perfuração de vesícula biliar, pancreatite aguda e peritonite. A colecistectomia apresenta estresse cirúrgico baixo, período curto de hospitalização e rápida recuperação. Assim, ela apresenta-se como modelo para estudo das reações inflamatórias e é considerado o procedimento cirúrgico videolaparoscópico mais estudado^{8,9}.

Técnicas de procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos resultam na redução no tamanho da ferida operatória, menor lesão de parede abdominal, músculos e aponeuroses e, portanto, menor dano tecidual. Na videocirurgia há menor manipulação e tração por afastadores de órgãos abdominais, não há o uso de compressas sobre vísceras e necessidade de afastamento da parede abdominal. Esses fatores podem estar relacionados com a redução na magnitude e duração dos níveis séricos de citocinas observadas após as operações laparoscópicas, em particular a colecistectomia¹⁰.

A resposta inflamatória está associada à liberação de citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda. O TNF- α , IL-1 e IL-6 são os maiores mediadores da resposta de fase aguda em humanos¹¹. Os dois primeiros são responsáveis pela atividade das manifestações extra-hepáticas como febre, elevação das prostaglandinas, taquicardia e catabolismo acelerado. A IL-6 é primariamente responsável pelo componente da resposta hepática, resultando na síntese de proteínas de fase aguda e proteína C-reativa, e ativação de citocinas imunossupressoras, de função regulatória, como a IL-10. Os níveis de citocinas e proteína C-reativa estão relacionados à magnitude do trauma operatório e a presença de complicações. Portanto, po-

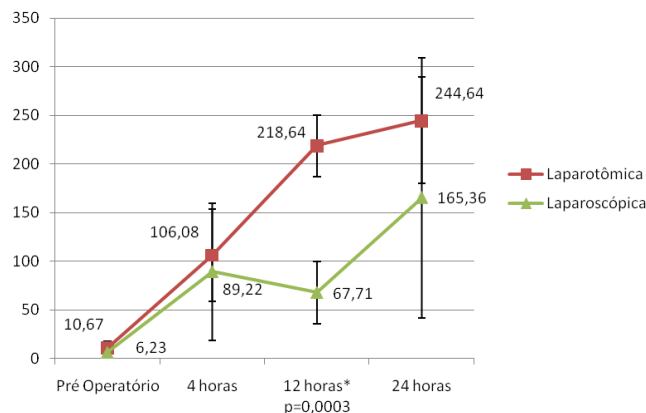


Figura 1 - Variação dos níveis de IL-6 entre os grupos L e A.

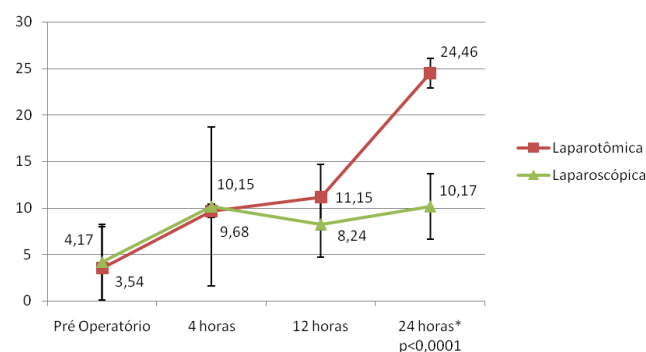


Figura 2 - Variação dos níveis de IL-10 entre os grupos L e A.

dem ser utilizados como marcadores bioquímicos objetivos que refletem o trauma cirúrgico e tecidual, como a IL-6, que possui pico sérico entre quatro e 48 horas após o início do trauma, ativando a IL-10 e a proteína C-reativa que pode ter seus níveis séricos aumentados até por 30 dias pós trauma¹²⁻¹⁶.

Fatores relacionados a cada paciente podem modificar a resposta inflamatória para o mesmo tipo de trauma¹⁷. Doenças de características imunológicas como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Crohn, diabetes melito e asma brônquica podem alterar os níveis séricos de IL-6¹⁸. O uso de medicamentos de características imunossupressoras ou anti-inflamatórias, como corticosteroides, geralmente utilizados no tratamento de doenças inflamatórias crônicas ou imunológicas, modificam a resposta imunológica celular e humoral, o que compromete a análise sérica de marcadores inflamatórios nesses pacientes¹⁷. A neoplasia maligna pode produzir citocinas inflamatórias como IL-6 e TNF- α que podem agir como fatores de crescimento tumoral, comprometendo o estado imunológico do paciente, com maior grau de imunossupressão em pacientes submetidos à laparotomia por câncer em comparação àqueles submetidos à laparotomia por doença benigna^{18,19}.

A classificação ASA permite estratificar o risco cirúrgico ao analisar a doença-base e o seu controle. Pacientes ASA III e IV possuem doenças crônicas sem con-

trole que podem modificar a resposta inflamatória ao trauma¹⁸. Quadros alérgicos são sinônimos de reação inflamatória de fase aguda exacerbada, caracterizada por elevação de proteínas de fase aguda, aumento da permeabilidade vascular e aumento de citocinas, o que altera a avaliação dos marcadores inflamatórios¹⁸.

A presença de doenças agudas tem o mesmo efeito do trauma cirúrgico na ativação do sistema imune, porém de forma não controlada^{20,21}. A IL-6 ativa a proteína C-reativa, que possui níveis séricos elevados por até 30 dias pós-trauma. Assim, traumas de qualquer natureza modificam a resposta imunológica sistêmica em tempo menor de evolução, como em colecistite aguda, sinais e sintomas de quaisquer doenças de início agudo ou trauma não controlado, maior número de punções venosas e necessidade de coledocotomia por coledocolitíase^{20,21}.

Para obtenção de resultados fidedignos nos níveis séricos de IL-6 e IL-10, foram compostos dois grupos, grupo A e grupo L, com características semelhantes em relação à classificação ASA, idade, IMC, sexo, tempo de operação e de anestesia.

O IMC é uma das formas de mensurar o grau de obesidade de cada paciente. A obesidade é caracterizada pela ativação de processos inflamatórios em locais metabolicamente ativos, como o fígado, tecido adiposo e células imunes²². A consequência dessa resposta é o aumento nos níveis circulantes de citocinas próinflamatórias, adipocinas e outros marcadores inflamatórios.

A idade modifica os níveis plasmáticos de IL-6. Com o seu avanço, ocorre aumento nos níveis séricos da citocina devido, em parte, às doenças associadas e ao decréscimo dos hormônios sexuais¹⁸.

O sexo feminino possui maior resposta imunológica tanto celular quanto humoral, maior resistência às infecções e maior propensão a doenças autoimunes, por provável ação dos hormônios sexuais femininos¹⁷.

Conforme dados dos resultados, pode-se observar que ambos os grupos encontram-se homogêneos quando analisados a idade, IMC, tempo de operação, de anestesia e sexo^{17,18,22,23}. Apesar das diferenças numéricas entre a proporção de indivíduos do sexo masculino e feminino para ambos os grupos, não houve diferenças estatisticamente significativas.

Independente da colecistectomia ser laparoscópica ou aberta, houve aumento das dosagens séricas de IL-6 e IL-10, comprovando que, para qualquer tipo de trauma, há resposta inflamatória sistêmica¹⁹.

Em relação às dosagens séricas da IL-6, observaram-se níveis significativamente maiores de IL-6 no grupo A em comparação ao grupo L, denotando o aumento da resposta inflamatória que os procedimentos abertos possuem em relação à videocirurgia²⁴⁻²⁷.

Estudo prospectivo não randomizado, comparando pacientes submetidos à colecistectomia aberta e videolaparoscópica, demonstrou níveis séricos menores de IL-1 e IL-6 em uma hora após o procedimento videocirúrgico,

com pico em seis horas para ambas as interleucinas ($p < 0,005$). Os níveis séricos de proteína C-reativa só se tornaram significativamente menores para os pacientes do grupo vídeo após 72 horas, espelhando, assim, a menor resposta inflamatória da videocirurgia frente à técnica cirúrgica aberta²⁸.

Estudo prospectivo ($n=40$), comparando pacientes colecistectomizados via aberta *versus* laparoscópica, concluiu não haver diferenças estatísticas nos níveis de IL-1 beta e TNF- α ¹³, porém, houve significância estatística nos níveis de IL-6, menores para o grupo vídeo ($p < 0,0001$), bem como, para a proteína C-reativa ($p < 0,001$), ambas no tempo de 12 horas após a operação. Estes resultados demonstraram igualmente diferenças estatísticas nos níveis de IL-6 após 12 horas do procedimento. Entretanto, o maior valor médio entre as dosagens de IL-6, tanto para o grupo A quanto para o grupo L foi atingido 24 horas depois da operação, contudo sem diferenças estatísticas entre os grupos de pacientes no referido tempo; dados da literatura corroboram com o achado, visto que o pico de IL-6 ocorre entre quatro e 48 horas^{12,14}. Os níveis séricos de IL-6 apresentaram-se significativamente menores no grupo de pacientes submetidos à colecistectomia videolaparoscópica nos tempos seis, 24 e 48 horas após a operação ($p < 0,005$)¹⁴, diferentemente destes resultados, em que a significância estatística ocorreu apenas no tempo de 12 horas. Porém, os valores médios das dosagens séricas de IL-6 no grupo L permaneceram em todos os demais tempos pós-operatórios sempre abaixo dos valores do grupo A, sem diferenças estatísticas. O que pode explicar este fato é o valor do 'n' ser menor do que os mostrados nos trabalhos da literatura^{25,26}.

Os níveis de IL-6 foram menores no tempo 12 horas pós-trauma em relação ao tempo de quatro horas no grupo laparoscópico. Esse evento pode ter ocorrido devido ao 'n' pequeno e a diversos fatores que podem influenciar na liberação sérica de IL-6¹⁸. Porém não houve diferenças estatísticas entre as dosagens de IL-6 nos tempos de quatro e 12 horas após o trauma. Evento similar ocorreu com a IL-10 no grupo laparoscópico nos mesmos tempos. O que pode ser explicado pela elevação proporcional das interleucinas-6 e 10, pois ambas apresentam efeito contrarregulatório²⁹.

Em estudo sobre a resposta de citocinas em pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico de funduplicatura à Nissen³⁰, observou-se aumento de IL-6 e IL-10 tanto na operação aberta quanto na laparoscópica, porém com níveis significativamente maiores no grupo aberto. Nesta análise, houve também aumento significativo dos níveis de IL-6 e IL-10 tanto para o grupo aberto quanto para o grupo vídeo, semelhantes aos dados da literatura que demonstram o aumento de IL-10 sérico dependente da liberação de IL-6³¹. Resultados similares foram identificados em operações urológicas, tanto para IL-6 quanto para IL-10³², e em outro estudo comparativo entre colectomias abertas e laparoscópicas mostrou aumento de

IL-6 e IL-10 para ambos os procedimentos³³, com níveis significativamente maiores para ambas as interleucinas no grupo aberto, demonstrando aumento concomitante de IL-6 e IL-10. Os resultados deste estudo revelam níveis séricos significativamente elevados de IL-10 no grupo de pacientes submetidos à colecistectomia aberta em relação ao grupo videolaparoscópico, na dosagem de 24 horas após o procedimento.

Neste trabalho pôde-se observar que o aumento de IL-6 sérica seguiu-se, independente do trauma cirúrgico ser aberto ou laparoscópico, de um aumento

concomitante de IL-10 nos mesmos tempos, denotando a existência de um efeito contrarregulatório da IL-10 frente à elevação de IL-6, como demonstrado em dados da literatura²⁹.

Independente do trauma ser aberto ou laparoscópico, existe aumento dos níveis séricos de interleucinas, com elevação significativamente maior dos níveis nos pacientes submetidos ao procedimento aberto, demonstrando que a colecistectomia videolaparoscópica apresenta-se com menor resposta inflamatória frente à técnica aberta.

A B S T R A C T

Objective: To correlate serum preoperative and postoperative interleukin-6 and interleukin-10 levels in patients undergoing laparotomy versus laparoscopic cholecystectomy. Methods: From a total of 20 patients, 18 were included in the study, nine underwent cholecystectomy by laparoscopy and the other nine by laparotomy. Serum concentrations of IL-6 and IL-10 were measured in both groups. Blood samples were obtained in the times of 24 hours preoperatively and four, 12 and 24 hours after the procedure. The groups were compared regarding age, gender, body mass index (BMI), duration of anesthesia and operation. Results: There was no significant statistical differences between groups related to age, gender, BMI, duration of anesthesia and operation. The comparison between the two procedures demonstrated statistical differences for IL-6 in time 12 hours after operation (218.64 pg/ml laparotomic versus 67.71 pg/ml laparoscopic, $p = 0.0003$) and for IL-10 in time 24 hours after the procedure (24.46 pg/ml open versus 10.17 pg/ml laparoscopic, $p < 0.001$). Conclusion: There was an increase in plasma levels of interleukin-6 and 10 after surgical trauma with a significant increase in levels of interleukins in the laparotomic group in comparison with the laparoscopic group.

Key words: Biological markers. Laparoscopy. Cholecystectomy. Interleukin-6. Interleukin-10.

REFERÊNCIAS

1. Sawyers JL. Current status of conventional (open) cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg.* 1996;223(1):1-3.
2. Vittimberga FJ, Foley DP, Meyers WC, Callery MP. Laparoscopic surgery and the systemic immune response. *Ann Surg.* 1998;227(3):326-34.
3. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84(20):7251-5.
4. Hanly EJ, Mendoza-Sagaon M, Murata K, Hardacre JM, De Maio A, Talamini MA. CO₂ Pneumoperitoneum modifies the inflammatory response to sepsis. *Ann Surg.* 2003;237(3):343-50.
5. Menger MD, Vollmar B. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389(6):475-84.
6. Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci.* 2007;52(5):1313-25.
7. Sheth KR, Pappas TN. Operative management of cholecystitis and cholelithiasis. In: Yeo CJ, editor. *Shackelford's surgery of the alimentary tract.* 2^a ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007.p.1471-81.
8. Tang CL, Eu KW, Tai BC, Soh JG, MacHin D, Seow-Choen F. 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(6):801-7.
9. Sietses C, Wiersema MJ, Eijssbouts QA, Beelen RH, van Leeuwen PA, van Blomberg BM, et al. A prospective randomized study of the systemic immune response after laparoscopic and conventional Nissen fundoplication. *Surgery.* 1999;126(1):5-9.
10. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, Kuntz C, Mayer H, Klee F, et al. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg.* 1995;221(4):372-80.
11. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today.* 1994;15(2):74-80.
12. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg.* 1992;79(8):757-60.
13. Grande M, Tucci GF, Adorisio O, Barini A, Rulli F, Neri A, et al. Systemic acute-phase response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2002;16(2):313-6.
14. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):109-17.
15. Ogata M, Okamoto K, Kohriyama K, Kawasaki T, Itoh H, Shigematsu A. Role of interleukin-10 on hyporesponsiveness of endotoxin during surgery. *Crit Care Med.* 2000;28(9):3166-70.
16. Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW. Interleukin-10 protects against lethality of intra-abdominal infection and sepsis. *J Gastrointest Surg.* 2000;4(1):70-6.
17. Giraldo E, Hinchado MD, Garcia JJ, Ortega E. Influence of gender and oral contraceptives intake on innate and inflammatory response. Role of neuroendocrine factors. *Mol Cell Biochem.* 2008;313(1-2):147-53.
18. Kamimura D, Ishihara K, Hirano T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2003;149:1-38.
19. O'Garra A, Vieira P. T(H)1 cells control themselves by producing interleukin-10. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6):425-8.
20. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, Giudice G, Cuffari S, Bordone N, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology.* 1994;41(5):471-6.
21. Torres K, Torres A, Staekiewicz GJ, Chrościcki A, Łoć T, Maciejewski R. A comparative study of angiogenic and cytokine

- responses after laparoscopic cholecystectomy performed with standard- and low-pressure pneumoperitoneum. *Surg Endosc.* 2009;23(9):2117-23.
22. Karalis KP, Giannogonas P, Kodela E, Koutmani Y, Zoumaki M, Teli T. Mechanisms of obesity and related pathology: linking immune response to metabolic stress. *FEBS J.* 2009;276(20):5747-54.
23. Corrigan M, Cahill RA, Redmond HP. The immunomodulatory effects of laparoscopic surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2007;17(4):256-61.
24. Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A, Karousos D, Karatzas G. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. *Br J Surg.* 1997;84(4):467-71.
25. Pera M, Nelson H, Rajkumar SV, Young-Fadok TM, Burgart LJ. Influence of postoperative acute-phase response on angiogenesis and tumor growth: open vs. laparoscopic-assisted surgery in mice. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(6):783-90.
26. Burpee SE, Kurian M, Murakame Y, Benevides S, Gagner M. The metabolic and immune response to laparoscopic versus open liver resection. *Surg Endosc.* 2002;16(6):899-904.
27. Zengin K, Taskin M, Sakoglu N, Salihoglu Z, Demiroglu S, Uzun H. Systemic inflammatory response after laparoscopic and open application of adjustable banding for morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2002;12(2):276-9.
28. Schietroma M, Carlei F, Mownah A, Franchi L, Mazzotta C, Sozio A, et al. Changes in the blood coagulation, fibrinolysis, and cytokine profile during laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2004;18(7):1090-6.
29. Van Miert AS. Present concepts on the inflammatory modulators with special reference to cytokines. *Vet Res Commun.* 2002;26(2):111-26.
30. Zieren J, Jacobi CA, Wenger FA, Volk HD, Müller JM. Fundoplication: a model for immunologic aspects of laparoscopic and conventional surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2000;10(1):35-40.
31. Carlei F, Schietroma M, Cianca G, Riseti A, Mattucci S, Ngome Enang G, et al. Effects of laparoscopic and conventional (open) cholecystectomy on human leukocyte antigen-DR expression in peripheral blood monocytes: correlations with immunologic status. *World J Surg.* 1999;23(1):18-22.
32. Miyake H, Kawabata G, Gotoh A, Fujisawa M, Okada H, Arakawa S, et al. Comparison of surgical stress between laparoscopy and open surgery in the field of urology by measurement of humoral mediators. *Int J Urol.* 2002;9(6):329-33.
33. Hildebrandt U, Kessler K, Plusczyk T, Pistorius G, Vollmar B, Menger MD. Comparison of surgical stress between laparoscopic and open colonic resections. *Surg Endosc.* 2003;17(2):242-6

Recebido em 10/03/2011

Aceito para publicação em 16/05/2011

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhum

Como citar este artigo:

Silveira FB, Nicoluzzi JE, Saudeco Júnior NS, Silveira F, Nicolletti GM, Maranhão BSA. Avaliação dos níveis séricos de interleucina-6 e interleucina-10 nos pacientes submetidos à colecistectomia laparoscópica versus convencional. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(1). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

João Eduardo Nicoluzzi

E-mail: jenicoluzz@yahoo.com