

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA LAPAROSCOPIA

Flávio Marques dos Santos

Residente de Urologia do Hospital das Clínicas da
Universidade Federal de Goiás

Marcus Vinicius O. Maroclo

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia
Doutor em Urologia pela UFRJ
Professor de Urologia da Faculdade de Medicina da UFG

Gilvan Neiva Fonseca

Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia
Doutor em Urologia pela UNIFESP – EPM
Professor de Urologia da Faculdade de Medicina da UFG

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA VIDEOLAPAROSCOPIA

INTRODUÇÃO

A cirurgia videolaparoscópica apresenta algumas vantagens em relação à técnica aberta para todos os procedimentos cirúrgicos: menor dor pós-operatória, menor tempo de recuperação pós-operatória, melhores resultados estéticos. Isso ocorre devido ao menor impacto que a videolaparoscopia exerce sobre o sistema imunológico, pois evita a imunossupressão pós-operatória, comum nos procedimentos abertos¹. A

preservação da imunidade sistêmica e peritoneal é importante em procedimentos cirúrgicos gerais e oncológicos.

Os benefícios imunológicos da cirurgia laparoscópica são óbvios em procedimentos relativamente atraumáticos como colecistectomia e correção de refluxo gastroesofágico. Para procedimentos mais complexos como colectomia para câncer colorretal, os benefícios são menos óbvios e as evidências controversas.

Assim, na videolaparoscopia urológica, o estudo das disfunções imunológicas após procedimentos como nefrectomia são cada vez mais importantes. O procedimento urológico que equivale à colectomia para câncer colorretal é a cistectomia, a qual apresenta um grande número de vantagens em relação à técnica aberta, como menor perda hídrica pelo intestino durante o procedimento cirúrgico, menor índice de transfusões, íleo menos prolongado, tempo de permanência hospitalar reduzido e melhor preservação da função imune no período pós-operatório. Os dados atuais sugerem que a cistectomia radical videolaparoscópica apresenta resultado oncológico equivalente à técnica aberta em um seguimento de dois anos².

Os pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, quando submetidos a procedimentos cirúrgicos videolaparoscópicos, também se beneficiam da preservação da função imunológica característica dessa abordagem³.

PRINCÍPIOS BÁSICOS DA IMUNOLOGIA

O sistema imunológico humano possui duas divisões funcionais – o sistema inato e o adaptativo, que se correlacionam. O sistema imune inato representa a primeira linha de defesa. A ativação desse sistema leva à ativação do sistema adaptativo. As duas características básicas do sistema adaptativo são especificidade e memória.

A função do sistema imune adaptativo é reconhecer um antígeno e estabelecer uma defesa imunológica para eliminá-lo. Há dois tipos de resposta imunológica – contra antígenos intracelulares e contra

microorganismos extracelulares. Os antígenos intracelulares, presentes na superfície das células do corpo, são reconhecidos pelos linfócitos T (conhecida anteriormente como imunidade mediada por células). Os antígenos extracelulares são reconhecidos por anticorpos produzidos por linfócitos B (um processo anteriormente denominado imunidade humoral). Outra diferença em relação a esses dois ramos do sistema imunológico é que os anticorpos geralmente reconhecem antígenos intactos, enquanto as células T reconhecem fragmentos de antígenos associados a moléculas do complexo de histocompatibilidade. O sistema de histocompatibilidade principal é codificado por genes localizados no cromossomo 6, que compõem quatro blocos – I, II, III e IV.

Há dois tipos de células T. Os linfócitos T CD8⁺ (ou citotóxicos, “*natural killer*”) reconhecem antígenos associados ao complexo de histocompatibilidade tipo I e os linfócitos T CD4⁺ (ou linfócitos *T helper*) reconhecem antígenos associados com o complexo de histocompatibilidade tipo II presentes em células apresentadoras de antígenos. Os linfócitos *T helper* são classificados em *T helper 1* (Th1) e *T helper 2* (Th2). Os Th1 ativam a imunidade celular enquanto os Th2 induzem anticorpos específicos produzidos por linfócitos B. O termo CD origina-se de “*clusters of differentiation*”, ou grupos de diferenciação. Se as células apresentadoras de antígenos são macrófagos, os linfócitos T CD4⁺ liberam uma grande variedade de citocinas, que induzem os macrófagos a fagocitarem os antígenos, destruídos no interior dos seus lisossomos. Se os antígenos são apresentados por linfócitos B, os linfócitos T CD4⁺ os ajudam a produzir anticorpos (Figura 1).

A Figura 2 resume as principais alterações metabólicas e imunológicas do trauma cirúrgico.

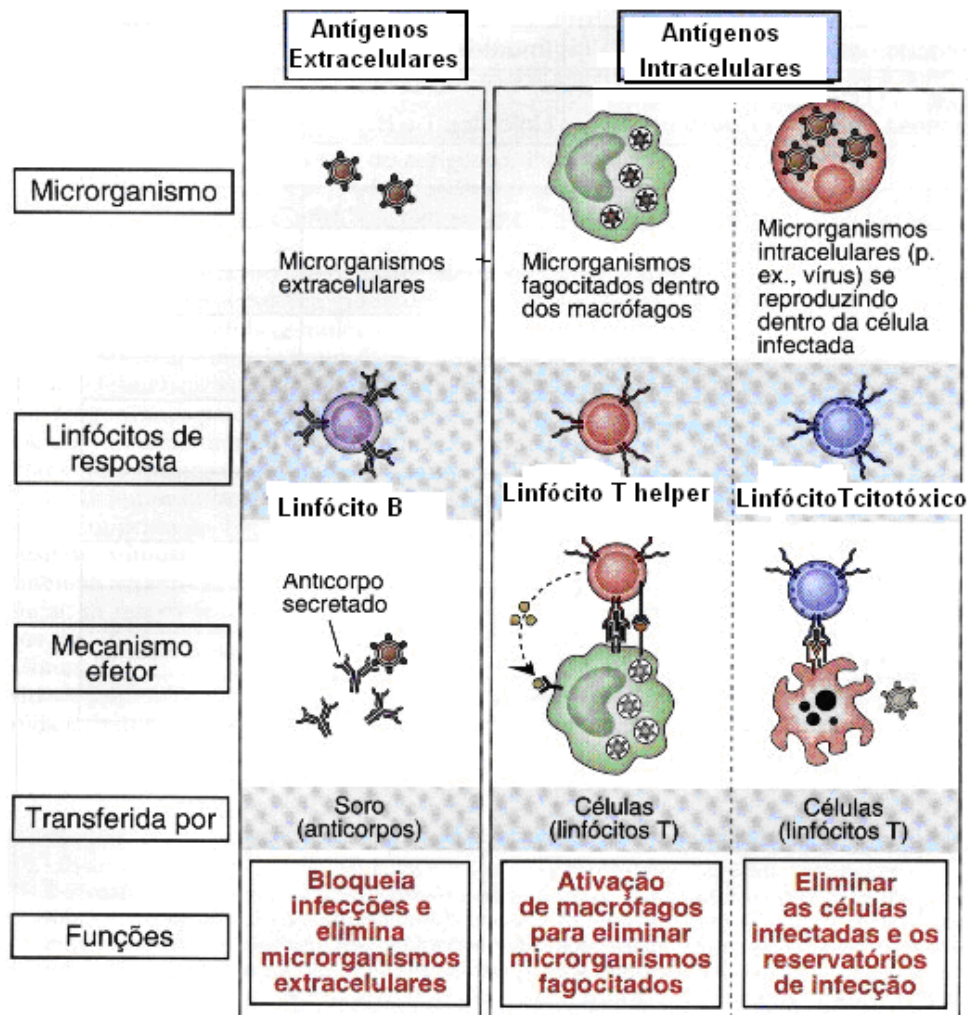


Figura 1: Os mecanismos da resposta imunológica a antígenos intracelulares e extracelulares. Os linfócitos B produzem anticorpos, que previnem infecções contra microrganismos extracelulares e os eliminam. Na imunidade celular, os linfócitos T *helper* ativam os macrófagos, para que eliminem os microrganismos fagocitados ou os linfócitos citotóxicos, que destroem diretamente as células infectadas. (Modificado de: A.K. Abbas, A.H. Lichtman, S. Pallai. Cellular and Molecular Immunology, 6th ed., Elsevier Saunders, 2007).

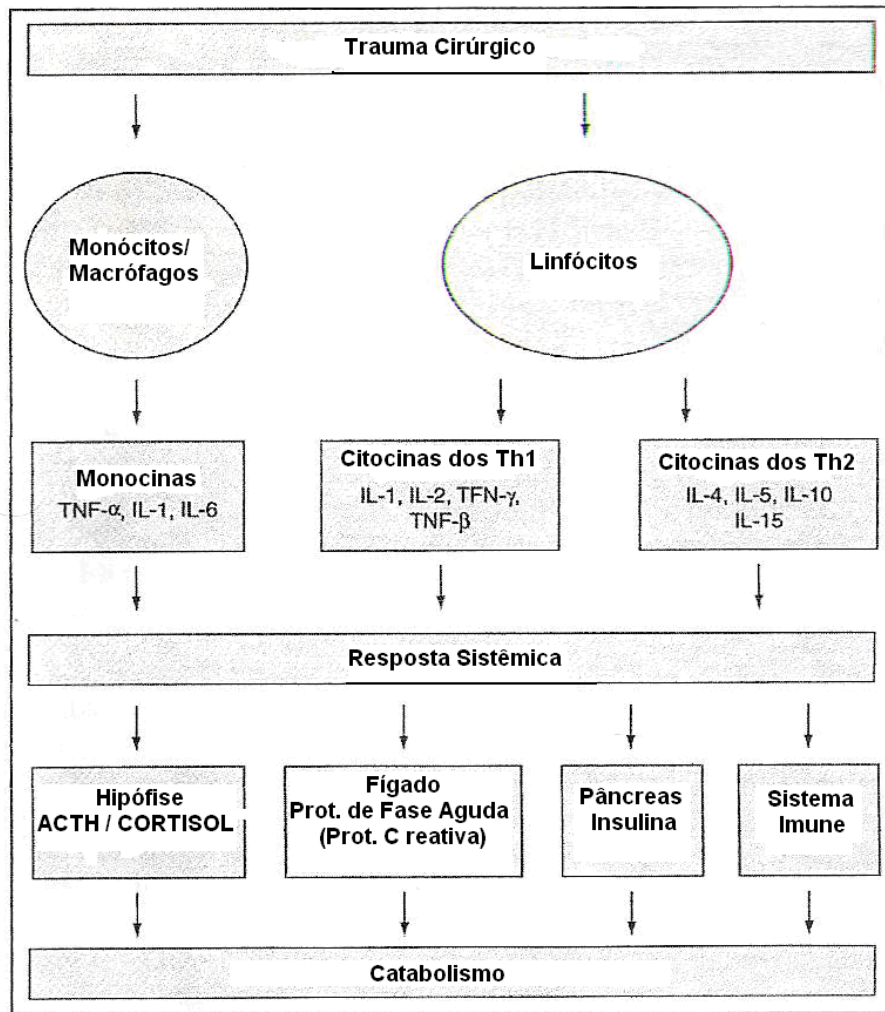


Figura 2: O trauma cirúrgico desencadeia a ativação dos mecanismos imunológicos e endócrinos, responsáveis pela manutenção da homeostase em resposta ao trauma⁵⁹.

LAPAROSCOPIA E IMUNIDADE SISTÊMICA

A cirurgia laparoscópica causa menor dano tecidual que a técnica aberta, devido a melhor preservação dos mecanismos imunológicos, contribuindo para uma recuperação pós-operatória mais rápida^{1, 4, 5}.

A resposta fisiológica à agressão cirúrgica é associada à depressão da resposta imune celular, causando uma menor interação entre linfócitos e macrófagos, diminuição da atividade das células *natural killer*, da

quimiotaxia dos linfócitos e neutrófilos e da reação de hipersensibilidade tardia⁶.

Efeitos na Resposta de Fase Aguda e Citocinas

A resposta de fase aguda e as citocinas são importantes componentes da função imunológica. Após a laparoscopia, uma menor produção de citocinas pode ser considerada benéfica durante o período pós-operatório. A proteína C-reativa é a molécula de fase aguda mais estudada e geralmente aumenta de 4 a 12 horas após a cirurgia, com um pico entre 24 e 72 horas, mantendo-se elevada por aproximadamente duas semanas⁷. Outras proteínas de fase aguda, como transferrina e fibrinogênio, geralmente não se alteram em resposta ao trauma cirúrgico^{8,9}.

Durante o primeiro e o segundo dia pós-operatório de uma cirurgia videolaparoscópica, os níveis de proteína C-reativa estão significativamente menores que na cirurgia aberta¹⁰.

Em um estudo randomizado prospectivo de Squirrell et al., comparou-se a resposta de fase aguda da colecistectomia videolaparoscópica com a técnica aberta¹¹. Os níveis de proteína C-reativa foram menores com a técnica videolaparoscópica. Entretanto, não se encontrou diferença nos níveis de cortisol sérico entre os dois grupos. Assim, o componente neuroendócrino da resposta metabólica não foi influenciada pelo tipo de procedimento cirúrgico¹¹. Em outro estudo, McMahon et al. não encontrou diferenças nos níveis de proteína C-reativa ou outras proteínas de fase aguda, como albumina e transferrina, quando se comparou a colecistectomia videolaparoscópica com a técnica aberta de minilaparotomia⁹. Esses resultados indicam que o trauma da parede abdominal influencia a função imunológica.

As citocinas interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral e interleucina-6 (IL-6), são importantes moléculas da fase aguda^{12,13}. A IL-1 e os receptores do fator de necrose tumoral provavelmente regulam a atividade das citocinas e seus níveis séricos indiretamente refletem os níveis séricos de citocinas.

Em relação aos níveis séricos do receptor do fator de necrose tumoral, não se notou nenhuma diferença da cirurgia videolaparoscópica em relação à convencional. Os níveis séricos dos receptores de IL-1 estão significativamente mais baixos após a videolaparoscopia, indicando um menor grau de resposta inflamatória ao trauma¹⁴.

A expressão da IL-6 provavelmente está diretamente proporcional à extensão do trauma cirúrgico¹⁵. Alguns estudos encontraram níveis significativamente menores dessa citocina na colecistectomia videolaparoscópica, quando comparada com a técnica aberta^{10, 16}. Entretanto, outros autores não encontraram diferença nos níveis séricos de IL-6 após diferentes procedimentos cirúrgicos¹⁷. Johnson et al. demonstraram níveis séricos de IL-6 significativamente mais elevados em cães submetidos à colectomia laparoscópica quando comparados à técnica aberta¹⁸. Stage et al. relataram resultados similares em um estudo prospectivo randomizado¹⁹. Hill et al. não encontraram diferença nos níveis pós-operatórios de IL-6 após a correção aberta e laparoscópica de hérnia inguinal²⁰. Em um estudo semelhante, não foi encontrada nenhuma diferença nos níveis séricos de cortisol, hormônio do crescimento, prolactina, e IL-6 após a correção aberta e laparoscópica de hérnia inguinal, porém houve uma maior concentração de proteína C-reativa e uma supressão do fator de necrose tumoral- α na técnica aberta²¹.

Portanto, os resultados de estudos em animais e humanos demonstraram claramente uma menor ativação das citocinas IL-1 e IL-6 e da proteína C-reativa após a cirurgia laparoscópica, quando comparada com procedimento convencional equivalente. Entretanto, não foram encontradas diferenças significativas na ativação de outras citocinas como o fator de necrose tumoral, IL-8 e mudanças nos níveis de outras proteínas de fase aguda como fibrinogênio, albumina e transferrina.

A maioria dos estudos clínicos mostrou uma vantagem imunológica da colecistectomia videolaparoscópica sobre a aberta. O mesmo não pode ser concluído sobre a colectomia laparoscópica e a correção de hérnia inguinal, com resultados pouco consistentes sobre as vantagens da abordagem laparoscópica.

Efeito nos Leucócitos Polimorfonucleares

O estresse cirúrgico afeta a função dos leucócitos polimorfonucleares no período pós-operatório. A fagocitose e a quimiotaxia dos neutrófilos estão reduzidas após o trauma cirúrgico²². Vários estudos demonstraram um aumento significativo no número dos leucócitos polimorfonucleares periféricos após a cirurgia aberta em comparação com a laparoscópica²³.

Alguns estudos notaram diferenças entre a produção de radicais livres de oxigênio entre a técnica aberta e a laparoscópica, sugerindo uma maior ativação de polimorfonucleares após os procedimentos abertos²⁴. A concentração de elastase, um indicador da atividade de polimorfonucleares aumenta após procedimentos abertos e laparoscópicos, retorna a níveis pré-operatórios após três dias da cirurgia videolaparoscópica, porém mais tardiamente na cirurgia aberta. A produção pós-operatória de ácido hipoclorídrico, um antioxidante potente produzido por neutrófilos, diminui significativamente após uma cirurgia aberta, o que não ocorre na videolaparoscopia²⁵.

Em um estudo randomizado, Nies et al. encontraram um aumento significativo nos níveis de histamina intra-operatórios e pós-operatórios na cirurgia aberta em relação à laparoscópica. Os níveis de histamina alcançaram seus maiores níveis durante o estabelecimento do pneumoperitônio e o acesso laparoscópico²⁶.

A observação clínica demonstra uma menor incidência de sepse em pacientes submetidos à cirurgia laparoscópica em relação à técnica aberta, provavelmente devido a menor ativação dos leucócitos polimorfonucleares. Assim, uma abordagem laparoscópica pode ser mais benéfica para o tratamento de um quadro de peritonite com ou sem sepse. Entretanto, permanece o debate a respeito do efeito deletério do pneumoperitônio em relação a um quadro de sepse abdominal¹.

Efeito na Reação de Hipersensibilidade Tardia e Linfócitos T

A hipersensibilidade tardia pode refletir mudanças indiretas na população de linfócitos T em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. Assim, parece lógico que essa reação esteja mais preservada nos pacientes submetidos ao procedimento videolaparoscópico do que aberto. Entretanto, ainda não estão definidos quais os elementos que permanecem ativos nessa cascata de reação¹.

Allendorf et al. investigaram o efeito do tamanho da incisão e o método de exposição para a ressecção cecal na função imune pós-operatória baseada em hipersensibilidade tardia. O grupo de estudo foi composto por ratos que foram submetidos a laparotomia (incisão de 7 cm), minilaparotomia (3,5 cm) ou laparoscopia (via quatro portais). A imunidade mediada por células após a cirurgia laparoscópica foi 20% maior que após a cirurgia aberta com incisão de 7 cm, indicando melhor preservação da imunidade sistêmica²⁶.

Gitzelmann et al. compararam a resposta imune mediada por células após a insuflação do CO₂, a incisão extraperitoneal e a laparotomia em um modelo animal e demonstrou que as reações de hipersensibilidade tardia e a habilidade de reconhecer um tecido tumoral eram mais potentes após a insuflação do CO₂ que após a incisão extraperitoneal ou a laparotomia²⁷.

Os linfócitos periféricos são os efetores da imunidade celular. Vários estudos demonstraram diminuição da função dessas células após o estresse cirúrgico²⁸. Outros estudos demonstram uma melhor preservação da função dos linfócitos T na laparoscopia que após a abordagem convencional^{29, 30}. A maioria comparou a colecistectomia aberta com a laparoscópica^{31, 32, 33}. Assim, deve haver cautela para aplicar esses dados em outras cirurgias, onde o trauma cirúrgico pode ser significativamente maior.

Efeito na Função do Sistema Monócitos-Macrófagos

Os macrófagos são responsáveis pela fagocitose e representam a principal fonte do fator de necrose tumoral e de IL-1 após a estimulação de linfócitos T. Gutt et al. investigaram a atividade fagocítica de macrófagos de ratos através de um teste de *clearance* de carbono intravascular durante cirurgias de funduplicatura usando pneumoperitônio, cirurgia aberta convencional ou a técnica de *gasless*. Apesar da eliminação do carbono pela técnica de *gasless* ter sido mais rápida, o *clearance* de carbono após a laparoscopia convencional foi significativamente maior do que na técnica aberta³⁴.

O sistema monócitos-macrófagos também exerce um papel importante na apresentação de antígenos. Uma redução importante na expressão do antígeno leucocitário humano DR foi relatada após cirurgias abertas, mas não após cirurgias laparoscópicas. Entretanto, Brune et al. mostraram que a queda na expressão do antígeno leucocitário humano DR não alterou a capacidade de apresentação de antígenos pelos monócitos em ambos os grupos³⁵. Klava et al. estudaram a capacidade dos monócitos em responderem ao INF- γ após procedimentos abertos e laparoscópicos. Observaram que as cirurgias laparoscópicas e abertas são associadas a níveis semelhantes de supressão da expressão do antígeno leucocitário humano DR. Essa supressão é refratária a posterior estimulação pelo IFN- γ ³⁶. Esse resultado coincide com o de outros trabalhos, que demonstram uma supressão semelhante, com retorno mais precoce a níveis normais na cirurgia laparoscópica que na aberta³⁵.

A citotoxicidade de monócitos correlaciona-se com a citotoxicidade mediada pelas células de Kupffer e ambas exercem um papel em limitar o crescimento tumoral no fígado. Vittimberga et al. não observaram nenhuma diferença na resposta a citocinas após cirurgias laparoscópicas e abertas, mas a sinalização intracelular de células de Kupffer foi ligeiramente diferente entre a laparoscopia e laparotomia³⁷. Entretanto, Sietses et al. investigaram três procedimentos laparoscópicos diferentes e demonstraram

que a cirurgia laparoscópica preserva a citotoxicidade mediada por monócitos, ao contrário da abordagem convencional³⁸.

LAPAROSCOPIA E FUNÇÃO IMUNE INTRAPERITONEAL

A escolha do nível de pressão intraperitoneal também é responsável pela resposta imune peritoneal³⁹. O peritônio exerce um papel importante na resposta imune em cirurgias abdominais e os níveis de citocinas no líquido peritoneal sobem imediatamente após uma laparotomia⁴⁰.

Os macrófagos peritoneais exercem um papel importante na resposta inflamatória intraperitoneal à infecção e câncer⁴¹. A ação dessas células é mediada, em parte, pela produção de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral- α . O uso do CO₂ na insuflação foi associado, em alguns estudos experimentais, à redução na produção do fator de necrose tumoral- α pelos macrófagos peritoneais, o que pode prejudicar a função dessas células^{41, 42}.

A exposição dos macrófagos ao CO₂ também causa uma diminuição da liberação de citocinas estimuladas por lipopolissacarídeos, o que pode prejudicar a lise de células tumorais pelos macrófagos⁴². Jackson e Evans demonstraram que a exposição a uma alta concentração de CO₂ reduz a secreção de citocina e a atividade fagocítica, além de reduzir significativamente a citotoxicidade contra células tumorais colônicas. A exposição de células malignas a esse gás também causa acidificação intracelular e pode ser associada a um maior crescimento tumoral, quando comparado a células expostas ao hélio⁴¹. Entretanto, Evrard et al. não encontraram diferenças na viabilidade e não houve aumento na lise dos linfócitos após o pneumoperitônio com CO₂, durante procedimentos laparoscópicos. Sugeriu-se que isso poderia ser devido à produção aumentada de bicarbonato, levando ao tamponamento do CO₂. Também mostraram que os linfócitos peritoneais não foram destruídos pelo pneumoperitônio de uma hora que geralmente ocorre na colecistectomia videolaparoscópica, quando as subpopulações de linfócitos circulantes e os níveis de citocinas estavam moderadamente suprimidos. Também foi notado

um *clearance* peritoneal de bactérias mais eficiente pelos macrófagos após a cirurgia laparoscópica⁴³.

Puttick et al. compararam os efeitos fisiológicos e imunológicos da insuflação convencional de CO₂ a temperatura ambiente com o pneumoperitônio a temperatura corporal em pacientes submetidos a colecistectomia videolaparoscópica. Observou-se maior nível de citocinas (fator de necrose tumoral, IL-1, IL-6) no líquido peritoneal do pneumoperitônio realizado a temperatura ambiente⁴⁴.

Assim, a resposta imune do peritônio não depende apenas do trauma do acesso cirúrgico, mas também do tipo de acesso, pressão e temperatura do gás insuflado. Os estudos indicam que os benefícios imunológicos sistêmicos observados após a cirurgia laparoscópica não podem ser aplicados a nível peritoneal e que o CO₂ do pneumoperitônio diminui a resposta imune dos macrófagos peritoneais⁴⁵. É um achado paradoxal, mas tem importantes implicações, quando se considera a laparoscopia na presença de peritonite ou sepse.

CRESCIMENTO TUMORAL, METÁSTASE E FUNÇÃO IMUNE

Os resultados de estudos de seguimento curto e longo prazo de pacientes oncológicos têm demonstrado margens cirúrgicas e taxas de recidiva equivalentes, quando se compara a cirurgia videolaparoscópica com a aberta. Em relação à nefrectomia videolaparoscópica, os dados atuais indicam que a sobrevida câncer-específica em cinco anos é equivalente para a cirurgia laparoscópica e aberta, quando se comparam tumores de igual estadiamento. Entretanto, relatos de metástases em parede abdominal e portais têm levado a especulação de que o pneumoperitônio pode ter um efeito deletério no crescimento tumoral. Foram relatados nove casos de metástases em portais após cirurgias urológicas laparoscópicas⁴⁵. Fatores contribuintes podem ser citados: alto estadiamento ou grau tumoral, violação tumoral, aerossolização de células tumorais, insuflação e desinsuflação, vazamentos nas membranas dos trocáteres, utilização da morcelação para retirada da peça,

e a técnica para retirada da peça (ensacamento inadequado)⁴⁶. Apesar da natureza multifatorial, alguns estudos sugeriram que a supressão imune peritoneal poderia desempenhar um papel importante no desenvolvimento de metástases tumorais após a cirurgia videolaparoscópica.

Vários investigadores demonstraram que a incidência de metástases em portais pode ser reduzida em modelos experimentais pela retirada do CO₂ do peritônio pela utilização da técnica de *gasless* ou insuflação com hélio^{47, 48}. Isso sugere que o dióxido de carbono, em particular, pode exercer um efeito metabólico adverso, facilitando a implantação e o crescimento de células tumorais⁴⁹.

A imunidade mediada por células também influencia o crescimento tumoral pós-operatório. Allendorf et al. observaram um crescimento tumoral à distância significativamente menor após a laparoscopia, comparada com a cirurgia aberta em camundongos imunocompetentes⁵⁰. Foi encontrado um crescimento comparável de células tumorais pancreáticas após a laparoscopia e laparotomia nos casos em que não houve manipulação tumoral. Porém, a manipulação levou a um significativo aumento do crescimento tumoral na cirurgia aberta, em relação à laparoscopia.

LESÕES INTESTINAIS EM VIDEOLAPAROSCOPIA

A lesão intestinal na videolaparoscopia é uma complicação rara, porém fatal, principalmente se o reconhecimento ocorre em fases tardias. Sua apresentação é atípica quando comparada com a cirurgia aberta. Aldana realizou um trabalho no qual realizava lesões intestinais em coelhos submetidos à videolaparoscopia e realizava medidas séricas dos monócitos, neutrófilos e linfócitos para estabelecer a resposta imune⁵¹. Observou que a cirurgia aberta resultou em um aumento significativo da apoptose, comparada com os controles, no período pós-operatório imediato que seguiu-se a lesão intestinal. A lesão intestinal laparoscópica resultou em uma resposta tardia, que somente se aproximou da cirurgia aberta após duas semanas. Concluiu que essa diferença na intensidade da morte celular poderia ser secundária a um

menor grau de estimulação da resposta imune na cirurgia laparoscópica. Quando a duração da laparoscopia aumentou de uma para cinco horas, a intensidade da apoptose foi semelhante a observada na cirurgia aberta e nenhum animal submetido a um procedimento de cinco horas sobreviveu duas semanas após a lesão intestinal.

É bem estabelecido que pacientes com lesão intestinal por cirurgias urológicas laparoscópicas não se apresentam com abdome agudo cirúrgico típico.

Bishoff et al. relataram perfuração intestinal em 0,2% e abrasão em 0,6% dos casos⁵². As perfurações foram reconhecidas e reparadas no momento da lesão, mas os pacientes com perfuração diagnosticada no pós-operatório apresentaram-se com dor em um portal, distensão abdominal, diarreia e leucopenia, seguidos por choque secundário a sepse 96 horas após a cirurgia. Essas lesões podem ser fatais, é importante reconhecer seus primeiros sinais antes que ocorra redução na contagem de leucócitos. A incidência global de lesões intestinais em cirurgias urológicas laparoscópicas é 1,3/1000. A maioria não é reconhecida no intra-operatório e necessita posterior laparotomia para a correção do dano.

ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA LAPAROSCOPIA UROLÓGICA

Fornara et al. desenvolveram um estudo prospectivo, controlado, não randomizado envolvendo animais e humanos para determinar a resposta sistêmica procedimentos cirúrgicos abertos e laparoscópicos⁵³. Os autores concluíram que a resposta de fase aguda ao trauma cirúrgico correlacionou-se mais à abordagem que à extensão do procedimento. Cirurgias maiores, como nefrectomia, causaram uma importante reação de fase aguda, que foi minimizada pelo acesso laparoscópico. Em procedimentos de pequeno porte, como exploração de criptorquidia, a cirurgia videolaparoscópica oferece vantagens técnicas em relação a outros procedimentos minimamente invasivos e a resposta imune nessas situações é muito menor.

Entretanto, Landman et al. encontraram resultados diferentes⁵⁴ (Figuras 3, 4, 5, 6, 7 e 8). Esses autores compararam a resposta imune sistêmica e a resposta de fase aguda de pacientes que foram submetidos à nefrectomia total laparoscópica e aberta para carcinoma de células renais. A resposta inflamatória e de fase aguda foi estatisticamente semelhante entre os dois grupos. Uma diferença significativa entre os grupos foi notada em relação ao percentual de linfócitos CD4+ e CD8+, que são indicadores da atividade de linfócitos T *helper*. As razões entre CD4+:CD8+ foram 2,7:1 para nefrectomia total laparoscópica e 1,8:1 para nefrectomia aberta. Entretanto, essa diferença estava presente no período pré-operatório e manteve-se estável. Assim, não deve representar uma resposta específica à cirurgia. A produção de citocinas também foi estatisticamente semelhante na nefrectomia radical laparoscópica e aberta. A análise em faixas etárias mostrou diferenças em relação aos linfócitos CD4+ e CD8+ no grupo de 60 a 80 anos. Além disso, nesse grupo, a expressão do antígeno leucocitário DR e a produção do fator de necrose tumoral- α , no intra-operatório, foram maiores no grupo submetido à nefrectomia aberta. Na faixa etária de 40 a 60 anos, os autores encontraram níveis mais altos de cortisol de 24 horas para a nefrectomia aberta, maior proporção de linfócitos CD4+ para a nefrectomia total laparoscópica e maior capacidade de proliferação desses linfócitos após três meses. Esse estudo concluiu que a resposta imunológica e de fase aguda após a nefrectomia total laparoscópica e aberta para carcinoma de células renais foram semelhantes e as mudanças observadas provavelmente refletiam alterações pré-operatórias ou o efeito da anestesia. Talvez, os maiores tempos de anestesia para a nefrectomia laparoscópica ocultaram potenciais diferenças. A disfunção imune causada pelo carcinoma de células renais é complexa, e os achados desse estudo surpreendem e não explicam a rápida recuperação dos pacientes submetidos à nefrectomia total videolaparoscópica. É compreensível que, para procedimentos menores, como colecistectomia videolaparoscópica, a abordagem laparoscópica seja superior do ponto de vista imunológico. Entretanto, a nefrectomia total laparoscópica, pelo seu porte, não apresenta vantagens demonstradas até o presente momento. Outra explicação possível poderia ser a alteração no sistema imune causada pelo carcinoma de células renais, que tornaria impossível a detecção das diferenças entre a técnica

laparoscópica e a aberta^{55, 56}. Alguns trabalhos randomizados mostraram resultados semelhantes em cirurgia para tumores colônicos. Tang et al. não observaram diferença na resposta imune na sigmoidectomia laparoscópica em comparação com a técnica aberta⁵⁷. Leung et al. encontraram diferenças na resposta de fase aguda, mas não encontraram diferenças na resposta imune⁵⁸.

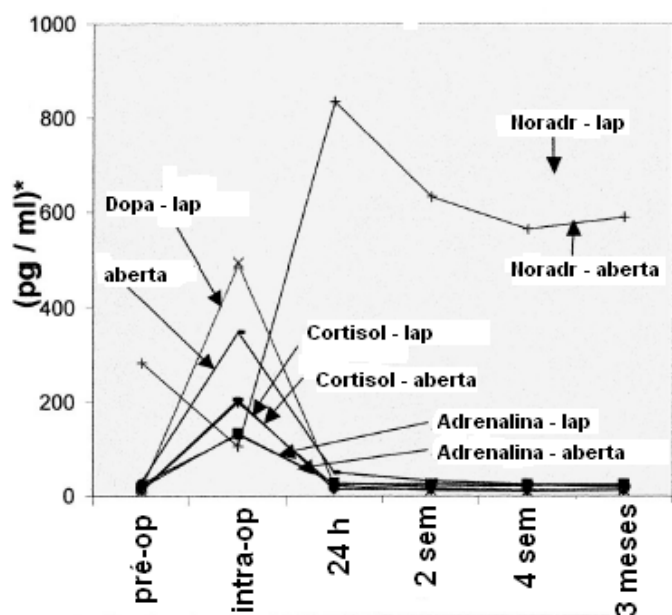


Figura 3: resposta ao trauma cirúrgico após a nefrectomia laparoscopia (lap) e aberta para carcinoma de células renais localizado⁵⁴.

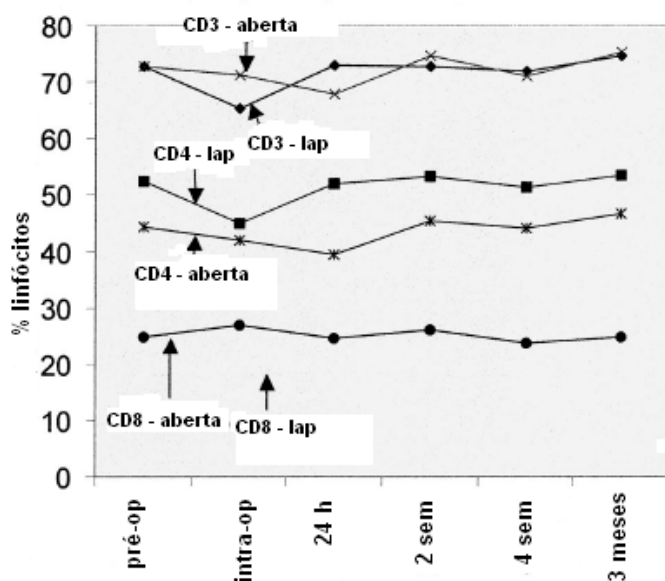


Figura 4: Resposta linfocitária após a nefrectomia laparoscópica (lap) e aberta para carcinoma de células renais localizado⁵⁴.

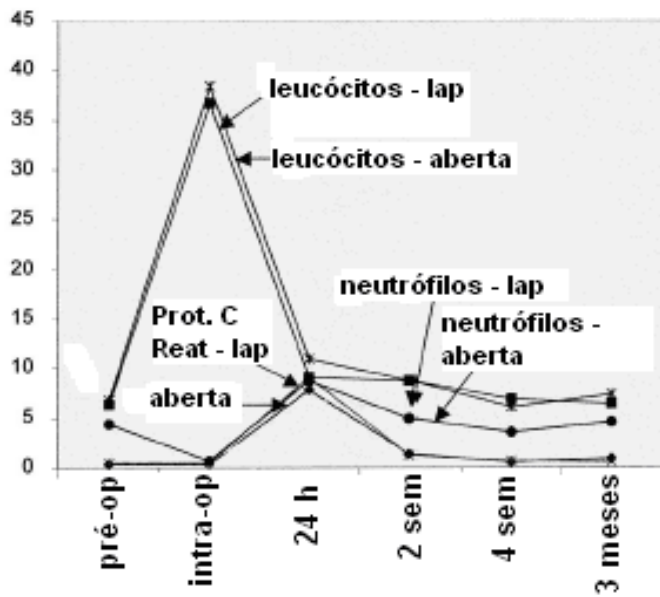


Figura 5: Resposta inflamatória após a nefrectomia laparoscópica (lap) e aberta para carcinoma de células renais localizado⁵⁴.

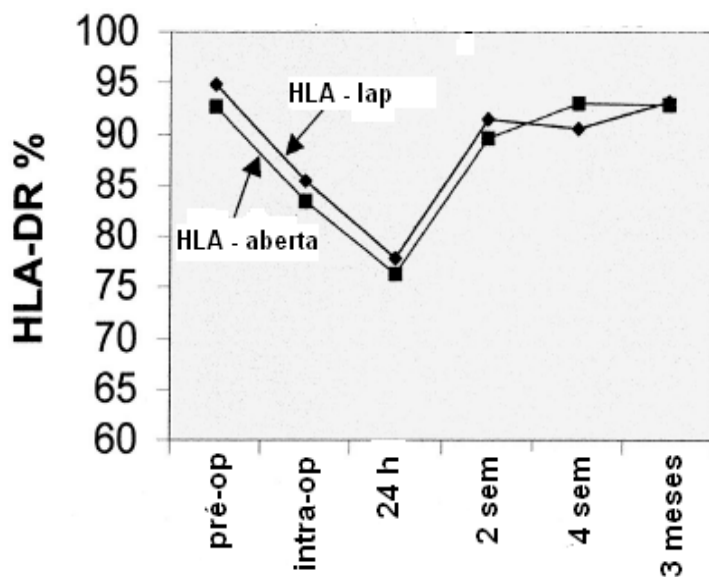


Figura 6: Resposta do HLA-DR após a nefrectomia laparoscópica (lap) e aberta para o carcinoma de células renais localizado⁵⁴.

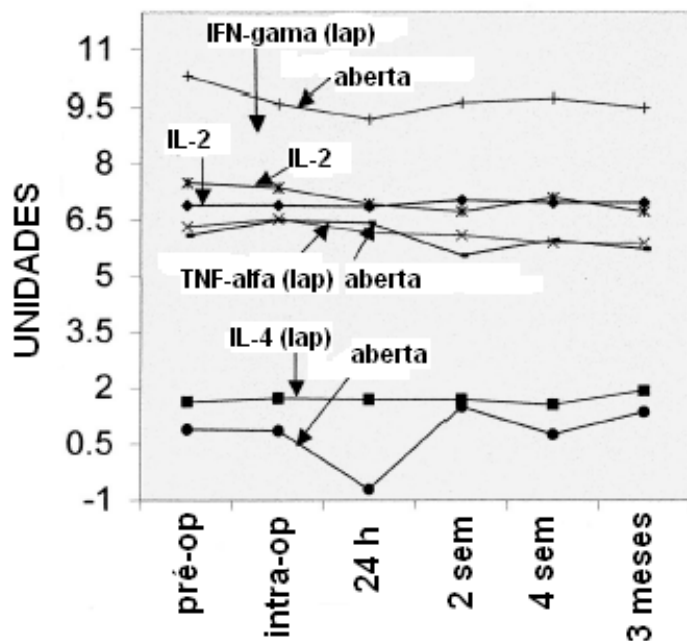


Figura 7: Resposta das citocinas após a nefrectomia laparoscópica (lap) e aberta para carcinoma de células renais localizado⁵⁴.

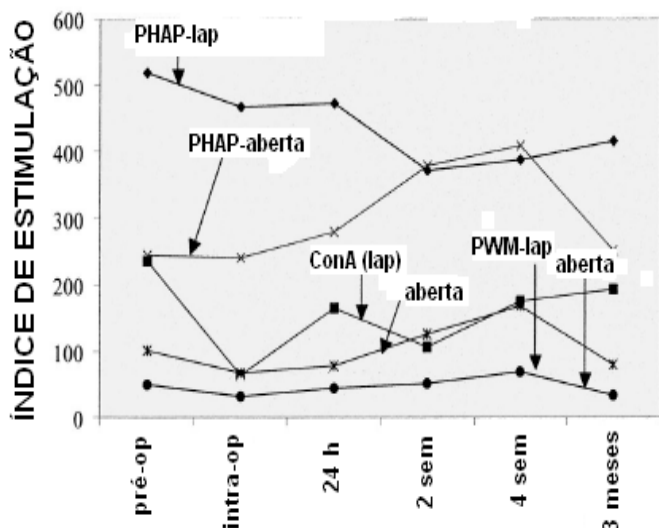


Figura 8: Resposta proliferativa dos linfócitos após a nefrectomia laparoscópica (lap) e aberta para carcinoma de células renais⁵⁴. Para a estimulação utilizou-se a concavalina A (ConA), fito-hemaglutinina (PHAP) e o pokeweed mitogen (PWM).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GUPTA, A.; WATSON, D.I. Effect of laparoscopy on immune function. *Br J Surg* 2001; 88: 1296-1306.
2. RIMINGTON, P.; DASGUPTA, P. Laparoscopic and robotic radical cystectomy. *BJU INT* 2004; 93: 460-461.
3. ENDRES, J. C.; SALKY, B. A. Laparoscopy in AIDS. *Gastrointestinal Endosc Clin N Am* 1998; 8:975-990.
4. GRACE, P. A.; QUERESHI, A.; COLEMAN, J. et al. Reduced postoperative hospitalization after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1991; 78:160-162.
5. FAIST, E.; KUPPER, T. S.; BAKER, C.C.; CHAUDRY, I. H.; DWYER, J.; BAUE, A. E. Depression of cellular immunity after major injury. Its association with posttraumatic complications and its reversal with immunomodulation. *Arch Surg* 1986; 121:1000-1005.
6. MAYERS, I.; JOHNSON, D. The nonspecific inflammatory response to injury. *Can J Anaesth* 1998; 45:871-879.
7. OHZATO, H.; YOSHIZAKI, K.; NISHIMOTO, N.; et. Al. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery* 1992; 111:201-209.
8. VANDER VELPEN, G.; PENNINCHX, F.; KERREMANS, R.; VAN DAMME, J.; ARNOU, J. Interleukin-6 and coagulation fibrinolysis fluctuations after laparoscopic and conventional cholecystectomy. *Surg Endosc* 1994; 8:1216-1220.
9. MCMAHON, A. J.; O'DWYER, P. J.; CRUIKSHANK, A. M.; et. al. Comparison of metabolic responses to laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy. *Br J Surg* 1993; 80:1255-1258.
10. GLASER, F.; SANNWALD, G. A.; BUHR H. J.; KUNTZ, C.; MAYER, H.; KLEE, F.; et al. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1995; 221:372-380.
11. SQUIRRELL, D. M.; MAJEED, A. W.; TROY, G.; PEACOCK, J. E.; NICHOLL, J. P.; JOHNSON, A. G. A randomized, prospective, blinded comparison of postoperative pain, metabolic response, and perceived health after laparoscopic and small incision cholecystectomy. *Surgery* 1998; 123:485-495.
12. CRUIKSHANK, A. M.; FRASER, W. D.; BURNS, H. J.; VAN DAMME, J.; SHEKIN, A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990; 79: 161-165.
13. PERLMUTTER, D. H.; DINARELLO, C. A.; PUNSAL, P. I.; COLTEN, H. R. Cachectin / tumor necrosis factor regulates hepatic acute phase gene expression. *J Clin Invest* 1986; 78: 1349-1354.
14. DECKER, D.; LINDEMANN, C.; LOW, A.; BIDLINGMAIER, F.; HIRNER, A.; VON RUECKER, A. Changes in the cytokine concentration (IL-6, IL-8, IL-1 ra) and their surgical trauma. *Zentralbl Chir* 1997; 122: 157-164.
15. ZAKAMOTO, K.; ARAKAWA, H.; MITA, S.; et al. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine* 1994; 6: 181- 186.
16. KARAYIANNAKIS, A. J.; MAKRI, G. G.; MANTZIOKA, A.; KAROUSOS, D.; KARATZAS, G. Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: a randomized trial. *Br J Surg* 1997; 84: 467-471.

17. HU, J. K.; ZHOU, Z.G.; CHEN, MZ. X.; et al. Comparative evaluation of immune evaluation If immune response after laparoscopical and open total mesorectal excisions with anal sphincter preservation in patients with rectal cancer. *Whorl J Gastroenterol* 2003; 9: 2690- 2694.
18. JOHNSON, D. R. E.; SPENCER, M. P.; CERRA, F. B.; KONSTANTIDIDES, F.; ROTHENBERGER, D. A.; MADOFF, R. D. Laparoscopic versus open colectomy: a comparative study of systemic stress response. *Surg Endosc* 1994; 8: 447A.
19. STAGE, J., G.; SCHULZE, S.; MOLLER, P.; et al. Prospective randomized study of laparoscopic versus open colonic resection for adenocarcinoma. *Br J Surg* 1997; 84: 391- 396.
20. HILL, A. D.; BANWELL, P. E.; DARZI, A. MENZIES-GOW, N.; MONSON, J. R. T.; GUILLOW, P. J. Inflammatory markers following laparoscopic and open hernia repair. *Surg Endosc* 1995; 9: 695- 698.
21. AKHTAR, K.; KAMALKY-ASL, I. D.; LAMB, W. R.; et al. Metaboliz and inflammatory responses after laparoscopic and open inguinal hernia repair. *Ann R Coll Surg Engl* 1998; 80: 125- 130.
22. POLK, H. C. JR.; GEORGE, C. C.; HERSHMAN, M. J.; WELLHAUSEN, S. R.; CHADLE, W. G. The capacity of serum to support neutrophil phagocytosis is a vital host defense mechanism in severely injured patients. *Ann Surg* 1998; 207: 686- 692.
23. REDMOND, H. P.; WATSON, R. W.; HOUGHTON, T.; CONDRON, C.; WATSON, R. G.; BOUCHIER-HAYES, D. Immune function in patients undergoing open vs. laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1994; 129: 1240- 1246.
24. SIETSES, C.; WIEZER, M. J.; EIJSBOUTS, Q. A.; et al. The influence of laparoscopic surgery on postoperative polymorphonuclear leukocyte function. *Surg Endosc* 2000; 14: 812- 816.
25. CAREY, P. D.; WAKEFIELD, C. H.; THAYEB, A.; MONSON, J. R.; DARZI, A.; GUILLOU, P. J. Effects of minimally invasive surgery on hypochlorous acid production by neutrophils. *Br J Surg* 1994; 81: 557- 560.
26. ALLENDORF, J. D.; BESSLER, M.; WHELAN, R. L.; et al. Postoperative immune function varies inversely with the degree of surgical trauma in a murine model. *Surg Endosc* 1997; 11: 427- 430.
27. GITZELMANN, C. A.; MENDOZA-SAGAON, M.; TALAMINI, M. A.; AHMAD, S. A.; PEGOLI, W. JR.; PAIDAS, C. N. Cell-mediated immune response is better preserved by laparoscopy than laparotomy. *Surgery* 2000; 127: 65- 71.
28. BRUNE, I. B.; WILKE, W.; HENSLER, T.; HOLZMANN, B.; SIEWERT, J. R. Downregulation of T helper type I immune response and altered pro-inflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery. *Am J Surg* 1999; 177: 55- 60.
29. LEE, S. W.; SOUTHALL, J. C.; GLEASON, N. R.; HUANG, E. H.; BESSLER, M.; WHELAN, R. L. Time course of differences in lymphocyte proliferation rates after laparotomy versus CO₂ insufflation. *Surg Endosc* 2000; 14: 145- 148.
30. LEE, S. W.; SOUTHALL, J. C.; GLEASON, N. R.; HUANG, E. H.; BESSLER, M.; WHELAN, R. L. Lymphocyte proliferation in mice after a full laparotomy is same whether performed in a sealed carbon dioxide chamber or in room air. *Surg Endosc* 2000; 14: 235- 238.

31. CRISTALDI, M.; ROVATI, M.; ELLE, M. et al. Lymphocytic subpopulation changes after open and laparoscopic cholecystectomy: a prospective and comparative study on 38 patients. *Surg Laparosc Endosc* 1997; 7: 255- 261.
32. SANDOVAL, B. A.; ROBINSON, A. V.; SULAIMAN, T. T.; SHENK, R. R.; STELLATO, T. A. Open versus laparoscopic surgery: a comparison of natural antitumoral immunity in a small animal model. *Am Surg* 1996; 62: 625- 631.
33. LENNARD, T. W. J.; SHENTON, B. K.; BORZOTTA, A.; et al. The influence of surgical operations on components of the human immune system. *Br J Surg* 1985; 72: 771- 776.
34. GUTT, C. N.; HEINZ, P.; KAPS, W.; PAOLUCCI, V. The phagocytosis activity during conventional and laparoscopic operation in the rat. A preliminary study. *Surg Endosc* 1997; 11: 899- 901.
35. BRUNE, I. B.; WILKE, W.; HENSLER, T.; FEUSSNER, H.; HOLZMANN, B.; SIEWERT, J. R. Normal T lymphocyte and monocyte function after minimally invasive surgery. *Surg Endosc* 1998; 12: 1020- 1024.
36. KLAVA, A.; WIDSOR, A.; BOYLSON, A. W.; REYNOLDS, J. V.; RAMSDEN, C. W.; GUILLOU, P. J. Monocyte activation after open and laparoscopic surgery. *Br J Surg* 1997; 84: 1152- 1156.
37. VITTIMBERGA, F. J.; NOLAN, B.; PERUGINI, R. A.; SPECTOR, L.; CALLERY, M. P. Laparoscopic surgery and Kupffer cell activation. *Surg Endosc* 2000; 14: 1171- 1176.
38. SIETSES, C., HAVENETH, C. E.; EIJSBOUTS, Q. A.; et al. Laparoscopic surgery preserves monocyte-mediated tumor cell killing in contrast to the conventional approach. *Surg Endosc* 2000; 14: 456- 460.
39. WATSON, R. W.; REDMOND, H. P.; MCCARTHY, J.; BURKE, P. E.; BOUCHIER-HAYES, D. Exposure of the peritoneal cavity to air regulates early inflammatory responses to surgery in a murine model. *Br J Surg* 1995; 82: 1060- 1065.
40. BADIA, J. M.; WHAWELL, S. A.; SCOTT-COOMBES, D. M.; ABEL, P. D.; WILLIAMSON, R. C.; THOMPSON, J. N. Peritoneal and systemic cytokine response to laparotomy. *Br J Surg* 1996; 83: 347- 348.
41. JACKSON, P. G.; EVANS, S. R. T. Intraperitoneal macrophages and tumor immunity: a review. *J Surg Oncol* 2000; 75: 146- 154.
42. WEST, M. A.; BAKER, J.; BELLINGHAM, J. Kinetics of decrease LPS-stimulated cytokine release by macrophages exposed to CO₂. *J Surg Res* 1996; 62: 269- 274.
43. EVRARD, S.; FALKENRODT, A.; PARK, A.; TASSETTI, V.; MUTTER, D.; MARESCAUX, J. Influence of CO₂ pneumoperitoneum on systemic and peritoneal cell-mediated immunity. *World J Surg* 1997; 21: 353- 357.
44. PUTTICK, M. I.; SCOTT-COOMBES, D. M.; DYE, J.; et al. Comparison of immunologic and physiologic affects of CO₂ pneumoperitoneum at room and body temperatures. *Surg Endosc* 1999; 13: 572- 575.
45. TSIVIAN A.; SIDI, A. A. Port site metastasis in urological laparoscopic surgery. *J Urol* 2003; 169: 1213- 1218.
46. WHELAN, R. L.; LEE, S. W. Review of investigations regarding the etiology of port site tumor recurrence. *J Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.*, v. 9, p. 1, 1999.
47. WATSON, D. I.; MATHEW, G.; ELLIS, T; BAIGRIE, C. F.; ROFE, A. M.; JAMIESON, G. G. Gasless laparoscopy may reduce the risk of port-site metastases following laparoscopic tumor surgery. *Arch Surg* 1997; 132: 166- 168.

48. BOUVY, N. D.; MARQUET, R. L.; JEEKEL, H.; BONJER, H. L. Impact of gasless laparoscopy and laparotomy on peritoneal tumor growth and abdominal wall metastases. *Ann Surg* 1996; 224: 694- 701.
49. NEUHAUS, S. J.; WATSON, D. I.; ELLIS, T.; ROFE, A. M.; MATHEW, G.; JAMIESON, G. G. Influence of gases on intraperitoneal immunity during laparoscopy in tumor-bearing rats. *World j Surg* 2000; 24: 1227- 1231.
50. ALLENDORF, J. D.; BESSLER, M.; HORVATH, K. D.; MARVIN, M. R.; LAIRD, D. A.; WHELAN, R. L. Increased tumor establishment and growth after open vs laparoscopic surgery in mice may be related to differences in postoperative T-cell function. *Surg Endosc* 1999; 13: 233- 235.
51. ALDANA, J. P.; MARCOVICH, R.; SINGHAL, P.; et al. Immune response to laparoscopic bowel injury. *J Endourol* 2003; 17: 317- 322.
52. BISHOFF, J. T.; ALLAF, M. E.; KIRKELS, W.; MOORE, R. G.; KAVOUSSI, L. R.; SCHRODER, F. Laparoscopic bowel injury: incidence and clinical presentation. *J Urol* 1999; 161: 887- 890.
53. FORNARA, P.; DOEHN, C.; SEYFARTH, M.; JOCHAM, D. Why is urological laparoscopy minimally invasive? *Eur Urol* 2000; 37: 241- 250.
54. LANDMAN, J.; OLWENY, E.; SUNDARAM, C. P.; et al. Prospective comparison of the immunological and stress response following laparoscopic and open surgery for localized renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 171: 1456- 1460.
55. DADIAN, G.; RICHES, P. G.; HENDERSON, D. C.; et al. Immunological parameters in peripheral blood of patients with renal cell carcinoma before and after nephrectomy. *Br J Urol* 1994; 74: 15- 22.
56. BOHM, M.; ATTENSON, A.; PHILIPP, C.; RHOLM F. W.; ANSORGE, S.; ALLHOFF, E. P. Complex perioperative immunodysfunction in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166: 831- 836.
57. TANG, C. L.; EU, K. W.; TAI, B. C.; SOH, J. G.; MACHIN, D.; SEOW-CHOEN, F. Randomized clinical trial of the effect of open versus laparoscopically assistec colectomy on systemic immunity in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 801- 807.
58. LEUNG, K. L.; LAI, P. B.; HO, R. L.; et al. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000; 231: 506- 511.
59. **INDERBIR, S. GILL. Laparoscopic Urologic Surgery. Editora Informa, NY, 2007.**

