

**Edson de Oliveira Vandaleti**

**EFEITOS DO PNEUMOPERITÔNIO COM DIÓXIDO DE CARBONO NA  
RESPOSTA INFLAMATÓRIA AGUDA PERITONEAL**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para Obtenção do Título de Mestre em Medicina.

São Paulo  
2005

**Edson de Oliveira Vandaleti**

**EFEITOS DO PNEUMOPERITÔNIO COM DIÓXIDO DE CARBONO NA  
RESPOSTA INFLAMATÓRIA AGUDA PERITONEAL**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Alberto Goldenberg

Co-orientador: Prof. Dr. Marcello Fabiano de Franco

São Paulo

2005

Vandaleti, Edson de Oliveira

**Efeitos do pneumoperitônio com dióxido de carbono na resposta inflamatória aguda peritoneal.** / Edson de Oliveira Vandaleti. -- São Paulo, 2005.

Tese (Mestrado) Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Gastroenterologia Cirúrgica.

Título em inglês: The effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on acute inflammatory response of peritoneum.

1. Peritônio/inflamação. 2. Dióxido de Carbono 3. Pneumoperitônio. 4. Cirurgia/laparoscopia

## Dedicatória

Aos meus pais, João Vandaleti (*In memoriam*) e Elza de Oliveira Vandaleti.

Ao meu filho, Tiago Giaj-Levra Vandaleti.

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Alberto Goldenberg, do Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia Cirúrgica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pela orientação, interesse e incentivo no desenvolvimento deste estudo.

Ao Professor Doutor Marcello Fabiano de Franco, do Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pela co-orientação, amizade, apoio e competência na realização e análise dos exames histopatológicos.

Ao Professor Doutor Delcio Matos, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia Cirúrgica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pelos ensinamentos à minha formação docente, incentivo e dedicação à realização da pesquisa científica.

Ao Professor Doutor Pedro Roberto de Paula, da Disciplina de Cirurgia Geral - Gastroenterologia, do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté, pela nossa longa amizade, colaboração, sugestões e auxílio à realização deste estudo.

Ao Professor Mestre Marcos Roberto Martins, da Disciplina de Patologia Especial, do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté, pelo auxílio e interesse na realização das microfotografias.

Ao Professor Doutor Fábio Tadeu Montesano, do Departamento de Medicina Preventiva da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pela cordialidade e competência na realização da análise estatística.

À Professora Mestre Claudia Maria Miranda Santos, do Programa de Pós-Graduação em Neurologia da Universidade Federal Fluminense, pelo carinho, amizade, interesse e auxílio na realização deste estudo.

Aos Colegas Alexandre Marotta, Flávio Luiz de Lima Salgado e Valdemir José Alegre Salles, pelo companheirismo ao longo do Curso de Pós-Graduação, incentivo e apoio à realização deste estudo.

À Senhora Ivonete Cândida Barbosa de Santana, do Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pela recepção, preparação e catalogação dos exames histopatológicos.

À Professora Maria Elizabeth Magalhães, pelo interesse e auxílio na revisão gramatical.

À Senhora Andréa Cristina da Silva de Paula Oliveira, pelo auxílio no trabalho de digitação.

Às Secretárias Cláudia Joanete da Silva e Valkiria Silva Oliveira Gasparim, e ao Secretário Sidney Gonçalves Bárbara, do Programa de Pós-Graduação em Gastroenterologia Cirúrgica da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pela amizade, colaboração e competência, durante todo o Curso de Pós-Graduação.

À Diretoria Médica do Hospital Santa Isabel de Clínicas de Taubaté, que possibilitou a internação e tratamento dos doentes que participaram deste estudo.

Aos Colegas do Serviço de Anestesia do Hospital Santa Isabel de Clínicas de Taubaté, pelo apoio e auxílio na realização das intervenções cirúrgicas.

Aos Médicos Residentes do Hospital Santa Isabel de Clínicas de Taubaté.

À Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, pela oportunidade de realizar o Curso de Pós-Graduação.

A todos aqueles que, de maneira direta ou indireta, contribuíram para a realização deste estudo.

## Sumário

|   |     |
|---|-----|
| Dedicatória .....   | iii |
| Agradecimentos.....   | iv  |
| Listas .....  | ix  |
| Resumo .....  | x   |
| 1 INTRODUÇÃO .....  | 1   |
| 1.1 Objetivo .....  | 3   |
| 2 MÉTODOS .....   | 4   |
| 2.1 Casuística.....   | 4   |
| 2.2 Critérios da inclusão .....                                       | 4   |
| 2.3 Critérios de exclusão .....                                       | 4   |
| 2.4 Distribuição dos doentes de acordo com a faixa etária e sexo..... | 4   |
| 2.5 Técnica anestésica .....  | 5   |
| 2.6 Técnica cirúrgica.....  | 6   |
| 2.6.1 Pneumoperitônio.....  | 6   |
| 2.6.2 Obtenção cirúrgica da amostra tecidual .....                    | 6   |
| 2.7 Técnica histopatológica .....                                     | 7   |
| 2.7.1 Preparo do material .....                                       | 7   |
| 2.7.2 Histopatologia.....   | 7   |
| 2.8 Estudo estatístico .....  | 8   |
| 3 RESULTADOS .....  | 9   |
| 4 DISCUSSÃO .....   | 17  |
| 5 CONCLUSÃO .....   | 29  |
| 6 ANEXOS.....   | 30  |
| 7 REFERÊNCIAS .....   | 33  |
| Abstract  |     |
| Apêndice  |     |
| Bibliografia consultada   |     |

## Lista de figuras

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Fotomicrografia de espécime colhido de peritônio parietal (Momento A). Células mesoteliais (1) e interstício (2), com ausência de infiltrado inflamatório agudo ..... | 13 |
| Figura 2. Fotomicrografia de espécime colhido de peritônio parietal (Momento A). Hemorragia intersticial (1) e ausência de infiltrado inflamatório agudo....                    | 13 |
| Figura 3. Fotomicrografia de espécime colhido de peritônio parietal (Momento A). Presença de congestão leve e ausência de infiltrado inflamatório agudo                         | 13 |
| Figura 4. Fotomicrografia de espécime colhido de peritônio parietal (Momento B). Presença de congestão intensa (1) .....  | 14 |
| Figura 5. Fotomicrografia de espécime colhido de peritônio parietal (Momento B). Presença de inflamação leve. Leucócitos marginados (1).....                                    | 14 |
| Figura 6. Fotomicrografia de espécime colhido de peritônio parietal (Momento B). Presença de inflamação intensa. Leucócito polimorfonuclear (1); Macrófago (2) .....            | 14 |
| Figura 7. Gráfico demonstrativo da avaliação dos graus de congestão no Momento A .....  | 15 |
| Figura 8. Gráfico demonstrativo da avaliação dos graus de congestão no Momento B .....  | 15 |
| Figura 9. Gráfico demonstrativo da avaliação dos graus de inflamação no Momento A .....   | 16 |
| Figura 10. Gráfico demonstrativo da avaliação dos graus de inflamação no Momento B .....  | 16 |



## Lista de tabelas

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1. Distribuição dos doentes de acordo com a faixa etária e sexo .....  | 5  |
| Tabela 2. Distribuição dos achados histopatológicos do peritônio de acordo com o número de casos .....                    | 9  |
| Tabela 3. Achado histopatológico de hemorragia intersticial de acordo com os graus de congestão, nos dois momentos .....  | 10 |
| Tabela 4. Achado histopatológico de hemorragia intersticial de acordo com os graus de inflamação, nos dois momentos ..... | 10 |
| Tabela 5. Graus de congestão do peritônio de acordo com o número de casos, nos dois momentos .....                        | 11 |
| Tabela 6. Graus de inflamação do peritônio de acordo com o número de casos, nos dois momentos .....                       | 12 |

## Lista de abreviaturas e símbolos

|                  |  |
|------------------|--|
| Ar               | Argônio                                      |
| ASA              | <i>American Society of Anesthesiologists</i> |
| CO <sub>2</sub>  | Dióxido de Carbono                           |
| COX              | Ciclo-oxigenase                              |
| cm <sup>2</sup>  | Centímetro quadrado                          |
| et al            | E outros                                     |
| He               | Hélio  |
| IL               | Interleucina                                 |
| Kg               | Kilograma                                    |
| l                | Litro  |
| l/m              | Litro por minuto                             |
| mg               | Miligrama                                    |
| ml               | Mililitro                                    |
| mmHg             | Milímetro de mercúrio                        |
| µm               | Micrômetro                                   |
| N <sub>2</sub> O | Óxido nitroso                                |
| pH               | Potencial hidrogeniônico                     |
| TNF              | Fator de necrose tumoral                     |
| α                | Alfa   |
| β                | Beta   |
| &                | E  |
| p                | Grau de significância                        |
| %                | Porcentagem                                  |
| µg               | Micrograma                                   |
| ≤                | Menor ou igual                               |

**Resumo:**

**Objetivo:** Avaliar a integridade morfológica<sup>ix</sup> e a resposta inflamatória aguda do peritônio parietal em doentes submetidos ao pneumoperitônio com dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>).

**Métodos:** Em um grupo de 34 doentes com colelitíase, submetidos à colecistectomia laparoscópica eletiva, foram realizadas biópsias de peritônio parietal, aos 10 e 60 minutos do início do pneumoperitônio com CO<sub>2</sub> (denominados momentos A e B). O material foi corado pela técnica histológica hematoxilina-eosina. No interstício foram avaliados o grau de congestão das veias e capilares e o grau de inflamação aguda, considerando-se a presença de neutrófilos marginados em vênulas, diapedese e a presença de exsudato perivascular, descritos e semiquantificados em escala ordinal, variando de ausentes (0) ou presentes, em leve (1+), moderado (2+) e intenso (3+). Utilizando-se dos testes estatísticos de homogeneidade marginal e de análise de variância com fator fixo, foram comparadas a congestão e a inflamação, nos dois momentos do pneumoperitônio, e a associação desses achados com o volume de CO<sub>2</sub> utilizado. Nos dois testes, fixou-se em 0,05 ou 5% ( $p \leq 0,05$ ) o nível para rejeição da hipótese de nulidade.

**Resultados:** Células mesoteliais íntegras foram observadas em todas as amostras teciduais estudadas, nos dois momentos do pneumoperitônio. Não houve congestão do peritônio ou ocorreu em grau leve, em 58,9% (20/34), no momento A, e em graus leve e moderado, em 64,8% (22/34), no momento B, sendo estatisticamente semelhantes ( $p=0,405$ ). A inflamação não ocorreu em 73,6% (25/34) no momento A. No momento B, predominaram os graus leve, moderado e intenso (55,9% ou 19/34), quando comparados aos ausentes (44,0% ou 15/34), com significância estatística ( $p=0,008$ ). A hemorragia intersticial ocorreu em 23,5% (8/34) no momento A, e em 17,7% (6/34), no momento B, ambos com graus de congestão moderados e intensos, sendo estatisticamente semelhantes ( $p=0,532$ ), e não houve inflamação ou ocorreu em grau leve, no momento A, e em graus leve, moderado e intenso, no momento B, com significância estatística ( $p=0,016$ ). Não houve associação entre os volumes de CO<sub>2</sub> utilizados e os graus de congestão e inflamação encontrados em ambos os momentos, sendo estatisticamente semelhantes.

**Conclusão:** O pneumoperitônio com CO<sub>2</sub>, aos 60 minutos, não provoca alterações morfológicas no peritônio parietal e desencadeia uma discreta resposta inflamatória aguda.

## 1 INTRODUÇÃO

A reação inicial do peritônio exposto a um agente físico, químico ou bacteriano é manifestada por hiperemia, exsudação de líquido intersticial e grande influxo de células fagocitárias, principalmente macrófagos e neutrófilos (Jones, Claridge, 2004). Essa resposta inflamatória é mediada por citocinas, liberadas pelos macrófagos peritoneais e pelas células mesoteliais presentes no peritônio, cuja intensidade é dependente do agente agressor envolvido (Mottolese et al, 1985; Badia et al, 1996; Cotran et al, 1999; Bravo Neto, 2000).

Em estudos de procedimentos laparoscópicos, observou-se uma redução na resposta inflamatória e imunológica sistêmica, com uma menor ativação dos mediadores químicos, representados pelas citocinas, uma menor interferência na função dos neutrófilos, em termos quantitativos e qualitativos e na integridade e ativação dos linfócitos T, quando comparados às laparotomias (Hamid et al, 1984; Lennard et al, 1985; Roumen et al, 1992; Redmond et al, 1994; Trokel et al, 1994; Valina, Velasco, 1996; Borgstein et al, 1997; Gutt et al, 1998).

Evrard et al (1997), ao estudarem doentes submetidos à colecistectomia laparoscópica, em que linfócitos foram obtidos de amostras de sangue e de lavado peritoneal, antes e após o pneumoperitônio com CO<sub>2</sub>, e submetidos à citometria de fluxo, testes de vitalidade e dosagem de citocinas, evidenciaram que houve um decréscimo nos mediadores de resposta inflamatória, e que os linfócitos peritoneais mantiveram sua integridade após o pneumoperitônio.

Para realização do pneumoperitônio, na cirurgia laparoscópica, são utilizados agentes químicos gasosos, como o dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), óxido nitroso (N<sub>2</sub>O), argônio (Ar) e hélio (He). O N<sub>2</sub>O, pelo risco maior de combustão interna, e o He, por menor difusibilidade, o que favorece a ocorrência de embolia gasosa, são hoje empregados excepcionalmente. O CO<sub>2</sub> é atualmente o mais utilizado nos procedimentos laparoscópicos, por ser um gás não-inflamável e por apresentar alto grau de difusão, o que favorece sua rápida eliminação (Bongard et al, 1993; Leighton et al, 1993; MacMahon et al, 1994; Cohen et al, 1997; Auler Junior, Carmona, 1997; Menes, Spivak, 2000; Tsereteli et al, 2002).

West et al (1996) e West, Bellingham (1997), ao avaliarem a produção de citocinas IL-1 e TNF, em macrófagos encubados e expostos ao CO<sub>2</sub>, *in vitro*, propuseram que a acidificação intracelular induzida pela insuflação desse gás na

cavidade peritoneal e a menor produção dessas citocinas, contribuiriam para a inibição reversível da resposta inflamatória local, durante a cirurgia laparoscópica, o que não foi observado com a utilização do He e ar ambiente.

Volz et al (1999a), em estudo experimental das alterações do peritônio após exposição ao CO<sub>2</sub>, observaram, por meio de microscopia eletrônica, que, duas horas após o término do pneumoperitônio, as células mesoteliais estavam abauladas, os espaços intercelulares aumentados e a membrana basal visível, concluindo que a sua integridade morfológica estaria temporariamente alterada pelo pneumoperitônio com CO<sub>2</sub>.

Suematsu et al (2001), realizaram também um estudo experimental com microscopia eletrônica, em que foi avaliada a integridade morfológica do peritônio, utilizando-se CO<sub>2</sub>, hélio e ar atmosférico, comparando-os com as laparotomias. As alterações estruturais observadas nas células mesoteliais, como abaulamento e aumento dos espaços intercelulares após o pneumoperitônio, foram menores, quando comparadas às laparotomias, e foram influenciadas pelo tipo de gás, valor da pressão intraperitoneal e duração da insuflação.

Os mecanismos envolvidos nas alterações estruturais da membrana peritoneal observados nesses estudos poderiam estar relacionados, tanto aos efeitos mecânicos, quanto aos metabólicos do pneumoperitônio (Suematsu et al, 2001; Zayyan et al, 2001). No entanto, aqueles ligados à modulação da resposta inflamatória local e à imunossupressão pós-traumática ainda não foram totalmente esclarecidos e encontram-se abertos à realização de novas pesquisas (Vittimberga et al, 1998; Sietses et al, 1999; Suematsu et al, 2001; Novitsky et al, 2004).

O local ideal para estudo dessas alterações e do quanto poderia desempenhar na modulação da imunidade celular, durante os procedimentos laparoscópicos, seria a cavidade peritoneal exposta diretamente ao pneumoperitônio com CO<sub>2</sub>, sobretudo em situações especiais, como nas peritonites e disseminação de neoplasias.

Na revisão da literatura relacionada, um grande número de pesquisas experimentais foi encontrado, nas quais esses questionamentos foram investigados. Isso não foi observado em relação aos trabalhos clínicos, quando se analisa diretamente o peritônio, o que despertou o interesse na elaboração e no desenvolvimento desta pesquisa clínica.

## **1.1 Objetivo**

Avaliação morfológica do peritônio parietal e sua resposta inflamatória aguda em doentes submetidos ao pneumoperitônio com CO<sub>2</sub>.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 Casuística

Participaram deste estudo, 34 doentes, provenientes do ambulatório de cirurgia geral do Hospital Santa Isabel de Clínicas de Taubaté, e da clínica privada, que foram submetidos à colecistectomia laparoscópica eletiva, no período de 17 de maio de 2001 a 17 de dezembro de 2002. O próprio doente foi considerado como grupo controle.

Este estudo recebeu a aprovação da Comissão de Ética Médica do Hospital Santa Isabel de Clínicas de Taubaté, em 7 de fevereiro de 2001, e do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, em 20 de julho de 2001. Todos os doentes foram informados do procedimento cirúrgico e concordaram em participar da pesquisa, mediante assinatura de Termo de Consentimento Informado (Apêndice).

### 2.2 Critérios de inclusão

Doentes portadores de colelitíase, diagnosticados no pré-operatório pelo exame ultrasonográfico abdominal, enquadrados na classificação de risco cirúrgico I e II, criado pela *American Society of Anesthesiologists (ASA)*.

### 2.3 Critérios de exclusão

Não foram incluídos no estudo os doentes que, no pré-operatório, fossem portadores de colecistite aguda, doenças auto-imunes, neoplasias, diabetes, processos inflamatórios ou infecciosos agudos em outros tecidos e aqueles em tratamento, ou tratados, com imunossuppressores, corticosteróides, antibióticos, ou antiinflamatórios não esteróides, nos últimos 60 dias que antecedessem a cirurgia. Também não foram incluídos aqueles com os quais houve dificuldade técnica na realização da cirurgia laparoscópica, exigindo conversão para laparotomia.

### 2.4 Distribuição dos doentes de acordo com a faixa etária e sexo

Dos 34 doentes estudados, 31 (91,2%) eram do sexo feminino e três (8,8%) do masculino. Quanto à faixa etária, a média de idade foi de 41,8 anos, com desvio padrão de 12,4, idade mínima de 21 e máxima de 70 anos (tabela 1 e anexo 1).

**Tabela 1: DISTRIBUIÇÃO DOS DOENTES DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA E SEXO**

| FAIXA ETÁRIA (anos) | SEXO      |           |              |
|---------------------|-----------|-----------|--------------|
|                     | Feminino  | Masculino | %            |
| 20 - 30             | 6         |           | 17,6         |
| 30 - 40             | 7         | 2         | 26,5         |
| 40 - 50             | 9         | 1         | 29,4         |
| 50 - 60             | 7         |           | 20,7         |
| 60 - 70             | 1         |           | 2,9          |
| 70 - 80             | 1         |           | 2,9          |
| <b>Total</b>        | <b>31</b> | <b>3</b>  | <b>100,0</b> |

## 2.5 Técnica anestésica

Considerando-se a avaliação do risco cirúrgico, 30 doentes (88,2%) eram da classe I e quatro (11,8%) da classe II.

A medicação pré-anestésica utilizada foi o midazolam, aplicado via intramuscular, na dose de 0,1 mg/kg, 30 minutos antes da cirurgia. Todos receberam monitoramento no intra-operatório, que incluiu eletrocardiógrafo, capnógrafo, oxímetro de pulso e esfigmomanômetro. A anestesia foi geral, venosa e inalatória, com ventilação mecânica controlada.

A indução anestésica foi realizada com fentanil, 5 µg/kg, e propofol, 2 mg/kg; o relaxamento muscular com besilato de atracúrio, 0,5 mg/kg, repetido a cada trinta minutos, administrado em veia periférica; e a manutenção, com isoflurano em oxigênio a 100%. Após a indução anestésica, foram administrados 1 grama de cefalotina e 8 mg de ondansetron, por via venosa. Após a coleta da segunda amostra de tecido e transcorridos sessenta minutos de cirurgia, foram administrados 100 mg de cetoprofeno, diluídos em 100 ml de solução fisiológica a 0,9%, endovenoso.

Os doentes permaneceram durante todo o ato cirúrgico, com sonda oro-gástrica aberta, introduzida pelo anestesiológista, após a intubação oro-traqueal e retirada ao final do procedimento operatório.



## **2.6 Técnica cirúrgica**

Neste estudo, foi utilizada a técnica de colecistectomia laparoscópica, com realização de colangiografia intra-operatória de rotina, nos trinta e quatro doentes operados. Após serem posicionados em decúbito dorsal horizontal, foi realizada a degermação da pele da parede abdominal, com solução anti-séptica de polivinil-pirrolidona-iodo, aplicada com compressas de algodão estéreis, e a anti-sepsia com solução alcoólica de polivinil-pirrolidona-iodo, após o doente estar anestesiado. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pelo mesmo cirurgião.

### **2.6.1 Pneumoperitônio**

Para a realização do pneumoperitônio, foi utilizado o CO<sub>2</sub> medicinal, fornecido em cilindros, acoplados ao insuflador, por circuito fechado e estéril. O acesso inicial à cavidade peritoneal foi feito por uma incisão de 10 mm de extensão, no bordo superior da cicatriz umbilical e com a introdução de agulha de Veress, para início da insuflação do gás intra-abdominal.

O fluxo inicial de CO<sub>2</sub> foi de 1,2 l/min, até atingir-se a pressão intra-abdominal de 14 mmHg. Em seguida, após retirar-se a agulha de Veress, foi introduzido o primeiro trocarte de 10 mm de diâmetro, para utilização do endoscópio rígido com ângulo de visão de 30 graus. Por uma válvula desse trocarte, manteve-se o fluxo intermediário do gás, de 6,0 l/min, até a colocação dos demais trocartes.

Esses trocartes, com suas respectivas incisões, subxifóide de 10 mm, subcostal direita de 5 mm e fossa ilíaca direita de 5 mm de diâmetro, utilizados para o manuseio das pinças de trabalho, foram introduzidos sob visão direta. A pressão intra-abdominal de 14 mmHg foi mantida automaticamente, através do fluxo rápido de gás, de 16 l/min, até o final do procedimento.

### **2.6.2 Obtenção cirúrgica da amostra tecidual**

A biópsia foi colhida em dois tempos: a) Momento A - aos dez (10) minutos de pneumoperitônio; e b) Momento B - aos sessenta (60) minutos de pneumoperitônio.

a) Aos 10 minutos do início do pneumoperitônio, foi realizada a primeira biópsia do peritônio parietal, retirando-se aproximadamente 0,5 cm<sup>2</sup> de fragmento de tecido,

colhido na região do hipocôndrio direito, com a utilização de pinça de Maryland, para apreensão, e tesoura de Metzembraum, para corte, sem o uso de eletrocautério.

b) Aos 60 minutos do início do pneumoperitônio, realizou-se a segunda biópsia do peritônio parietal, na região do hipocôndrio esquerdo, utilizando-se os mesmos instrumentos cirúrgicos, para coleta do material. As retiradas dos fragmentos de peritônio foram feitas sob visão direta, evitando-se as áreas vascularizadas.

## **2.7 Técnica histopatológica**

O estudo histopatológico foi realizado no Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

### **2.7.1 Preparo do material**

Os materiais coletados foram colocados, cada um, em frascos estéreis, contendo solução de formol tamponado a 10%, numerados e identificados, tendo sido enviados, até no máximo em dois dias, ao laboratório de patologia, para preparação em parafina, cortes, montagem e posterior análise das lâminas.

### **2.7.2 Histopatologia**

Foram utilizados fragmentos de peritônio parietal, fixados em formalina, seccionados em 4  $\mu$ m e corados pela hematoxilina-eosina (HE). As lâminas foram analisadas pelo mesmo observador de forma consecutiva.

Os parâmetros histológicos considerados foram a presença e integridade das células mesoteliais e a análise do interstício, avaliando-se os graus de congestão e inflamação. Para a inflamação, foram considerados dois componentes principais: (1) alterações estruturais na microcirculação, que permitem a aproximação dos neutrófilos ao endotélio, denominada “marginação”; e (2) a presença de diapedese e a emigração dessas células para o interstício, constituindo-se o exsudato perivascular.

Estes achados foram descritos e semiquantificados em escala ordinal, variando de ausente (0), ou presentes, em leve (1+), moderado (2+) ou intenso (3+), na dependência da distribuição difusa das células ou em agregados (dois ou três) inflamatórios, analisados em todo corte histológico, na dependência da sua distribuição uniforme ou não no tecido.

O grau de congestão foi avaliado, considerando-se as alterações no calibre vascular e a presença de estase sanguínea em veias e capilares, também descrita por uma escala ordinal semiquantitativa, variando de ausente (0) ou presentes, em leve (1+), moderado (2+) ou intenso (3+).

## **2.8 Estudo estatístico**

O estudo estatístico foi realizado na Disciplina de Bioestatística do Departamento de Medicina Preventiva da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, tendo sido utilizados, para análise dos resultados, testes não-paramétricos, levando-se em consideração a natureza das variáveis estudadas.

Para análise dos resultados, foram aplicados os seguintes testes:

1 – Teste de homogeneidade marginal, para verificar se houve diferenças nos resultados obtidos, quanto aos graus de congestão e inflamação do peritônio, nos momentos A e B, do início do pneumoperitônio, considerando-se que as variáveis foram categóricas e as avaliações realizadas no mesmo doente, em dois momentos distintos (Agresti, 2002; Pagano, Gauvreau, 2004).

2 – Teste de análise de variância com fator fixo, para se estudar a possibilidade de associação entre os volumes de CO<sub>2</sub> utilizados e as avaliações dos graus de inflamação e congestão do peritônio, analisados nos momentos A e B, do início do pneumoperitônio (Agresti, 2002; Pagano, Gauvreau, 2004).

Nas medidas descritivas do volume de CO<sub>2</sub>, determinou-se o volume máximo e o mínimo, a média, o desvio padrão, a assimetria e a curtose. Para melhor visualização da associação entre essas variáveis acima descritas, foram utilizadas as representações gráficas de Box-plot (Agresti, 2002; Milone, 2004).

Nos dois testes, fixou-se em 0,05 ou 5% ( $p \leq 0,05$ ) o nível para rejeição da hipótese de nulidade. O valor significativo foi assinalado com asterisco.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 Análise histopatológica

As secções histológicas dos fragmentos de peritônio parietal, colhidos nos momentos A e B do pneumoperitônio, evidenciaram células mesoteliais, com integridade morfológica preservada em todas as lâminas analisadas (tabela 2 e figura 1). Em uma amostra tecidual, no momento B (caso 15), foi encontrado nódulo linfóide, com grau de congestão de 3+ (tabela 2).

**Tabela 2: DISTRIBUIÇÃO DOS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS DO PERITÔNIO DE ACORDO COM O NÚMERO DE CASOS**

| CASO | TEMPO     |            |           |                         |           |            |           |                         |
|------|-----------|------------|-----------|-------------------------|-----------|------------|-----------|-------------------------|
|      | 10 min    |            |           |                         | 60 min    |            |           |                         |
|      | Mesotélio | Inflamação | Congestão | Outras                  | Mesotélio | Inflamação | Congestão | Outras                  |
| 1    | P         | 0          | 0         |                         | P         | 0          | 0         |                         |
| 2    | P         | 0          | 2+        |                         | P         | 1+         | 1+        |                         |
| 3    | P         | 2+         | 2+        |                         | P         | 0          | 0         |                         |
| 4    | P         | 0          | 3+        |                         | P         | 3+         | 3+        | Hemorragia intersticial |
| 5    | P         | 0          | 0         |                         | P         | 0          | 2+        |                         |
| 6    | P         | 0          | 2+        |                         | P         | 1+         | 1+        |                         |
| 7    | P         | 2+         | 2+        |                         | P         | 1+         | 1+        |                         |
| 8    | P         | 0          | 0         |                         | P         | 1+         | 2+        | Hemorragia intersticial |
| 9    | P         | 0          | 1+        |                         | P         | 1+         | 2+        |                         |
| 10   | P         | 0          | 0         |                         | P         | 1+         | 1+        |                         |
| 11   | P         | 1+         | 2+        |                         | P         | 2+         | 3+        | Hemorragia intersticial |
| 12   | P         | 0          | 2+        |                         | P         | 1+         | 2+        | Hemorragia intersticial |
| 13   | P         | 1+         | 3+        | Hemorragia Intersticial | P         | 1+         | 1+        |                         |
| 14   | P         | 1+         | 3+        | Hemorragia Intersticial | P         | 0          | 2+        |                         |
| 15   | P         | 0          | 1+        |                         | P         | 3+         | 3+        | Nódulo linfóide         |
| 16   | P         | 0          | 0         |                         | P         | 2+         | 2+        |                         |
| 17   | P         | 0          | 0         |                         | P         | 0          | 1+        |                         |
| 18   | P         | 0          | 1         | Hemorragia Intersticial | P         | 0          | 0         |                         |
| 19   | P         | 0          | 0         |                         | P         | 0          | 1+        |                         |
| 20   | P         | 0          | 0         |                         | P         | 0          | 1+        |                         |
| 21   | P         | 0          | 1+        | Hemorragia Intersticial | P         | 1+         | 3+        |                         |
| 22   | P         | 0          | 1+        | Hemorragia Intersticial | P         | 3+         | 2+        |                         |
| 23   | P         | 0          | 0         |                         | P         | 2+         | 2+        |                         |
| 24   | P         | 1+         | 2+        | Hemorragia Intersticial | P         | 2+         | 3+        |                         |
| 25   | P         | 2+         | 1+        |                         | P         | 2+         | 0         |                         |
| 26   | P         | 1+         | 3+        | Hemorragia Intersticial | P         | 1+         | 2+        | Hemorragia intersticial |
| 27   | P         | 1+         | 2+        |                         | P         | 2+         | 2+        | Hemorragia intersticial |
| 28   | P         | 0          | 3+        |                         | P         | 0          | 2+        |                         |
| 29   | P         | 0          | 3+        | Hemorragia Intersticial | P         | 0          | 2+        |                         |
| 30   | P         | 0          | 1+        |                         | P         | 0          | 2+        |                         |
| 31   | P         | 0          | 0         |                         | P         | 0          | 0         |                         |
| 32   | P         | 0          | 1+        |                         | P         | 0          | 0         |                         |
| 33   | P         | 0          | 1+        |                         | P         | 0          | 1+        |                         |
| 34   | P         | 0          | 1+        |                         | P         | 0          | 0         |                         |

P = Presente

Semiquantificação: 0 = ausente 1+ = leve 2+ = moderado 3+ = intenso

Foi encontrada hemorragia intersticial na minoria dos casos, nos momentos A (8/34 ou 23,6%) e B (6/34 ou 17,7%), ambos com graus de congestão predominando de 2+ a 3+ (figura 2), sem significância estatística ( $p=0,532$ ) (tabelas 3 e 4). Nessas amostras, os sinais de inflamação estiveram ausentes (0), ou em graus leves (1+), no momento A, e variaram de 1+ a 3+, no momento B, com diferença estatisticamente significativa ( $p=0,016$ ) (tabelas 3 e 4).

**Tabela 3: ACHADO HISTOPATOLÓGICO DE HEMORRAGIA INTERSTICIAL DE ACORDO COM OS GRAUS DE CONGESTÃO, NOS DOIS MOMENTOS**

| Momento A    | Momento B |          |          |          | Total     |
|--------------|-----------|----------|----------|----------|-----------|
|              | 0         | +        | ++       | +++      |           |
| 0            | 0         | 0        | 1        | 0        | 1         |
| +            | 1         | 0        | 1        | 2        | 4         |
| ++           | 0         | 0        | 2        | 2        | 4         |
| +++          | 0         | 1        | 3        | 1        | 5         |
| <b>Total</b> | <b>1</b>  | <b>1</b> | <b>7</b> | <b>5</b> | <b>14</b> |

Semiquantificação: 0 = ausente 1+ = leve 2+ = moderado 3+ = intenso  
 TESTE DE HOMOGENEIDADE MARGINAL  
 $p=0,532$

**Tabela 4: ACHADO HISTOPATOLÓGICO DE HEMORRAGIA INTERSTICIAL DE ACORDO COM OS GRAUS DE INFLAMAÇÃO, NOS DOIS MOMENTOS**

| Momento A    | Momento B |          |          |          | Total     |
|--------------|-----------|----------|----------|----------|-----------|
|              | 0         | +        | ++       | +++      |           |
| 0            | 2         | 3        | 0        | 3        | 8         |
| +            | 1         | 2        | 3        | 0        | 6         |
| <b>Total</b> | <b>3</b>  | <b>5</b> | <b>3</b> | <b>3</b> | <b>14</b> |

Semiquantificação: 0 = ausente 1+ = leve 2+ = moderado 3+ = intenso  
 TESTE DE HOMOGENEIDADE MARGINAL  
 $p=0,016^*$

### 3.1.1 Avaliação dos graus de congestão

A análise das secções histológicas dos fragmentos colhidos no momento A revelou graus de congestão, variando de 0 a 1+, na maioria dos casos (20/34 ou 58,9%) (figura 3) e, no momento B, graus de 1+ a 2+, na maioria dos casos (22/34 ou 64,8%). Os achados de congestão com 3+ foram semelhantes em ambos os momentos (figura 4). Esses resultados indicaram que a avaliação dos graus de congestão foi a mesma nos dois momentos analisados, não havendo diferença estatística significativa ( $p=0,405$ ) (tabela 5).

**Tabela 5: GRAUS DE CONGESTÃO DO PERITÔNIO DE ACORDO COM O NÚMERO DE CASOS, NOS DOIS MOMENTOS**

| Congestão – Momento A | Congestão – Momento B |          |           |          | Total     |
|-----------------------|-----------------------|----------|-----------|----------|-----------|
|                       | 0                     | 1+       | 2+        | 3+       |           |
| 0                     | 2                     | 4        | 4         | -        | <b>10</b> |
| 1+                    | 4                     | 1        | 3         | 2        | <b>10</b> |
| 2+                    | 1                     | 3        | 2         | 2        | <b>8</b>  |
| 3+                    | -                     | 1        | 4         | 1        | <b>6</b>  |
| <b>Total</b>          | <b>7</b>              | <b>9</b> | <b>13</b> | <b>5</b> | <b>34</b> |

Semiquantificação: 0 = Ausente 1+ = Leve 2+ = Moderado 3+ = Intenso  
 TESTE DE HOMOGENEIDADE MARGINAL  
 $p=0,405$

### 3.1.2 Avaliação dos graus de inflamação

A análise das secções histológicas dos fragmentos de peritônio, colhidos no momento A do pneumoperitônio, revelou ausência de sinais de inflamação do peritônio, na maioria dos casos (25/34 ou 73,6%). Nesse período de tempo, somente os graus 1+ e 2+ foram encontrados (9/34 ou 26,3%) (figura 5). No momento B, foram encontrados os graus 1+, 2+ e 3+ de inflamação, na maioria dos casos (19/34 ou 55,9%), quando comparados ao grau 0 (15/34 ou 44,0%), com exsudação neutrofílica perivascular predominante (figura 6). Tais resultados indicaram que a avaliação dos graus de inflamação foi maior no momento B, quando comparada ao momento A, sendo essa diferença estatisticamente significativa ( $p=0,008$ ) (tabela 6).

**Tabela 6: GRAUS DE INFLAMAÇÃO DO PERITÔNIO DE ACORDO COM O NÚMERO DE CASOS, NOS DOIS MOMENTOS**

|                               |           | <b>Inflamação – Momento B</b> |          |          |              |  |
|-------------------------------|-----------|-------------------------------|----------|----------|--------------|--|
| <b>Inflamação – Momento A</b> | 0         | 1+                            | 2+       | 3+       | <b>Total</b> |  |
| 0                             | 13        | 7                             | 2        | 3        | <b>25</b>    |  |
| 1+                            | 1         | 2                             | 3        | -        | <b>6</b>     |  |
| 2+                            | 1         | 1                             | 1        | -        | <b>3</b>     |  |
| <b>Total</b>                  | <b>15</b> | <b>10</b>                     | <b>6</b> | <b>3</b> | <b>34</b>    |  |

Semiquantificação: 0 = Ausente 1+ = Leve 2+ = Moderado 3+ = Intenso  
 TESTE DE HOMOGENEIDADE MARGINAL  
 $p=0,008^*$



Figura 1. Fotomicrografia de espécime colhido do peritônio parietal (Momento A). Células mesoteliais (seta 1) e interstício (seta 2), com ausência de infiltrado inflamatório agudo (HE, 400x)

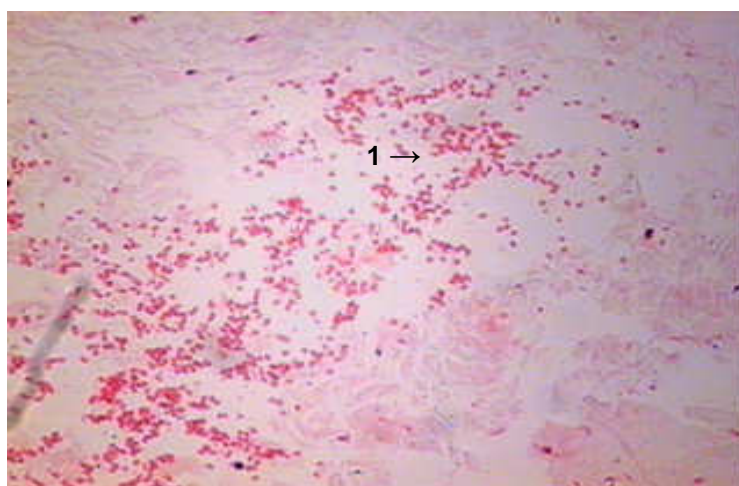


Figura 2. Fotomicrografia de espécime colhido do peritônio parietal (Momento A). Hemorragia intersticial (seta 1) e ausência de infiltrado inflamatório agudo (HE, 200x)

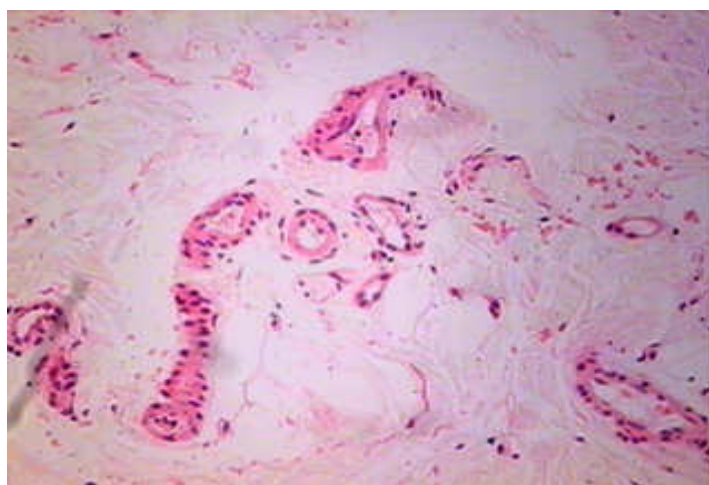


Figura 3. Fotomicrografia de espécime colhido do peritônio parietal (Momento A). Presença de congestão leve e ausência de infiltrado inflamatório agudo (HE, 200x)



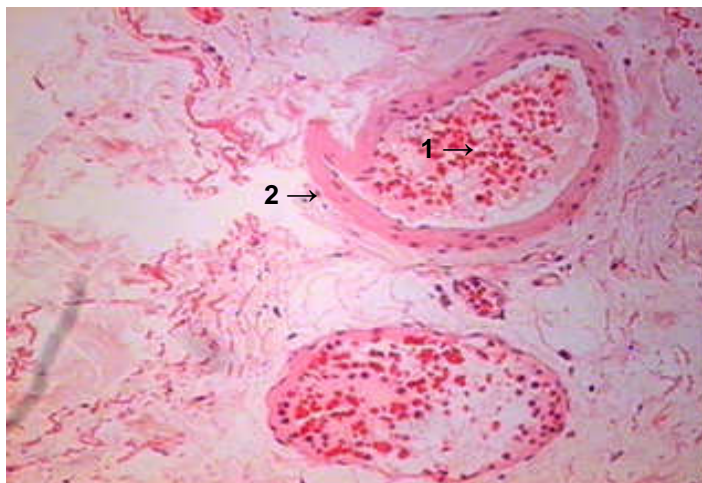


Figura 4. Fotomicrografia de espécime colhido do peritônio parietal (Momento B). Presença de congestão intensa. Hemácias (seta 1) e endotélio (seta 2) (HE, 200x)



Figura 5. Fotomicrografia de espécime colhido do peritônio parietal (Momento B). Presença de inflamação leve. Leucócitos marginados (seta 1) (HE, 200x)

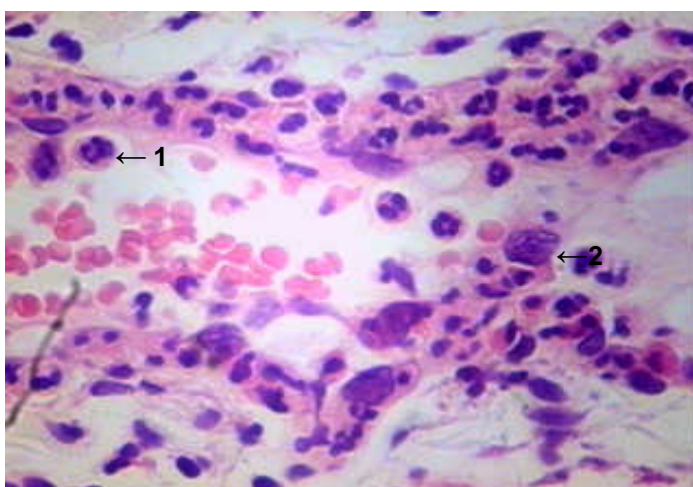


Figura 6. Fotomicrografia de espécime colhido do peritônio parietal (Momento B). Presença de inflamação intensa. Leucócito polimorfonuclear (seta 1); Macrófago (seta 2) (HE, 400x)

### 3.1.3 Relação entre os volumes de CO<sub>2</sub> utilizados e os graus de congestão e inflamação nos momentos A e B

Na análise dos resultados encontrados, a distribuição dos volumes de CO<sub>2</sub> e os graus de congestão e inflamação do peritônio, observados nos momentos A e B, mostraram ser semelhantes (figuras 7, 8, 9 e 10 e anexos 2, 3, 4 e 5).

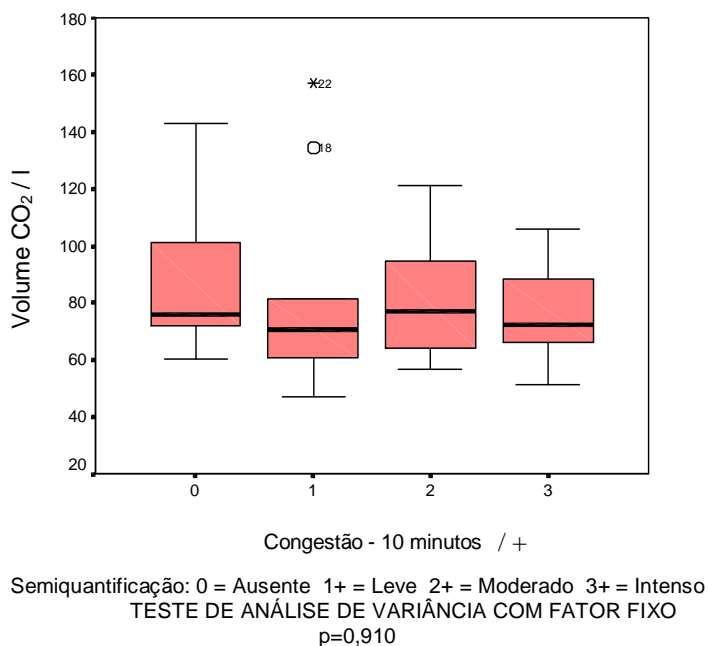


Figura 7. Gráfico demonstrativo da avaliação dos graus de congestão no Momento A

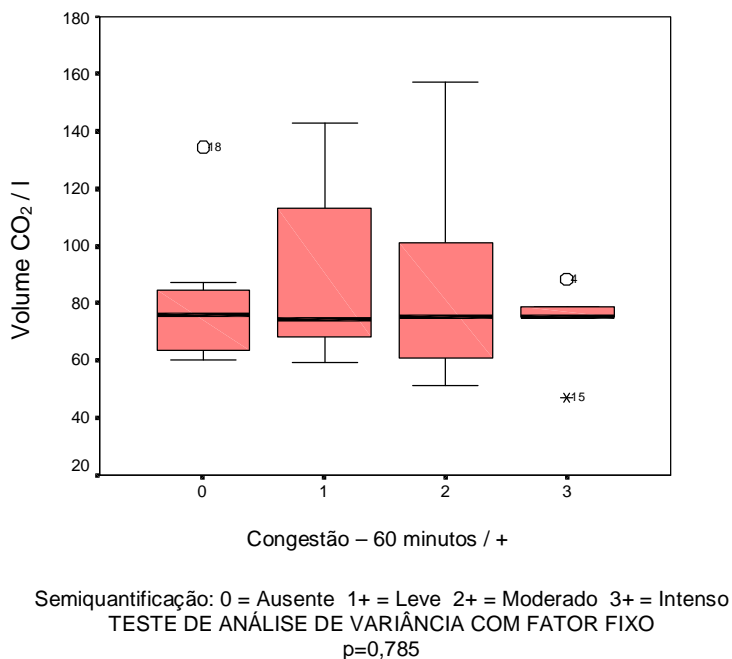


Figura 8. Gráfico demonstrativo da avaliação dos graus de congestão no Momento B

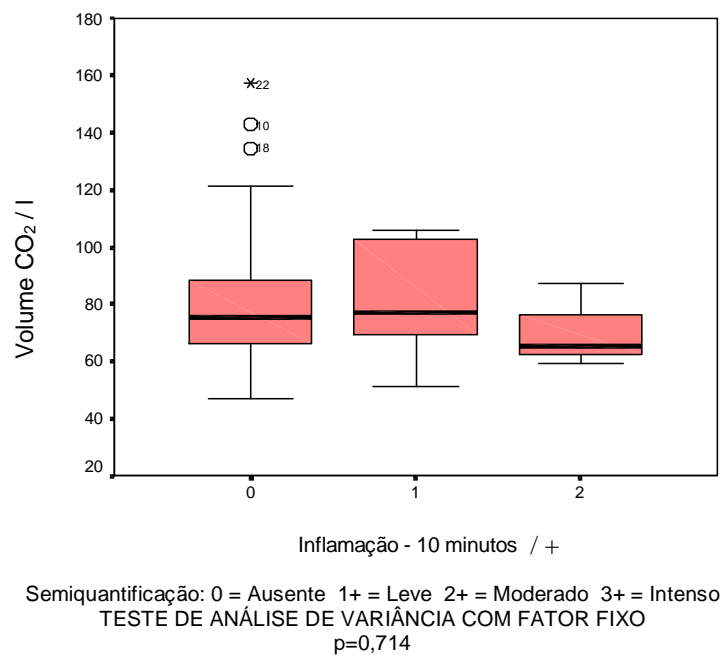


Figura 9. Gráfico demonstrativo da avaliação dos graus de inflamação no Momento A

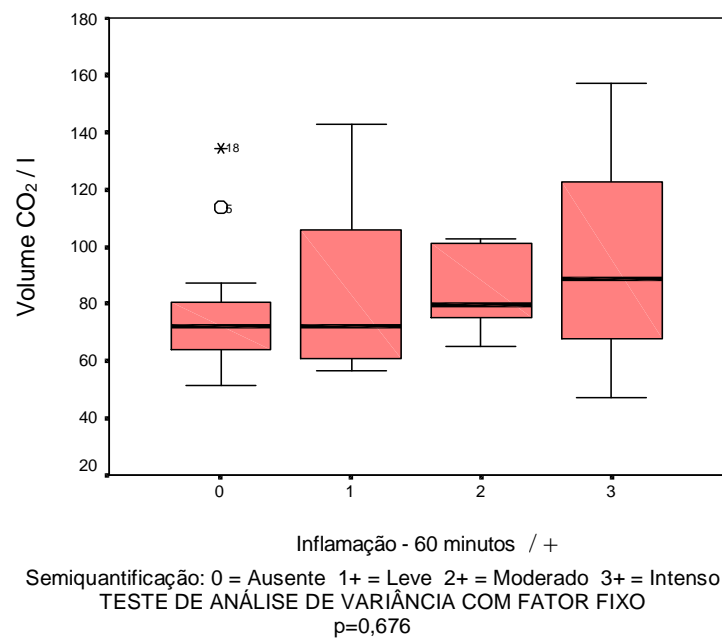


Figura 10. Gráfico demonstrativo da avaliação dos graus de inflamação no Momento B

## 4 DISCUSSÃO

Os procedimentos cirúrgicos desencadeiam um tipo de trauma controlado que pode interferir nas defesas orgânicas, local e sistêmica, produzindo disfunção imunológica (Lennard et al, 1985; Little et al, 1993). No entanto, a diferenciação em relação à extensão e duração dessa imunossupressão está na dependência da magnitude e do tipo de lesão inicial, assim como nas condições gerais do doente e dos fármacos utilizados (Meakins, 1988; Trokel et al, 1994; Borgstein et al, 1997; Roitt et al, 1999b).

Não foi encontrado, na literatura revisada, trabalho clínico no qual os aspectos morfológicos e a resposta inflamatória e imune-celular do peritônio, influenciada pelo CO<sub>2</sub>, tenham sido estudados, analisando-se diretamente a membrana peritoneal parietal. Entretanto, os trabalhos experimentais existentes, em que os componentes da imunossupressão pós-traumática e resposta inflamatória aguda foram investigados, encontraram respostas que auxiliaram na compreensão de parâmetros clínicos favoráveis, observados no pós-operatório de procedimentos laparoscópicos (West et al, 1996; Evrard et al, 1997; West, Bellingham, 1997; Vittimberga et al, 1998; Sietses et al, 1999; Volz et al, 1999a; Volz et al, 1999b; Suematsu et al, 2001; Novitsky et al, 2004).

A cirurgia laparoscópica estaria associada a uma menor resposta inflamatória e imune, conseqüência, em parte, de menor trauma operatório, observado quando da utilização de incisões menores, na parede abdominal (MacMahon et al, 1993; Deuss et al, 1994; Redmond et al, 1994; Majeed et al, 1996; Allendorf et al, 1997; Vittimberga et al, 1998; Gitzelmann et al, 2000). Por outro lado, estudos em que o CO<sub>2</sub> foi empregado na realização do pneumoperitônio em procedimentos laparoscópicos, quando comparados àqueles com o uso de minilaparotomias, demonstraram que o peritônio poderia desempenhar um papel importante nesses achados e não somente o fato da utilização de incisões menores (Redmond et al, 1994; Collet et al, 1995; Badia et al, 1996; Evrard et al, 1997; West, Bellingham, 1997).

Os estudos experimentais e clínicos, que avaliaram diretamente o pneumoperitônio e o uso do CO<sub>2</sub>, sinalizaram para a complexidade dos inúmeros mecanismos, mediados por fatores químicos derivados de proteínas e células plasmáticas que são produzidos e ativados pelo estímulo inflamatório. Esses mediadores, por ação única, em conjunto, ou em seqüência, amplificam a resposta inflamatória e influenciam a sua evolução (Kloosterman et al, 1994; Sawyers, 1996;

Vittimberga et al, 1998; Sietses et al, 1999; Sietses et al, 2000; Gupta, Watson, 2001; Novitsky et al, 2004; Wong et al, 2004).

Buscou-se identificar, nesta pesquisa clínica, a integridade da membrana peritoneal parietal, mediante análise de seus aspectos morfológicos e os estágios iniciais da resposta inflamatória tecidual, quando exposta a um meio não-fisiológico, como a utilização de um agente químico gasoso (CO<sub>2</sub>), necessário para a manutenção do pneumoperitônio em operações laparoscópicas.

#### **4.1 Formação da amostra**

Dentre as vantagens do modelo escolhido para esta pesquisa, está a grande frequência da doença litíase da vesícula biliar, a facilidade de seu diagnóstico e o fato de seu tratamento cirúrgico estar bem consolidado por meio da colecistectomia videolaparoscópica (Barkun et al, 1992; Barkun et al, 1993; Carey, 1993; MacMahon et al, 1994b; MacMahon et al, 1995; Deutsch et al, 1999).

Na formação da casuística, foi selecionado um grupo de 34 doentes de ambos os sexos, sem distinção para a raça, portadores de colelitíase, que apresentassem baixo risco cirúrgico. Para isso, foi empregada a classificação do estado físico, utilizada pela *American Society of Anesthesiologists* (Dripps et al, 1961; Keats, 1978; Schneider, 1983). Os doentes pertencentes à classe ASA II (11,8%) eram portadores de hipertensão arterial sistêmica leve.

No pré-operatório, a presença de colecistite aguda, diabetes, doenças auto-imunes, neoplasias, ou o uso de anti-inflamatórios e imunossupressores fizeram parte dos critérios de exclusão, pela possibilidade de interferência na resposta inflamatória e imune-celular (Meakins, 1988; Cheadle, 1992; Joris et al, 1992; Kloosterman et al, 1994).

Foi excluído um doente do estudo, que no intra-operatório, ocorreu dificuldade técnica para realização da colecistectomia laparoscópica, havendo necessidade de conversão para laparotomia, em que o achado histopatológico pós-operatório indicou adenocarcinoma da vesícula biliar (Anexo 1).

O predomínio do sexo feminino (91,2%) e a média de idade (41,8 anos), nesta amostra, refletem a frequência encontrada de colelitíase na população em geral, em concordância com a literatura (Kunz et al, 1992; Barkun et al, 1993; Carey, 1993;

Trondsen et al, 1993; Kloosterman et al 1994; MacMahon et al, 1994b; McGinn et al, 1995; Majeed et al, 1996; Sawyers, 1996; Bravo Neto, 2000).

#### 4.2 Técnica anestésica

A anestesia e os procedimentos cirúrgicos podem produzir imunodepressão, porém torna-se complexo do ponto de vista experimental separar a importância relativa de uma ou outra e seus efeitos sobre a resposta imune e inflamatória. Existe um efeito direto sobre alguns sistemas, como sobre a função ciliar e outros indiretos, devido a sua atuação sobre a resposta neuroendócrina, ventilação, oxigenação e perfusão tecidual (Duncan, Cullen, 1976; Bauer et al, 1998). Por outro lado, as diferentes técnicas anestésicas procuram modular a resposta neuroendócrino-metabólica ao estresse, atenuando a repercussão do trauma cirúrgico, e, portanto, afetariam indiretamente a resposta imunológica do doente (Franco, Ginesta, 1978; Bauer et al, 1998). Os efeitos dos fármacos anestésicos sobre as células sanguíneas são bastante conhecidos, mas há dificuldades em comparar os resultados de estudos experimentais com as provas *in vitro* e os ensaios clínicos (Franco, Ginesta, 1978).

Neste estudo, foi utilizada a anestesia geral, venosa e inalatória, tendo sido empregados os fármacos midazolam como pré-anestésico, fentanil, propofol e bislato de atracúrio, para indução, e isoflurano, para manutenção da anestesia. Davidson et al (1995), estudando a ação *in vitro* desses agentes hipnóticos intravenosos, demonstraram que nenhum deles, em concentrações clínicas, interferia nos leucócitos polimorfonucleares.

Os agentes hipnóticos propofol e fentanil têm merecido especial atenção, sendo a eles atribuídos um efeito imunomodulador e eliminador de radicais livres (Skoutelis et al, 1994; Murphy et al, 1996).

Stanley, 1976 e Crozier et al (1994), em ensaios clínicos, observaram que os agentes anestésicos inalatórios, como o isoflurano, atenuavam os mecanismos de lises, quimiotaxia e quimio-luminescência dos neutrófilos e que esses efeitos poderiam estar relacionados à menor liberação de glicorticóides, como o cortisol.

Foi descartada a possibilidade de interferência dos agentes anestésicos, nos resultados obtidos neste estudo, considerando-se que o efeito da anestesia foi o mesmo, nos dois momentos da coleta das amostras, e em razão de o doente ter sido controle dele mesmo.

O cetoprofeno, uma droga antiinflamatória não-hormonal, que atua no bloqueio das ciclo-oxigenases COX-1 e COX-2, inibindo a produção de prostaglandinas e na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, tem sido utilizado na indução da analgesia preemptiva, por meio da modulação do processo de nocicepção, que ocorre nos períodos intra e pós-operatório (Møiniche et al, 2002, Wnek et al, 2004).

Para que a resposta inflamatória do peritônio não fosse modificada pelas ações desse antiinflamatório, o cetoprofeno foi administrado somente após a coleta da segunda amostra tecidual.

### **4.3 Técnica cirúrgica**

As vantagens da colecistectomia laparoscópica sobre a colecistectomia por mini-laparotomia são hoje bem reconhecidas e foram demonstradas em estudos, em que variáveis clínicas, como a melhor recuperação cirúrgica pós-operatória, entre outras, foram consideradas (Barkun et al, 1992; Kunz et al, 1992; Tate et al, 1993; Trondsen et al, 1993; MacMahon et al, 1994a; MacMahon et al, 1994b; MacMahon et al, 1995; McGinn et al 1995; Majeed et al, 1996).

Essa técnica está bem padronizada no local do estudo, e todos os doentes foram operados pelo mesmo cirurgião e equipe, com habilitação e experiência em operações laparoscópicas básicas e avançadas, procurando afastar a interferência da equipe cirúrgica nos resultados da pesquisa.

#### **4.3.1 Pneumoperitônio**

O pneumoperitônio artificial possibilita a manipulação cirúrgica das vísceras da cavidade intra-abdominal nos procedimentos laparoscópicos, sendo mais utilizado o CO<sub>2</sub>, para sua realização e manutenção, com as vantagens do seu baixo custo, fácil disponibilidade e baixos efeitos colaterais. A insuflação da cavidade peritoneal com outros gases (He, N<sub>2</sub>O e Ar) não apresentou vantagens clínicas significantes, quando comparadas ao CO<sub>2</sub> (Bongard et al, 1993; Leighton et al, 1993; MacMahon et al, 1994a; Auler Junior, Carmona, 1997; Cohen et al, 1997; Menes, Spivak, 2000; Neuhaus et al, 2001; Tsereteli et al, 2002).

O pneumoperitônio pode causar alterações ventilatórias, hemodinâmicas e metabólicas no doente, em razão de ações multifatoriais, dentre elas, o efeito mecânico

do aumento da pressão intra-abdominal; a posição do doente na mesa cirúrgica; e a contínua absorção do CO<sub>2</sub> pelo peritônio (Deuss et al, 1994; Auler Junior, Carmona, 1997; Aun et al, 1997; Araújo et al, 2004).

Para que esses efeitos sejam minimizados e compensados, são utilizados rotineiramente: a monitorização do fluxo, volume e pressão do CO<sub>2</sub> utilizado; a capnografia, medindo-se o CO<sub>2</sub> final expirado; a oximetria de pulso; e o uso de ventilação controlada, que possibilitam a realização desses procedimentos com ampla margem de segurança. Os doentes operados que participaram desta pesquisa foram monitorizados e não apresentaram intercorrências relacionadas ao pneumoperitônio.

#### **4.3.2 Obtenção da amostra tecidual**

A obtenção da primeira amostra tecidual do peritônio, com o tempo inicial de 10 minutos, foi devida à necessidade de termos todos os trocartes posicionados e o pneumoperitônio já estabelecido, para que, então, ela pudesse ser realizada. Foram evitadas as áreas da cavidade peritoneal, onde o trauma mecânico das pinças cirúrgicas pudesse ocorrer, assim como a utilização de eletrocautério. Essa biópsia, de aproximadamente 0,5 cm<sup>2</sup>, foi realizada na área do hipocôndrio direito, sob visão direta.

Embora as colecistectomias laparoscópicas possam ser realizadas com segurança em intervalos de tempo menores, foi fixado em 60 minutos o momento para a coleta da segunda amostra tecidual, em razão também da realização da colangiografia intra-operatória de rotina em todos os doentes operados, o que conseqüentemente, prolonga o tempo operatório.

O local escolhido para obtenção da segunda amostra foi o hipocôndrio esquerdo ou contralateral, ainda não manipulado cirurgicamente. Assim, a cavidade peritoneal exposta diretamente ao CO<sub>2</sub> poderia ser avaliada em dois momentos distintos, permitindo identificar eventuais alterações estruturais que viessem a ocorrer e a presença ou não de atividade imuno-inflamatória.

#### **4.4 Histopatologia**

Para que alterações ultra-estruturais da camada superficial do peritônio, como a modificação das células mesoteliais e a membrana basal, possam ser melhor estudadas, conforme demonstrados por Volz et al (1999a) e Suematsu et al (2001), é



necessária a utilização da microscopia eletrônica. Em estudos experimentais realizados por esses autores, o peritônio foi analisado após o pneumoperitônio com CO<sub>2</sub> e comparado com outros gases e as laparotomias. As alterações encontradas no mesotélio e, sobretudo, na membrana basal levantaram a hipótese de que pudessem interferir no processo de regeneração e na resposta imuno-celular.

Os resultados do presente estudo, no qual se utilizou microscopia óptica comum, ficaram limitados nesse aspecto, mas pôde demonstrar, com o uso de aumentos de até 400 vezes, que a integridade do mesotélio, nos dois momentos analisados, esteve preservada.

Em relação ao interstício, o caráter básico da resposta inflamatória imediata é semelhante, independente do local ou da natureza do agente agressor. Suas manifestações locais são evidenciadas por três componentes maiores: modificações hemodinâmicas, de permeabilidade e fenômenos relacionados aos leucócitos (Cotran et al, 1999; Montenegro, Fecchio, 1999; Roitt et al, 1999a).

As modificações da microcirculação na área da agressão compreendem uma cadeia integrada de eventos ativada por mediadores químicos, que são desencadeadas simultaneamente, embora em diferentes velocidades, dependendo da gravidade da lesão. Em qualquer eventualidade, ocorre de imediato uma dilatação arteriolar inicial, associada ao aumento do fluxo sanguíneo nos capilares e vênulas. Portanto, as vênulas desempenham um papel importante nas fases iniciais da inflamação aguda (Cotran et al, 1999, Montenegro, Fecchio, 1999, Roitt et al, 1999a). Neste estudo, foi utilizado o parâmetro da presença de estase sanguínea em vênulas e capilares, para determinar-se a ausência ou presença de congestão.

A saída de líquido como consequência de modificações de permeabilidade da microcirculação é o principal aspecto de todas as reações inflamatórias, caracterizando-se o transudato ou ultrafiltrado do plasma. Essa permeabilidade modificada ao nível de vênulas e capilares permite de imediato a saída de proteínas plasmáticas, leucócitos e, algumas vezes, hemácias, caracterizando o exsudato (Cotran et al, 1999; Montenegro, Fecchio, 1999; Roitt et al, 1999a). Neste estudo, para a determinação da presença de inflamação, foram considerados e semiquantificados os achados de neutrófilos marginados em vênulas, sua transmigração através do endotélio (diapedese) e a presença de exsudato perivascular no interstício.

#### **4.5 Avaliação dos graus de congestão e inflamação do peritônio nos Momentos A e B**

Durante a cirurgia laparoscópica, a cavidade peritoneal insuflada com CO<sub>2</sub> expõe as células a um ambiente ácido não-fisiológico, causando uma conseqüente queda no pH intracelular dos macrófagos peritoneais (West et al, 1996; West, Bellingham, 1997; West et al, 1997; Kopernik et al, 1998). Essa acidose atenua a produção de citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 (IL-1), reconhecidas como sendo importantes no processo inicial da inflamação e por seu papel na resposta imune-celular e reparo tecidual (Cho et al, 1994; Douvdevani et al, 1995; Topley et al, 1996; West et al, 1996; West et al, 1997; Kopernik et al, 1998; Wong et al, 2004). O estímulo dado por essas citocinas secretadas pelos macrófagos e amplificado pelas células mesoteliais desencadeia uma cascata de eventos, responsáveis pela inflamação e cicatrização, que pode estar inibida pelo CO<sub>2</sub> (Redmond et al, 1992; Douvdevani et al 1995; Gal et al, 1996; Kopernik et al, 1998).

Hanly et al (2003), em um modelo experimental, no qual foi avaliado o efeito do pneumoperitônio com CO<sub>2</sub> por laparoscopia, na resposta inflamatória de fase aguda induzida por sepsis, concluíram, por meio da expressão hepática de genes de fase aguda,  $\alpha$ 2-macroglobulina e  $\beta$ -fibrinogênio, e da contagem total dos leucócitos e neutrófilos séricos, que a insuflação intra-abdominal de CO<sub>2</sub> atenuava significativamente essa resposta, quando comparada ao gás He e às laparotomias.

Neste estudo, fez parte do projeto inicial a dosagem das citocinas IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , no lavado peritoneal que seria realizado em dois momentos, do qual seriam extraídas as células polimorfonucleares e os macrófagos, com técnicas de centrifugação, contagem e análise de viabilidade, sendo em seguida congeladas e submetidas a técnicas de imunoensaio.

Esse método, embora empregado em estudos experimentais, em que os efeitos do CO<sub>2</sub> na cirurgia laparoscópica puderam ser comparados às laparotomias, conforme demonstrado por Badia et al, 1996; West et al, 1996; West, Bellingham, 1997; West et al, 1997; Balagué et al, 1999 e Ure et al, 2002, não foi reproduzido no projeto-piloto deste ensaio clínico, em razão do número pequeno de células encontradas nos lavados. Esse achado pode ser atribuído ao menor intervalo de tempo, utilizado na realização das colecistectomias, o que não permitiu essa expressão celular.

Em relação à congestão, observamos que, no momento A, um número maior de doentes (58,9%) apresentou ausência ou graus leves de estase sanguínea, caracterizando menor congestão de veias e capilares no peritônio. Embora depois de decorridos 60 minutos de pneumoperitônio tenha havido um predomínio dos graus leves e moderados de congestão (64,8%), estes resultados não foram estatisticamente significantes.

Os fenômenos observados na fase inicial de resposta inflamatória do peritônio podem traduzir uma interferência menor do CO<sub>2</sub> insuflado na cavidade peritoneal, pois, diante de estímulos discretos, o estágio de estagnação de vênulas e capilares não torna-se aparente, até que tenham sido decorridos 15 a 30 minutos.

Esse primeiro mecanismo é um fenômeno físico-hidrostático, mediado pela dilatação arteriolar, que promove um aumento do fluxo sanguíneo no tecido inflamado. Segue-se um segundo, que envolve alterações na permeabilidade, efetuadas pelos mediadores químicos (Cotran et al, 1999; Roitt et al, 1999a; Volz et al, 1999b).

Associada a uma lesão física ou química discreta, essa resposta imediata de permeabilidade em geral inicia-se de 1 a 10 minutos após o dano tecidual e desaparece entre 15 e 30 minutos, raramente persistindo por mais de 60 minutos e é, provavelmente, mediada pela histamina e outros mediadores químicos, conforme demonstrado em estudos de ultra-estrutura, em que os principais vasos envolvidos nesta reação imediata foram também as vênulas (Cotran et al, 1999; Roitt et al, 1999a; Bravo Neto, 2000).

A presença de leucócitos, principalmente neutrófilos e macrófagos, no local da inflamação, pode constituir o primeiro evento defensivo da resposta inflamatória, por meio da liberação de enzimas de grande poder lítico e da fagocitose. Os leucócitos constituem, portanto, um terceiro ponto importante, ao lado das modificações hemodinâmicas e da permeabilidade, de um processo pelo qual se efetua a resposta inflamatória (Cotran et al, 1999; Montenegro, Fecchio, 1999; Roitt et al, 1999b).

Quando foram analisados os graus de inflamação do peritônio em relação à distribuição dos doentes, observou-se que, no momento A, houve o predomínio da ausência de sinais de inflamação (73,6%), não tendo sido encontrados, os graus de maior intensidade que indicaram a melhor integridade do peritônio parietal, nesse período de tempo.

Nas amostras teciduais obtidas no momento B, embora tenham sido encontrados em maior percentual os graus ausentes e leves de inflamação, na maioria dos casos,

(73,6%), os graus moderados e intensos também estiveram presentes, mas em menor número de casos (26,3%). Esses resultados indicaram ter ocorrido um maior grau de inflamação do peritônio parietal, nesse período de tempo maior, quando comparados aos 10 minutos iniciais, sendo estatisticamente significantes.

A hemorragia intersticial identificada em algumas amostras teciduais do peritônio, 23,6% (8/34), no momento A, e 17,7% (6/34), no momento B, não teve relação com os graus de congestão observados em ambos os momentos, com resultados estatisticamente semelhantes. No entanto, ela esteve relacionada a um maior grau de inflamação observado no momento B, do pneumoperitônio.

Foi identificada, em uma única amostra tecidual no momento B (Caso 15), a presença de nódulo linfóide, em que a congestão e inflamação se apresentavam em graus de maior intensidade, aos 60 minutos. Esse achado pode ter sido ocasional e provavelmente sem relação com o CO<sub>2</sub>.

Embora, neste estudo, não tenham sido identificados e quantificados os mediadores químicos pró-inflamatórios, os resultados encontrados sinalizaram que as fases mais precoces da reação inflamatória aguda do peritônio, como a congestão, estiveram melhor preservadas e, mesmo com os achados de maior inflamação local nos momentos mais tardios do pneumoperitônio, sua integridade estrutural foi mantida.

As evidências científicas disponíveis que atestam as vantagens da laparoscopia, quando comparadas às laparotomias, considerando-se os achados de resposta imunocelular e inflamatória, foram obtidas em sua maioria em estudos experimentais, em níveis sistêmico e local, o mesmo não se observando em relação aos ensaios clínicos, quando da análise direta do peritônio (Vittimberga et al, 1998; Volz et al, 1999a; Volz et al, 1999b; Sietses et al, 2000; Targarona et al, 2000; Novitsky et al, 2004). A cavidade peritoneal pode desempenhar um papel importante nesse processo, já que sua integridade é menos violada na laparoscopia, podendo responder de maneira diferente àquela observada em nível sistêmico.

A avaliação da integridade e a resposta inflamatória do peritônio, em ensaios clínicos futuros, em que procedimentos laparoscópicos de maior duração possam ser comparados àqueles realizados por laparotomias, poderão acrescentar novos conhecimentos aos mecanismos de defesa nele envolvidos.

#### **4.6 Relação entre os volumes de CO<sub>2</sub> e os graus de congestão e inflamação do peritônio nos momentos A e B**

Nas colecistectomias laparoscópicas, o grau de dificuldade técnica, que pode prolongar o tempo operatório, a utilização do eletrocautério, com a produção de névoas e as perdas de CO<sub>2</sub> pelos trocartes, devido às freqüentes trocas dos instrumentais cirúrgicos, podem causar variações na pressão intra-peritoneal, que resultam em um aumento no volume de gás utilizado durante os procedimentos laparoscópicos (Cohen et al 1997; Araújo et al, 2004).

O volume de CO<sub>2</sub> utilizado para realização e manutenção do pneumoperitônio tem relação direta com o seu fluxo e a pressão intra-peritoneal pré-estabelecida, que são controlados pelo insuflador eletrônico (Araújo et al, 2004). Os diferentes volumes de CO<sub>2</sub>, alguns ultrapassando 100 litros, utilizados em alguns doentes de nossa casuística, confirmaram esses achados.

Embora grandes volumes de CO<sub>2</sub> possam ser utilizados com segurança, em função do seu alto grau de difusão na superfície peritoneal, os efeitos metabólicos de sua absorção, são minimizados e compensados, com a utilização da capnografia e uso de ventilação controlada (Auler Junior, Carmona, 1997; Cohen et al, 1997).

No entanto, apesar de alguns mecanismos celulares sofrerem a interferência direta do CO<sub>2</sub> nas operações laparoscópicas, como a queda do ph intracelular, menor produção de citocinas e uma menor migração de células para cavidade peritoneal, quando comparada às laparotomias, alguns fenômenos que envolvem a resposta inflamatória e imuno-celular local do peritônio ainda não estão totalmente elucidados (Borgstein et al, 1997; Cohen et al, 1997; West, Bellingham, 1997; Vittimberga et al, 1998; Menes, Spivak, 2000; Neuhaus et al, 2001; Wong et al, 2004).

Ure et al (2002), em um estudo experimental demonstraram que a resposta inflamatória peritoneal, após 2 e 48 horas, analisada através dos macrófagos, leucócitos polimorfonucleares e citocinas, estava reduzida nas laparoscopias com CO<sub>2</sub>, quando comparadas às laparoscopias com o uso de ar e as laparotomias com CO<sub>2</sub> e ar. Esses achados foram atribuídos à extensão menor das incisões, aos efeitos do CO<sub>2</sub> e à contaminação do ar, durante as laparotomias, concluindo que, ambos, o grau do trauma cirúrgico e o CO<sub>2</sub>, tiveram um impacto imunológico significativo.

Neste ensaio clínico, buscou-se a hipótese de que houvesse uma relação entre o volume de CO<sub>2</sub> utilizado na colecistectomia laparoscópica e os achados de congestão

e inflamação do peritônio, nesse período. No entanto, a análise dos resultados apresentados não permitiu estabelecer esta associação.

Esses achados podem ser explicados, considerando-se alguns aspectos, como o intervalo de tempo reduzido, utilizado para a obtenção das amostras teciduais, pelo fato de as colecistectomias laparoscópicas raramente ultrapassarem uma hora, não havendo tempo para a expressão dos componentes da resposta imuno-celular local, expostos ao CO<sub>2</sub>. Assim sendo, a dosagem das citocinas, importantes na sinalização inicial da resposta inflamatória fica prejudicada pelo número reduzido dessas células.

Por outro lado, a contribuição deste estudo para melhor compreensão da integridade peritoneal e da resposta inflamatória nas colecistectomias laparoscópicas com CO<sub>2</sub> é dada pelos achados de uma morfologia melhor preservada do peritônio, em ambos os momentos estudados e em todas as operações realizadas, com uma resposta inflamatória discreta, observada somente no momento mais tardio do pneumoperitônio.

Houve concordância com os achados da literatura, que demonstram haver uma atividade inflamatória reduzida, assim como uma resposta imuno-celular melhor preservada, durante e após os procedimentos laparoscópicos, quando comparados às laparotomias. Essas observações podem ser atribuídas ao menor trauma operatório observado nas laparoscopias e ao uso do CO<sub>2</sub> no pneumoperitônio (Volz et al, 1999a; Volz et al, 1999b; Zayyan et al, 2001; Sietses et al, 2002; Novitsky et al, 2004).

#### **4.7 Considerações finais**

A constatação de uma melhor evolução clínica pós-operatória, observada nos doentes submetidos às cirurgias minimamente invasivas, direcionou inúmeros estudos a aspectos ligados à resposta inflamatória e imuno-celular sistêmica. O uso do CO<sub>2</sub> para confecção do pneumoperitônio, utilizado em procedimentos laparoscópicos, é reconhecido na literatura médica como o gás de escolha para realização das operações que utilizam essa via de acesso (Kopernik et al, 1998; Menes, Spivak, 2000; Tsereteli et al, 2002; Ure et al, 2002; Araújo et al, 2004).

Os efeitos locais da absorção do CO<sub>2</sub> pelo peritônio alertaram para a possibilidade de sua ação química interferir com as funções celulares relacionadas ao sistema imunológico local. Desde então, pesquisas experimentais e trabalhos clínicos têm sido realizados, visando elucidar esses possíveis efeitos, em particular aqueles relacionados

com sua alta difusão e ação direta na membrana peritoneal, com a finalidade de uma melhor compreensão de sua fisiopatologia (West et al, 1997; Sietses et al, 1999; Novitsky et al, 2004).

O peritônio desempenha um papel fundamental nos mecanismos que modulam essas respostas, mediadas por uma rede complexa e sincronizada de substâncias químicas, que intermedeiam processos de reparação cicatricial e de defesa. Aspectos ligados às infecções e neoplasias da cavidade peritoneal e a maneira como o peritônio reage à presença do CO<sub>2</sub> nos procedimentos laparoscópicos, ainda não foram totalmente elucidados. Entretanto, alguns desses questionamentos sinalizaram para aspectos como o da acidificação do pH intracelular de seus componentes celulares, tais como os macrófagos (Sietses et al, 1999; Targarona et al, 2000; Sietses et al, 2002).

As respostas metabólica, inflamatória e imuno-celular sistêmicas podem comportar-se de maneira distinta ao observado em nível local, diante de uma agressão cirúrgica do peritônio e na presença do pneumoperitônio.

A avaliação da integridade e a resposta inflamatória do peritônio, em ensaios clínicos futuros, em que procedimentos laparoscópicos de maior duração possam ser comparados àqueles realizados por laparotomias, poderão acrescentar novos conhecimentos aos mecanismos de defesa nele envolvidos.

Os dados atuais disponíveis relacionados às defesas teciduais do peritônio em condições normais, assim como a investigação dos desvios porventura existentes em situações adversas, como nas peritonites, doenças neoplásicas intra-abdominais e cirurgias realizadas em doentes imunodeprimidos estimulam a realização de novas pesquisas.

Assim sendo, a identificação de possíveis alterações ou deficiências dos fatores imuno-inflamatórios presentes nesses doentes poderá auxiliar novas estratégias terapêuticas, com a finalidade de se evitar ou reduzir a propagação dos processos infecciosos e neoplásicos locais, bem como induzir uma melhor cicatrização e regeneração tecidual.

## **5 CONCLUSÃO**

O pneumoperitônio com CO<sub>2</sub>, aos 60 minutos, não provoca alterações morfológicas no peritônio parietal e desencadeia uma discreta resposta inflamatória aguda.



## 6 ANEXOS

## Anexo 1: CASUÍSTICA

| Caso Nº | Lâmina    | Registro | Idade | Sexo | Cor | Peso | ASA | Início anestesia | Início Cirurgia | 1a. biópsia | 2a. biópsia | Final cirurgia | Final anestesia | Volume CO <sub>2</sub> /l |
|---------|-----------|----------|-------|------|-----|------|-----|------------------|-----------------|-------------|-------------|----------------|-----------------|---------------------------|
| 1       | B01/29987 | 2035154  | 27    | F    | B   | 69   | I   | 8:10             | 08:30           | 08:40       | 09:30       | 10:05          | 10:30           | 60,10                     |
| 2       | B01/31241 | 389269   | 44    | F    | B   | 85   | II  | 16:40            | 17:00           | 17:10       | 18:00       | 18:30          | 18:45           | 68,40                     |
| 3       | B01/31242 | 2034794  | 60    | F    | B   | 87   | II  | 13:45            | 14:00           | 14:10       | 15:00       | 15:15          | 15:30           | 87,30                     |
| 4       | B01/33158 | 1834266  | 55    | F    | B   | 82   | I   | 8:00             | 08:15           | 08:25       | 09:15       | 10:45          | 11:00           | 88,50                     |
| 5       | B01/33599 | 492078   | 39    | F    | B   | 60   | I   | 13:30            | 13:55           | 14:05       | 14:55       | 15:30          | 15:45           | 113,70                    |
| 6       | B01/33600 | 158779   | 38    | F    | B   | 69   | II  | 16:15            | 16:35           | 16:45       | 17:35       | 18:05          | 18:30           | 121,40                    |
| 7       | B01/34422 | 2038846  | 59    | F    | B   | 55   | I   | 14:40            | 15:00           | 15:10       | 16:00       | 16:15          | 16:30           | 59,10                     |
| 8       | B01/35396 | 1788272  | 23    | F    | B   | 48   | I   | 8:00             | 08:30           | 08:40       | 09:30       | 10:00          | 10:30           | 75,30                     |
| 9       | B01/35795 | 375322   | 34    | M    | B   | 66   | I   | 7:50             | 08:15           | 08:25       | 09:15       | 09:30          | 9:50            | 60,80                     |
| 10      | B01/35796 | 190549   | 43    | F    | B   | 72   | I   | 7:55             | 08:15           | 08:25       | 09:15       | 10:15          | 10:45           | 142,80                    |
| 11      | B01/37212 | 722944   | 33    | F    | B   | 71   | I   | 14:00            | 14:25           | 14:35       | 15:25       | 15:55          | 16:15           | 74,90                     |
| 12      | B01/37961 | 204630   | 70    | F    | B   | 54   | I   | 12:30            | 12:55           | 13:05       | 13:55       | 14:20          | 15:00           | 56,50                     |
| 13      | B01/39552 | 814270   | 40    | F    | B   | 40   | I   | 11:45            | 12:00           | 12:10       | 13:00       | 13:45          | 14:30           | 105,60                    |
| 14      | B01/40599 | 711527   | 21    | F    | B   | 52   | I   | 13:45            | 14:05           | 14:15       | 15:05       | 15:20          | 15:35           | 51,20                     |
| 15      | B01/41031 | 2062887  | 39    | M    | B   | 76   | I   | 12:30            | 12:50           | 13:00       | 13:50       | 14:15          | 14:35           | 47,10                     |
| 16      | B01/41032 | 192892   | 46    | F    | B   | 106  | II  | 7:45             | 08:05           | 08:15       | 09:05       | 10:30          | 11:00           | 101,00                    |
| 17      | B02/00943 | 2069237  | 47    | F    | P   | 65   | I   | 12:40            | 13:00           | 13:10       | 14:00       | 14:15          | 14:40           | 67,90                     |
| 18      | B02/03319 | 708011   | 45    | M    | B   | 68   | I   | 13:10            | 13:25           | 13:35       | 14:25       | 15:00          | 15:15           | 134,50                    |
| 19      | B02/03978 | 2069199  | 44    | F    | B   | 60   | I   | 11:05            | 11:30           | 11:40       | 12:30       | 13:00          | 13:15           | 76,50                     |
| 20      | B02/05609 | 2085615  | 53    | F    | B   | 63   | I   | 13:30            | 14:00           | 14:10       | 15:00       | 15:15          | 15:45           | 72,10                     |
| 21      | B02/08818 | 9173     | 44    | F    | B   | 55   | I   | 8:00             | 08:15           | 08:25       | 09:15       | 09:50          | 10:15           | 75,50                     |
| 22      | B02/10463 | 2096757  | 32    | F    | B   | 67   | I   | 13:40            | 14:00           | 14:10       | 15:00       | 15:45          | 16:00           | 157,20                    |
| 23      | B02/11112 | 209544   | 47    | F    | B   | 62   | I   | 13:25            | 13:50           | 14:00       | 14:50       | 15:05          | 15:15           | 80,10                     |
| 24      | B02/13319 | 2096439  | 27    | F    | B   | 50   | I   | 11:30            | 11:45           | 11:55       | 12:45       | 13:15          | 13:30           | 78,60                     |
| 25      | B02/13920 | 2104326  | 21    | F    | B   | 74   | I   | 8:00             | 08:20           | 08:30       | 09:20       | 09:50          | 10:05           | 65,20                     |
| 26      | B02/26835 | 938033   | 41    | F    | B   | 92   | I   | 8:00             | 08:25           | 08:35       | 09:25       | 10:00          | 10:15           | 69,30                     |
| 27      | B02/27862 | 888354   | 33    | F    | B   | 65   | I   | 7:45             | 08:05           | 08:15       | 09:05       | 09:45          | 10:00           | 102,40                    |
| 28      | B02/30999 | 982130   | 31    | F    | B   | 50   | I   | 10:10            | 10:35           | 10:45       | 10:35       | 11:05          | 11:25           | 66,10                     |
| 29      | B02/37175 | 150768   | 55    | F    | B   | 66   | I   | 8:00             | 08:25           | 08:35       | 09:25       | 09:45          | 10:00           | 59,20                     |
| 30      | B02/38911 | 889016   | 57    | F    | B   | 51   | I   | 11:20            | 11:40           | 11:50       | 12:40       | 12:55          | 13:15           | 72,30                     |
| 31      | B02/38912 | 66897    | 39    | F    | B   | 65   | I   | 8:00             | 08:15           | 08:25       | 09:15       | 09:45          | 10:00           | 79,00                     |
| 32      | B02/40728 | 2131412  | 57    | F    | B   | 90   | I   | 11:00            | 11:30           | 11:40       | 12:30       | 12:50          | 13:15           | 81,70                     |
| 33      | B02/31000 | 1108977  | 55    | F    | B   | 73   | I   | 12:45            | 13:00           | 13:10       | 14:00       | 14:25          | 14:40           | 75,10                     |
| 34      | B01/15029 | 1109029  | 24    | F    | B   | 61   | I   | 12:35            | 12:50           | 13:00       | 13:50       | 14:05          | 14:15           | 61,40                     |
| *       | —         | 207781   | 69    | F    | B   | 70   | II  | —                | —               | —           | —           | —              | —               | —                         |

\* Caso excluído

ASA = American Society of Anesthesiologists

F = Feminino

M = Masculino

B = Branca

P = Negra

**Anexo 2: TABELA COM MEDIDAS DESCRITIVAS DO VOLUME DE CO<sub>2</sub> E AVALIAÇÃO DA CONGESTÃO DO PERITÔNIO NO MOMENTO A**

| Volume de CO <sub>2</sub> (litros) | Congestão - Momento A |        |        |        |
|------------------------------------|-----------------------|--------|--------|--------|
|                                    | 0                     | 1+     | 2+     | 3+     |
| Média                              | 86,18                 | 84,47  | 81,08  | 76,14  |
| Desvio-padrão                      | 25,47                 | 36,87  | 22,08  | 21,16  |
| Mínimo                             | 60,10                 | 47,10  | 56,50  | 51,20  |
| Máximo                             | 142,80                | 157,20 | 121,40 | 105,60 |
| Assimetria                         | 1,46                  | 1,35   | 0,85   | 0,47   |
| Curtose                            | 1,67                  | 0,80   | 0,12   | -0,66  |

Semiquantificação: 0 = ausente 1+ = leve 2+ = moderado 3+ = intenso

**Anexo 3: TABELA COM MEDIDAS DESCRITIVAS DO VOLUME DE CO<sub>2</sub> E AVALIAÇÃO DA CONGESTÃO DO PERITÔNIO NO MOMENTO B**

| Volume de CO <sub>2</sub> (litros) | Congestão - Momento B |        |        |       |
|------------------------------------|-----------------------|--------|--------|-------|
|                                    | 0                     | 1+     | 2+     | 3+    |
| Média                              | 80,19                 | 89,23  | 82,15  | 72,92 |
| Desvio-padrão                      | 24,05                 | 30,30  | 29,60  | 15,43 |
| Mínimo                             | 60,10                 | 59,10  | 51,20  | 47,10 |
| Máximo                             | 134,50                | 142,80 | 157,20 | 88,50 |
| Assimetria                         | 1,95                  | 0,95   | 1,50   | -1,50 |
| Curtose                            | 4,38                  | -0,54  | 2,35   | 3,13  |

Semiquantificação: 0 = ausente 1+ = leve 2+ = moderado 3+ = intenso

**Anexo 4: TABELA COM MEDIDAS DESCRITIVAS DO VOLUME DE CO<sub>2</sub> E AVALIAÇÃO DA INFLAMAÇÃO DO PERITÔNIO NO MOMENTO A**

| Volume de CO <sub>2</sub> (litros) | Inflamação - Momento A |        |       |
|------------------------------------|------------------------|--------|-------|
|                                    | 0                      | 1+     | 2+    |
| Média                              | 83,77                  | 80,33  | 70,53 |
| Desvio-padrão                      | 28,68                  | 20,63  | 14,84 |
| Mínimo                             | 47,10                  | 51,20  | 59,10 |
| Máximo                             | 157,20                 | 105,60 | 87,30 |
| Assimetria                         | 1,30                   | 0,02   | 1,41  |
| Curtose                            | 0,90                   | -0,92  | -     |

Semiquantificação: 0 = ausente 1+ = leve 2+ = moderado 3+ = intenso

**Anexo 5: TABELA COM MEDIDAS DESCRITIVAS DO VOLUME DE CO<sub>2</sub> E AVALIAÇÃO DA INFLAMAÇÃO DO PERITÔNIO NO MOMENTO B**

| Volume de CO <sub>2</sub> (litros) | Inflamação - Momento B |        |        |        |
|------------------------------------|------------------------|--------|--------|--------|
|                                    | 0                      | 1+     | 2+     | 3+     |
| Média                              | 77,21                  | 83,47  | 83,70  | 97,60  |
| Desvio-padrão                      | 21,63                  | 29,52  | 14,88  | 55,61  |
| Mínimo                             | 51,20                  | 56,50  | 65,20  | 47,10  |
| Máximo                             | 134,50                 | 142,80 | 102,40 | 157,20 |
| Assimetria                         | 1,65                   | 1,19   | 0,41   | 0,72   |
| Curtose                            | 2,91                   | 0,25   | -1,46  | -      |

Semiquantificação: 0 = ausente 1+ = leve 2+ = moderado 3+ = intenso

## 7 REFERÊNCIAS

- Agresti A, editor. Categorical data analysis. 2nd ed. New York: Wiley-InterScience; 2002.
- Allendorf JDF, Bessler M, Whelan RL, Trokel M, Laird DA, Treat MR. Postoperative immune function varies inversely with the degree of surgical trauma in a murine model. *Surg endosc* 1997;11:427-30.
- Araújo GKM, Melo JR, Savassi-Rocha PR. Efeitos fisiopatológicos do pneumoperitônio em operações laparoscópicas: revisão da literatura. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2004; 17(2):109-14.
- Auler Júnior JOC, Carmona MJC. Alterações hemodinâmicas durante a laparoscopia. In: Cohen RV, editor. *Laparoscopia Intervencionista*. 2a ed. Rio de Janeiro: Interlivros; 1997. p.25-36.
- Aun F, Meguid MM, Mester M. Respostas endócrinas e metabólicas ao traumatismo. In: Cohen RV, editor. *Laparoscopia Intervencionista*. 2a ed. Rio de Janeiro: Interlivros; 1997. p.5-19.
- Badia JM, Whawell SA, Scott-Combes DM, Abel PD, Williamson RCN, Thompson JN. Peritoneal and systemic cytokine response to laparotomy. *Br J Surg* 1996;83:347-8.
- Balagué C, Targarona, EM, Pujol M, Filella X, Espert, JJ, Trias M. Peritoneal response to a septic challenge. Comparison between open laparotomy, pneumoperitoneum laparoscopy, and wall lift laparoscopy. *Surg Endosc* 1999;13:792-6.
- Barkun JS, Barkun AN, Sampalis JS, Fried G, Taylor B, Wexler MJ et al. Randomized controlled-trial of laparoscopic versus minicholecystectomy. *Lancet* 1992;340:1116-9.
- Barkun JS, Barkun AN, Meakins JL. Laparoscopic versus open cholecystectomy: The Canadian experience. The McGill gallstone treatment group. *Am J Surg* 1993;165(4):455-8.
- Bauer M, Rensing H, Ziegenfuss T. Anesthesia and perioperative immune function. *Anaesthesist* 1998;47:538-56.
- Bongard FS, Pianim NA, Leighton TA, Dubecz S, Lippman M, Klein S, et al. Helium insufflation for laparoscopic operation. *Surg Gynecol Obstet* 1993;117:140-6.
- Borgstein PJ, Cuesta MA, Meijer S. Alterações imunológicas. In: Cohen RV, editor. *Laparoscopia intervencionista*. 2a ed. Rio de Janeiro: Interlivros; 1997. p.57-69.
- Bravo Neto GP. Sepse Abdominal. In: Vieira OM, Chaves CP, Manso JEF, Eulálio JMR, editores. *Clínica cirúrgica: fundamentos teóricos e práticos*. São Paulo: Atheneu; 2000. p.519-20.
- Carey MC. Pathogenesis of gallstones. *Am J Surg* 1993;165(4):410-19.
- Cheadle WG. Immunology of surgical infections. Review. *J R Coll surg Edin* 1992;37:1-6.

- Cho JM, La Porta AJ, Clark JR, Schofield MJ, Hammond SL, Mallory PL 2nd. Response of serum cytokines in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1994;8:1380-4.
- Cohen RV, Moreira Filho L, Carmona MA, Schiavon CA, Schaffa TD. Pneumoperitônio: Técnicas, objetivos e controvérsias. In: Cohen RV, editor. *Laparoscopia intervencionista*. 2a ed. Rio de Janeiro: Interlivros; 1997. p.21-24.
- Collet D, Vitale GC, Reynolds M, Klar E, Cheadle WG. Peritoneal host defenses are less impaired by laparoscopy than by open operation. *Surg Endosc* 1995;9:1059-64.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T. Acute and chronic inflammation. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, editors. *Robbins Pathologic basis of disease*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company;1999. p.50-88.
- Crozier TA, Muller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1994;72:280-5.
- Davidson JAH, Boom SJ, Pearsall FJ, Zhang P, Ramsay G. Comparison of the effects of four intravenous anaesthetic agents on polymorphonuclear leucocyte function. *Br J Anaesth* 1995;74:315-8.
- Deuss U, Dietrich J, Kaulen D, Frey K, Spangenberg W, Allolio B, et al. The stress response to laparoscopic cholecystectomy: Investigation of endocrine parameters. *Endoscopy* 1994;26:235-8.
- Deutsch CR, Speranzini MB, Goldenberg S. Introdução. In: Goldenberg S, Goldenberg A, Deutsch CR, Cohen RV, editores. *Avanços em cirurgia vídeolaparoscópica*. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso Editores; 1999. p.3-8.
- Douvdevani A, Rapoport J, Konforty A, Yulzari R, Moran A, Chaimovitz C. Intracellular acidification mediates the inhibitory effect of peritoneal dialysate on peritoneal macrophages. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:207-13.
- Dripps RD, Lamont A, Eckenhoff JE. The role of anesthesia in surgical mortality. *JAMA* 1961;178:261-6.
- Duncan PG, Cullen BF. Anesthesia and immunology. *Anesthesiology* 1976;45:522-27.
- Evrard S, Falkenrodt A, Park A, Tasseti V, Mutter D, Marescaux J. Influence of CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum on systemic and peritoneal cell-mediated immunity. *World J Surg* 1997;21:353-357.
- Franco A, Ginesta A. Alteraciones inmunológicas debidas a la anestesia. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1978;25:287-94.
- Gal L, Lanios L, Roth E. Changes of PMN-elastase and C-reactive protein following traditional and laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1996;10:552-8.
- Gitzelmann CA, Mendoza-Sagaon M, Talamini MA, Ahmad SA, Pegoli W Jr, Paidas CN. Cell-mediated immune response is better preserved by laparoscopy than laparotomy. *Surgery* 2000;127:65-71.

Gupta A, Watson DJ. Effect of laparoscopy on immune function. *Br J Surg* 2001; 88:1296-1306.

Gutt CN, Kuntz C, Schmandra TH, Wunch A, Heinz P, Bouvy P, et al. Metabolism and immunology in laparoscopy. In: First workshop on experimental laparoscopic surgery, Frankfurt, 1997. *Surg endosc* 1998;12:1096-8.

Hamid J, Bancewicz J, Brown R, Ward C, Irwing MH, Ford WL. The significance of changes in blood lymphocyte populations following surgical operations. *Clin exp Immunol* 1984; 56:49-57.

Hanly EJ, Mendoza-Sagaon M, Murata K, Hardacre JM, De Maio A, Talamini MA. CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum modifies the inflammatory response to sepsis. *Ann Surg* 2003; 237:343-50.

Jones RS, Claridge JA. Acute abdomen. In: Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. *Sabiston textbook of surgery e-dition*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p.1219-21.

Joris J, Cigarini I, Legrand M, Jacquet N, De Groote D, Franchimont P, et al. Metabolic and respiratory changes after cholecystectomy performed via laparotomy or laparoscopy. *Br J Anaesth* 1992;69: 341-5.

Keats AS. The ASA classification of physical status: a recapitulation. *Anesthesiology* 1978;49:233-6.

Kloosterman T, Von Blomberg B, Borgstein P, Cuesta M, Scheper R, Meijer S. Unimpaired immune functions after laparoscopic cholecystectomy. *Surgery* 1994;115(4):424-8.

Kopernik G, Avinoach E, Grossman Y, Levy R, Yulzari R, Rogachev B et al. The effect of a high partial pressure of carbon dioxide environment on metabolism and immune functions of human peritoneal cells – Relevance to carbon dioxide pneumoperitoneum. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(6):1503-10.

Kunz R, Orth K, Vogel J, Steinacker JM, Meitinger A, Bruckner U et al. Laparoscopic cholecystectomy versus mini laparotomy cholecystectomy: Results of a prospective randomized study. *Chirurg* 1992;63(4):291-5.

Leighton TA, Liu SY, Bongard FS. Comparative cardiopulmonary effects of carbon dioxide versus helium pneumoperitoneum. *Surgery* 1993;113(5):527-31.

Lennard TWJ, Shenton BK, Borzotta A, Donnelly PK, Whitw M, Gerriet LM, et al. The influence of surgical operations on components of the human immune system. *Br J Surg* 1985;72:771-76.

Little MB, Regan M, Keane RM, Bouchier-Hayes D. Perioperative immune modulation. *Surgery* 1993;114:87-91.

MacMahon AJ, O'Dwyer PJ, Cruikshank AM, McMillan DC, O'Reilly DS, Lowe GD et al. Comparison of metabolic responses to laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy. *Br J Surg* 1993; 80:1255-8.

MacMahon AJ, Baxter JN, Murray W, Imrie CW, Kenny G, O'Dwyer PJ. Helium pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: Ventilatory and blood gas changes. *Br J Surg* 1994a;81:1033-6.

MacMahon AJ, Ross S, Baxter JN, Russel IT, Anderson JR, Morran CG et al. Symptomatic outcome 1 year after laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy: A randomized trial. *Br J Surg* 1995;82:1378-82.

MacMahon AJ, Russel IT, Baxter JN, Ross SUE, Anderson JR, Morran CG et al. Laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy: A randomized trial. *Lancet* 1994b;343:135-8.

Majeed AW, Troy G, Nicholl JP, Smythe A, Reed MW, Stoddard CJ, et al. Randomized, prospective, single-blind comparison of laparoscopic versus small-incision cholecystectomy. *Lancet* 1996; 347:989-994.

McGinn FP, Miles AJG, Uglow M, Ozmen M, Terzi C, Humby M. Randomized trial of laparoscopic cholecystectomy and minicholecystectomy. *Br J Surg* 1995;82:1374-7.

Meakins JL. Host defense mechanisms in surgical patients; effect of surgery and trauma. *Acta Chir Scand* 1988;suppl.550:43-53.

Menes T, Spivak H. Laparoscopy: searching for the proper insufflation gas. *Surg Endosc* 2000;14:1050-6.

Milone G, editor. Assimetria e curtose. In: Estatística geral e aplicada. São Paulo: Pioneira Thomson Learning; 2004. p.87-98.

Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002;96:725-41.

Montenegro MR, Fecchio D. Inflamações: Conceitos gerais e inflamação aguda. In: Franco MF, Montenegro MR, editores. *Patologia processos gerais*. 4a ed. São Paulo: Ateneu; 1999. p.109-28.

Mottolese M, Natali PG, Atlante G, Cavallari F, Di Fillipo, Ferrone S. Antigenic profile and functional characterization of human peritoneal macrophages. *J Immunol* 1985;135: 200-6.

Murphy PG, Davies MJ, columb MO, Stratford N. Effect of propofol and thiopentone on free radical mediated oxidative stress of the erythrocyte. *Br J Anaesth* 1996;76:536-43.

Neuhaus SJ, Gupta A, Watson DI. Helium and other alternative insufflation gases for laparoscopy. *Surg Endosc* 2001;15:553-60.

Novitsky YW, Litwin DEM, Callery MP. The net immunologic advantage of laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2004;18:1411-9.

Pagano M, Gauvreau K. Análise de variância e tabelas de contigência 2 X 2 múltiplas. In: Pagano M, Gauvreau K, editors. *Princípios de bioestatística*. Traduzido por Paiva LSC. 2a ed. São Paulo: Pioneira Thomson Learning; 2004. p.255-343.

- Redmond HP, Hofmann K, Shou J, Leon P, Kelly CJ, Daly JM. Effects of laparotomy on systemic macrophage function. *Surgery* 1992;111:647-55.
- Redmond HP, Watson RWG, Houghton T, Condron C, Watson RGK, Bouchier-Hayes D. Immune function in patients undergoing open versus laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1994;129:1240-6.
- Roitt I, Brostoff J, Male D. Migração celular e inflamação. In: Roitt I, Brostoff J, Male D, editors. *Imunologia*. Traduzido por Gubert IC. 5a ed. São Paulo: Manole; 1999a. p.61-9.
- Roitt I, Brostoff J, Male D. Reações imunes mediadas por células. In: Roitt I, Brostoff J, Male D, editors. *Imunologia*. Traduzido por Gubert IC. 5a ed. São Paulo: Manole; 1999b. p.121-137.
- Roumen RMH, Van Meurs PA, Kuyper HHC, Kraak WAG, Sauwerwein RW. Serum interleukin-6 and C reactive protein responses in patients after laparoscopic or conventional cholecystectomy. *Eur J Surg* 1992;158:541-4.
- Sawyers JL. Current status of conventional (open) cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg* 1996;223:1-3.
- Schneider AJL. Assessment of risk factors and surgical outcome. *Surg Clin North Am* 1983;63:1113.
- Sietses C, Beelen RH, Meijer S, Cuesta MA. Immunological consequences of laparoscopic surgery, speculations on the cause and clinical implications. *Langenbecks Arch Surg* 1999; jun;384(3):250-8.
- Sietses C, Havenith CEG, Eijssbouts QAJ, Van Leeuwen PAM, Meijer RS, Beelen RHJ, et al. Laparoscopic surgery preserves monocyte-mediated tumor cell killing in contrast to the conventional approach. *Surg Endosc* 2000;14:456-60.
- Sietses C, von Blomberg ME, Eijssbouts QA, Beelen RH, Berends FJ, Cuesta MA. The influence of CO<sub>2</sub> versus helium insufflation or the abdominal wall lifting technique on the systemic immune response. *Surg Endosc* 2002;16(3):525-8.
- Skoutelis A, Lianou P, Papageorgiou E, Kokkinis K. Effects of propofol and thiopentone on polymorphonuclear leukocyte functions in vitro. *Acta anaesthesiol Scand* 1994;38:858-62.
- Stanley TH. Neutrophil chemotaxis during and after general anesthesia and operation. *Anesth Analg* 1976;55(5):668-73.
- Suematsu T, Hirabayashi Y, Shiraishi N, Adachi Y, Kitamura H, Kitano S. Morphology of the murine peritoneum after pneumoperitoneum vs laparotomy. *Surg Endosc* 2001;15(9):954-8.
- Targarona EM, Balagué C, Knook MM, Trias M. Laparoscopic surgery and surgical infection. *Br J Surg* 2000;87:536-44.
- Tate JJT, Lau WY, Leung KL, Li AKC. Laparoscopic versus mini-incision cholecystectomy. *Lancet* 1993;341:1214-5.



- Topley N, Mackenzie RK, Williams JD. Macrophages and mesothelial cells in bacterial peritonitis. *Immunobiology* 1996;195:563-73.
- Trondsen E, Reiertsen O, Andersen OK, Kjaersgaard P. Laparoscopic and open cholecystectomy. A prospective randomized study. *Eu J Surg* 1993;159:217-21.
- Trokel MJ, Bessler M, Treat MR, Whelan RL, Nowygrod R. Preservation of immune response after laparoscopy. *Surg endosc* 1994;12:1385-7; discussion 1387-8.
- Tsereteli Z, Terry ML, Bowers SP, Spivak H, Archer SB, Galloway KD, et al. Prospective randomized clinical trial comparing nitrous oxide and carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic surgery. *J Am Coll Surg* 2002;Aug;(2):173-9; discussion 179-80.
- Ure BM, Niewold TA, Bax NMA, Ham M, van der Zee DC, Essen GJ. Peritoneal, systemic and distant organ inflammatory responses are reduced by a laparoscopic approach and carbon dioxide versus air. *Surg Endosc* 2002;16(5):836-42.
- Valina VL, Velasco JM. The influence of laparoscopy on lymphocyte subpopulations in the surgical patient. *Surg Endosc* 1996;10:481-4.
- Vittimberga FJ Jr, Foley DP, Meyers WC, Callery MP. Laparoscopic surgery and the systemic immune response. *Ann Surg* 1998;227:326-34.
- Volz J, Köster S, Spacek Z, Paweletz N. Characteristic alterations of the peritoneum after carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 1999a;13:611-4.
- Volz J, Köster S, Spacek Z, Paweletz N. The influence of pneumoperitoneum used in laparoscopic surgery on an intraabdominal tumor growth. *Cancer* 1999b;86:770-4.
- West MA, Baker J, Bellingham J. Kinetics of decreased LPS – stimulated cytokine release by macrophages exposed to CO<sub>2</sub>. *J Surg Res* 1996;63:269-274.
- West MA, Bellingham J. Carbon dioxide inhibits peritoneal macrophage cytokine production: A mechanism for the lack of host inflammatory symptoms after laparoscopic surgery. *Surgery* 1997;46:147-50.
- West MA, Hackmam, DJ, Baker J, Rodrigues JL, Bellingham J, Rotstein OD. Mechanism of decreased *in vitro* murine macrophage cytokine release after exposure to carbon dioxide: Relevance to laparoscopic surgery. *Ann Surg* 1997;226(2):179-190.
- Wnek W, Zajączkowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J, Korbut R. Influence of pre-operative ketoprofen administration (preemptive analgesia) on analgesic requirement and the level of prostaglandins in the early postoperative period. *Pol J Pharmacol* 2004;56:547-52.
- Wong YT, Shah PC, Birkett DH, Brams DM. Carbon dioxide pneumoperitoneum causes severe peritoneal acidosis, unaltered by heating, humidification, or bicarbonate in a porcine model. *Surg Endosc* 2004;18:1498-503.
- Zayyan KS, Rayan SS, Osman M. Characteristic alterations of the peritoneum alter carbon dioxide pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 2001;15(5):531. Epub 2001 mar 13.

## Abstract

**Objective:** Evaluate the morphological integrity and the acute inflammatory response of the parietal peritoneum, in patients undergoing carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) pneumoperitoneum. **Methods:** In a group of 34 patients with coelitis, during the elective laparoscopic cholecystectomy, biopsies were taken from the parietal peritoneum 10 and 60 minutes after CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum (respectively time A and B). Tissues were prepared with hematoxylin-eosin stain. At the interstitium, the vein and capillary congestion and acute inflammation were analyzed concerning the presence of marginal neutrophils in venules, diapedesis and perivascular exudatum, described and scored in ordinal scales: absent (0) or present - mild (1+), moderate (2+) and severe (3+). Congestion and inflammation at times A and B were compared through statistical analysis (Marginal homogeneity and variance analysis with fixed factor) as well as the relationship with the CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum volume. For both tests the null value was considered 0.05 or 5% ( $p \leq 0.05$ ) **Results:** Intact mesothelial cells were found in all studied tissue samples for both times A and B. There was no peritoneum congestion or occurred in score mild, in 58.9 % at time A and in scores mild and moderate in 64.8% at time B, with no statistical difference ( $p=0,405$ ). There was no inflammation in 73.6% at time A. At time B, prevailed the mild, moderate and severe scores (55.9%), in comparison to the absent (44.0%), with statistical significance ( $p=0,008$ ). Interstitial bleeding occurred in 23,6% at time A, and in 17,7% at time B, both with congestion score moderate and severe, with no statistical difference ( $p=0,532$ ), and there was no inflammation or occurred in score mild at time A, and in scores mild, moderate and severe at time B, with statistical significance ( $p=0,016$ ). There was no correlation between the CO<sub>2</sub> volume and the congestion and inflammation scores at times A and B, being statistically similar. **Conclusion:** The CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum at 60 minutes does not damage the morphological integrity of the parietal peritoneum but stimulate a mild acute inflammatory response.

## Apêndice

## **Termo de consentimento livre e esclarecido**

ESTUDO: Estudo dos efeitos do dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), na resposta imune-celular do peritônio.

Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar a influência da presença do gás dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), também conhecido como gás carbônico, utilizado nas cirurgias por videolaparoscopia.

Para sua melhor compreensão, você, que é portador (a) de cálculo(s) de vesícula biliar e que teve indicada a sua cirurgia, está sendo convidado a participar de livre e espontânea vontade de um trabalho científico. Seguem alguns detalhes explicativos do procedimento cirúrgico e desta pesquisa:

A retirada da vesícula biliar é atualmente realizada por uma técnica chamada colecistectomia videolaparoscópica, ou colecistectomia fechada ou, ainda, técnica mini-invasiva e que é adotada pela maioria dos cirurgiões, por oferecer vantagens ao doente no tocante à recuperação pós-operatória.

Para que o cirurgião possa operar por esta técnica, ele necessita insuflar um gás medicinal estéril, para criar um espaço seguro dentro do abdome. Este gás é o dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), que, no final da cirurgia, é esvaziado. Uma parte deste gás é absorvida por nosso organismo, através do peritônio e depois eliminada.

O peritônio é um revestimento interno do abdome, como uma membrana que todos possuímos e sua importância está relacionada com as defesas internas, proteção e absorção de líquidos e gases. Para realização de qualquer procedimento cirúrgico dentro da cavidade abdominal, é necessário que o cirurgião, após incisar a pele e, às vezes, os músculos, precise também incisar o peritônio.

Após o doente estar anestesiado, quando do início de sua cirurgia, aos 10 e 60 minutos, o cirurgião irá retirar um pequeno fragmento desse peritônio, de aproximadamente 1 cm<sup>2</sup>, e uma parte do soro fisiológico utilizado para irrigar este peritônio, que serão enviados para o estudo.

Não haverá desconforto para o paciente na realização deste procedimento e seu risco é mínimo, podendo ocorrer pequeno sangramento no local, facilmente controlado.

Os riscos da realização da cirurgia de vesícula biliar estão relacionados ao procedimento cirúrgico como um todo, como em qualquer cirurgia no corpo humano, e envolve aspectos relacionados à anestesia, à técnica operatória e às infecções. Os

riscos anestésicos desta cirurgia serão detalhados por ocasião de sua consulta com o médico anesthesiologista, em sua consulta pré-anestésica de rotina. Todas as avaliações clínicas e exames pré-operatórios são realizados para que esses riscos sejam diminuídos. Os relacionados à técnica operatória são principalmente as hemorragias e as lesões acidentais de estruturas dentro do abdome, muitas delas controladas no próprio ato operatório. As infecções, embora raras nesses procedimentos, podem ocorrer. Para que isto não ocorra, o material cirúrgico é sempre esterilizado e é utilizado antibiótico de rotina.

Muitas cirurgias como esta são realizadas diariamente em nosso meio, e todo esforço da equipe médica, diante da necessidade dessas cirurgias, é que ela seja bem-sucedida e que não ocorram complicações.

Toda a equipe médica envolvida em sua cirurgia possui treinamento, qualificação e habilitação para realização de procedimentos cirúrgicos no abdome, abertos ou por videolaparoscopia, emitidas por sociedades médicas reconhecidas, bem como possui aparelhos e equipamentos cirúrgicos e anestésicos necessários para que todo o ato operatório transcorra com toda segurança.

O benefício direto ao participante será o da própria realização da cirurgia da vesícula biliar. Você estará contribuindo para que os cirurgiões compreendam melhor algumas das respostas das células do organismo, nas cirurgias.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa, para esclarecimentos de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Edson de Oliveira Vandaleti, que pode ser encontrado no endereço: Rua Juca Esteves, 110, Taubaté, SP, pelos telefones (12) 2327902 e (12) 97821533. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572, 1º andar conj 14, São Paulo, SP – telefone (11) 55711062 e telefone/fax (11) 55397162.

É garantida a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

É assegurado o direito de o paciente ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (Nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como as indenizações legalmente estabelecidas.

O pesquisador compromete-se a utilizar os dados e materiais coletados, somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li, ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Estudos dos efeitos do dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) na resposta imune-celular do peritônio”.

Eu discuti com o Dr. Edson de Oliveira Vandaleti sobre minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar, se necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

----- Data \_\_/\_\_/\_\_

Assinatura do Paciente/Representante legal

----- Data \_\_/\_\_/\_\_

Assinatura da Testemunha

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal, para participação deste estudo.

----- Data \_\_/\_\_/\_\_

Assinatura do Responsável pelo estudo



Irmandade de Misericórdia de Taubaté  
Hospital Santa Isabel de Clínicas  
Avenida Tiradentes, 280 - Telefone (012) 225-9200 FAX: (012)225-9246- CEP 12.030-180  
- Taubaté - SP

---

Taubaté, 07 de fevereiro de 2001.

Ilmo. Sr.

**DR. EDSON DE OLIVEIRA VANDALETI**

Caro Vandaleti,

Em atenção a correspondência de V.Sa. encaminhada a Comissão de Ética Médica deste Hospital, venho lhe informar que esta Comissão reunida na data de 06/02/2001, aprovou a realização do projeto de pesquisa: ESTUDO DOS EFEITOS DO DIÓXIDO DE CARBONO, NA IMUNIDADE CELULAR DO PERITÔNIO.

Atenciosamente,

**DR. JOSÉ ALBERTO FONSECA DE ALMEIDA**  
Presidente C.E.M.

JAF/mimr



Universidade Federal de São Paulo  
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa  
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

São Paulo 20 de julho de 2001

CEP Nº: 521/01

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a): EDSON DE OLIVEIRA VANDALETI

Disciplina/Departamento: Gastrocirurgia/Cirurgia

Ref.: Projeto de Pesquisa


Estudos dos efeitos do dióxido de carbono na imunidade celular do peritônio

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto acima.

Conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde são deveres do pesquisador:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.
4. Apresentar primeiro relatório parcial em **20/01/02**

Atenciosamente,

  
Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo



### **Bibliografia consultada**

Decs – Descritores em Ciências da Saúde. 3ed. São Paulo: Bireme; 1996.

Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia Clínica: Elementos Essenciais. 3ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996.

Goldenberg S & Soares AL. Orientação Normativa para Elaboração e Apresentação de Teses. São Paulo: Edição Eletrônica; 1997.

Houaiss A, Cardim I. Novo Dicionário Folha Webster's Inglês Português - Português Inglês. São Paulo: Empresa Folha da Manhã S.A; 1996.

Houaiss A, Villar MS, Franco FMM. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Objetiva; 2001.

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1997;126:36-47.

International Serials Data System. International Organization Standardization. Liste d'abbreviations de mots des titres de publications em série: Conforme a ISO-4 1984/. List of serial title Word abbreviations: In accordance with ISO-4 1984. Paris: ISDS/ISO; 1985. 215p.

Quirk R. et al. Longman Dictionary of Contemporary English. 3ed. Barcelona: Cayfosa-Quebecor; 2001.

Rother ET & Braga MER. Como Elaborar Sua Tese: Estrutura e Referências. São Paulo: Amélia Oraci Gasparini: Edição Eletrônica; 2001.