

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MARISA DE CARVALHO BORGES

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO PERFIL IMUNOLÓGICO,
DA FUNÇÃO PULMONAR E DA FORÇA MUSCULAR
RESPIRATÓRIA EM MULHERES SUBMETIDAS A
COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA CONVENCIONAL E
POR PORTAL ÚNICO**

UBERABA-MG
2014

MARISA DE CARVALHO BORGES

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO PERFIL IMUNOLÓGICO,
DA FUNÇÃO PULMONAR E DA FORÇA MUSCULAR
RESPIRATÓRIA EM MULHERES SUBMETIDAS A
COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA CONVENCIONAL E
POR PORTAL ÚNICO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Patologia Básica e Experimental”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutora.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Crema

Co-orientador: Prof. Dr. Virmondes Rodrigues Júnior

UBERABA-MG
2014

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

B733a **Borges, Marisa de Carvalho**
Avaliação comparativa do perfil imunológico, da função pulmonar e da
força muscular respiratória em mulheres submetidas a colecistectomia lapa-
roscópica convencional e por portal único. -- 2014.
146 f. : il., fig., graf., tab.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do
Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2014
Orientador: Prof. Dr. Eduardo Crema

1. Colecistectomia. 2. Laparoscopia. 3. Mulheres. 4. Citocinas. 5. Testes
de função respiratória. 6. Força muscular. I. Crema, Eduardo. II. Universi-
dade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.3-089

Dedicatória

Dedico este trabalho:

A Deus, por me guiar sempre pelo melhor caminho, por iluminar minhas escolhas e por ter me ajudado a alcançar mais essa conquista.

À minha querida mãe Ilma Isabel de Carvalho (in memoriam) a doce lembrança do seu amor me sustenta, me fortalece.

Ao meu querido tio José Marciano Pena Mundim (in memoriam) por seu amor de pai, pelo apoio em todos os momentos que precisei e por ter transmitido valores fundamentais na minha formação humana.

As minhas queridas tias Ilza de Carvalho, Elza Maria de Carvalho Pena e Odete Olivia dos Santos, pelo carinho, dedicação e por desejarem o meu bem.

A minha querida irmã Marília de Carvalho Mardegan, pela amizade e por seu exemplo de fé, garra e determinação.

Aos meus lindos sobrinhos Maria Luísa de Carvalho Mardegan e Antônio Fernando Mardegan Neto, pelos momentos alegres que compartilhamos juntos. Sempre repletos de risadas, brincadeiras e descontração.

Ao Prof. Dr. Eduardo Crema, um exemplo de ser humano bom, digno e verdadeiro; de profissional comprometido que ousa, busca e tem sempre coragem para enfrentar novos desafios. Agradeço imensamente pela confiança, apoio e incentivo que você sempre demonstrou e que tanto contribuíram para a minha formação.

Agradecimientos

Ao professor, Dr. Virmondes Rodrigues Junior, pelo incentivo a pesquisa e co-orientação na realização deste estudo. Meus sinceros agradecimentos.

À graduanda do curso de Medicina Aline Borges Gouvêa, pela seleção das pacientes participantes deste estudo e coleta de dados.

Aos biomédicos Tharsus Dias Takeuti e Betânia Maria Ribeiro pela valiosa colaboração na realização do Elisa.

Ao enfermeiro Sandro Rogério dos Santos, pela realização dos testes espirométricos.

Ao graduando do curso de Medicina Guilherme Azevedo Terra e ao Biomédico Marcos Vinícius da Silva, pela realização da análise estatística desse projeto.

Às queridas amigas, Marisângela Santos, Ilma Fatureto Alves, Daniela Rejane de Paula, Maria Lúcia Lombardi Andrade, Cláudia Helena Julião, Luci Mara da Silva, Velúnia Tristão, Elaine Trindade Monteiro, Rosiany Santos Esselin, Sylvania Rodrigues, pelo carinho e agradável convivência.

À querida bibliotecária Ana Paula de Azevedo, pela amizade, carinho e por ter me auxiliado na formatação da minha tese.

À querida fisioterapeuta Maria José de Siqueira, pela amizade, generosidade e por ter me acolhido tão bem na sua casa durante todo o período que estive em Uberlândia.

Aos médicos do Departamento de Cirurgia, Dr. Alex da Silva e Dr. Júverson Alves Terra Júnior, por compartilhar suas experiências e conhecimentos.

Às bibliotecárias da UFTM, Eulalia Maria da Silva Alves Ribeiro e Sônia Maria Rezende Paolinelli, pelo auxílio sempre atencioso nas pesquisas bibliográficas.

À funcionária do Departamento de Cirurgia da UFTM, Maria Helena Resende por comunicar-me das atividades discentes da pós-graduação vinculadas ao departamento de cirurgia.

Ao funcionário do Departamento de Cirurgia da UFTM, Júlio César Machado Rossi, pela presteza em atender-me todas as vezes que precisei.

Aos secretários da pós-graduação em Ciências da Saúde, Tuânia Alves Cunha André, Ana Carla Corrêa de Oliveira e André Luis Rodrigues Costa, pela atenção e auxílio logístico.

À professora de português, Maria Auxiliadora Gontijo, pela correção ortográfica deste trabalho.

Aos professores do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pelos ensinamentos transmitidos.

Às pacientes, fundamentais em nosso estudo por tornarem possível a realização deste trabalho, meu respeito e gratidão.

À Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal e Ensino Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

Enfim, a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

“São os momentos desafiadores que nos conduzem à superação, que fazem de nós pessoas melhores. É nossa capacidade de resistir ao desânimo e buscar energia no fundo da alma que nos transforma em pessoas especiais.”

Roberto Shinyashiki

Lista de Figuras

Lista de Figuras

Figura 1: Tipos de cálculos que se formam na da vesícula biliar.....	28
Figura 2: Colectomia Laparoscópica Convencional.....	60
Figura 3: Colectomia Laparoscópica Por Portal Único.....	61
Figura 4: Idade e Variáveis Antropométricas.....	70
Figura 5: Tempo de realização dos procedimentos cirúrgicos.....	72
Figura 6: Análise da expressão das citocinas por Elisa.....	74
Figura 7: Análise da capacidade vital forçada (CVF).....	78
Figura 8: Análise do volume forçado no primeiro segundo (VEF ₁).....	79
Figura 9: Análise do volume forçado no primeiro segundo/ capacidade vital forçada VEF ₁ /CVF(%).....	80
Figura 10: Análise da pressão inspiratória máxima (PI _{máx}).....	81
Figura 11: Análise da pressão expiratória máxima (PE _{máx}).....	83

Lista de Tabelas

Lista de Tabelas

Tabela 1: Fatores de risco para colelitíase dos grupos submetidos a colecistectomia laparoscópica convencional e por portal único	71
Tabela 2: Análise comparativa quanto a presença de doenças do sistema respiratória e tabagismo entre as pacientes submetidos a colecistectomia laparoscópica convencional e por portal único.....	73

Lista de Abreviaturas

α : alfa

AMP-c: adenosina monofosfato cíclico

ATP: adenosina trifosfato

APOE: apolipoproteína E

β : beta

CETP: éster de colesterol

cmH₂O: centímetro de água

CO₂: gás carbônico

COX-2: ciclooxigenase-2

CRF: capacidade residual funcional

CV: capacidade vital

CVF: capacidade vital forçada

et al: colaboradores

γ : gama

°C: Grau Celsius

h: horas

HBsAg: Antígeno de superfície do vírus da hepatite B

HMG-CoA: enzima que limita a velocidade na síntese de colesterol, catalisando a conversão de HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase) em ácido mevalônico (MVA)

IFN: interferon

IL: interleucina

IMC: índice de massa corpórea

Kg: quilograma

L: litro

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

m²: metro quadrado

mg: miligrama

ml: mililitro

mm: milímetro

mmHg: milímetro de mercúrio

min: minuto

nm: nanômetro

pg/ml: picograma por mililitro

%: porcentagem

PO: pós-operatório

pH: potencial hidrogeniônico

PVA: pressão das vias aéreas

PEmáx: pressão expiratória máxima

PImáx: pressão inspiratória máxima

PPI: pressão positiva intermitente

RPM: rotações por minuto

s: segundo

SILC: colecistectomia laparoscópica com incisão única

Th: linfócitos T auxiliares

TNF: fator de necrose tumoral

UFTM: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

μl : microlitro

VEF_1 : volume expiratório forçado no primeiro segundo

$>$: maior

\pm : média

$<$: menor

\geq : maior ou igual

\leq : menor ou igual

Resumo

Introdução: A colecistectomia laparoscópica tornou-se a intervenção cirúrgica padrão para doentes com patologia benigna da vesícula biliar e o portal-único com a realização de uma única incisão umbilical tornou-se uma importante inovação dessa técnica. Procedimentos cirúrgicos podem desencadear a expressão de citocinas pró ou anti-inflamatórias e alterar a função pulmonar e a força muscular respiratória comprometendo a recuperação do paciente.

Objetivos: Avaliar a expressão das citocinas (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-17, IL-4) da função pulmonar (CVF, VEF₁ e VEF₁/CVF%) e da força muscular respiratória (PImáx e da PEmáx) antes e após a Colecistectomia Laparoscópica Convencional e por Portal Único.

Casuística e Métodos: Participaram deste estudo 40 mulheres com colelitíase sintomática com idade entre 18 e 70 anos. As pacientes foram divididas em 2 grupos: 21 pacientes foram submetidas a Colecistectomia Laparoscópica Convencional e 19 pacientes foram submetidas a Colecistectomia por Portal Único. As amostras de sangue foram coletadas de todas as pacientes, no pré-operatório e após 24 horas dos procedimentos cirúrgicos, estando os pacientes em jejum noturno de 12 horas. O sangue imediatamente coletado foi centrifugado a 5000 RPM e o sobrenadante aspirado e acondicionados em tubos plásticos de 1,5 ml estéril, sendo estocados à - 70°C. As citocinas TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-17e IL-4, presentes no plasma foram quantificadas pelo método de ELISA. Para a avaliação da função pulmonar, foi realizada a espirometria em dois momentos: antes e após 24 horas dos procedimentos cirúrgicos. Os parâmetros avaliados neste estudo foram: Capacidade vital forçada (CVF) e Volume expiratório forçado no primeiro Segundo (VEF₁) e a relação VEF₁/CVF %. A avaliação da força muscular respiratória, baseou-se na medida das pressões respiratórias máximas: Pressão Inspiratória Máxima (PImáx) e Pressão Expiratória Máxima (PEmáx), obtidas pela leitura feita em um manovacuômetro, graduado de -300 + 300 cmH₂O e realizadas em três momentos: antes e após 24 horas e 48 horas dos procedimentos cirúrgicos.

Resultados: A avaliação da resposta imune não mostrou significância estatística na expressão das citocinas IFN- γ e IL-1 β na comparação entre os grupos e tempos analisados. A IL-17 apresentou expressão significativa no pós-operatório em relação ao pré-operatório no grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único. Em relação às citocinas TNF- α e IL-4 não foram detectáveis níveis significativos em nenhum dos grupos ou tempos analisados. Quanto a função

pulmonar os resultados obtidos mostraram queda maior dos valores da CVF e da VEF₁ no grupo de pacientes submetidas a Colecistectomia Laparoscopica Convencional. O tabagismo certamente contribuiu para o distúrbio ventilatório restritivo leve observado no pós-operatório do grupo submetido a Colecistectomia Laparoscopica por Portal Único. Quanto a força muscular respiratória, os resultados obtidos mostraram queda da PImáx e da PEmáx após 24 horas do procedimento cirúrgico, sendo observado recuperação mais precoce dessas pressões após 48h do procedimento cirúrgico no grupo submetido a Colecistectomia Laparoscopica por Portal Único.

Conclusões: A expressão aumentada da pró-inflamatória IL-17A do pré para o pós-operatório no grupo submetido a Colecistectomia Laparoscopica por Portal Único pode indicar o papel importante dessa citocina no reparo tecidual. Apesar da ferida cirúrgica ser menor nesse procedimento, colisões intra e extra-abdominais dos instrumentais, ponto de entrada comum dos equipamentos e consequente aumento das manipulações viscerais podem ter contribuído para os níveis aumentados dessa citocina. Quanto a função pulmonar e a força muscular respiratória o grupo submetido a Colecistectomia Laparoscopica por Portal Único apresentou recuperação mais satisfatória dos parâmetros avaliados, com menor comprometimento dos volumes e capacidades pulmonares.

Palavras-chaves: Cirurgia, Laparoscopia, Citocinas, Medidas de volume pulmonar, Força muscular, Teste da função respiratória.

Abstract

Introduction: Laparoscopic cholecystectomy has become the standard surgical procedure for patients with benign gallstone diseases and the single-port approach through one umbilical incision is a technical option. Surgical procedures can induce the expression of pro- and anti-inflammatory cytokines and can alter lung function and respiratory muscle strength, thus compromising recovery of the patient.

Objectives: To evaluate the expression of cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-17, IL-4), lung function (FVC, FEV₁ and FEV₁/FVC %) and respiratory muscle strength (P_Imax and P_Emax) before and after conventional and single-port laparoscopic cholecystectomy.

Patients and Methods: Forty women with symptomatic cholelithiasis, ranging in age from 18 to 70 years, participated in the study. The patients were divided into two groups: 21 patients submitted to conventional laparoscopic cholecystectomy and 19 patients submitted to single-port laparoscopic cholecystectomy. Blood samples were collected from all patients before and 24 h after the surgical procedures after a 12-h overnight fast. The sample was centrifuged immediately at 5,000 rpm and the supernatant was aspirated and stored in 1.5-ml sterile plastic tubes at -70°C. Plasma levels of TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-17 and IL-4 were quantified by ELISA. Spirometry was performed for the evaluation of lung function at two time points: before and 24 h after the surgical procedures. The following parameters were evaluated: forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV₁), and FEV₁/FVC % ratio. Respiratory muscle strength was evaluated by the measurement of maximum respiratory pressures: maximum inspiratory pressure (P_Imax) and maximum expiratory pressure (P_Emax). These pressures were measured with a manovacuometer (-300 to +300 cmH₂O) at three time points: before and 24 and 48 h after the surgical procedures.

Results: Evaluation of the immune response showed no significant difference in IFN- γ or IL-1 β levels between groups and time points. Significantly higher expression of IL-17 was observed after surgery in the group undergoing single-port laparoscopic cholecystectomy. Serum TNF- α and IL-4 levels were below the detection level (10 pg/ml) in the two groups and at the time points analyzed. With respect to lung function, the results showed a greater reduction in FVC and FEV₁ in patients undergoing conventional laparoscopic cholecystectomy.

There was no significant difference in FEV₁/FVC(%) between the groups or time points studied. Analysis of respiratory muscle strength showed a greater reduction in P_Imax and P_Emax after 24 h in the group undergoing conventional laparoscopic cholecystectomy.

Conclusions: Increased postoperative expression of IL-17A in patients submitted to single-port laparoscopic cholecystectomy suggests an important role of this cytokine in tissue repair and in the induction of inflammation. The recovery of lung volumes and respiratory muscle strength occurred earlier in the group submitted to single-port laparoscopic cholecystectomy.

Keywords: Surgery, Laparoscopy, Citokines, Lung volume measurements, Muscle Strength, Respiratory Function Tests.

Sumário

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	26
1.1 COLELITÍASE.....	26
1.1.1 Patogênese dos Cálculos de Colesterol e Pigmentares.....	29
1.1.2 Sintomas da Colelitíase.....	31
1.1.3 Fatores de Risco para Colelitíase.....	33
1.1.3.1 Geografia e a Etnia.....	33
1.1.3.2 Idade.....	34
1.1.3.3 Sexo Feminino.....	34
1.1.3.4 Sedentarismo.....	35
1.1.3.5 Doenças Pancreáticas e do Fígado.....	35
1.1.3.6 Dieta.....	36
1.1.3.7 Perda Ponderal.....	36
1.1.3.8 Obesidade.....	37
1.1.3.9 Doenças ou Disfunções Intestinais.....	37
1.1.3.10 Genética.....	37
1.1.3.11 Algumas Drogas.....	38
1.2 COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA CONVENCIONAL E POR PORTAL ÚNICO.....	39
1.3 RESPOSTA IMUNOLÓGICA AO ESTRESSE CIRÚRGICO.....	42
1.4 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS ABDOMINAIS E SUAS ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO PULMONAR E NA FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA.....	47
2 HIPÓTESES.....	53
3 OBJETIVOS.....	55
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	57
4.1 CASUÍSTICA.....	57
4.2 MÉTODOS.....	58
4.2.1 Técnicas Cirúrgicas.....	58
4.2.1.1 Colecistectomia Laparoscópica Convencional.....	58
4.2.1.2 Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único.....	60
4.3 COLETA DE SANGUE PARA DOSAGENS DAS CITOCINAS.....	62
4.3.1 Quantificação de Citocinas por Elisa.....	62
4.4 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR.....	63
4.5 AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA.....	64
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	67
6 RESULTADOS.....	69
6.1 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA.....	74
6.2 RESULTADOS DA ESPIROMETRIA-FUNÇÃO PULMONAR.....	76
6.3 RESULTADOS DA PIMÁX e PEMÁX- FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA.....	81
7 DISCUSSÃO.....	86
8 CONCLUSÕES.....	108
REFERÊNCIAS.....	110
ANEXOS.....	138
ANEXO A: Parecer Consubstanciado e Aprovado pelo CEP.....	138

ANEXO B: Protocolo do Projeto.....	139
ANEXO C: Termo de Esclarecimento Livre e Esclarecido.....	140
ANEXO D: Leitor Automático de ELISA.....	142
ANEXO E: Espirômetro Computadorizado.....	143
ANEXO F: Manovacuômetro.....	144
ANEXO G: Fotos da Cicatriz Cirúrgica: Paciente Submetida a Colecistectomia Laparoscópica Convencional.....	145
ANEXO H: Fotos da Cicatriz Cirúrgica: Paciente Submetida a Colecistectomia por Portal Único.....	146

Marisa de Carvalho Borges

Introdução

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

1 INTRODUÇÃO

1.1 COLELITÍASE

A vesícula biliar é uma víscera oca em forma de pêra que se situa na face inferior do fígado e que serve como um reservatório para a bile, um líquido amarelo esverdeado e espesso produzido pelo fígado. A bile é composta de água, solutos orgânicos e inorgânicos, sais biliares, fosfolipídeos (principalmente lecitina), colesterol, bilirrubina, sódio, potássio, cálcio, magnésio, cloro e bicarbonato (CHANNA, 2008; NOGUEIRA et al., 2014).

Em quantidades proporcionais os sais biliares, a lecitina e o colesterol, mantêm a bile em estado líquido. Quando o colesterol ou os sais biliares são produzidos em excesso pelo fígado, por alguma razão, há precipitação dessa substância formando pequenos grânulos. Estes grânulos são o início da colelitíase, a doença mais prevalente do trato biliar e que afeta uma porção significativa da população mundial (VÁZQUEZ et al., 2012).

A colelitíase é definida como a presença de cálculos na luz da vesícula biliar ou na árvore biliar extra-hepática, afetando 10% a 20% das populações adultas nos países desenvolvidos com predomínio no gênero feminino, na proporção de aproximadamente 2:1, com aumento de 20 a 25% entre as mulheres com mais de 50 anos (CHEN et al., 2012; CONTE et al., 2011; POUPON et al., 2013; SUN et al., 2009).

Estima-se que mais de 20 milhões de pessoas nos Estados Unidos tenham cálculos na vesícula, o que representa um custo anual estimado em 6,2 bilhões de dólares, constituindo um sério problema de saúde (EVERHART et al., 1999).

Os cálculos biliares humanos são classificados tradicionalmente em duas categorias: cálculos de colesterol (amarelo-esbranquiçados) que representam 70% do total e cálculos pigmentares (pretos e castanhos) que perfazem apenas 30% dos cálculos vesiculares (STINTON et al., 2010).

Os cálculos de colesterol são os mais frequentes, no mundo ocidental, geralmente medem cerca de 1mm a 4cm, sendo constituídos por colesterol puro ou tendo essa substância como componente principal. Os cálculos pigmentares contêm mais de 50% de colesterol, são mais frequentes do que os cálculos de colesterol puro, tendem a ser menores e frequentemente são múltiplos (RAVNBORG et al., 1990; ZHANG et al., 2011).

Marisa de Carvalho Borges

Os cálculos pigmentares pretos são compostos de bilirrubinato de cálcio puro, ou de complexos de cálcio, cobre e grande quantidade de glicoproteínas de mucina e não ultrapassam 1cm. São mais comuns em doentes com cirrose hepática ou quadros hemolíticos crônicos (DÍAZ-CASTRO et al., 2013; YU et al., 2013) .

Os cálculos pigmentares castanhos são formados na maioria das vezes no colédoco e são constituídos por bilirrubinato de cálcio alternado por camadas de colesterol e outros sais de cálcio, associando-se usualmente a infecções. Microscopicamente, evidenciam-se citoesqueletos de bactérias, testemunhando o papel destes microorganismos na sua gênese (STEWART et al., 2000).

Em um trabalho recente, foi relatado que os cálculos da vesícula biliar foram classificados em 8 tipos: cálculos de colesterol, cálculos de pigmento, cálculos de carbonato e cálcio, cálculos de fosfato, cálculos de estearato de cálcio, cálculos de proteínas, cálculos de cistina e cálculos mistos. Segundo relato dos autores essa nova classificação é mais eficiente e precisa. A figura 1 a seguir mostra os tipos de cálculos que se formam na vesícula biliar (QIAO et al., 2013).

Marisa de Carvalho Borges

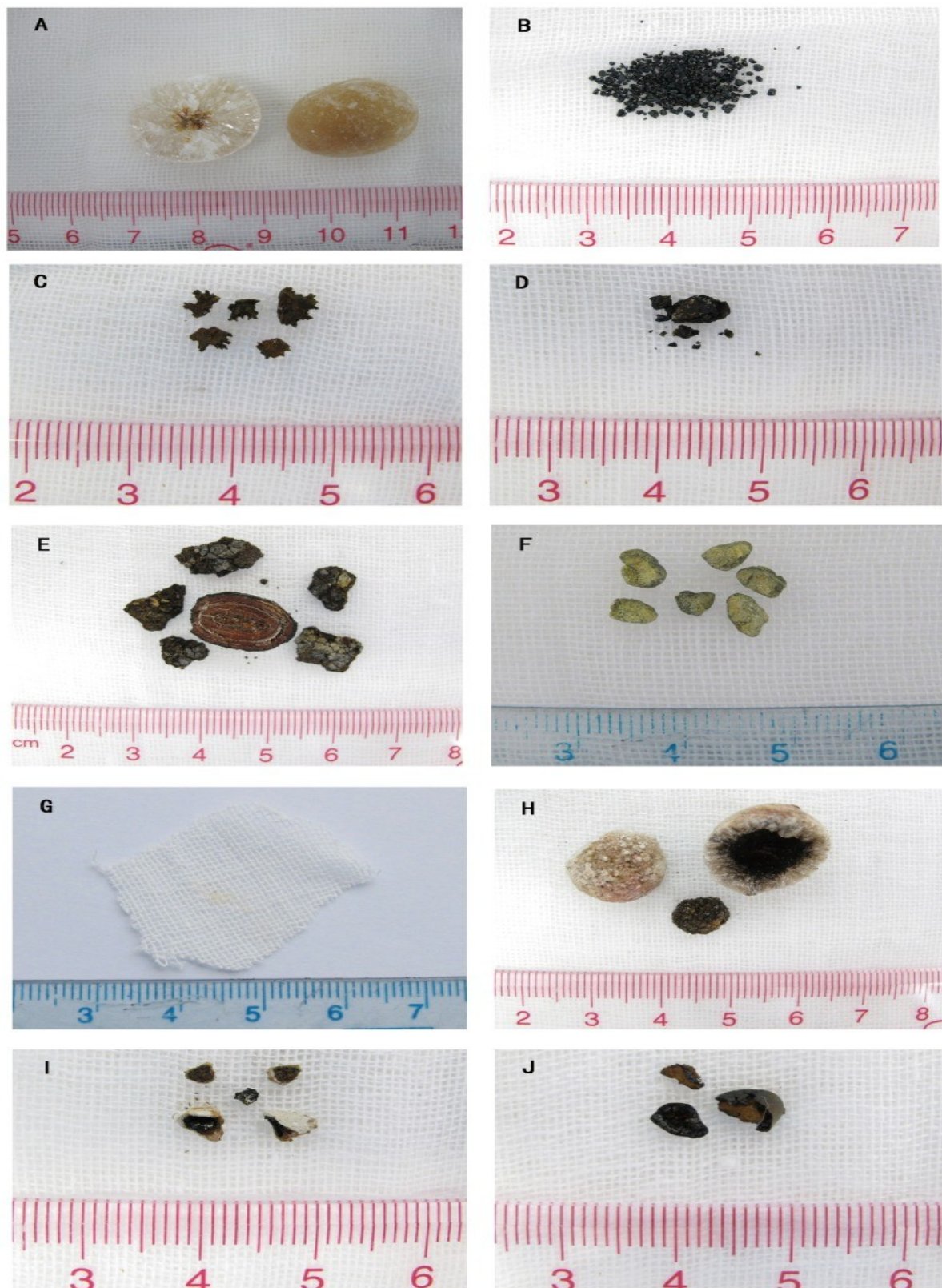


Figura 1: Tipos de cálculos que se formam na vesícula biliar:

Notas: **A.** Cálculos de colesterol; **B.** Cálculos de pigmento; **C.** Cálculos de carbonato de cálcio; **D.** Cálculos de fosfato; **E.** Cálculos de estearato de cálcio; **F.** Cálculos de proteína; **G.** Cálculos de Cistina; **H.** Cálculos mistos de colesterol e de bilirrubinato; **I.** Cálculos mistos de carbonato de cálcio e bilirrubinato; **J.** Cálculos mistos de fosfato bilirrubinato.

Fonte: Qiao et al., 2013.

Marisa de Carvalho Borges

1.1.1 Patogênese dos Cálculos de Colesterol e Pigmentares

A patogênese da colelitíase é sugerida como sendo multifatorial e provavelmente se desenvolve de interações complexas entre muitos fatores genéticos e ambientais (HUANG et al., 2010). Os cálculos da vesícula biliar são formados por várias combinações de componentes insolúveis da bile, incluindo-se colesterol, bilirrubinato de cálcio, sais orgânicos e inorgânicos de cálcio, sais biliares e glicoproteínas (HE et al.,2011).

Quanto aos cálculos de colesterol, são três os principais mecanismos que contribuem para a sua formação: supersaturação biliar não fisiológica da hipersecreção de colesterol, aceleração na conglomeração de cristais de colesterol e hipomotilidade da vesícula biliar. Os cálculos biliares de colesterol resultam de um desequilíbrio de lipídeos e sais biliares na bile da vesícula (RUHL et al., 2011).

O colesterol é uma molécula hidrofóbica, relativamente insolúvel em água e que precipita, exceto quando mantida em solução pelos sais biliares. As moléculas de sais biliares possuem regiões hidrofílicas (hidrossolúveis) e hidrofóbicas (lipossolúveis) que mantêm o colesterol no estado solúvel. Quando as moléculas de sais biliares presentes na água atingem concentrações da ordem de 2 a 4 mm, formam complexos esféricos denominados micelas. A concentração em que a formação das micelas ocorre é denominada concentração micelar crítica. Nas micelas, as terminações hidrofílicas com carga negativa das moléculas ficam voltadas para o lado externo (água), enquanto as regiões hidrofóbicas sem carga ficam voltadas para o centro da esfera, uma de frente para a outra. As moléculas de colesterol permanecem enclausuradas na região interna hidrofóbica (DI CIAULA et al.,2014; DONOVAN, 1999;).

É admitida que a existência de fatores condicionantes da condensação ou agregação de micelas ou vesículas em cristais de colesterol, acabam-se por conglomerar em cálculos. Os principais fatores até agora identificados neste processo de facilitação da cristalização do colesterol são: glicoproteínas da mucina, normalmente segregadas pela vesícula biliar, carbonato de cálcio, bilirrubinato e fosfato de cálcio, IgG e IgM, aminopeptidase-N, haptoglobina e glicoproteína ácida $\alpha 1$ (BEHAR et al., 2013).

Os cristais microscópicos inicialmente precipitam a partir de uma bile supersaturada em um processo chamado de nucleação, que é influenciado por várias proteínas pró e antinucleação. As proteínas mucinas secretadas pela vesícula biliar e o cálcio são essenciais como promotores do processo de nucleação (DIKKERS; TIETGE, 2010).

Marisa de Carvalho Borges

A nucleação do colesterol é conhecida como sendo uma fase inicial na formação da colelitíase. Receptores nucleares (NRs) têm um papel importante no controle transcricional do transporte hepatobiliar e no metabolismo de endo e xenobióticos fase I/II, tais como os ácidos biliares e drogas. Fora estes papéis metabólicos, os receptores nucleares também podem ter um importante papel no controle da inflamação hepática. Alterações hereditárias e adquiridas dos receptores nucleares contribuem para a patogênese da colestase e da colelitíase. A interpretação atual dos mecanismos responsáveis pelo transporte e formação do cristal de colesterol mono-hidratado na biliar sugere que as moléculas de colesterol nucleiam da fase de líquido cristalino (a mesofase) depois da agregação e possível fusão de vesículas unilamelares ricas em colesterol. O fator importante nesta nucleação mesofásica está associado com mais interações entre os cristais mono-hidratados e as moléculas de proteína e bilirrubina não conjugada (BERTOLOTTI et al., 2008; CLAUDEL et al., 2011).

A lama biliar, também pode responder pelo início do processo de nucleação. Segundo JAIN, 2004 a lama biliar consiste na mistura de muco, microcristais de mono-hidrato de colesterol e grânulos de bilirrubinato de cálcio. A lama biliar e os cálculos biliares são encontrados em 10% das mulheres durante a gestação e no período pós-parto inicial; ambos sofrem regressões espontâneas significativas e estão associados também a perda ponderal rápida, jejum, nutrição parenteral, cirrose hepática e algumas medicações como ceftriaxona e ciclosporina (MATHEW; KO, 2014). Foi demonstrado que a lama biliar precipita cólicas biliares, colecistite aguda ou pancreatite, devendo ser considerado uma parte do espectro da doença por cálculo biliar (HART et al., 2008).

Os doentes com colelitíase apresentam deficiências na motilidade vesicular, com concentração e acidificação da bile e redução da resposta contrátil à colecistoquinina, que constituem fatores igualmente importantes para a formação do cálculo biliar, promovendo o desenvolvimento dos cristais de colesterol em cálculos (GORE, 2013).

Na formação do cálculo de colesterol, foi proposta a existência de uma predisposição genética com base em modelos experimentais murinos e estudos epidemiológicos envolvendo seres humanos. Estes estudos mostraram a existência de agrupamento familiar, bem como de diferenças étnicas e geográficas na prevalência da doença por cálculos de colesterol (ZIMMER; LAMMERT, 2011).

Inflamação crônica da parede da vesícula e hipersecreção de mucina são considerados fatores importantes na patogênese dos cálculos biliares de colesterol. Os resultados apoiam um efeito de promoção da hipersecreção da mucina da vesícula por peroxidação lipídica

Marisa de Carvalho Borges

levando a uma formação rápida de cristais de colesterol na bile da vesícula. Estes achados sugerem que além da hipersecreção de colesterol na bile, a inflamação crônica da parede da vesícula está ligada à patogênese dos cálculos biliares de colesterol (CHUANG et al., 2012).

A patogênese dos cálculos de pigmento não é totalmente conhecida, mas é sabido que sua formação está associada a hiperbilirrubinemia, estase biliar e infecções. As hipóteses aventadas para formação dos cálculos pigmentares incluem a concentração excessiva de bilirrubina não conjugada insolúvel, a deficiência relativa da concentração de sais biliares para solubilizá-la, além de outros fatores como o possível excesso de cálcio, a mucina na vesícula e a disfunção vesicular. Há associações clínicas bem estabelecidas ou fatores de risco para a litíase vesicular por cálculos pigmentares. As mais importantes são a hemólise crônica como a doença falciforme, a talassemia, a esferocitose hereditária, o uso de prótese de válvula cardíaca, a cirrose avançada, a infestação biliar por parasitas e a infecção biliar bacteriana (BECKINGHAM, 2001).

Os cálculos pigmentares pretos, resultam da hipersecreção de conjugados da bilirrubina sobretudo monoglucoronidos na bÍlis. Pela ação da β -glucuronidase formam-se compostos de bilirrubina não conjugados que se precipitam com sais de cálcio em meio ácido. Ocorre também hipersecreção de mucina, que facilitaria a litogênese (CARIATI; PIROMALLI, 2012).

Os cálculos pigmentares castanhos, resultam da infecção anaeróbica da bÍlis. A estase facilita a infecção bacteriana, bem como a acumulação de muco e de citoesqueletos bacterianos nos ductos biliares. Enzimas bacterianas produzem bilirrubina não conjugada, ácidos graxos e ácidos biliares não conjugados, que formam complexos com o cálcio, resultando em sais de cálcio insolúveis e posteriormente cálculos pigmentares (CETTA et al, 2008; VÍTEK; CAREY, 2012).

1.1.2 Sintomas da Colelitíase

Os pacientes com cálculos na vesícula biliar ou na árvore biliar exibem síndromes que variam da doença aguda à doença silenciosa ou sintomática crônica. Na maioria dos pacientes com cálculos biliares a doença permanece silenciosa durante toda a vida do indivíduo. O diagnóstico é dificultado ainda mais pelo fato de que, com exceção da cólica biliar, a maioria dos sintomas produzidos pelos cálculos biliares é inespecífica para a doença por cálculo biliar. Em qualquer estágio da doença, a obstrução do ducto cístico ou do ducto colédoco por um

Marisa de Carvalho Borges

cálculo biliar vindo da vesícula biliar pode causar dor, com ou sem inflamação (CAFASSO; SMITH, 2014).

O sintoma mais comum dos cálculos biliares é a cólica biliar. A dor da cólica biliar é estável e produzida pelo espasmo funcional do ducto cístico obstruído por um cálculo, ao passo que a dor associada à colecistite aguda é produzida pela inflamação da parede da vesícula biliar (MACKAY; DILLANE, 2004).

A dor biliar é visceral, localiza-se no epigástrio ou hipocôndrio direito, com frequência, irradia-se para o ombro direito e a escápula e resulta da obstrução transitória do canal cístico pelos cálculos, seguida de espasmo. Uma crise típica consiste em dor que aumenta durante 15 minutos a 1 hora, que permanece em um platô durante 1 hora ou mais e, depois, diminui lentamente. Em um terço dos pacientes, a dor tem início súbito e, menos freqüentemente, o alívio também é súbito (BERGER et al., 2000; VETRHUS et al., 2004).

Segundo Tazuma (2006), a cólica biliar muitas vezes se desenvolve na ausência de eventos precipitadores, surge de modo repentino e aumenta de intensidade com rapidez até atingir um platô que pode durar até 3 horas, para então diminuir.

Alguns pacientes descrevem a dor como sendo torturante ou lancinante, enquanto outros a descrevem como uma dor profunda ou do tipo câimbra. A dor pode irradiar para a região interescapular ou para o ombro direito e pode estar associada a náuseas e vômitos. As localizações menos comuns dessa dor são o quadrante superior esquerdo, precórdio ou região abdominal inferior. A dor que dura mais de 6 horas ou que está associada a febre sugere um caso de colecistite aguda. Os sintomas gastrintestinais, como dispepsia, pirose, distensão abdominal por gases e intolerância a alimentos gordurosos são achados comuns, independentemente da presença de cálculos biliares. Assim, o diagnóstico de cólica biliar é estabelecido com base no julgamento clínico. Depois que o episódio de cólica biliar ocorre, é comum haver ataques de dor repetidos (BESSELINK et al., 2009; TERJUNG et al., 2003).

O intervalo entre as crises pode ser de semanas, meses ou anos, e a imprevisibilidade de sua duração é uma característica da doença. A atividade da doença tende a se manter com as mesmas características durante longos períodos (HALLDESTAM et al., 2008).

A distensão crônica da vesícula biliar pode ser causada pela obstrução crônica do canal cístico. A vesícula biliar nesta condição contém um líquido mucóide claro não infectado (vesícula hidrópica). Os pacientes com vesícula hidrópica podem ou não apresentar sintomas (CAFASSO; SMITH, 2014).

Marisa de Carvalho Borges

Guss e Oyama (2010) relataram que a calculose biliar também pode se apresentar como “má” digestão, desconforto abdominal vago, náuseas, vômitos, ou falta de apetite. Este quadro tende a piorar com a ingestão de alimentos gordurosos.

A ultrassonografia do abdômen é o procedimento de escolha para o diagnóstico da doença da vesícula biliar. Em 90 a 95% dos casos de colelitíase, a ultrassonografia mostra o eco do cálculo e a sombra acústica que o segue. Quando este exame não é diagnóstico, a colecistografia ainda pode ser usada para avaliar um paciente com suspeita de doença da vesícula biliar. Se uma dose dupla de agente de contraste oral falha em produzir opacificação da vesícula biliar, é quase certo que o paciente apresenta colelitíase e colecistite crônica (DEL POZO et al., 2011; LIN; HUANG, 2012).

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica pode mostrar os cálculos biliares presentes na vesícula biliar de pacientes que apresentam dor no trato biliar e em indivíduos com resultados normais de colecistografia e ultrassonografia da vesícula biliar (GRÖNROOS et al., 2012; ROY; MARTIN, 2013). Em um estudo, foram identificados pequenos cálculos biliares ao exame de CPRE em 29 dos 206 pacientes com estas características (14%). A presença destes cálculos foi confirmada durante a cirurgia (THORBOLL et al., 2004).

Os exames de TC ou imagem de ressonância magnética também podem detectar cálculos biliares, contudo é improvável que demonstrem cálculos não detectados por ultrassonografia. A ultrassonografia endoscópica, com ou sem aspiração biliar duodenal, pode ser uma abordagem diagnóstica promissora para pacientes que apresentam sintomas biliares típicos e ultrassonografia normal (KAMATA et al., 2010).

Tem sido observado que mulheres têm tendência maior de sentir dor pós-operatória (MIDDELFART et al., 1998) enquanto que alguns trabalhos relataram que o gênero é irrelevante (MC MAHON et al., 1995). Mulheres com idade inferior a 60 anos apresentaram uma dor do tipo difusa e contínua que também é descrito na dispepsia funcional (VETRHUS et al., 2005).

1.1.3 Fatores de Risco para Colelitíase

1.1.3.1 Geografia e a Etnia

A geografia e a etnia desempenham um papel importante na prevalência dos cálculos biliares e também nos tipos de cálculos. Cálculos de colesterol predominam nos países

Marisa de Carvalho Borges

desenvolvidos do mundo ocidental e os cálculos de pigmentos em países asiáticos (RUHL; EVERHART, 2011). Nos países ocidentais, a prevalência da doença do cálculo biliar supostamente varia de aproximadamente 16,6% em mulheres e 7,9% em homens (EVERHART et al., 1999). Em asiáticos, varia aproximadamente de 3% a 15%, na China varia de 4,21% a 11%, sendo quase inexistente (menos de 5%) em Africanos (XU et al., 2004). A prevalência de cálculos biliares de colesterol é alta em alguns grupos étnicos- índios norte americanos apresentam taxas dessa doença que atingem 64,1% das mulheres e 29,5% dos homens. Mulheres americanas de ascendência mexicana apresentam prevalência de colelitíase em torno de 26,7% enquanto os homens com a mesma ascendência mostram taxas em torno de 8,9% (EVERHART et al., 2002). A prevalência das doenças da vesícula biliar e das vias biliares, entre as digestivas e de 15,8% em adultos russos, com índice elevado também em Moscou, em torno de 22% (RESHETNYAK, 2012).

1.1.3.2 Idade

Segundo Bergman *et al.* (2011), após os 20 anos de idade, a taxa de formação de cálculos biliares aumentam a cada década. Sendo esses cálculos detectáveis em 7%-11% dos indivíduos com idade inferior a 50 anos, em 11%- 30% dos indivíduos entre 60-70 anos e em 33%-50% nas pessoas acima de 90 anos de idade (WANG, 2002). A quantidade de colesterol na biliar supostamente aumenta com a idade. Isso é causado por dislipoproteinemia que resulta em um aumento linear na excreção de colesterol dentro da biliar e pela redução da síntese de ácidos biliares, devido a queda da enzima colesterol 7 α -hidroxilase (CYP7A1) (GRIGORIEVA, 2007).

1.1.3.3 Sexo Feminino

O sexo feminino é outro fator de risco reconhecido para a formação de cálculos biliares (ABU-ESHY et al., 2007). Em mulheres em idade reprodutiva, o risco de colelitíase é duas a três vezes maior do que em homens. As razões para isso não foram completamente elucidadas (KO, 2006). Gravidezes também contribuem para a formação de pedras na vesícula, sendo particularmente comuns em múltiparas (4 ou mais gestações) (GALYANI MOGHADDAM et al., 2013).

Marisa de Carvalho Borges

Elevados níveis de estrogênio aumentam a captação e a síntese hepática de colesterol, levando a uma secreção biliar excessiva de colesterol. Durante a gravidez, além do nível elevado de estrogênio, a função de evacuação da vesícula biliar é comprometida, dando origem à formação de lama biliar e cálculos biliares. A terapia de reposição hormonal com agentes a base de estrogênio em mulheres na pós-menopausa e a utilização de contraceptivos hormonais orais podem aumentar o risco de cálculos biliares sintomáticos (IBITOYE et al., 2014; SCHWARZ et al., 2007).

Segundo Stuart *et al.* (2007), podem ocorrer contradições quando se relacionam a doença da vesícula biliar com o uso de contraceptivos orais. Isso deve-se ao fato dos efeitos do estrogênio serem dependentes da sua dosagem. Portanto, os contraceptivos atualmente disponíveis que contenham baixas doses de estrogênio ou os gestágenos, representam um menor risco para a formação de cálculos biliares.

1.1.3.4 Sedentarismo

Sedentarismo aumenta o risco de cálculos enquanto a prática regular de exercícios físicos reduzem em 60% a incidência de cálculos na vesícula biliar (BANIM et al., 2010b). O exercício físico realizado durante 30 minutos, cinco vezes por semana, pode evitar a formação de cálculos biliares sintomáticos. A prática regular de exercícios físicos movimentam melhor a bile acumulada no interior da vesícula, dificultando a cristalização e formação dos cálculos (SORENSEN et al., 2014).

1.1.3.5 Doenças Pancreáticas e do Fígado

Níveis elevados ou anormais de lipídios no sangue-dislipidemia, o diabetes *mellitus* e a síndrome metabólica são relatados também como fatores de risco importantes para a formação de cálculos biliares. Pacientes com diabetes *mellitus* apresentam um risco maior para cálculos biliares, devido a hipercolesterolemia observada nessa doença. A síndrome metabólica é definida pela presença de pelo menos três dessas características: obesidade abdominal, hipertensão arterial, glicemia em jejum alta, níveis de triglicerídios aumentados e níveis de HDL reduzidos (ATA et al., 2011; CHEN et al., 2012; LAI et al., 2013).

Na cirrose do fígado, é possível perceber a ocorrência de cálculos biliares em 30% dos pacientes. Indivíduos com HBsAg e hepatite viral C também apresentaram um risco maior

Marisa de Carvalho Borges

para a formação de cálculos biliares. Disfunções no metabolismo hepático e lesões do ducto biliar também são relatadas por alguns autores entre as possíveis causas de colelitíase (DÉRY et al., 2008; ZHANG et al., 2006).

Na cirrose biliar primária, é possível perceber pedras do ducto de bile (mais comumente as pigmentadas) em 39% dos pacientes. A incidência de cálculos biliares aumenta na esteatose hepática. A resistência imune associada ao polimorfismo de genes codificando receptores em adipócitos: o receptor X retinoide e o receptor ativado por proliferadores de peroxissomo promovem a ocorrência de colelitíase, como mostraram os dados dos pesquisadores chineses (CHANG et al., 2008; WANG et al., 2014).

Na doença falciforme e na hemólise crônica ocorre excessiva excreção de bilirrubina com a formação de pedras de pigmento preto composto por bilirrubinato de cálcio. Também as lesões da medula espinhal estão associadas a um aumento três vezes maior para a formação de cálculos na vesícula, devido a estase na vesícula biliar e hipomotilidade intestinal que alteram o metabolismo dos ácidos biliares (EBERT et al., 2010; VÍTEK; CAREY, 2012).

1.1.3.6 Dieta

Em relação à dieta, Cortes *et al.* (2013) relataram em seu trabalho que uma alta ingestão de colesterol aumenta o seu nível na bile. Uma dieta pobre em fibras diminui o trânsito intestinal, o que promove o aumento da formação e da absorção de ácidos biliares secundários e aumenta as propriedades litogênicas na bile. Hidratos de carbono refinados, legumes e ácidos graxos podem aumentar a saturação do colesterol biliar (TSAI et al., 2005; TSAI et al., 2008). Em contraste, gorduras insaturadas, café, ácido ascórbico (vitamina C), cálcio e consumo moderado de álcool podem reduzir o risco para formação de cálculos biliares (CUEVAS et al., 2004). Kharitonova *et al.* (2003) relataram em seu trabalho que a nutrição parenteral a longo prazo promove a dilatação da vesícula biliar e a hipocinecia da origem aos cálculos biliares.

1.1.3.7 Perda Ponderal

A redução rápida do peso devido a dietas contendo baixas calorias ou após cirurgias bariátricas são fatores também associadas ao desenvolvimento de cálculos biliares em 30% a 71% dos casos (STOKES et al., 2013). Indivíduos que perdem 1,5kg por semana após a

Marisa de Carvalho Borges

cirurgia bariátrica, tem um risco maior de desenvolver cálculos biliares, sendo geralmente assintomáticos (AL-JIFFRY et al., 2003; UY et al., 2008).

1.1.3.8 Obesidade

O excesso de peso e a obesidade também são fatores de risco importantes para colelitíase (JEONG; LEE, 2012). A obesidade com (índice de massa corpórea $IMC \geq 27$ kg/m²) pode aumentar a síntese e a excreção do colesterol na bÍlis. Sendo que, a quantidade de colesterol produzida é diretamente proporcional ao excesso de peso (STENDER et al., 2013). Segundo Tsai *et al.*, 2006, o efeito “sanfona”, com freqüentes oscilações de peso também estão associados com maior risco de cálculos biliares.

1.1.3.9 Doenças ou Disfunções Intestinais

Algumas doenças intestinais como a ressecção do delgado, a síndrome do intestino curto, a doença de Crohn, a fibrose cística e a diarréia grave podem favorecer o surgimento de cálculos biliares (COGLIANDOLO et al., 2011; SHIWANI et al., 2010; TOELEN; HUYGHE, 2012).

Em pacientes com doença de Crohn, o risco para o desenvolvimento de cálculos biliares é 2 a 3 vezes maior, devido à má absorção dos ácidos biliares. Semelhante a doença de Crohn, na fibrose cística, a prevalência de cálculos biliares está aumentada em torno de 10% a 30% (DE TOMÁS PALACIOS et al., 2013).

Estas associações sugerem que a litíase possa ser resultado da alteração da circulação entero-hepática, com redução do armazenamento e secreção de ácidos biliares, resultando na supersaturação do colesterol (VASILESCU et al., 2013).

1.1.3.10 Genética

Também há evidências crescentes de que a formação de cálculos podem ser determinada geneticamente (ZIMMER; LAMMERT, 2011). O risco de formação de cálculos biliares é 2 a 4 vezes mais elevada nos indivíduos cujos parentes sofrem de colelitíase, sendo caracterizados como herança autossômica dominante (ABU-ESHY et al., 2007; JUZYSZYN

Marisa de Carvalho Borges

et al., 2008). Em seu trabalho, Qin *et al.* (2006) relataram que os genes associados com o desenvolvimento de cálculos biliares, estão provavelmente localizados nos cromossomos 3,4,9 e 11.

No trabalho de Katsika *et al.* (2005) foi relatado que para a formação de cálculos é necessário uma complexa interação entre os genes e as influências do ambiente. Vários genes foram associados com a colelitíase. Identificados até o momento foram: apolipoproteína E (APOE), apolipoproteína B (APOB), proteína transportadora de éster de colesterol (CETP), colesterol 7 α -hidroxilase, receptor de colecistocina A, receptores de LDL (LDLR) (CHUANG et al., 2011).

Recentes investigações focalizaram os genes que codificam proteínas do hepatócito que transportam lípidos biliares, conhecidas como transportadores do cassete de ligação de ATP (ABC) (GRÜNHAGE et al., 2007). Em particular, uma variante comum do heterodímero da proteína codificada pelos genes ABCG8 e ABCB4, que participa da secreção de colesterol biliar, confere um risco genético para o desenvolvimento de cálculos de colesterol (KUO et al., 2008). A variante é conhecida como D19H, e estima-se que possa contribuir com 8% a 11% do risco para formação de cálculos biliares de colesterol. Indivíduos com a variante D19H absorvem menos, porém sintetizam mais colesterol, sugerindo que inibidores de HMG-CoA (estatinas) possam diminuir o risco de formação de cálculos nesses indivíduos (BÁEZ et al., 2010).

1.1.3.11 Algumas Drogas

Além dos estrogênios, o uso a longo prazo de algumas drogas podem aumentar o risco para cálculos biliares, dentre elas a ciclosporina, prednisona, azatioprina, sandostatina, ácido nicotínico, clofibrato, ceftriaxona, octreotida, diuréticos tiazídicos, estatinas, entre outras (DAVIDSON et al., 2007; KHAN et al., 2007; SCHIEMANN et al., 2008).

1.2 COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA CONVENCIONAL E POR PORTAL ÚNICO

Marisa de Carvalho Borges

A colecistectomia laparoscópica tornou-se a intervenção cirúrgica padrão para doentes com patologia benigna da vesícula biliar. As vantagens quando comparadas a laparotomia incluem incisões menores, trauma cirúrgico menor, redução da dor pós-operatória, recuperação mais rápida, diminuição do tempo de hospitalização e retorno mais precoce às atividades, inclusive as profissionais (AGABITI et al., 2013; ESCOBAR et al., 2010; FAJARDO et al., 2011; ROSENMÜLLER et al., 2013). Além de evitar o risco de infecções da ferida cirúrgica, hérnias incisionais e eviscerações (SOPER et al., 2011).

Apesar dos ótimos resultados da cirurgia laparoscópica, a intenção de se fazer uma cirurgia ‘sem cicatriz’ não parou. Em 1985 Mühe de Böblingen, na Alemanha realizou a primeira colecistectomia laparoscópica ao vivo por meio de um trocáter multicanal de porta-única com apenas uma incisão de pele (MÜHE, 1992).

Passadas algumas décadas, e após várias modificações técnicas, como, por exemplo, a redução do número de portais, portais mais finos e cirurgias com acesso por orifícios naturais, Navarra *et al.* (1997) descreveram uma única incisão para a colecistectomia laparoscópica como sendo um procedimento alternativo para as quatro portas da colecistectomia laparoscópica convencional. A utilização de uma única incisão umbilical para remover a vesícula biliar foi uma interessante inovação e, desde a sua descrição por Navarra *et al.* (2008), a colecistectomia laparoscópica com incisão única (SILC) ganhou impulso.

A primeira cirurgia endoscópica transluminal de orifício natural (NOTES) ocorreu em 2007, minimizando ainda mais o trauma de acesso sem cicatrizes visíveis. A “competição” entre a laparoscopia padrão com três ou quatro trocateres, NOTES e a laparoscopia de incisão única levaram ao desenvolvimento rápido de trocateres especiais de uma “porta única”. A evolução ocorreu pela combinação da habilidade cirúrgica desenvolvida nas técnicas videolaparoscópicas e a alta tecnologia dos modernos instrumentos flexíveis, objetivando diminuição da dor, diminuição do tempo de internação, redução da incidência de hérnias, melhores resultados estéticos que ficavam praticamente imperceptíveis aumentando assim a satisfação do paciente (HASUKIC et al., 2012; LANGWIELER et al., 2009; VAN DEN BOEZEM et al., 2014).

Segundo Hong *et al.* (2009) relataram que a abordagem de porta única é mais exigente do que a laparoscopia convencional, pois o cirurgião tem menos liberdade de movimento utilizando o mesmo ponto de entrada. No entanto, instrumentos modernos e especialmente concebidos para estas cirurgias contribuem para superar essa limitação (ALTUN et al., 2013).

Marisa de Carvalho Borges

Beck *et al.* (2013) e Horgan *et al.* (2011) relataram que o paciente se beneficia do portal-único por se tratar de um procedimento mais rápido, menos traumático, com recuperação mais rápida, além de estar evidenciado que há um menor índice de infecção nos pacientes submetidos a esse procedimento. Segundo WU *et al.* (2011), uma menor ferida cirúrgica apresenta menor risco de infecção e melhores resultados estéticos.

Ainda não foi possível chegar a um consenso sobre os resultados da dor no pós-operatório em pacientes submetidos à cirurgia por portal único. Porém são relatados menores índices de dor em pacientes submetidos à minilaparoscopia comparados àqueles submetidos à laparoscopia convencional (MAMAZZA *et al.*, 2001). Devido à subjetividade nesse quesito os resultados da maioria dos trabalhos são inconclusivos (LOOK *et al.*, 2001).

No trabalho de Yim *et al.*, (2013), a intensidade da dor no pós-operatório foi avaliada em repouso usando uma escala de classificação numérica (NRS). Os pacientes foram convidados a avaliar a intensidade da dor imediatamente após a cirurgia na unidade de recuperação e após 6, 24 e 48h dos procedimentos cirúrgicos. Os resultados desse estudo não mostraram diferenças na intensidade da dor entre os grupos. Os autores concluíram que futuros ensaios clínicos são necessários para melhor definir os benefícios da cirurgia por portal único em termos de dor pós-operatória. Em contradição, o trabalho de Kim *et al.* (2012), usando uma escala visual analógica para mensuração do escore de dor após 24h dos procedimentos cirúrgicos, relataram vantagens no grupo submetido a colecistectomia laparoscópica por portal único em comparação a colecistectomia laparoscópica convencional.

Wagner *et al.* (2013), ao compararem as duas técnicas cirurgias relataram não haver diferenças em termos de complicações ou na incidência de hérnias incisionais após 1 ano dos procedimentos cirúrgicos e concluíram que a qualidade de vida avaliada através do instrumento Euro Qol-5 Dimensions (EQ-5 D-5L) foi melhor observada no grupo de pacientes submetidos a colecistectomia laparoscópica por portal único.

Entre as principais complicações, a presença de infecção da incisão umbilical esteve presente em 2,3% dos casos e hérnias incisionais que ocorreram em 1,7% dos pacientes submetidos à cirurgia por portal único, não havendo mortalidade. Dado positivo quando comparado com a média mundial de colecistectomia laparoscópica (0,3%14 nos EUA e 0,1%15 na Europa) (LUKOVICH *et al.*, 2011).

Romanelli *et al.* (2010) relataram que o tempo operatório de 60 minutos na colecistectomia laparoscópica por portal único, aproxima-se do indicado por outros autores. No entanto, foi superior ao necessário para uma colecistectomia laparoscópica com quatro

Marisa de Carvalho Borges

portas, que foi em média de 30 minutos. Este aspecto não pode ser considerado desfavorável para a intervenção realizada com o novo dispositivo, pois, entre outros fatores, está obviamente relacionado com a experiência da sua utilização.

No estudo de Romanelli e Earle (2009), foi relatado que a colecistectomia laparoscópica por portal único é uma técnica bastante promissora, no entanto sua aplicação rotineira requer uma avaliação da sua segurança e custo eficácia. Além disso, a sua superioridade em relação a colecistectomia laparoscópica convencional em termos de dor pós-operatória, resultados cosméticos e satisfação geral dos pacientes, requer um estudo mais aprofundado para a obtenção de conclusões eficientes.

Segundo Goel e Lomanto (2012), Lesperance *et al.* (2013) e Saily *et al.* (2012), a colecistectomia laparoscópica por portal único é um procedimento que tem como único benefício a estética, equivalendo a colecistectomia laparoscópica convencional em todos os outros aspectos.

Em seu estudo, apresentado na Sociedade Americana Gastrointestinal de Cirurgias Endoscópicas, Joseph *et al.* (2011) relataram que não existem diferenças no custo operacional total, nos encargos para o paciente e nos custos hospitalares ao comparar a colecistectomia laparoscópica convencional versus colecistectomia laparoscópica por portal único. Alptekin *et al.* (2012) relataram que ainda não foram comprovados benefícios significativos em estudos prospectivos randomizados comparando-se as duas técnicas.

No trabalho de Shussman *et al.* (2014), foi descrito que a colecistectomia laparoscópica por portal único é uma abordagem difícil e cara. A complexidade técnica do procedimento inclui triangulização inadequada, colisões intra e extra-abdominais dos instrumentais, campo de visão comprometido, ponto de entrada comum para a câmara e instrumentais, além de ferramentas descartáveis caras que aumentam substancialmente o custo dos procedimentos (ELAZARY *et al.*, 2009).

Em outro estudo onde foram comparadas as duas técnicas cirúrgicas, Saad *et al.* (2013) observaram que a dor no pós-operatório foi semelhante em ambos os grupos, tempo de operação foi significativamente maior no grupo submetido a colecistectomia laparoscópica por portal único, complicações pós-operatórias foram observadas no grupo submetido a colecistectomia laparoscópica por portal único que incluíram lesão do diafragma, coledocolitíase, infecção da ferida e hérnia. Os resultados cosméticos avaliados foram significativamente melhores após 6 meses no grupo submetido a colecistectomia laparoscópica por portal único, no entanto após 12 meses não foram encontradas vantagens

Marisa de Carvalho Borges

pós-operatórias desse procedimento na comparação com a colecistectomia laparoscópica convencional.

Vários procedimentos podem ser feitos usando o método Portal-Único como: Colecistectomia, Apendicectomia, Adrenalectomia, Histerectomia, Ooforectomia, Adrenalectomia, Cirurgia de refluxo, Cirurgia de hérnia, Esplenectomia, Cirurgia de Obesidade e Colectomia (CARUS, 2013; SAIDY et al., 2012) .

A dor pós-operatória, o trauma cirúrgico e a cicatrização são fatores que podem desencadear a expressão de citocinas pró ou anti-inflamatórias, no entanto nenhum trabalho foi encontrado na literatura abordando a presença dessas moléculas antes e após a colecistectomia laparoscópica convencional comparando-se com o portal único. Também não encontramos trabalhos que avaliassem a função pulmonar e a força muscular respiratória antes a após a realização desses procedimentos cirúrgicos.

1.3 RESPOSTA IMUNOLÓGICA AO ESTRESSE CIRÚRGICO

Citocinas são proteínas solúveis secretadas por células do sistema imune e funcionam como mensageiros para ajudar na regulação de uma resposta imune, auxiliando e regulando outras células. Nas respostas imunes inatas, as citocinas são produzidas principalmente pelos macrófagos e, na imunidade adaptativa, são secretadas pelas células T. As citocinas podem agir na mesma célula que as produziu (ação autócrina) ou nas células vizinhas (ação parácrina). Além disso, as citocinas podem apresentar propriedades pleiotrópicas, quando cada citocina apresenta várias ações biológicas e propriedades redundantes, quando várias citocinas apresentam atividades biológicas iguais ou semelhantes (ABBAS; LITCHMAN, 2007).

As citocinas diferem dos hormônios endócrinos porque são produzidas por diversos tipos de células e por exercerem a maioria de seus efeitos localmente ou através de comunicação “célula a célula”. Quando produzidas em excesso, agem como hormônios, alcançando a corrente sanguínea. A resposta de uma célula à determinada citocina depende da concentração local do peptídeo, bem como do tipo de célula, sendo que uma mesma citocina pode agir em vários tipos celulares, expressando respostas diferentes e pode ter, em uma mesma célula, múltiplos efeitos (SHEERAN; HALL, 1997).

Esses mediadores são responsáveis por respostas locais ou sistêmicas, gerando alterações imunológicas, metabólicas, hemodinâmicas, endócrinas e neurais. Podem ativar

Marisa de Carvalho Borges

respostas biológicas benéficas como a estimulação da função antimicrobiana, cicatrização de feridas, mioestimulação e mobilização de substratos. No entanto, a secreção abundante de citocinas está associada a efeitos deletérios como hipotensão arterial, falência de órgãos e até mesmo a morte (MOLLOY et al., 1993).

As citocinas são extremamente potentes (agem em concentrações picomoleculares) e, com frequência, influenciam na síntese e na ação de outras citocinas (ROITT et al., 1996). Essas substâncias agem ligando-se a receptores específicos que estão na superfície da membrana das células-alvo. Esta ligação causa alterações intracelulares através da ativação de vias de transdução que envolvem, na maioria das vezes, fosforilação. O sinal inicial da citocina é amplificado por sistemas do tipo segundo mensageiro, em que se incluem o AMP-c, a fosfocinase A, as fosfolipases e outros. Esse processo é importante para a proliferação e indução de mudanças qualitativas e quantitativas na expressão genética, responsável pela modulação de respostas locais e sistêmicas das citocinas (BAO; CAO, 2014).

Há vários tipos de receptores de citocinas agrupados em famílias, como os receptores de imunoglobulinas, de interferons e do fator de crescimento neuronal. Outros são semelhantes ao receptor α -adrenérgico (estrutura helicoidal em sete alfa-hélices) e há os que funcionam como proteínas ligantes de transporte. A afinidade do receptor-citocina é variável, podendo uma citocina ser qualificada por mais de uma família (BAUTMANS et al., 2010).

O estresse cirúrgico é responsável por uma série de respostas inflamatórias e metabólicas que inclui termogênese, hiperglicemia, leucocitose, taquicardia, taquipnéia, perda de proteínas musculares, aumento da síntese de proteínas de fase aguda e diminuição dos níveis plasmáticos de ferro e zinco. Por muitos anos, esta resposta generalizada foi tida como benéfica por ser uma defesa do organismo contra agressões, mas estudos recentes têm sugerido que de forma excessiva pode causar prejuízos orgânicos (WEISSMAN, 1990).

Níveis elevados circulantes de citocinas podem estar implicados no aparecimento de complicações e retardo da recuperação pós-operatória de pacientes, sendo que a atenuação desse quadro estaria associada à diminuição da frequência de fatores complicadores (EPSTEIN; BRESLOW, 1999).

O trauma cirúrgico induz uma resposta de estresse pós-operatório significativo, evidenciado pelos níveis significativamente elevados de citocinas, podendo favorecer o surgimento de distúrbios imunológicos que resultam em perturbações no organismo de defesa do paciente (FINNERTY et al., 2013). A magnitude de estresse no pós-operatório está relacionada ao grau de trauma cirúrgico. Uma resposta hiper-inflamatória não controlada

Marisa de Carvalho Borges

causada por trauma cirúrgico pode levar a imunossupressão sistêmica e pode contribuir para o desenvolvimento de morbidez pós-cirúrgica e mortalidade (CHALHOUB et al., 2011).

Estudos sobre cirurgia aberta versus laparoscópica sugerem que a imunossupressão causada pela laparoscopia é devido à uma reação inflamatória não regulada caracterizada por um desequilíbrio da produção de ocitocina e imunossupressão mediada pelas células. A redução de trauma cirúrgico usando a abordagem laparoscópica reduz significativamente os níveis aumentados no soro de IL-6 e IL-10, sem afetar negativamente TNF- α , IFN- γ e a produção de IL-2 pelas células T. A produção de interleucina-6 (IL-6), induzida pelo fator de necrose tumoral (TNF- α) e IL-1 β , pode suprimir o efeito anti-inflamatório envolvido na resposta celular ao estresse (BISGAARD et al., 2002; DESBOROUGH, 2000). Assim, níveis de IL-6 são proporcionais à lesão, sendo essa citocina um marcador quantitativo mais comumente usado em estudos cirúrgicos (KVARNSTRÖM et al., 2013).

Em relação à cicatrização da ferida operatória, o trabalho de Ohzato et al., 1992, evidenciaram o importante desempenho da IL-6, por estar implicada em quase todos os estágios desse processo. Essa interleucina induz proliferação de células T, causa migração epitelial e contribui para a resposta de fibroblastos necessária para a deposição de colágeno nos tecidos de granulação imaturos (ASHCROFT; MASTERSON, 1994). A concentração significativa de IL-6 no local da operação foi documentada, indicando que este mediador é importante para o reparo tecidual (UEO et al., 1994).

Dor pós-operatória está relacionada não apenas ao número de incisões, mas também ao tamanho de cada incisão na cirurgia laparoscópica (MCGREGOR et al., 2011). Segundo Keus *et al.* (2009), como a técnica da colecistectomia é a mesma para ambas as abordagens, laparoscópica convencional e portal único, surge a hipótese de que qualquer diferença na resposta sistêmica pode ser atribuída à diferença no tamanho e quantidade das incisões. Foi sugerido por Mcgregor *et al.* (2011) e Menger e Vollmar (2004), que a redução no tamanho total da incisão visto em cirurgia laparoscópica por portal único resultará em uma resposta de estresse sistêmico reduzida com potencial diminuição na morbidade pós-operatória.

O início do processo local do trauma, onde macrófagos e monócitos estimulam a liberação de citocinas, especialmente IL-1 e TNF, que são consideradas interleucinas primárias, provocam liberação de mais citocinas, em que destaca-se a IL-6, que tem sido implicada como a principal indutora da síntese das proteínas da fase aguda pelo fígado e mediadora das respostas da defesa orgânica (BAUMAN; GAUDIE, 1994).

Marisa de Carvalho Borges

Tem sido descrito que a IL-10 inibe a resposta hiperálgica inflamatória por inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 e IL-2, bloqueando a indução da ciclooxigenase 2 (COX-2) (NOVITSKY et al., 2004). A IL-4, produzida pelos linfócitos Th2 e mastócitos; também inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias. Outra ação observada da IL-4 é a supressão do atraso na resposta de hipersensibilidade em animais e no homem, possivelmente, por induzir respostas das células Th2. Além disso, a IL-4 inibe a produção da COX-2 com conseqüente redução da produção de prostaglandinas (LI et al., 2014).

Embora a via Th17 atue em importantes vias de defesa, somente recentemente recebeu considerável atenção, despontando como possível mediador de várias desordens autoimunes e inflamatórias (FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, 2014). Em seu estudo, Tesmer *et al.* (2008) demonstraram múltiplos efeitos inflamatórios e hematopoiéticos da IL-17 em células epiteliais, endoteliais e fibroblastos. Segundo esses autores a IL-17 atua intensamente em células do estroma, resultando na produção de citocinas inflamatórias e recrutamento, ativação e migração de leucócitos, especialmente neutrófilos, criando uma ligação entre imunidade inata e adaptativa.

Wortel *et al.* (1993) investigaram a resposta do organismo após operações abdominais (pancreatoduodenectomia) dosando citocinas do sangue periférico e observaram grande aumento de IL-6, sem aumento significativo de TNF, mostrando que a IL-6 é a maior mediadora endógena das respostas pós-operatórias. Isto foi confirmado por outros autores que postularam não haver resposta sistêmica consistente de TNF- α e IL-1 após trauma cirúrgico (KOTANI et al., 1996). Cruickshank *et al.* (1990) observaram uma associação entre a extensão do trauma e os níveis circulantes de IL-6. Pacientes submetidos a procedimentos menores como operações de varizes e tireoidectomia parcial, tiveram elevação de IL-6 significativamente menor em comparação a grandes procedimentos, como ressecções colorretais e de aneurisma de aorta. A natureza da resposta dependeu do local da lesão, sendo que intervenções extra-abdominais produziram menores níveis de IL-6 comparados às intra-abdominais, que envolvem a manipulação intestinal (que pode ser um potente estímulo para liberação de IL-6). Os valores dos níveis séricos IL-6 aumentaram de 2 a 4 horas após a incisão, atingindo um pico em 6 a 12 horas, e os autores concluíram que a IL-6 não é apenas um marcador sensível de lesão tissular, mas que também sua alteração ocorre precocemente.

Em seu trabalho Crema *et al.* (2006) analisaram a expressão de citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias em 2 grupos de pacientes. Pacientes que foram submetidos à cirurgia de transição esofagogástrica e pacientes submetidos à cirurgia de transição

Marisa de Carvalho Borges

esofagogástrica associada à colecistectomia. Observaram que o trauma cirúrgico, traduzido pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e INF- γ), foi semelhante em ambos os grupos. Com relação às citocinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10), houve aumento 24 horas após o procedimento cirúrgico no grupo associado; já após 48 horas do procedimento cirúrgico, houve aumento da IL-4 e diminuição da IL-10, não sendo esses valores estatisticamente significativos.

Ao comparar as respostas endócrino-metabólicas e inflamatórias após colecistectomia aberta ou laparoscópica, Joris *et al.* (1992) constataram que o aumento de IL-6 é significativamente menor no grupo laparoscópico, confirmando as observações do estudo anteriormente mencionado. Os autores enfatizaram a associação de níveis mais baixos de IL-6 com a melhor recuperação pós-operatória (HALL; DESBOROUGH, 1992). Uma linha semelhante de estudo foi desenvolvida, demonstrando que a colecistectomia laparoscópica provoca mudanças significativamente menores de IL-6 e proteína C-reativa, sem diferença nos níveis de cortisol e albumina. Foi observada menor fadiga e retorno precoce às atividades diárias no grupo submetido a colecistectomia laparoscópica pois apresentaram menores níveis séricos de IL-6 (JAKEWAYS *et al.*, 1994).

Na literatura não foram encontrados trabalhos que avaliassem a expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-17A) e anti-inflamatória (IL-4) antes e após a colecistectomia laparoscópica convencional e por portal único. O presente estudo buscou avaliar diferenças na expressão dessas citocinas nos grupos submetidos à Colecistectomia Laparoscópica Convencional e por Portal Único.

1.4 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS ABDOMINAIS E SUAS ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO PULMONAR E NA FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA

Os procedimentos cirúrgicos abdominais alteram a função pulmonar e a força muscular respiratória, reduzindo os volumes e capacidades pulmonares e, conseqüentemente, prejudicando as trocas gasosas. As causas destas alterações são várias, podendo estar relacionadas à manipulação abdominal, aos efeitos da anestesia geral, à dor no local da incisão e ao tempo de permanência no leito (SAKAI *et al.*, 2007).

Marisa de Carvalho Borges

Quando a parede abdominal está íntegra, o conteúdo do abdômen resiste à descida do diafragma, como se fosse um fulcro e, com isso, aumenta a pressão abdominal. Essa resistência ao diafragma melhora a zona de aposição com o abdômen, permitindo melhor expansibilidade torácica; porém, se o abdômen for muito resistente ou muito ácido, esse apoio ao diafragma será dificultado. Uma vez que a atuação do diafragma é dada pela pressão transdiafragmática e que esta corresponde à diferença entre as pressões abdominal e pleural, nota-se que a pressão abdominal também é determinante da expansibilidade torácica (SOARES et al., 2013).

Alterações na integridade da musculatura abdominal podem, portanto, provocar variações na interação tóraco-abdominal, comprometendo a mecânica respiratória (ESTENNE et al., 1998). São descritas alterações da função pulmonar em pós-operatório (PO) de cirurgia abdominal, que ocorrem tanto na cirurgia aberta como na laparoscópica (PUTENSEN-HIMMER et al., 1992). As alterações funcionais são caracterizadas por redução da capacidade vital (CV) e da capacidade vital forçada (CVF), relacionada à presença de hipoxemia e atelectasia; e pela redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) (SHAUER et al., 1993). Essa redução de volumes pulmonares tem sido relacionada também à diminuição da força diafragmática. O retorno desses parâmetros aos valores pré-operatórios ocorre entre cinco a dez dias após a colecistectomia laparoscópica e 12 a 15 dias após a cirurgia aberta (SIMMONEAU et al., 1983).

Um ponto relevante a ser considerado em pacientes submetidos à cirurgia, principalmente as cirurgias torácicas, é a força muscular respiratória, já que a incisão no tórax prejudica a capacidade dos músculos do trato respiratório para gerar pressão, alterando a mecânica da parede torácica e levando a um aumento da carga respiratória (MIRANDA et al., 2009).

O retorno dos volumes pulmonares e da força muscular respiratória aos valores pré operatórios ocorre de 05 a 10 dias após a Colecistectomia Laparoscópica. Em cirurgias de grande porte, com comprometimento de vários grupos musculares, ocorrem alterações funcionais importantes, com perda de 27% do volume corrente, 44% da capacidade vital no 1º pós operatório, além da diminuição de 32% na $P_{Imáx}$ e 42% na $P_{Emáx}$ (LIMA et al., 2008). Na cirurgia laparoscópica, em que não há abertura da cavidade abdominal, ocorre diminuição na força dos músculos respiratórios porém, de menores proporções, se comparada com a laparotomia, decorrente da inibição reflexa do nervo frênico (ROVINA et al., 1996).

Marisa de Carvalho Borges

O comprometimento da força muscular inspiratória leva a uma diminuição do volume pulmonar inspirado e a uma diminuição de volume, associada ao comprometimento da musculatura expiratória, acarreta a diminuição do fluxo expiratório e o prejuízo do mecanismo de tosse, e isso favorece a retenção de secreções pulmonares (CELLI, 1998; GASTALDI, 2008).

Os maiores problemas relatados durante a cirurgia laparoscópica dizem respeito aos efeitos cardiopulmonares decorrentes do pneumoperitônio, da absorção sistêmica de CO₂, da insuflação extraperitoneal do gás, do embolismo venoso gasoso e dos danos acidentais às estruturas intra-abdominais (GÜLEÇ et al., 2012).

O pneumoperitônio causa elevação da pressão intra-abdominal, o que produz efeitos deletérios nas funções cardiovascular, pulmonar, renal e metabólica. Causa deslocamento cefálico do diafragma, resultando em redução dos volumes pulmonares, incluindo a capacidade residual funcional (CRF). A complacência pulmonar também se reduz e a resistência das vias aéreas aumenta, levando a uma maior pressão de vias aéreas (PVA) para qualquer volume corrente (VC) fornecido, com aumento do risco de alterações hemodinâmicas e de barotrauma durante ventilação controlada com pressão positiva intermitente (PPI) (VIJAYARAGHAVAN et al., 2014; WAHBA; MAMAZZA, 1993). Outra complicação da insuflação do gás relatada por Galizia *et al.* (2001) é a ocorrência de um pneumotórax. Este pode ser formado por um deslocamento inadvertido de agulhas e trocáteres durante a insuflação.

A restrição na mobilização do diafragma promove uma distribuição desigual da ventilação para áreas pulmonares não dependentes, resultando numa relação ventilação/perfusão inadequada, com hipercarbia e hipoxemia. O dano ventilatório é mais grave se associado ao colapso alveolar e das vias aéreas. O aumento da pressão intra-abdominal também predispõe à regurgitação do conteúdo gástrico e aspiração pulmonar. O deslocamento cefálico do diafragma também pode causar movimentação do tubo traqueal, levando a intubação seletiva (UMAR et al., 2013).

Já foi observado que a insuflação abdominal causa uma queda média de 19% na CRF (PELOSI et al., 1991). Pelosi *et al.*, 1992, estudaram as alterações na mecânica respiratória produzidas pela insuflação abdominal de CO₂ (15 mmHg) em colecistectomia laparoscópica em pacientes sob anestesia geral e observaram as medidas de elasticidade estática e a resistência inspiratória (máxima e mínima) e sua diferença no pulmão e na parede torácica. As medidas foram feitas 15 minutos após a indução anestésica, 5 e 45 minutos após insuflação

Marisa de Carvalho Borges

abdominal, e 15 minutos após desinsuflação abdominal. Os dados obtidos nesse trabalho mostraram que durante a cirurgia laparoscópica, a elasticidade e a resistência pulmonar da parede torácica aumentaram, a CRF diminuiu e a duração do procedimento cirúrgico não influenciou na mecânica respiratória.

Na colecistectomia por via laparoscópica, a manipulação da cavidade abdominal, conforme explicitado por Ribeiro *et al.* (2008), levou à diminuição nos volumes e capacidades pulmonares resultando em hipoxemia e atelectasia por disfunção diafragmática. A paresia do diafragma associada ao pneumoperitônio criado na cavidade abdominal levou a atelectasias em bases, resultando num colapso da ventilação alveolar, com alterações na ventilação-perfusão ou shunt ocasionando hipoxemia (CHIAVEGATO *et al.*, 2000).

A diminuição de 36% da capacidade vital, também observada por Chiavegato *et al.* (2000), é explicada pela paresia diafragmática, consequência de uma inibição reflexa do diafragma. O volume corrente e o índice diafragmático se encontraram igualmente reduzidos no primeiro dia de pós-operatório pelo fato de haver menor atividade deste músculo diminuindo assim a expansibilidade abdominal.

A redução de volumes pulmonares costuma levar ao acúmulo de secreções nas vias aéreas, predispondo à ocorrência de pneumonias. A diminuição da capacidade vital também leva ao surgimento de atelectasias, uma vez que pode levar a diminuição da pressão parcial de oxigênio, promovendo o colapso alveolar (HASUKIC; MESIC, 2001). Ramos *et al.* (2007) relataram que a PEmáx diminuída se deve à fadiga muscular e à dor.

Um padrão restritivo é notado, com redução na CV e na CRF, após a cirurgia, a CV diminui 50% ou mais, enquanto a CRF e o VC diminuem em 30%. O VEF₁ também mostraram queda semelhante, secundário a obstrução de vias aéreas maiores. Essas alterações não são totalmente compreendidas e múltiplos fatores contribuem para sua ocorrência (FRAZER *et al.*, 1991; MCMAHON; RUSSELL *et al.*, 1994). Parece que as incisões no andar superior do abdômen interferem com a expansão do tórax, independente da limitação pela dor. Essas alterações melhoram gradativamente, mas ainda persistem do 3º ao 7º dia de pós-operatório, contribuindo para a ocorrência de atelectasia, hipoxemia e pneumonia (MARCO *et al.*, 1990; WASTELL, 1991).

A função pulmonar é melhor preservada com a cirurgia laparoscópica, sendo que a CV diminuiu apenas 27% e a função pulmonar retorna aos valores pré operatórios após 24 horas do procedimento cirúrgico. Apesar das diminuições da CRF também presentes na laparoscópica, sua queda é apenas a metade da encontrada na via aberta (DAMIANI *et al.*,

Marisa de Carvalho Borges

2008). Em seu trabalho, Osman *et al.* (2009) relataram que a colecistectomia laparoscópica requer um rompimento muscular mínimo, produzindo menor dor pós-operatória e os testes pulmonares apresentaram uma melhora de 20% a 25% no pós-operatório, comparado à laparotomia.

Chiavegato *et al.* (2000) relataram que na colecistectomia laparoscópica convencional os pacientes apresentaram no 1º dia do pós-operatório diminuição significativa dos volumes pulmonares e da força muscular respiratória; porém, quando comparados com alguns dados da literatura, o retorno aos valores pré-operatórios é mais rápido na cirurgia laparoscópica (3º e 4º dias do pós-operatório) do que na laparotomia.

Segundo Guedes *et al.* (2009), a diminuição dos volumes pulmonares e da força muscular respiratória pode permanecer por 7 a 14 dias após a colecistectomia laparoscópica convencional. Embora o local e o tamanho da incisão, a dor e a ação anestésica possam ser determinantes nessas alterações, a explicação mais racional para tais achados é uma disfunção do diafragma. Essa disfunção tem origem na manipulação visceral, determinando uma inibição reflexa do nervo frênico com conseqüente paresia diafragmática, o que não significa fraqueza dos músculos respiratórios.

No trabalho de Chinali *et al.* (2009), os autores relataram que o comprometimento da força muscular inspiratória leva a uma diminuição do volume pulmonar inspirado e a diminuição de volume, associada ao comprometimento da musculatura expiratória, acarreta diminuição do fluxo expiratório e prejuízo do mecanismo de tosse, favorecendo a retenção de secreções pulmonares.

As complicações pulmonares no pós-operatório de cirurgias abdominais com incisão acima da cicatriz umbilical ocorrem em 40 a 70% dos pacientes. Quanto mais próximo ao diafragma, mais intensas serão as alterações na função pulmonar (COUTURE *et al.*, 1994). Segundo Roukema *et al.* (1988) e Trayner e Celli (2001) a incidência de complicações pulmonares pós-operatórias é de 6 a 76%. Na respiração normal e eficiente existe uma integridade e acoplamento adequado dos componentes da caixa torácica. Portanto, quando um paciente é submetido a uma cirurgia abdominal pode ocorrer uma série de alterações no compartimento torácico-abdominal, gerando prejuízo da função respiratória e complicações pós-operatórias importantes (MACIEL *et al.*, 2001).

Atualmente com os avanços da técnica laparoscópica, é grande a expectativa de que ela evolua com menor incidência de alterações pulmonares e complicações, haja vista o tempo

Marisa de Carvalho Borges

cirúrgico reduzido, incisões cirúrgicas pequenas e pelo fato de não haver tanto manuseio na cavidade abdominal (KARAGULLE et al., 2008).

Não encontramos na literatura trabalhos que avaliassem a função pulmonar através dos volumes de CVF, VEF₁, VEF₁/CVF (%) e também a força muscular respiratória através da PImáx e PEmáx antes e após a Colecistectomia Laparoscópica Convencional e por Portal Único. Como na Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único é realizado uma única porta de entrada, ou seja o trauma cirúrgico é menor, o presente estudo buscou avaliar se o comprometimento na função pulmonar e na força muscular respiratória foi menor nesse grupo quando comparado com o grupo de pacientes submetidos à Colecistectomia Laparoscópica Convencional com quatro portais.

Marisa de Carvalho Borges

Hipóteses

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Marisa de Carvalho Borges

2 HIPÓTESES

- Devido à diferença na quantidade de incisões dos procedimentos cirúrgicos estudados, pode ocorrer diferenças na resposta imunológica supostamente devido a dor e ao trauma cirúrgico, na comparação da Colecistectomia Laparoscópica Convencional versus Portal Único. Desse modo esperamos encontrar níveis reduzidos de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatória após o procedimento cirúrgico no grupo de pacientes submetidas a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único, com um nível maior de citocinas pró-inflamatórias no PO do grupo de pacientes submetidas a Colecistectomia Laparoscópica Convencional.

-As alterações da função pulmonar podem ocorrer em ambos os grupos estudados devido a insuflação abdominal de CO₂, no entanto acreditamos que os volumes pulmonares podem sofrer uma queda maior no PO do grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica Convencional devido ao maior trauma cirúrgico pelo maior número de portais, ao maior manuseio na cavidade abdominal, a maiores restrições na mobilização do diafragma quando comparado a cirurgia por Portal Único.

- Esperamos encontrar uma redução maior da força muscular respiratória no PO do grupo de pacientes submetidos a Colecistectomia Laparoscópica Convencional em comparação a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único. Isso pode ocorrer devido ao maior número de portais no primeiro grupo, com consequente aumento das manipulações viscerais levando assim a maiores alterações na integridade da musculatura abdominal com maior comprometimento da força muscular respiratória nesse grupo.

Marisa de Carvalho Borges

Objetivos

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

3 OBJETIVOS

- Avaliar a expressão das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-17) e da anti-inflamatória (IL-4) comparando a Colectomia Laparoscópica Convencional no pré e após 24h do procedimento cirúrgico, a Colectomia Laparoscópica por Portal Único no pré e após 24h do procedimento cirúrgico e a Colectomia Laparoscópica Convencional versus Portal Único no pré e após 24h dos procedimentos cirúrgicos.
- Avaliar a função pulmonar através da espirometria comparando a Colectomia Laparoscópica Convencional no pré e após 24h do procedimento cirúrgico, a Colectomia Laparoscópica por Portal Único no pré e após 24h do procedimento cirúrgico e a Colectomia Laparoscópica Convencional versus Portal Único no pré e após 24h dos procedimentos cirúrgicos, observando se houve diferença nos valores obtidos da capacidade vital forçada (CVF), do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a relação VEF₁/CVF (%).
- Avaliar a força muscular respiratória através da PImáx e da PEmáx, observando se houve diferença nos valores obtidos comparando a Colectomia Laparoscópica Convencional no pré e após 24h/48h do procedimento cirúrgico, a Colectomia Laparoscópica por Portal Único no pré e após 24h/48h do procedimento cirúrgico e a Colectomia Laparoscópica Convencional versus Portal Único no pré e após 24h/48h dos procedimentos cirúrgicos.

Marisa de Carvalho Borges

Casuística e

Métodos

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Para atingirmos nossos objetivos, foi realizado um estudo clínico randomizado prospectivo, que foi realizado pela disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Participaram deste estudo 40 mulheres com colelitíase sintomática com idade entre 18 e 70 anos. As pacientes foram distribuídas em 2 grupos: 21 pacientes foram submetidas a Colecistectomia Laparoscópica Convencional e 19 pacientes foram submetidas a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único. O estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro – nº do Parecer 2503 (ANEXO A).

Os dados de cada paciente foram registrados em uma Ficha de Avaliação que continham informações como idade, peso, altura, IMC, fatores de risco para colelitíase, hábitos de vida, técnica cirúrgica realizada, presença ou não de pneumopatias, medicamentos em uso, sendo que alguns itens foram confirmados através de exames de sangue (ANEXO B). Além disso, cada paciente forneceu, por escrito, consentimento livre após esclarecimento (ANEXO C).

Os critérios de inclusão foram:

- Mulheres com colelitíase sintomática,
- Idade acima de 18 anos,
- Capacidade de compreender o propósito do estudo,
- Consentimento informado por escrito,

Os critérios de exclusão foram:

- Mulheres grávidas;
- Mulheres com IMC $>35\text{kg/m}^2$;
- Déficit neurológico ou cognitivo que impossibilitasse a realização da espirometria e do teste de força muscular respiratório;
- Portadoras de doenças sistêmicas e infecções respiratórias nas quatro semanas que antecederam o início do estudo e/ou sinusopatia alérgica sintomática;
- Portadoras de doença pulmonar obstrutiva crônica DPOC, diagnóstico prévio de asma brônquica, anormalidades pleuropulmonares, deformidades torácicas e que estivessem em uso de medicamentos que alterassem a função pulmonar.

Marisa de Carvalho Borges

- Suspeita ou comprovação de cirrose hepática;
- Coagulopatia (contagem de plaquetas abaixo de 50.000/ul);
- Medicação dupla em antagonistas de plaqueta (ácido acetilsalicílico e clopidogrel);
- Uso de medicamentos de características imunossupressoras ou anti-inflamatórias, como corticosteróides;
- Pancreatite aguda e icterícia

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Técnicas Cirúrgicas

4.2.1.1 Colectomia Laparoscópica Convencional

As pacientes foram posicionadas em decúbito dorsal horizontal na mesa operatória sob anestesia geral. A monitorização peroperatória foi realizada com cardioscopia, monitorização não-invasiva da pressão arterial, oximetria de pulso e capnografia.

A Colectomia Laparoscópica Convencional foi realizada com a introdução de 4 trocartes. Na região supra-umbilical, um de 10 mm para colocação da ótica e um de 5mm no flanco direito para tração cranial da vesícula. Os outros dois trocartes de trabalho são colocados na mesma linha, um no hipocôndrio direito de 5 mm para apreensão da vesícula e outro no epigástrico, lado esquerdo do ligamento redondo, de 10 mm, para dissecação e hemostasia.

Após a abertura da pele na região supra-umbilical, procedeu-se à dissecação da aponeurose, que foi apreendida com pinças de Backhaus, praticando-se suspensão da parede abdominal. Esta manobra de elevação da parede abdominal facilita tanto a introdução da agulha de Veress, como a realização do pneumoperitônio. Quando a pressão atinge 14 mmHg, acusada no painel de controle do insuflador, sempre com a parede abdominal firmemente suspensa, foi então, introduzido, cuidadosamente, o trocar. Se houvesse qualquer eventualidade nesta fase que não permitisse essa seqüência ou se houvesse intervenção cirúrgica prévia, seria realizado uma sutura em bolsa com prolene 0 e proceder-se-ia à abertura cuidadosa da aponeurose e do peritônio, e através de manobras digitais com a ponta do indicador voltada para o peritônio, abrir-se-ia um espaço para introdução do trocar.

Marisa de Carvalho Borges

Os demais trocartes foram colocados sob visão direta guiada pela ótica, preferentemente de 30 graus. O paciente foi então posicionado em proclive e decúbito lateral esquerdo. A apresentação do campo cirúrgico foi realizada com a vesícula biliar tracionada para cima e para fora, em direção à cúpula diafragmática direita e o hilo foi exposto com a tração lateral, segurando-se o infundíbulo para a direita e para baixo.

A dissecação foi realizada com um instrumento de extremidade esférica, que permite a dissecação romba, calibração e mobilização das estruturas, sendo esta função importante no sentido de minimizar a falta da terceira dimensão e também coagulação.

A técnica consistiu em abertura do peritônio com a dissecação acompanhando o contorno externo da vesícula, desde o infundíbulo, o colo vesicular e o ducto cístico, evitando o eixo longitudinal do hilo hepático, bem como a parte do triângulo de Callot, conferindo, assim, boa segurança no trabalho cirúrgico. O ducto cístico foi isolado, parcialmente seccionado e cateterizado, sempre que possível, para realização da colangiografia intra-operatória. Em seguida, após análise criteriosa da mesma, foi feita ligadura e secção completa do ducto cístico; em seqüência, a artéria cística foi reconhecida, isolada e ligada com cliques metálicos. A vesícula foi, então, retirada do leito. A figura 2, mostra a realização da Colecistectomia Laparoscópica Convencional.

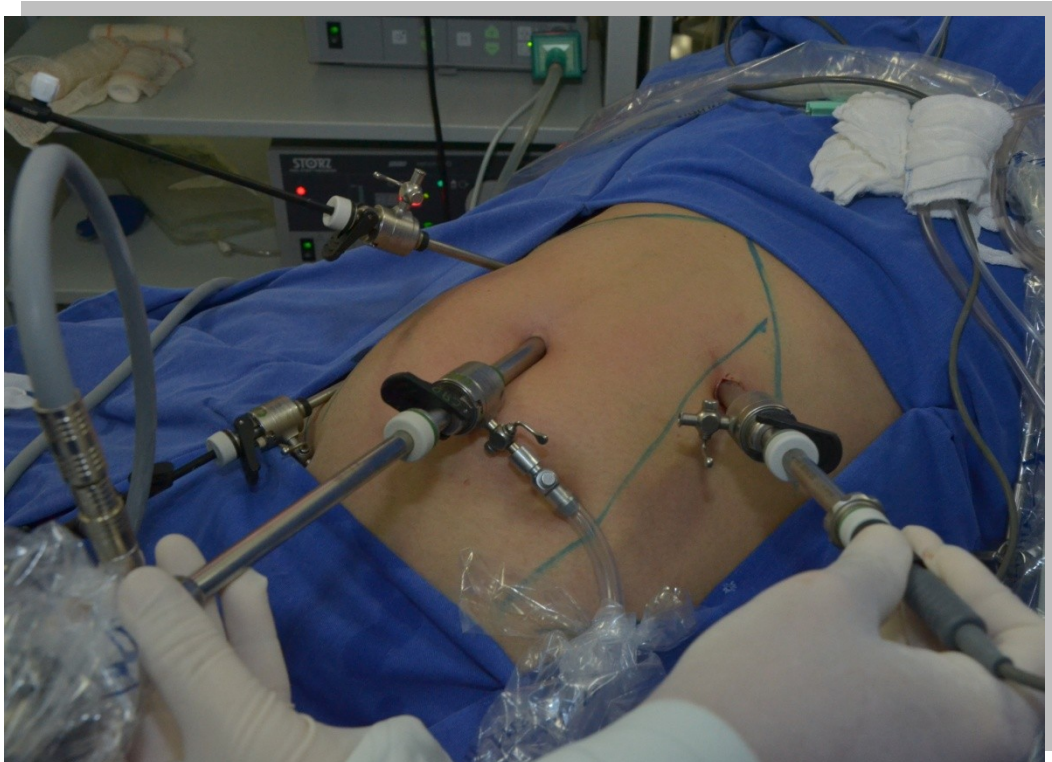


Figura 2: Colecistectomia Laparoscópica Convencional. Cirurgia Realizada no Hospital das Clínicas da UFTM.

Fonte: a autora, 2014.

Marisa de Carvalho Borges

4.2.1.2 Colectistectomia Laparoscópica por Portal Único

As pacientes foram posicionadas em decúbito dorsal. Após a anestesia geral, foi realizado um discreto proclive e lateralização esquerda sendo os membros inferiores colocados em perneiras (posição francesa ou européia). O cirurgião posicionou-se entre as pernas da paciente e o seu primeiro auxiliar, à esquerda da paciente. Os monitores foram posicionados ao nível do ombro direito da paciente.

Uma incisão horizontal de cerca de 1,5 cm foi realizada por via transumbilical para colocação da agulha de Veres, por punção. Quando havia hérnia umbilical, o anel herniário era dissecado para colocação, sob visão directa, de agulha ou trocarte. Em seguida, o pneumoperitônio foi induzido e mantido em 14 mmHg com insuflação de dióxido de carbono (CO₂). Foi introduzido um trocarte de 10 mm através do qual seria posicionada a ótica de 30°. Um segundo trocarte, este de 5 ou 10 mm, foi introduzido sob visão da ótica acima e à direita do primeiro, abordando-se a fáscia dos músculos reto-abdominais para posicionamento do *Hook* ou tesoura, entre outros instrumentos manuseados pela mão direita do cirurgião. Um terceiro trocarte (5 mm ou 3 mm) foi introduzido à esquerda e à mesma altura do segundo trocarte para posicionamento das pinças.

Nos casos em que houve necessidade, um trocarte de 2 mm foi introduzido no flanco direito para posicionamento da pinça de preensão com o intuito de auxiliar a exposição do triângulo de Calot e a dissecção do cístico e artéria cística. Quando disponível, uma ótica de 5 mm e 30° foi utilizada no momento da colocação de clips no cístico e artéria cística, permitindo a passagem do clipador através do trocarte de 10 mm introduzido previamente na cicatriz umbilical. Quando não disponível, um segundo trocarte de 10 mm foi introduzido na posição do trocarte de 5 mm. Após a realização de colangiografia, o cístico foi então clipado e seccionado, mantendo-se dois cliques fechando o seu coto proximal e um clipe no coto distal (junto à vesícula). Da mesma maneira, a artéria cística foi clampada. Em seguida, a vesícula foi dissecada de forma anterógrada e libertada do leito hepático. A fáscia umbilical foi aproximada e a sutura intradérmica realizada. A figura 3, mostra a realização da Colectistectomia Laparoscópica por Portal Único.

Marisa de Carvalho Borges



Figura 3: Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único. Cirurgia Realizada no Hospital das Clínicas da UFTM.

Fonte: a autora, 2014.

A anestesia foi padronizada Colecistectomia Laparoscópica Convencional e por Portal Único:

- . medicação pré-anestésica: três horas antes da operação: diazepam (10mg) por via oral, midazolam (5mg) por via endovenosa e expansão da volemia com 1.000ml de solução salina;
- . indução anestésica: alphentanyl (30mg/kg), etomidato (0,3 mg/kg) e atracure (0,5mg/kg);
- . manutenção da anestesia: alphentanyl (1mg/kg/min) e isoflurane (0,5-1,5%) em infusão contínua;
- . Descurarização: atropina (1mg) e prostigmina (2mg) via endovenosa.

4.3 COLETA DE SANGUE PARA DOSAGENS DAS CITOCINAS

As amostras de sangue foram coletadas de todas as pacientes, no pré- operatório e após 24 horas dos procedimentos cirúrgicos, estando as pacientes em jejum noturno de 12 horas. O sangue imediatamente coletado foi centrifugado a 5000 RPM e o sobrenadante aspirado e acondicionados em tubos plásticos de 1,5 ml estéril, sendo estocados à - 70°C.

4.3.1 Quantificação de Citocinas por Elisa

Marisa de Carvalho Borges

As citocinas TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-4, (BD PHARMINGEN-USA) e IL-17 (R&D-EUA) presentes no plasma foram quantificadas pelo método de ELISA. Placas de 96 poços de alta afinidade (NUNC-DINAMARCA) foram sensibilizadas com anticorpos monoclonais específicos para cada citocina, 100 μ L por poço, na concentração de 1mg/mL em tampão de sensibilização (pH 9,5), incubadas *overnight*, a 4°C. Após, o conteúdo foi desprezado e as placas bloqueadas com PBS contendo 2% de albumina bovina (SIGMA-EUA), 200 μ L por poço, 4 horas, à temperatura ambiente. Em seguida, o PBS-BSA foi desprezado, e nas fileiras 1 a 10 foram adicionadas as amostras, diluídas 1:2 em PBS-BSA 1%, volume final de 200 μ L por poço. Nas fileiras 11 e 12 foram realizadas as diluições das citocinas recombinantes, obedecendo a uma diluição seriada de 1:2 em PBS-BSA 1%, volume final de 100 μ L, sendo a concentração inicial a recomendada pelo fabricante de cada citocina recombinante. Os poços H11 e H12 foram utilizados como BRANCO, sendo adicionado apenas 100 μ L de PBS-BSA 1%. As placas foram incubadas *overnight*, a 4°C. A seguir, as placas foram lavadas com solução de PBS contendo 0,05% de TWEEN (SIGMA-EUA), e foi então adicionado o anticorpo de revelação específico para cada citocina, conjugado com biotina, todos do mesmo fabricante do respectivo anticorpo de sensibilização, na concentração de 1mg/mL em PBS-BSA 1%, 80 μ L por poço. Após incubação de 4 horas, à 37°C, as placas foram novamente lavadas com PBS-TWEEN 0,05%, adicionando 100 μ L de estreptoavidina conjugada com peroxidase por poço e incubadas por 3 horas, à 37°C. Por último, as placas foram novamente lavadas em PBS-TWEEN 0,05% e adicionou-se o tampão de revelação, contendo OPD (SIGMA-EUA), 100 μ L por poço, sendo colocadas a reagir ao abrigo da luz, à temperatura ambiente. Os resultados foram obtidos a partir da medida das absorvâncias, em comprimento de onda de 450nm, obtidas em leitor automático de ELISA (BIORAD 2550 READER EIA). Fotos A (ANEXO D). A concentração das citocinas foi determinada a partir de regressão linear com as absorvâncias obtidas na curva da citocina recombinante e expressas em pg/mL.

4.4 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR

A espirometria foi realizada por profissional especializado, no laboratório de função pulmonar da disciplina de Pneumologia da UFTM. Foi utilizado o espirômetro computadorizado (Master Screen PFT Jaeger), e o exame foi realizado de acordo com os padrões da *American Thoracic Society* (ATS). Foto B (ANEXO D).

Marisa de Carvalho Borges

As pacientes foram orientadas a permanecer em posição sentada, confortável e repousar por 5 a 10 minutos antes do teste, e no momento da realização do mesmo foram orientadas a manterem a cabeça em posição neutra e estável. O procedimento foi explicado e demonstrado, pedindo para que as pacientes inspirassem profundamente o máximo possível e expirassem rapidamente dentro do bocal do espirômetro, evitando assim, que ocorresse vazamento de ar ao redor do mesmo. O exame foi realizado três vezes com intervalos de cinco minutos de descanso, e os melhores valores foram transcritos para a ficha de avaliação.

A avaliação da função pulmonar através da espirometria é um dos procedimentos pré-operatórios realizados rotineiramente nos pacientes do Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo da UFTM, pela identificação e quantificação das alterações funcionais pulmonares.

Neste estudo, a espirometria foi realizada em dois momentos: antes e após 24 horas dos procedimentos cirúrgicos. Os parâmetros avaliados neste estudo foram: Capacidade vital forçada (CVF) e Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a relação VEF_1/CVF %. Os valores obtidos foram expressos em litros/segundo e em % do previsto.

- Capacidade Vital Forçada (CVF): é uma das variáveis espirométricas utilizadas para determinar alterações ventilatórias. A CVF é obtida por meio da manobra expiratória forçada. Ela representa o volume máximo de ar exalado com esforço máximo, a partir do ponto de máxima inspiração (CPT). Quando estiver abaixo de 80% do previsto, na presença de VEF_1/CVF normal, sugere distúrbio restritivo. A confirmação pode ser feita através da medida da capacidade pulmonar total (CPT). Na impossibilidade destes métodos, os achados radiológicos compatíveis com doença restritiva associados a redução da capacidade vital forçada confirmam a hipótese.

- Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo (VEF_1): representa a quantidade de ar eliminada no primeiro segundo da manobra de CVF. É a medida de função pulmonar utilizada para determinar distúrbios ventilatórios obstrutivos. O VEF_1 é medido com a introdução de medidas de tempo (um segundo) na manobra de CVF. Avalia basicamente os distúrbios obstrutivos e quando a CVF estiver diminuída por distúrbios restritivos ele diminuirá proporcionalmente.

- VEF_1/CVF %: A razão entre estas duas medidas é a que melhor avalia a presença de distúrbios obstrutivos. O valor esperado para determinado indivíduo deriva da equação escolhida. Para indivíduos com até 45 anos espera-se o valor de 75% ou superior. Abaixo deste valor o diagnóstico de obstrução é sugestivo e deverá ser definido através da análise paralela de outros valores como FEF_{25-75} , VEF_1 e outros fluxos terminais.

Marisa de Carvalho Borges

4.5 AVALIAÇÃO DA FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA

A técnica utilizada para avaliar a força muscular respiratória, baseou-se na medida das pressões respiratórias máximas: Pressão Inspiratória Máxima (PI_{máx}) e Pressão Expiratória Máxima (PE_{máx}), permitindo realizar uma avaliação simples, rápida e reproduzível da força muscular respiratória. As medidas foram realizadas de acordo com as orientações de Black e Hyatt (1969).

As medidas de PI_{máx} e PE_{máx} foram obtidas pela leitura feita em um manovacuômetro Foto C (ANEXO D), graduado de -300 + 300 cmH₂O (marca: Comercial Médica) com a paciente sentada confortavelmente, utilizando clipe nasal e bocal plástico rígido. Todo o procedimento foi descrito e anteriormente apresentado para a paciente. Ressaltou-se a importância da colaboração e esforço máximo da paciente, além de enfatizar o cuidado para evitar o escape de ar entre a boca e o bocal, durante a manobra. Para a medida de PI_{máx}, a paciente foi orientada a expirar lenta e completamente o ar até o volume residual, de modo que, com o orifício do tubo ocluído, ocorreria um esforço inspiratório máximo. A PE_{máx} foi obtida no momento em que a paciente inspirava até a sua capacidade pulmonar total e, em seguida, efetuava um esforço expiratório máximo contra o orifício do tubo ocluído.

As medidas da PI_{máx} e PE_{máx} foram sustentadas por dois segundos e realizadas em três etapas intercaladas, com dois minutos de repouso. Entre as mensurações da PI_{máx} e da PE_{máx}, houve um intervalo de cinco minutos. Dos três valores observados, tanto na PI_{máx} e na PE_{máx}, apenas o valor mais alto foi considerado. O incentivo verbal do pesquisador permitiu uma melhor execução da técnica.

Neste estudo, as medidas de PI_{máx} e da PE_{máx} foram realizadas em três momentos: antes e após 24 horas e 48 horas dos procedimentos cirúrgicos. No ANEXO E, estão as fotos da cicatriz cirúrgica (24h e após 10 dias) de pacientes submetidas a Colectomia Laparoscópica Convencional e por Portal Único.

Marisa de Carvalho Borges

Análise Estatística

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Marisa de Carvalho Borges

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando os programas EXCEL 2007 for WINDOWS (MICROSOFT – EUA), STATVIEW (ABACCUS-EUA) e GRAPHPAD PRISM 5.0 (GRAPHPAD SOFTWARE – EUA). A verificação da distribuição normal das variáveis quantitativas foi feita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas que apresentaram distribuição normal foram expressas em média \pm desvio padrão e aquelas que não apresentaram distribuição normal foram expressas em mediana e percentis.

As variáveis que apresentaram distribuição normal e variância homogênea foram analisadas pelos testes de “t” de Student para comparação de dois grupos. As variáveis que não apresentaram distribuição normal ou não tinham variância homogênea foram analisadas pelos testes de Mann-Whitney para comparação de dois grupos independentes. A análise dos dados correspondentes às medidas repetidas foram avaliados pelo teste de Wilcoxon quando 2 amostras não paramétricas, teste de “t”pareado quando 2 amostras paramétricas e ANOVA para medidas repetidas quando mais que 2 amostras paramétricas. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

Marisa de Carvalho Borges

Resultados

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

6 RESULTADOS

Participaram deste estudo 40 mulheres com colelitíase sintomática, distribuídas em 2 grupos: grupo das pacientes submetidas a Colectomia Laparoscópica Convencional e grupo das pacientes submetidas a Colectomia Laparoscópica por Portal Único.

O grupo das pacientes que foram submetidas a Colectomia Laparoscópica Convencional foi composto de 21 pacientes (52,5%), com média de idade de $38,38 \pm 11,72$ anos (19- 61). O grupo das pacientes submetidas a Colectomia Laparoscópica por Portal Único foi composto de 19 pacientes (47,5%), com média de idade de $34,21 \pm 10,51$ anos (18- 52), (Figura 4A).

A altura média do grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional foi de $1,57 \pm 0,07$ m. No grupo submetido a Colectomia Laparoscópica por Portal Único a altura média foi de $1,62 \pm 0,04$ m, com valor significativo na comparação entre os grupos com $p=0,0220$, (Figura 4B).

O peso médio do grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional foi de $69,40 \pm 16,76$ Kg. No grupo submetido a Colectomia Laparoscópica por Portal Único o peso médio foi de $64,81 \pm 9,63$ Kg, (Figura 4C).

O índice de massa corpórea- IMC médio do grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional foi de $27,90 \pm 6,52$ Kg/m², o que indica sobrepeso das pacientes desse grupo. No grupo submetido a Colectomia Laparoscópica por Portal Único o índice de massa corpórea foi de $24,52 \pm 3,67$ Kg/m², (Figura 4D).

Marisa de Carvalho Borges

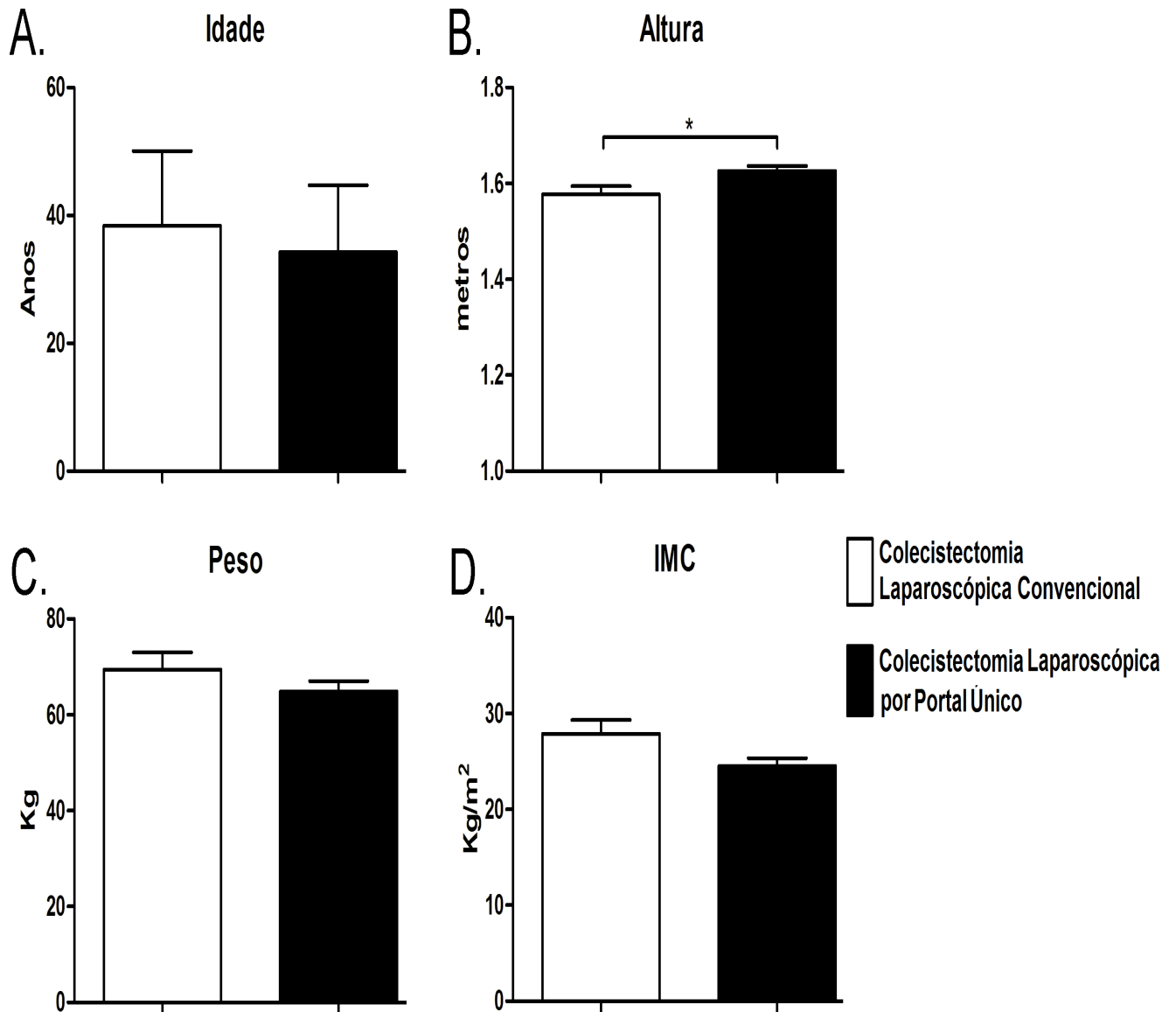


Figura 4: Idade e Variáveis Antropométricas dos grupos submetidos a Colecistectomia Laparoscópica Convencional e Por Portal Único. A, B, C, teste de “t” não pareado. B, teste de Mann-Whitney.

Fonte: a autora, 2014.

Quanto aos fatores de risco para colelitíase questionados no protocolo inicial constatou-se que não houve diferença estatística significativa entre os grupos estudados para os seguintes fatores de risco para colelitíase: sedentarismo, diabetes *mellitus* tipo II, dieta rica em gordura, etilismo, uso de contraceptivos orais, multigestações, perda ponderal rápida, obesidade e hereditariedade. No entanto, a hiperlipidemia que consiste em valores elevados de gorduras (colesterol, triglicérides ou ambos) no sangue foi significativa no grupo de pacientes submetidas a Colecistectomia Laparoscópica Convencional $p=0,0061$, conforme mostra a

Marisa de Carvalho Borges

tabela 1.

As pacientes não apresentavam os seguintes fatores agravantes para a presença de cálculos biliares: estase da bile no interior da vesícula biliar, doenças hemolíticas, infecção biliar, cirrose biliar primária e distúrbios gastrointestinais como doença de Crohn, ressecção ou desvio ileal, fibrose cística com insuficiência pancreática.

Tabela 1: Fatores de risco para colelitíase dos grupos submetidos a Colectomia Laparoscópica Convencional e por Portal Único.

Fatores de Risco para Colelitíase	Colectomia Laparoscópica Convencional		Colectomia Laparoscópica por Portal Único		p value
	n	%	n	%	
Sedentarismo					
Sim	19	90,5%	17	89,5%	0,91
Não	2	9,5%	2	10,5%	
Diabetes Mellitus Tipo II					
Sim	0	0,0%	1	5,3%	0,28
Não	21	100,0%	18	94,7%	
Dieta Rica (Gorduras e Açúcar)					
Sim	16	76,2%	10	52,6%	0,11
Não	5	23,8%	9	47,4%	
Etilismo - Moderado a Severo					
Sim	2	9,5%	1	5,3%	0,6
Não	19	90,5%	18	94,7%	
Uso de Estrogênio					
Sim	8	38,1%	11	57,9%	0,21
Não	13	61,9%	8	42,1%	
Multigesta (3 ou + gestações)					
Sim	9	42,9%	6	31,6%	0,46
Não	12	57,1%	13	68,4%	
Perda Ponderal Rápida					
Sim	2	9,5%	2	10,5%	0,91
Não	19	90,5%	17	89,5%	
Obesidade					
Sim	6	28,6%	1	5,3%	0,1
Não	6	28,6%	10	52,6%	
Sobrepeso	9	42,9%	8	42,1%	
Hiperlipidemia					
Sim	9	42,9%	1	5,3%	0,0061
Não	12	57,1%	18	94,7%	
Hereditariedade					
Sim	8	38,1%	11	57,9%	0,21
Não	13	61,9%	8	42,1%	

Marisa de Carvalho Borges

A média quanto ao tempo entre o início e o final dos procedimentos cirúrgicos no grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional foi de $62,15 \pm 27,75$ min. e no grupo submetido a Colectomia Laparoscópica por Portal Único foi de $60,12 \pm 18,16$ min. (Figura 5A).

A média quanto ao tempo entre a indução/anestesia e o final dos procedimentos cirúrgicos no grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional foi de $83,16 \pm 29,20$ min. e no grupo submetido a Colectomia Laparoscópica por Portal Único foi de $80,50 \pm 18,37$ min. (Figura 5B).

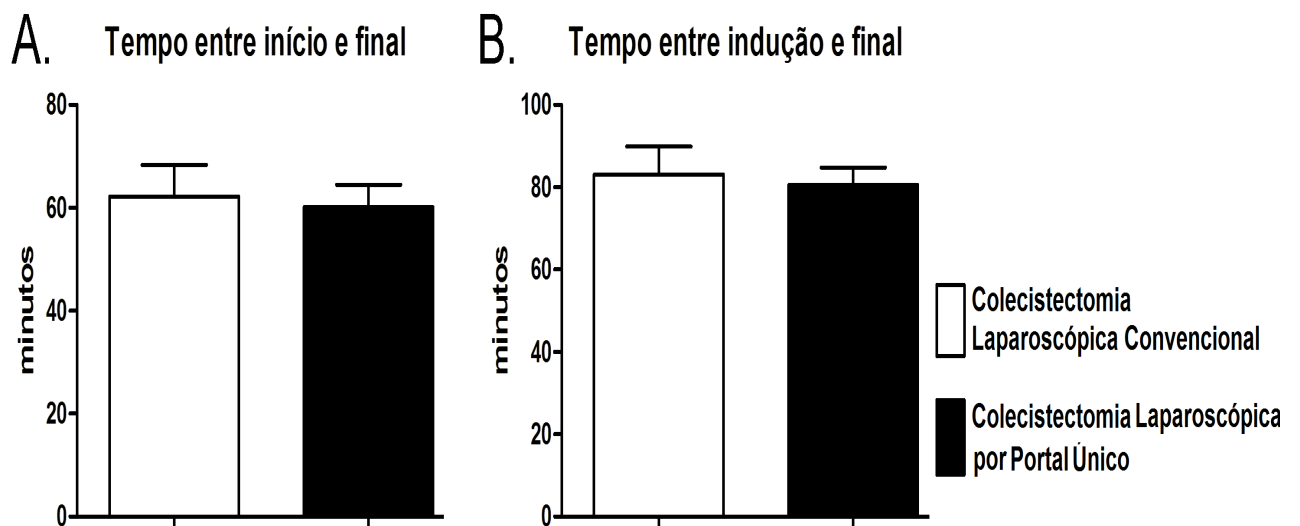


Figura 5: Tempo da realização dos procedimentos cirúrgicos.

Fonte: a autora, 2014.

Quanto aos hábitos e condições de vida questionados no protocolo inicial quanto a presença ou não de doenças do sistema respiratório e tabagismo, foi constatado que no grupo submetido a Cirurgia Laparoscópica Convencional apenas 2 pacientes (9,5%) apresentavam bronquite, 1 paciente (4,8%) rinite alérgica e 1 paciente (4,8%) sinusite. No grupo submetido a Cirurgia Laparoscópica por Portal Único apenas 1 paciente (5,3%) tinha sinusite.

Quanto ao hábito de fumar foi constatado que no grupo submetido a Cirurgia Laparoscópica Convencional 3 pacientes (14,3%) eram fumantes e dessas 1 paciente (4,8%) apresentava bronquite. No grupo submetido a Cirurgia Laparoscópica por Portal Único 6 pacientes (31,6%) eram fumantes, conforme mostra a tabela 2.

Marisa de Carvalho Borges

Tabela 2: Análise comparativa quanto a presença de doenças do sistema respiratório e tabagismo entre as pacientes submetidas a Colecistectomia Laparoscópica Convencional e por Portal Único. Teste de Qui-Quadrado.

	Colecistectomia Laparoscópica Convencional		Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único		p value
	n	%	n	%	
Doenças do Sistema Respiratório					
Sim - Bronquite	2	9,5%	0	0,0%	0,4
Sim - Rinite Alérgica	1	4,8%	0	0,0%	
Sim - Sinusite	1	4,8%	1	5,3%	
Não	17	81,0%	18	94,7%	
Tabagismo					
Sim	3	14,3%	6	31,6%	0,19
Não	18	85,7%	13	68,4%	

No protocolo inicial as pacientes também foram questionadas dos medicamentos que estavam fazendo uso nos três meses que antecederam a cirurgia, com exceção dos contraceptivos orais, os quais faziam uso algumas pacientes, o uso do buscopan e do omeprazol foi relatado por várias pacientes com o intuito de obter o alívio rápido e prolongado das cólicas, dores e desconfortos abdominais.

Marisa de Carvalho Borges

6.1 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO IMUNOLÓGICA

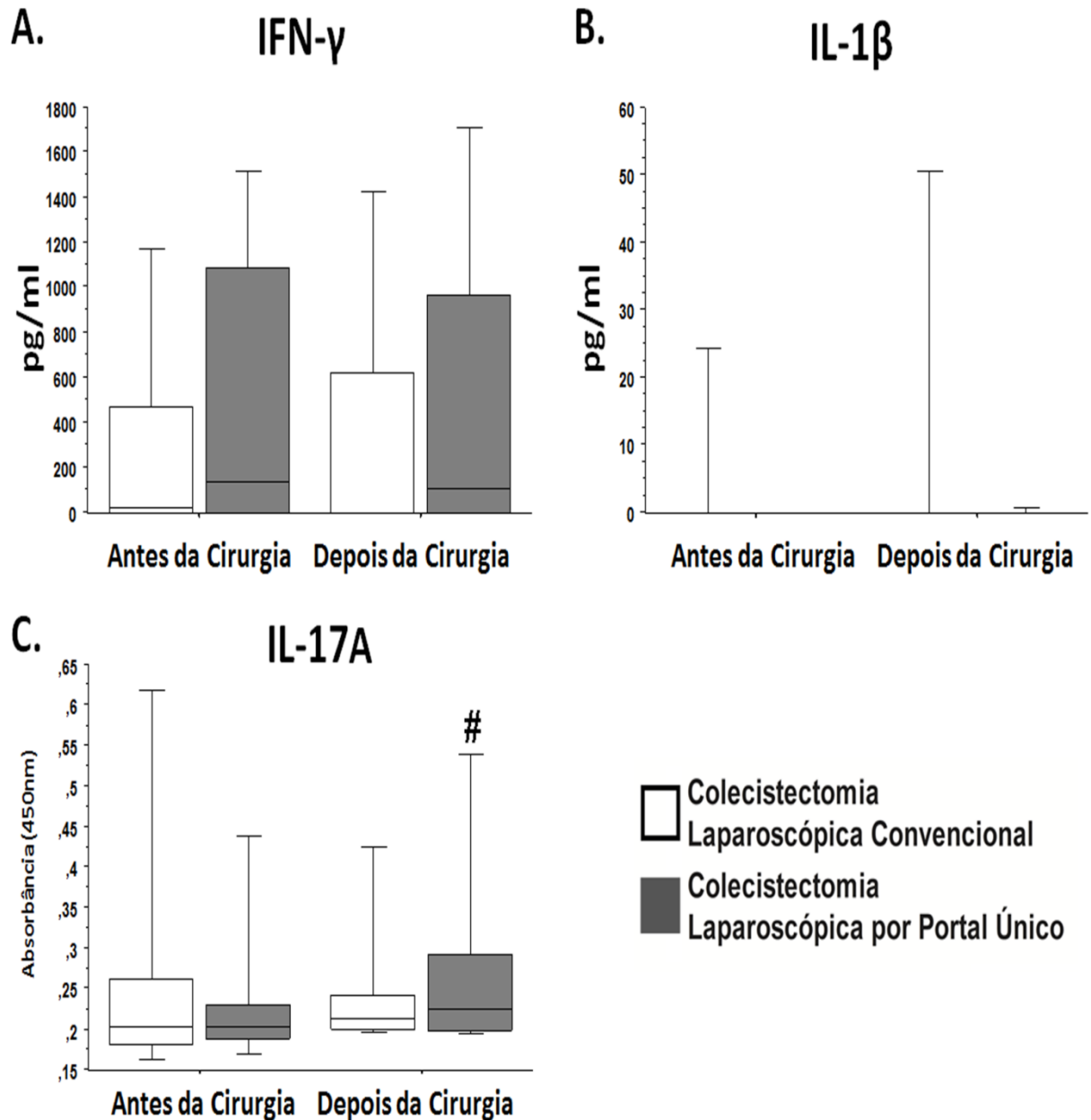


Figura 6: Análise da expressão das citocinas por ELISA.

Notas: na análise das citocinas IFN- γ , IL-1 β e IL-17A foi realizado uma comparação da Colecistectomia Laparoscópica Convencional no pré (antes) e pós-operatório (depois), da Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único no pré e no pós-operatório e uma comparação no pré e no pós da Colecistectomia Laparoscópica Convencional versus Portal Único. As barras representam a média e as linhas representam o erro padrão da média. * $p < 0.05$. IFN- γ e IL-1 β : comparando os dois tipos de cirurgia em um mesmo momento pré e pós (teste de t de student); # $p < 0,05$ comparando a mesma cirurgia no pré e no pós (teste de t de student pareado). IL-17A: comparando os dois tipos de cirurgia em um mesmo momento pré e pós (Mann-Whitney); # $p < 0,05$ comparando a mesma cirurgia no pré e pós (Wilcoxon).

Fonte: a autora, 2014.

Marisa de Carvalho Borges

As amostras de sangue foram coletadas de todas as pacientes, no pré- operatório e após 24 horas dos procedimentos cirúrgicos. A quantificação das citocinas presentes no plasma foi realizada pelo método de ELISA.

O nível sérico do IFN- γ no grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional no período pré-operatório para o pós-operatório apresentou média de: 336,13 \pm 117,31 pg/ml para 355,93 \pm 127,70 pg/ml.

O nível sérico do IFN- γ no grupo submetido a Colectomia Laparoscópica por Portal Único no período pré-operatório para o pós-operatório apresentou média de: 472,11 \pm 143,17 pg/ml para 503,42 \pm 156,47 pg/ml.

Quando comparamos os níveis séricos do IFN- γ no grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional versus Colectomia Laparoscópica por Portal Único no pré-operatório os resultados da média foram respectivamente: 336,13 \pm 117,31 pg/ml versus 472,11 \pm 143,17 pg/ml.

Quando comparamos os níveis séricos do IFN- γ no grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional versus Colectomia Laparoscópica por Portal Único no pós-operatório os resultados da média foram respectivamente: 355,93 \pm 127,70 pg/ml versus 503,42 \pm 156,47 pg/ml. Os níveis séricos do IFN- γ podem ser observados na figura 6A.

O nível sérico da IL-1 β no grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional no período pré-operatório para o pós-operatório apresentou média de: 12,02 \pm 9,42 pg/ml para 16,40 \pm 11,53 pg/ml.

O nível sérico da IL-1 β no grupo submetido a Colectomia Laparoscópica por Portal Único no período pré-operatório para o pós-operatório apresentou média de: 8,90 \pm 8,90 pg/ml para 9,21 \pm 9,13 pg/ml.

Quando comparamos os níveis séricos da IL-1 β no grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional versus Colectomia Laparoscópica por Portal Único no pré-operatório os resultados da média foram respectivamente: 12,02 \pm 9,42 pg/ml versus 8,90 \pm 8,90 pg/ml.

Quando comparamos os níveis séricos da IL-1 β no grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional versus Colectomia Laparoscópica por Portal Único no pós-operatório os resultados da média foram respectivamente: 16,40 \pm 11,53 pg/ml versus 9,21 \pm 9,13 pg/ml. Os níveis séricos do IFN- γ podem ser observados na figura 6B.

Marisa de Carvalho Borges

Quanto à expressão da IL-17A no grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional no período pré-operatório para o pós-operatório apresentou média de: $0,27 \pm 0,03$ nm para $0,26 \pm 0,02$ nm.

Quanto à expressão da IL-17A no grupo submetido a Colectomia Laparoscópica por Portal Único no período pré-operatório para o pós-operatório, apresentou média de: $0,24 \pm 0,02$ nm para $0,28 \pm 0,03$ nm, com $p=0,0094$.

Quanto à expressão da IL-17A no grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional versus Colectomia Laparoscópica por Portal Único no pré-operatório os resultados da média foram respectivamente: $0,27 \pm 0,03$ nm versus $0,24 \pm 0,02$ nm.

Quanto à expressão da IL-17A no grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional versus Colectomia Laparoscópica por Portal Único no pós-operatório os resultados da média foram respectivamente: $0,26 \pm 0,02$ nm versus $0,28 \pm 0,03$ nm. A expressão da IL-17 pode ser observada na Figura 6C.

Em relação às citocinas TNF- α e IL-4, os níveis séricos estavam abaixo dos níveis de detecção (10 pg/ml) em ambos os grupos e tempos analisados.

6.2 RESULTADOS DA ESPIROMETRIA – FUNÇÃO PULMONAR

Das 40 pacientes participantes do presente estudo, realizaram os testes espirométricos apenas 14 (66,6%) pacientes do total de 21 submetidas a Colectomia Laparoscópica Convencional e 16 (84,2%) pacientes do total de 19 submetidas a Colectomia Laparoscópica por Portal Único. A avaliação da função pulmonar através da espirometria foi realizada antes e após 24h dos procedimentos cirúrgicos. Os parâmetros avaliados neste estudo foram: CVF, VEF₁ e a relação VEF₁/CVF (%).

Quanto a presença de distúrbios ventilatórios no grupo de pacientes submetidas a Colectomia Laparoscópica Convencional foi observado que 5 pacientes (35,7%) de um total de 14 apresentaram distúrbios ventilatórios. Dessas pacientes 4 (28,5%) apresentaram espirometria normal no pré-operatório e no pós-operatório 2 pacientes (14,2%) apresentaram distúrbio ventilatório restritivo leve, 1 paciente (7,14%) distúrbio ventilatório restritivo moderado e 1 paciente (7,14%) distúrbio ventilatório restritivo grave. A quinta paciente apresentou distúrbio respiratório restritivo leve no pré e no pós-operatório. As outras 9 pacientes (64,3%) desse grupo que realizaram a espirometria apresentaram resultados normais no pré e no pós operatório.

Marisa de Carvalho Borges

Quanto a presença de distúrbios ventilatórios no grupo de pacientes submetidas a Colectomia Laparoscópica por Portal Único foi observado que 6 pacientes (37,5%) de um total de 16 apresentaram distúrbios ventilatórios. Essas 6 pacientes apresentaram espirometria normal no pré-operatório e no pós-operatório, 5 (31,25%) pacientes apresentaram distúrbio ventilatório restritivo leve e 1 (6,25%) paciente distúrbio ventilatório obstrutivo leve. As outras 10 pacientes (62,5%) desse grupo que realizaram a espirometria apresentaram resultados normais no pré e no pós-operatório.

Quanto a presença de doenças do sistema respiratório, apenas 1 (7,14%) paciente com bronquite, do Grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional realizou os testes espirométricos. Os testes dessa paciente foram normais antes e após o procedimento cirúrgico. No Grupo submetido a Colectomia Laparoscópica por Portal Único a única paciente que relatou apresentar doença do sistema respiratório não realizou a espirometria.

Quanto ao hábito de fumar, apenas 1 (7,14%) paciente tabagista do Grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional realizou os testes espirométricos. Os testes dessa paciente foram normais antes e após o procedimento cirúrgico.

No Grupo submetido a Colectomia Laparoscópica por Portal Único 5 (31,25%) pacientes tabagistas realizaram os testes espirométricos, sendo que 3 (18,75%) apresentaram resultados normais antes e após o procedimento cirúrgico e 2 (12,5%) pacientes tabagistas apresentaram distúrbio ventilatório restritivo leve após o procedimento cirúrgico.

Apenas 1 paciente (7,14%) do Grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional apresentava doença do sistema respiratório e era tabagista, no entanto a mesma não realizou os testes espirométricos.

Marisa de Carvalho Borges

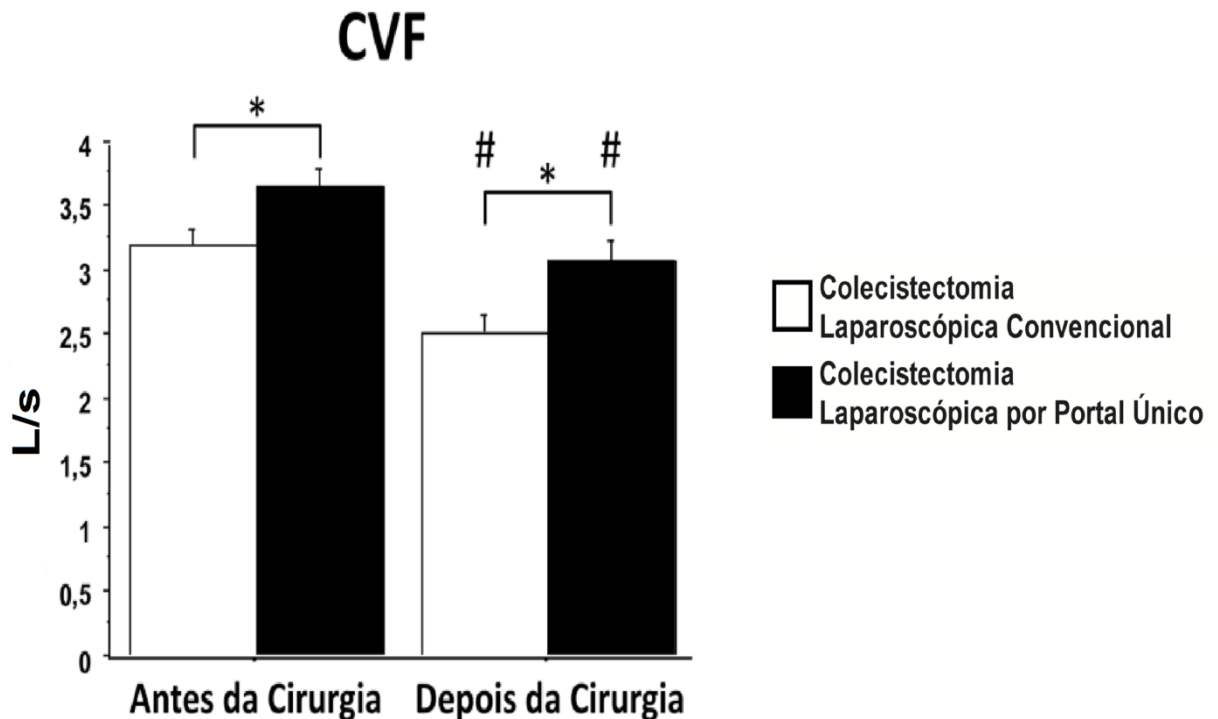


Figura 7: Análise da capacidade vital forçada.

Notas: na análise da CVF foi realizado uma comparação da Colecistectomia Laparoscópica Convencional no pré (antes) e no pós-operatório (depois), da Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único no pré e no pós-operatório e uma comparação no pré e no pós da Colecistectomia Laparoscópica Convencional versus Portal Único. As barras representam a média e as linhas representam o erro padrão da média. * $p < 0,05$ comparando diferentes tipos de cirurgia em um mesmo momento (teste de t de student); # $p < 0,05$ comparando a mesma cirurgia com o pré (teste de t de student pareado).

Fonte: a autora, 2014.

Quando comparados os valores espirométricos da CVF na Colecistectomia Laparoscópica Convencional no período pré-operatório para o pós-operatório, os resultados da média foram respectivamente: $3,20 \pm 0,12$ litros para $2,52 \pm 0,14$ litros, $p = 0,0005$.

Quando comparados os valores espirométricos da CVF na Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único no período pré-operatório para o pós-operatório, os resultados da média foram respectivamente: $3,67 \pm 0,14$ litros para $3,08 \pm 0,15$ litros, $P < 0,0001$.

Quando comparados os valores espirométricos da CVF na Colecistectomia Laparoscópica Convencional versus Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único no pré-operatório os resultados da média foram respectivamente: $3,20 \pm 0,12$ litros versus $3,67 \pm 0,14$ litros, $p = 0,0219$.

Quando comparados os valores espirométricos da CVF na Colecistectomia Laparoscópica Convencional versus Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único no pós-

Marisa de Carvalho Borges

operatório os resultados da média foram respectivamente: $2,52 \pm 0,14$ litros versus $3,08 \pm 0,15$ litros, $p=0,0119$. Esses resultados podem ser observados na figura 7.

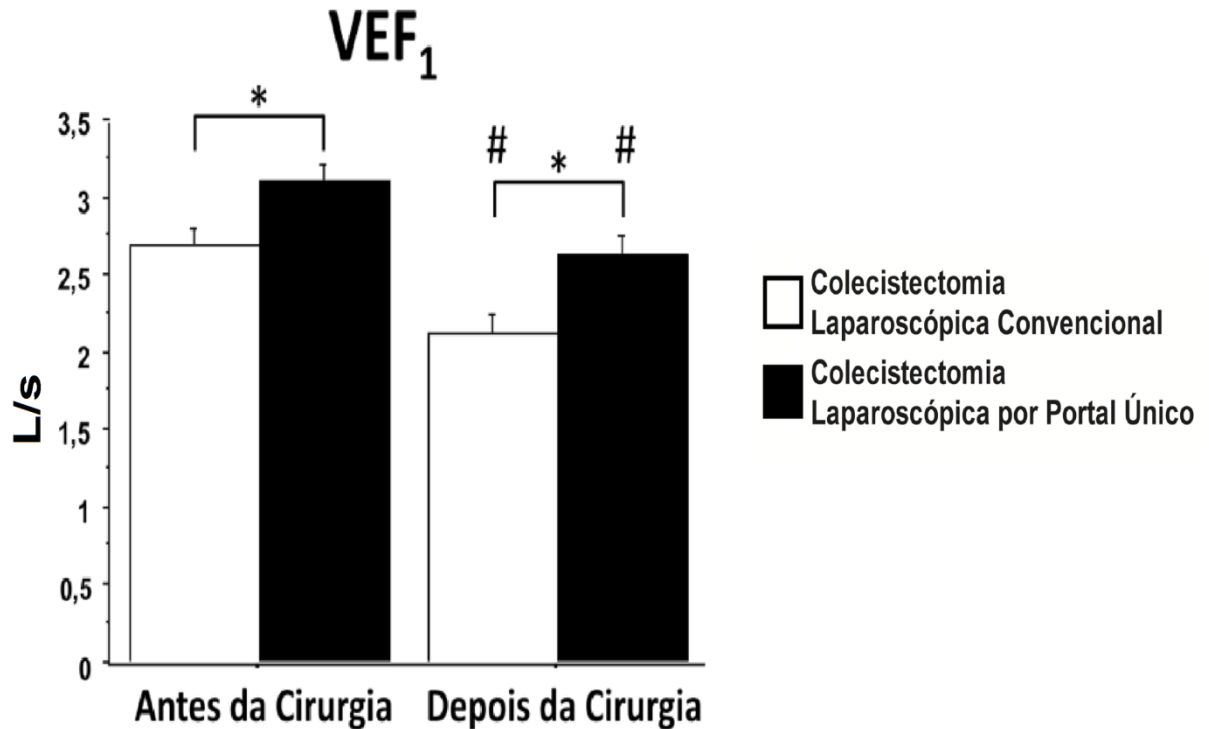


Figura 8: Análise do volume forçado no primeiro segundo.

Notas: na análise da VEF₁ foi realizado uma comparação da Colecistectomia Laparoscópica Convencional no pré (antes) e no pós-operatório (depois), da Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único no pré e no pós-operatório e uma comparação no pré e no pós da Colecistectomia Laparoscópica Convencional versus Portal Único. As barras representam a média e as linhas representam o erro padrão da média. * $p<0,05$ comparando diferentes tipos de cirurgia em um mesmo momento (teste de t de student); # $p<0,05$ comparando a mesma cirurgia com o pré (teste de t de student pareado).

Fonte: a autora, 2014.

Quando comparados os valores espirométricos do VEF₁ na Colecistectomia Laparoscópica Convencional no período pré-operatório para o pós-operatório, os resultados da média foram respectivamente: $2,69 \pm 0,12$ litros para $2,12 \pm 0,13$ litros, $p=0,0007$.

Quando comparados os valores espirométricos do VEF₁ na Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único no período pré-operatório para o pós-operatório, os resultados da média foram respectivamente: $3,11 \pm 0,10$ litros para $2,64 \pm 0,11$ litros, $p<0,0001$.

Quando comparados os valores espirométricos do VEF₁ na Colecistectomia Laparoscópica Convencional versus Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único no pré-operatório os resultados da média foram respectivamente: $2,69 \pm 0,12$ litros versus $3,11 \pm 0,10$ litros, $p=0,0139$.

Marisa de Carvalho Borges

Quando comparados os valores espirométricos do VEF_1 na Colecistectomia Laparoscópica Convencional versus Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único no pós-operatório os resultados da média foram respectivamente: $2,12 \pm 0,13$ litros versus $2,64 \pm 0,11$ litros, $p=0,0068$. Esses resultados podem ser observados na figura 8.

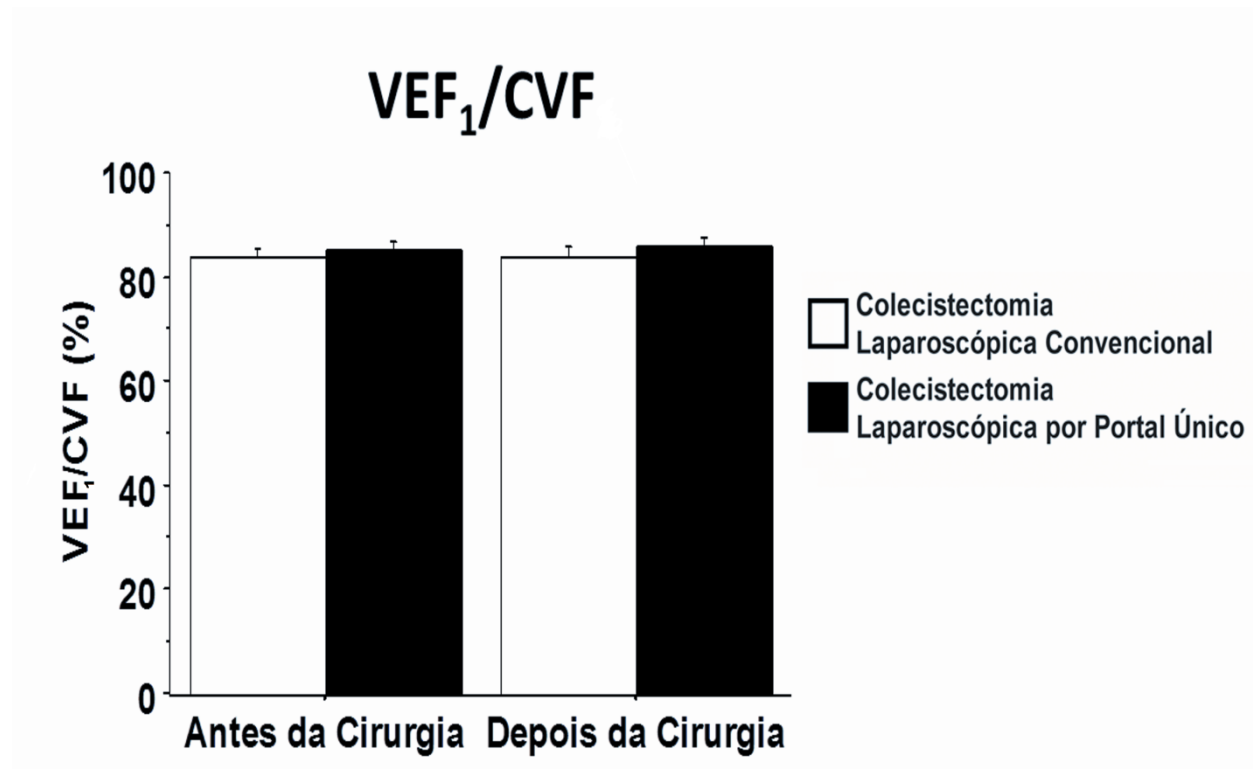


Figura 9: Análise do volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada (%)

Notas: Na análise da VEF_1/CVF (%) foi realizado uma comparação da Colecistectomia Laparoscópica Convencional no pré (antes) e no pós-operatório (depois), da Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único no pré e no pós-operatório e uma comparação no pré e no pós da Colecistectomia Laparoscópica Convencional versus Portal Único. As barras representam a média e as linhas representam o erro padrão da média. * $p<0,05$ comparando diferentes tipos de cirurgia em um mesmo momento (teste de t de student); # $p<0,05$ comparando a mesma cirurgia com o pré (teste de t de student pareado).

Fonte: a autora, 2014.

Quando comparados os valores espirométricos do VEF_1/CVF na Colecistectomia Laparoscópica Convencional no período pré-operatório para o pós-operatório, os resultados da média foram respectivamente: $84,12 \pm 1,77\%$ para $84,14 \pm 2,13\%$.

Quando comparados os valores espirométricos do VEF_1/CVF na Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único no período pré-operatório para o pós-operatório, os resultados da média foram respectivamente: $85,25 \pm 1,89\%$ para $86,01 \pm 1,70\%$.

Quando comparados os valores espirométricos do VEF_1/CVF na Colecistectomia Laparoscópica Convencional versus Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único no pré-

Marisa de Carvalho Borges

operatório os resultados da média foram respectivamente: $84,12 \pm 1,77$ % versus $85,25 \pm 1,89$ %.

Quando comparados os valores espirométricos do VEF_1/CVF na Colecistectomia Laparoscópica Convencional versus Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único no pós-operatório os resultados da média foram respectivamente: $84,14 \pm 2,13\%$ versus $86,01 \pm 1,70$ %. Esses resultados podem ser observados na figura 9.

6.3 RESULTADOS DA PIMÁX E PEMÁX - FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA

Todas as pacientes participantes do presente estudo realizaram a avaliação da força muscular respiratória. A técnica avaliou as pressões respiratórias máximas: Pressão Inspiratória Máxima (PImáx) e Pressão Expiratória Máxima (PEmáx) no pré-operatório e após 24h e 48h dos procedimentos cirúrgicos.

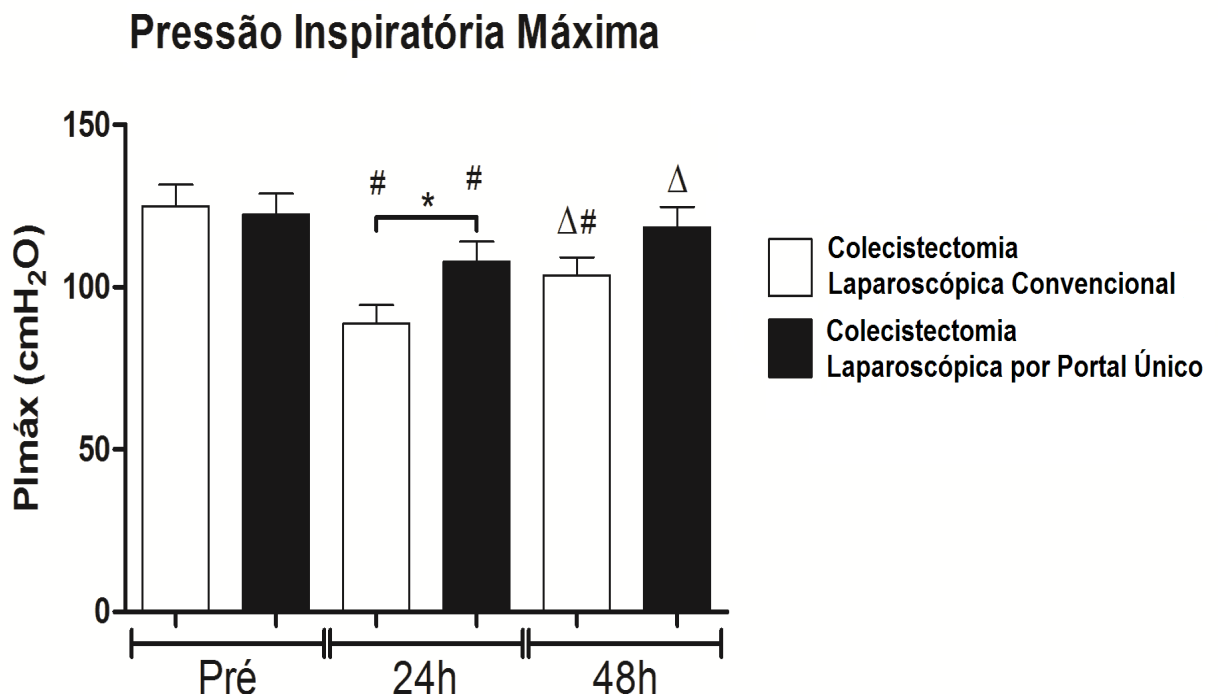


Figura 10: Análise da pressão inspiratória máxima (PImáx).

Notas: na análise da PImáx foi realizado uma comparação da Colecistectomia Laparoscópica Convencional no pré e após 24h e 48h do procedimento cirúrgico, da Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único no pré e após 24h e 48h do procedimento cirúrgico e uma comparação no pré e após 24h e 48h da Colecistectomia Laparoscópica Convencional versus Portal Único. As barras representam a média e as linhas representam o erro padrão da média. * $p < 0.05$ comparando diferentes tipos de cirurgia em um mesmo momento (teste de t de

Marisa de Carvalho Borges

student); # $p < 0,05$ comparando a mesma cirurgia com o pré (ANOVA para medidas repetidas seguido do pós teste de Bonferroni). Δ $p < 0,05$ comparando a mesma cirurgia com o 24h pós cirurgia (ANOVA para medidas repetidas seguido do pós teste de Bonferroni).

Fonte: a autora, 2014.

Quando comparados os valores da PImáx no grupo de pacientes submetidas a Colectomia Laparoscópica Convencional no pré, 24h e 48h após a cirurgia os resultados da média foram respectivamente: $124,90 \pm 6,59 \text{ cmH}_2\text{O}$, $88,85 \pm 5,73 \text{ cmH}_2\text{O}$ e $103,66 \pm 5,49 \text{ cmH}_2\text{O}$, $p < 0,0001$.

Quando comparados os valores da PImáx no grupo de pacientes submetidas a Colectomia Laparoscópica por Portal Único no pré, 24h e 48h após a cirurgia os resultados da média foram respectivamente: $122,31 \pm 6,51 \text{ cmH}_2\text{O}$, $107,84 \pm 6,25 \text{ cmH}_2\text{O}$ e $118,42 \pm 6,26 \text{ cmH}_2\text{O}$, $p < 0,0001$.

Comparando-se os valores da PImáx no pré-operatório do grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional versus Colectomia Laparoscópica por Portal Único, os resultados da média foram respectivamente: $124,90 \pm 6,59 \text{ cmH}_2\text{O}$ versus $122,31 \pm 6,51 \text{ cmH}_2\text{O}$.

Comparando-se os valores da PImáx no pós-operatório 24h do grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional versus Colectomia Laparoscópica por Portal Único, os resultados da média foram respectivamente: $88,85 \pm 5,73 \text{ cmH}_2\text{O}$ versus $107,84 \pm 6,25 \text{ cmH}_2\text{O}$, $p = 0,0308$.

Comparando-se os valores da PImáx no pós-operatório 48h do grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional versus Colectomia Laparoscópica por Portal Único, os resultados da média foram respectivamente: $103,66 \pm 5,49 \text{ cmH}_2\text{O}$ versus $118,42 \pm 6,26 \text{ cmH}_2\text{O}$, $p = 0,0833$. Esses resultados podem ser observados na figura 10.

Marisa de Carvalho Borges

Pressão Expiratória Máxima

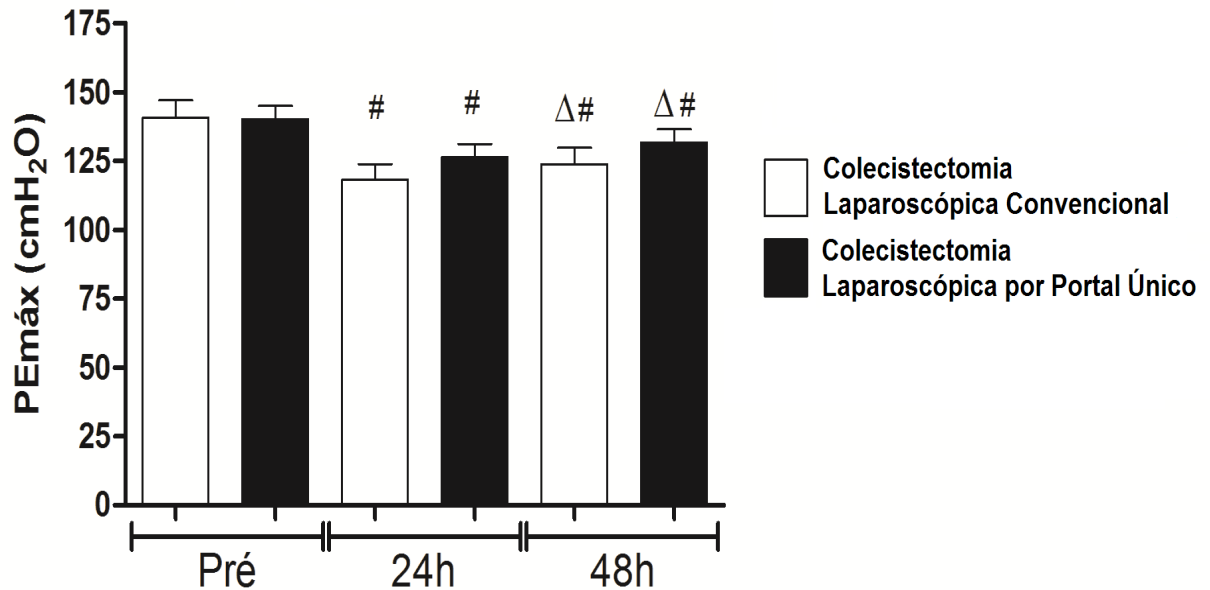


Figura 11: Análise da pressão expiratória máxima (PEmáx).

Notas: na análise da PEmáx foi realizado uma comparação da Colecistectomia Laparoscópica Convencional no pré e após 24h e 48h do procedimento cirúrgico, da Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único no pré e após 24h e 48h do procedimento cirúrgico e uma comparação no pré e após 24h e 48h da Colecistectomia Laparoscópica Convencional versus Portal Único. As barras representam a média e as linhas representam o erro padrão da média. * $p < 0,05$ comparando diferentes tipos de cirurgia em um mesmo momento (teste de t de student); # $p < 0,05$ comparando a mesma cirurgia com o pré (ANOVA para medidas repetidas seguido do pós teste de Bonferroni). Δ $p < 0,05$ comparando a mesma cirurgia com o 24h pós cirurgia (ANOVA para medidas repetidas seguido do pós teste de Bonferroni).

Fonte: a autora, 2014.

Quando comparados os valores da PEmáx no grupo de pacientes submetidas a Colecistectomia Laparoscópica Convencional no pré, 24h e 48h após a cirurgia os resultados da média foram respectivamente: $140,61 \pm 6,44$ cmH₂O, $118,14 \pm 5,75$ cmH₂O e $123,90 \pm 5,92$ cmH₂O, $p < 0,0001$.

Quando comparados os valores da PEmáx no grupo de pacientes submetidas a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único no pré, 24h e 48h após a cirurgia os resultados da média foram respectivamente: $140,26 \pm 4,81$ cmH₂O, $126,42 \pm 4,68$ cmH₂O e $131,78 \pm 4,77$ cmH₂O, $p < 0,0001$.

Comparando-se os valores da PEmáx no pré-operatório do grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica Convencional versus Colecistectomia Laparoscópica por

Marisa de Carvalho Borges

Portal Único, os resultados da média foram respectivamente: $140,61 \pm 6,44$ cmH₂O versus $140,26 \pm 4,81$ cmH₂O.

Comparando-se os valores da PEmáx no pós-operatório 24h do grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional versus Colectomia Laparoscópica por Portal Único, os resultados da média foram respectivamente: $118,14 \pm 5,75$ cmH₂O versus $126,42 \pm 4,68$ cmH₂O.

Comparando-se os valores da PEmáx no pós-operatório 48h do grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional versus Colectomia Laparoscópica por Portal Único, os resultados da média foram respectivamente: $123,90 \pm 5,92$ cmH₂O versus $131,78 \pm 4,77$ cmH₂O. Esses resultados podem ser observados na figura 11.

Marisa de Carvalho Borges

Discussão

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

7 DISCUSSÃO

Desde sua primeira descrição a colecistectomia vem sofrendo aperfeiçoamentos em sua técnica, possibilitando, cada vez mais, resultados satisfatórios. A partir da década de 1980, começaram as primeiras publicações sobre a intervenção laparoscópica na colecistectomia iniciando uma corrida por procedimentos minimamente invasivos (HONG et al., 2009; SUBIRANA MAGDALENO et al., 2014). Nos últimos anos, um dos maiores avanços no campo da cirurgia geral foi a utilização de uma única incisão umbilical para remoção da vesícula biliar, utilizando instrumentos com a mesma precisão, porém com menores diâmetros e possibilitando melhores resultados estéticos, sem perda da eficiência cirúrgica (DIONIGI et al., 2013; KAMEYAMA et al., 2014; MIR LABRADOR et al., 2014).

A colelitíase é uma das doenças mais comuns do trato digestivo e vários estudos (GALYANI MOGHADDAM et al., 2013; JØRGENSEN et al., 2014; KIM et al., 2011; POUPON et al., 2013) relataram que as mulheres são três vezes mais passíveis de desenvolver cálculos biliares do que os homens e essa diferença entre os gêneros inicia-se na puberdade e persiste durante toda a idade fértil.

A idade e variáveis antropométricas como o peso e o IMC estão intimamente relacionados com a presença de cálculos biliares. Em nosso trabalho foi realizado uma comparação da idade e variáveis antropométricas dos grupos submetidos a Colecistectomia Laparoscópica Convencional e por Portal Único. A idade ($38,38 \pm 11,72$ anos versus $34,21 \pm 10,51$ anos) e as variáveis como o peso ($69,40 \pm 16,76$ Kg versus $64,81 \pm 9,63$ Kg) e o IMC ($27,90 \pm 6,52$ Kg/m² versus $24,52 \pm 3,67$ Kg/m²) não mostraram diferenças estatisticamente significativas na comparação entre os grupos, embora todos os resultados revelassem valores maiores no grupo de pacientes submetidas a Colecistectomia Laparoscópica Convencional. Nesse grupo também os valores do IMC confirmaram “sobrepeso” das pacientes. A altura ($1,57 \pm 0,07$ m versus $1,62 \pm 0,04$ m) foi significativa na comparação ente os grupos com $p=0,0220$, no entanto, essa variável antropométrica não está relacionada com a formação de cálculos biliares.

Quanto aos fatores de risco para colelitíase questionados no protocolo inicial, o sedentarismo é relatado em vários estudos (BOOTH et al., 2012; RESHETNYAK, 2012) como um dos principais fatores relacionados a formação de cálculos biliares. Storti *et al.* (2005), afirmaram que a atividade física pode desempenhar um papel importante na prevenção da colelitíase e sua prática esta inversamente relacionada com o desenvolvimento

Marisa de Carvalho Borges

da colelitíase em mulheres pós-menopáusicas independente do IMC. No trabalho de Banim *et al.* (2010b) foi relatado que o maior nível de atividade física regular está associado com uma diminuição de 70% do risco sintomático de cálculos biliares, além de reduzir a estase na vesícula biliar, os níveis de triglicerídeos no plasma e aumentar os níveis do colesterol associado as lipoproteínas de alta densidade HDL. A atividade física também melhora a motilidade da vesícula biliar por promover a secreção de colecistoquinina CCK, um hormônio que estimula a contração da vesícula biliar impedindo a agregação de cristais de colesterol em pedras. Em nosso estudo, 19 pacientes (90,5%) do grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica Convencional e 17 pacientes (89,5%) do grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único relataram não praticar nenhuma atividade física. Esses dados mostram uma alta prevalência do sedentarismo em ambos os grupos estudados, o que provavelmente contribuiu para a colelitíase nessas pacientes.

Segundo AGUNLOYE *et al.* (2013), o risco de colelitíase é considerado maior em pacientes com diabetes *mellitus* do que na população em geral. No estudo relatado por CHAPMAN *et al.*, 1996 a prevalência global de cálculos biliares foi de 32,7% em 308 diabéticos e 20,8% em 318 controles, com resultados significativamente mais elevados nos diabéticos femininos com idade superior a 60 anos (46,9% versus 32,1% dos controles pareados por idade), mas não mostraram diferença significativa nos homens da mesma idade. No trabalho de Pagliarulo *et al.* (2004), em um total de 332 pacientes diabéticos, 25% tinham colelitíase. Essa prevalência de cálculos biliares foi significativamente maior nos diabéticos tipo I e II do que na população em geral com características semelhantes, sendo maior nas mulheres (29% versus 22%, $p=0,003$) e aumentou com a idade (13, 20 e 20% em pacientes com idade ≤ 40 , 41-65 e >65 anos respectivamente, $p=0,001$), IMC (24% em pacientes com IMC de ≤ 30 kg/m² e 30% em pessoas com IMC >30 kg/m², $p=0,001$) e uma história familiar positiva para colelitíase (31% versus 23%, $p=0,001$). Discordando desses achados, [Persson](#) e [Thulin](#) (1991) não encontraram diferença significativa na prevalência da doença em 360 diabéticos e 359 controles (17% versus 14%), no entanto é importante ressaltar que não foi descrito a distribuição de idade e sexo nesse estudo. Hayes *et al.* (1992), também não encontraram diferenças estatísticas significativas na prevalência global de cálculos biliares entre diabéticos e controles, mas a tendência era claramente em favor dos diabéticos e a diferença foi estatisticamente significativa no subgrupo com idade >60 anos (41% versus 17%). No presente estudo, apenas 1 paciente (5,3%) do grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único apresentava essa doença.

Marisa de Carvalho Borges

No trabalho de Misciagna *et al.* (1999) foi relatado que uma alta ingestão de gorduras saturadas e açúcares refinados podem aumentar o risco de formação de cálculos biliares, enquanto que uma alta ingestão de gorduras monoinsaturadas, fibras dietéticas, fibras de celulose e atividades físicas regulares podem evitar os níveis elevados de colesterol e prevenir a formação de cálculos biliares. Gaby (2009) confirmaram as investigações anteriores, afirmando que uma alta ingestão de açúcares refinados podem aumentar o risco de formação de cálculos biliares. A elevação do consumo deste tipo de carboidrato estimula a secreção de insulina e conseqüentemente a síntese de colesterol pelo fígado. A elevada ingestão de carboidratos refinados eleva os níveis de triglicerídeos, primariamente devido ao aumento da síntese hepática de VLDL, podendo ainda reduzir o HDL, aumentando assim o risco de colelitíase. No presente estudo, 16 pacientes (76,2%) do grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica Convencional e 10 pacientes (52,6%) submetidas ao Portal Único relataram alta ingestão de gorduras e açúcares.

Segundo Rebours (2014), o consumo do álcool não pode ser considerado um fator independente para a formação de cálculos biliares. Em seu estudo Banim *et al.* (2011a), relataram que a formação de cálculos biliares pode ser influenciada pela obesidade e o álcool. O consumo abusivo de bebidas alcoólicas reduz a quebra e o transporte de lipídeos na circulação sanguínea, causando seu acúmulo no fígado. De acordo com os resultados descritos por Schwesinger *et al.* (1985), o etanol aumentou significativamente a bilirrubina não conjugada na vesícula biliar em relação aos valores do grupo controle, predispondo a formação de pedras de pigmento que contribuíram para a patogênese da colelitíase pigmentar. Os resultados de outros estudos (WALCHER *et al.*, 2010) sobre a ingestão do álcool e sua influência na formação de cálculos biliares relataram um efeito protetor do consumo moderado do álcool na formação de cálculos biliares. No presente estudo, 2 pacientes (9,5%) do grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica Convencional e 1 paciente (5,3%) do grupo submetido ao Portal Único relataram o uso freqüente de bebidas alcoólicas.

Segundo Njeze (2013) o aumento dos níveis de estrogênio como resultado da gravidez, terapia de reposição hormonal ou como método de contracepção aumentaram o potencial litogênico da bile, promovendo aumento de secreção biliar do colesterol e diminuição da secreção de ácidos biliares. Essa ação hormonal promove diminuição da motilidade vesicular contribuindo para a formação de cálculos biliares. Os estudos de Khan *et al.* (2007), relataram que a incidência de colelitíase é significativamente maior em mulheres jovens que usam contraceptivos orais do que em mulheres da mesma faixa etária que não

Marisa de Carvalho Borges

fazem uso de contraceptivos. No presente estudo, 8 pacientes (38,1%) do grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional e 11 pacientes (57,9%) submetidas a Colectomia Laparoscópica por Portal Único relataram o uso de estrogênio.

[Panpimanmas e Manmee](#) (2009) mostraram que a maior paridade não foi associada com a formação de cálculos biliares. No entanto, Almashhrawi *et al.* (2013), Khan *et al.* (2008) e Scragg *et al.* (1984), observaram que durante a gestação o funcionamento vesicular é mais lento, contribuindo para a estase e aumentando a incidência de formação de cálculos biliares. Estudos ultra-sonográficos evidenciaram um aumento no volume da vesícula biliar nesse período e uma redução na taxa de esvaziamento após a ingestão de uma refeição (CONSTANTINESCU *et al.*, 2010). Além disso, também tem sido observado um aumento da incidência de lama biliar no puerpério o que constitui um estágio inicial para a formação de cálculos biliares (VALDIVIESO *et al.*, 1993).

Khan *et al.* (2008), relataram em seu trabalho que existe uma incidência aumentada em múltiparas, quando comparadas com nulíparas. Admite-se que exista um aumento da litogenicidade no terceiro trimestre da gestação. Tal fato é atribuído a uma série de fatores, entre os quais pode-se destacar o efeito hormonal que ocorre na gestação, alterando quimicamente a secreção biliar, com relativa hiperlipoproteinemia nesse período. Por outro lado, o retardo do esvaziamento vesicular, muito provavelmente pela ação da progesterona, pode causar aumento da viscosidade biliar vesicular. Ademais, todo o trato digestivo, que é constituído por fibras musculares lisas, encontra-se, durante a gestação, hipotônico e hipoativo, levando à lentidão da sua motilidade (CHANDRAN *et al.*, 2014). No presente estudo, 9 pacientes (42,9%) submetidas a Colectomia Laparoscópica Convencional e 6 pacientes (31,6%) submetidas a Colectomia Laparoscópica por Portal Único relataram três ou mais gestações.

A rápida perda ponderal eleva o risco de formação de cálculos biliares, uma vez que o fluxo do colesterol através do sistema biliar eleva-se nestas condições (PARIENTE, 2014). Acredita-se que, durante a perda de peso, as taxas de todos os lipídeos biliares diminuem. Em alguns pacientes, esse decréscimo é proporcional e a saturação de colesterol mantém-se inalterada. Contudo, em outros pacientes, a diminuição da secreção de sais biliares é maior do que a do colesterol resultando em uma bile hipersaturada. Este excesso de colesterol em relação aos sais biliares e fosfolipídeos é atribuído a mobilização periférica do colesterol (STOKES *et al.*, 2013). No presente estudo, 2 pacientes (9,5%) submetidas a Colectomia

Marisa de Carvalho Borges

Laparoscópica Convencional e 2 pacientes (10,5%) submetidas a Colectomia Laparoscópica por Portal Único relataram rápida perda ponderal.

Stampfer *et al.* (1992) relataram que no *Nurses Health Study*, os autores observaram que mulheres que perderam de 4 a 10kg tiveram o risco aumentado de desenvolver litíase em torno de 44% e as que perderam mais que 10kg um aumento de 94%. Liddle *et al.* (1989), em estudo de coorte, observaram a incidência de litíase biliar em 25,5% dos obesos que apresentaram rápida perda ponderal associada ao consumo de dieta hipocalórica. Em contrapartida, nenhum dos pacientes do grupo controle desenvolveu colelitíase. Weinsler *et al.* (1995), avaliando indivíduos obesos, observaram que dos 248 pacientes que foram submetidos a dieta com baixo valor calórico, 27 desenvolveram litíase biliar após 16 semanas. Erlinger *et al.* (2000) em seu estudo de revisão relataram que a prevalência de novos cálculos biliares atinge 10- 12% dos indivíduos submetidos a dieta de baixa caloria após 8-16 semanas e atinge mais de 30% dos indivíduos entre a 12-18 meses após a cirurgia do bypass gástrico. A incidência de novos cálculos aumenta rapidamente quando a taxa de perda de peso é maior que 1,5kg por semana.

O risco de desenvolver colelitíase é maior em indivíduos com IMC elevado- sobrepeso ($IMC \geq 25Kg/m^2$) e obesidade ($IMC \geq 30Kg/m^2$) (TSAI et al., 2004). A obesidade, principalmente a central ou abdominal, contribui para a formação de cálculos devido ao aumento da síntese, secreção e supersaturação de colesterol, fenômenos que se revertem quando os portadores alcançam um peso corporal ideal (PAAJANEN et al., 2012). Nos estudos de (JEONG; LEE, 2012; TSAI et al., 2006) foi relatado que a obesidade é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de cálculos biliares, principalmente em mulheres. A hipomotilidade da vesícula biliar em obesos provoca o esvaziamento incompleto dos conteúdos da vesícula biliar levando a estase biliar e a formação de cristais (POPOVA et al., 2012). No presente estudo, 6 pacientes (28,6%) submetidas a Colectomia Laparoscópica Convencional e 1 paciente (5,3%) submetida a Colectomia Laparoscópica por Portal Único eram obesas grau I ($IMC 30,0-34,9$) e 9 pacientes (42,9%) submetidas a Colectomia Laparoscópica Convencional e 8 pacientes (42,1%) submetidas a Colectomia Laparoscópica por Portal Único estavam com sobrepeso ($IMC 25-29,9$).

O perfil lipídico também exerce importante influência sobre o risco de desenvolvimento de cálculos biliares. Baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e elevados níveis séricos de triglicérides estão relacionados ao aumento do risco da formação de cálculos (DI CIAULA et al., 2014).

Marisa de Carvalho Borges

Pesquisa transversal realizada por Atamanalp *et al.* (2013), com 75 pacientes portadores de cálculos vesiculares detectaram concentrações séricas de colesterol total e LDL estatisticamente superior entre os pacientes quando comparados ao grupo controle. Em contrapartida, em estudo de coorte realizado com 2089 pacientes, foi observada uma forte associação inversa entre colelitíase e a concentração plasmática de colesterol (PAGLIARULO *et al.*, 2004). No presente estudo, os níveis séricos de LDL, colesterol total e triglicérides-hiperlipidemia- foram observados em 9 pacientes (42,9%) submetidas a Colectomia Laparoscópica Convencional e em 1 paciente (5,3%) submetida a Colectomia Laparoscópica por Portal Único, com $p=0,0061$.

O risco de colelitíase aumenta em familiares de pacientes portadores de cálculos biliares, sugerindo que os efeitos metabólicos envolvidos na patogênica da litíase podem ser herdados (CHUANG *et al.*, 2013). Os polimorfismos em certos genes podem aumentar o risco de perturbações metabólicas sistêmicas, aumentando a secreção de colesterol na biliar com consequente disfunção da vesícula biliar (PANDEY, 2013). Portadores dos genes ABCG5 604Q ou polimorfismos dos genes D19H ABCG8 têm um risco aumentado para cálculos biliares independente da idade, sexo e IMC. Polimorfismos em genes de apolipoproteína podem ser associadas com alterações no perfil lipídico e uma maior susceptibilidade a cálculos biliares (GOODLOE *et al.*, 2013). No presente estudo, 8 pacientes (38,1%) submetidas a Colectomia Laparoscópica Convencional e 11 pacientes (57,9%) submetidas a Colectomia Laparoscópica por Portal Único relataram que a mãe ou o pai também tiveram colelitíase.

Quanto a média de tempo dos procedimentos cirúrgicos os achados na literatura mostraram um tempo cirúrgico maior na realização da Colectomia Laparoscópica por Portal Único. No trabalho de Sharma *et al.* (2013), os autores compararam a média de tempo dos procedimentos cirúrgicos e seus achados para a Colectomia Laparoscópica por Múltiplos Portais foi 26 min (15-40min) e para a Colectomia Laparoscópica por Portal Único foi 61 min (40-120 min). No trabalho de Wagner *et al.* (2013), o tempo médio da Colectomia Laparoscópica Convencional foi 60 min (33-190 min) e da Colectomia Laparoscópica por Portal Único foi 73 min (entre 35-136 min), resultado significativamente maior ($p < 0,001$).

No trabalho de Shussman *et al.* (2014) o tempo operatório da Colectomia Laparoscópica por Portal Único foi 72 min (entre 40-116 min), no trabalho de Uras *et al.*

Marisa de Carvalho Borges

(2013) o tempo médio do mesmo procedimento cirúrgico foi 45,7 min (entre 30-80 min), resultado inferior ao relatado no estudo anterior.

Em nosso estudo não foi observado diferença estatisticamente significativa quando comparamos o tempo médio entre o (início e o final) e a (indução e o final) da Colectomia Laparoscópica Convencional versus Colectomia Laparoscópica por Portal Único. No entanto, podemos observar um tempo cirúrgico menor na Colectomia Laparoscópica por Portal Único.

Quanto a avaliação imunológica, não encontramos na literatura trabalhos que avaliassem a expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-17A) e anti-inflamatória (IL-4) antes e após 24h da Colectomia Laparoscópica Convencional e por Portal Único.

A cirurgia laparoscópica causa menor dano tecidual que a técnica aberta, devido a melhor preservação dos mecanismos imunológicos, contribuindo para uma recuperação pós-operatória mais rápida (MC GREGOR et al., 2011). O desenvolvimento do NOTES (*Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery*), cirurgia minimamente invasiva por orifícios naturais, tem sido apontado como uma nova revolução na cirurgia. Acredita-se que o NOTES possibilita a diminuição da resposta metabólica, diminuição da dor pós-trauma cirúrgico, resposta ao estresse sistêmico reduzida, além de promover benefícios estéticos (YANG et al., 2014).

A resposta fisiológica à agressão cirúrgica está associada à depressão da resposta imune celular, causando uma menor interação entre linfócitos e macrófagos, diminuição da atividade das células *natural killer*, da quimiotaxia dos linfócitos e neutrófilos e da reação de hipersensibilidade tardia (MAYERS; JOHNSON, 1998). A resposta de fase aguda e as citocinas são importantes componentes da função imunológica. Após a cirurgia laparoscópica, uma menor produção de citocinas pode ser considerada benéfica durante o período pós-operatório (KUHRYS et al., 2004).

Segundo Giraldo *et al.* (2008), o sexo feminino possui maior resposta imunológica tanto celular quanto humoral, maior resistência às infecções e maior propensão a doenças autoimunes, por provável ação dos hormônios sexuais femininos.

Trastulli *et al.* (2013), relataram que respostas hiperinflamatórias descontroladas causadas por trauma cirúrgico podem levar a imunossupressão sistêmica, contribuindo para o desenvolvimento de morbidez e mortalidade pós-operatória. Níveis elevados circulantes das citocinas parecem estar implicados no aparecimento de complicações e retardo da recuperação

Marisa de Carvalho Borges

pós-operatória de pacientes, sendo que a atenuação desse quadro estaria associada à diminuição da frequência de fatores complicadores (EPSTEIN; BRESLOW, 1999). Dentro da resposta ao distúrbio da homeostasia destaca-se a fase aguda da reação inflamatória, que consiste de reações locais e sistêmicas, no intuito de limitar a lesão tecidual, isolar e destruir microrganismos e ativar o processo de reparação necessário para restaurar o equilíbrio das funções orgânicas (BAUMAN; GAUDIE, 1994).

Técnicas de procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos resultam na redução no tamanho da ferida operatória, menor lesão de parede abdominal, músculos e aponeuroses e, portanto, menor dano tecidual. Na videocirurgia há menor manipulação e tração por afastadores de órgãos abdominais, não há o uso de compressas sobre vísceras e necessidade de afastamento da parede abdominal. Esses fatores podem estar relacionados com a redução na magnitude e duração dos níveis séricos de citocinas observadas após as operações laparoscópicas, em particular a colecistectomia (GLASER et al., 1995).

O TNF- α e a IL-1 são os maiores mediadores da resposta de fase aguda em humanos e são responsáveis pela atividade das manifestações extra-hepáticas, elevação das prostaglandinas, taquicardia e catabolismo acelerado (BAUMANN; GAULDIE, 1994; SILVEIRA et al., 2012).

A IL-1 β produz inflamação sistêmica através da ativação da ciclooxigenase-2 (COX-2), com a formação de prostaglandina E2 (PGE2) no hipotálamo anterior, causando febre. Também produz Substância P (SP), óxido nítrico (ativando a enzima óxido nítrico sintetase) e moléculas de adesão endotelial (ENDO et al., 2014). Tem importante função no desenvolvimento e na manutenção da dor pós-operatória (WOLF et al., 2008; ZHANG; NA, 2007). Segundo Decker *et al.* (1997), os níveis séricos dos receptores de IL-1 estão significativamente mais baixos após a videolaparoscopia, indicando um menor grau de resposta inflamatória ao trauma.

Após procedimentos cirúrgicos, trauma ou durante as infecções, o TNF- α atua como um dos mediadores mais precoces e potentes da resposta inflamatória. Embora sua meia-vida plasmática seja de apenas 20 minutos, sua expressão pode provocar mudanças metabólicas e hemodinâmicas importantes e ativar distalmente outras citocinas. O TNF- α é um potente indutor de metabolismo muscular e caquexia, por estimular a lipólise e inibir a lipoproteína lipase. Outras ações do TNF- α consistem em: ativar a coagulação, estimular a expressão ou liberação de moléculas de adesão, PGE2, fator ativador de plaquetas, glicocorticóides e eicosanóides, e influenciar a apoptose celular (CURFS et al., 1997; RAEBURN et al., 2002).

Marisa de Carvalho Borges

O IFN- γ são produzidos por três tipos de células: células CD4⁺ Th1, CD8⁺ Th1 e NK. O IFN- γ , juntamente com duas citocinas, IL-12 e IL-18, desempenham um papel fundamental na execução de diferenciação entre células TCD4⁺ para o fenótipo Th1. O IFN- γ também inibe a diferenciação de linfócitos em células com o fenótipo Th2. Como as células Th2 secretam citocinas contra-regulatórias IL-4 e IL-10, o efeito do IFN- γ para diminuir a produção dessas citocinas pelas células Th2 estimulando ainda mais o desenvolvimento de uma resposta inflamatória contra um patógeno invasor. O IFN- γ também induz a expressão ou ativação de um número de proteínas-chave envolvidas na resposta imunológica inata contra micróbios (AUNE et al., 2013; HERTZOG et al., 2011; POLLARD et al., 2013).

A IL-17 é produzida preferencialmente por linfócitos T ativados e estimula fibroblastos, células endoteliais, macrófagos e células epiteliais a produzirem múltiplos mediadores pró-inflamatórios, como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , ativação da NOS2, metaloproteinases e quimiocinas, resultando na indução de inflamação e aumentando a expressão da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) (SASAKI et al., 2011). A IL-17A tem um papel na proteção de organismos contra bactérias extracelulares e fungos devido à capacidade de recrutar neutrófilos para as áreas de infecção, evidenciando um papel patológico em vários modelos de doenças autoimunes, como a encefalite autoimune experimental e a artrite reumatóide (NORMANTON; MARTI, 2013).

A IL-4 é uma citocina inibitória, anti-inflamatória ou contra-reguladora. Apresenta várias ações biológicas que fazem a expressão do fenótipo Th2, caracterizada pela regulação para baixo de respostas imunológicas pró-inflamatórias mediadas pelas células e pela regulação para cima de respostas imunológicas humorais mediadas pelas células B (BAO; CAO, 2014). A IL-4 induz a diferenciação de células T CD4⁺ em células Th2 e, por outro lado, regula a diferenciação das células T CD4⁺ em células Th1 e ainda bloqueia a síntese de IL-1, TNF- α , IL-6 e IL-8 (SOMMER; WHITE, 2010). No trabalho de Brune *et al.* (1999), comparando as respostas imunológicas dos pacientes submetidos a colecistectomia laparoscópica versus colecistectomia aberta, os autores observaram que as respostas imunitárias humorais da IL-4 sintetizadas por células Th2 permanecem inalteradas por via laparoscópica e aberta. Sugerindo que as funções celulares de Th2 e as respostas imunitárias humorais são alteradas apenas por trauma cirúrgico importante. Contrariando esses achados, Decker *et al.* (1996), notaram em seu estudo aumento da secreção de IL-4 pelas células T após colecistectomia aberta.

Marisa de Carvalho Borges

No presente estudo, as citocinas IFN- γ e IL-1 β não apresentaram diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos e tempos analisados. Na comparação entre as duas técnicas cirúrgicas os resultados do presente estudo mostraram que os níveis séricos do IFN- γ no pré e no pós-operatório foram maiores no grupo de pacientes submetidos a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único mostrando um aumento da resposta inflamatória nesse grupo. No entanto observamos uma redução dos níveis séricos do IFN- γ no pós-operatório das pacientes submetidas a esse procedimento cirúrgico, demonstrando que o trauma cirúrgico não desencadeou aumento dos níveis dessas citocina.

Segundo Karalis *et al.* (2009), a obesidade é caracterizada pela ativação de processos inflamatórios em locais metabolicamente ativos, como o fígado, tecido adiposo e células imunes. A consequência dessa resposta é o aumento nos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias, adipocinas e outros marcadores inflamatórios. No presente estudo 1 paciente (5,3%) com obesidade grau I e 8 pacientes (42,1%) com sobrepeso eram do grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único. Esses resultados podem ter contribuído para uma maior expressão do IFN- γ no pós-operatório do grupo submetido a esse procedimento cirúrgico.

No presente estudo observamos que as pacientes submetidas a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único apresentaram expressão significativa da IL-17A do período pós-operatório em relação ao pré-operatório, com $p=0,0094$, indicando que o estresse cirúrgico nesse grupo foi maior em comparação com a Colecistectomia Laparoscópica Convencional.

Em relação às citocinas TNF- α e IL-4 os níveis séricos estavam abaixo dos níveis de detecção (10 pg/ml) em ambos os grupos e tempos analisados.

Cada paciente pode apresentar uma resposta inflamatória diferente para o mesmo tipo de trauma (GIRALDO *et al.*, 2008). Doenças de características imunológicas como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Crohn, diabetes *mellitus* e asma brônquica podem alterar os níveis séricos de IL-6. O uso de medicamentos de características imunossupressoras ou anti-inflamatórias, como corticosteróides, geralmente utilizados no tratamento de doenças inflamatórias crônicas ou imunológicas, modificam a resposta imunológica celular e humoral, o que compromete a análise sérica de marcadores inflamatórios nesses pacientes (KAMIMURA *et al.*, 2003). No presente estudo apenas 1 (5,3%) paciente do grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único era

Marisa de Carvalho Borges

diabética e pacientes que faziam uso de medicamentos que pudessem alterar a resposta imunológica não foram incluídas na pesquisa.

No trabalho de Brune *et al.* (1999), os autores tinham como objetivo avaliar a imunossupressão após a cirurgia laparoscópica versus a laparotomia. Os resultados mostraram diminuição significativa de IFN- γ (48,3%), TNF- α (36,6%) e IL-2 (36,8%) respectivamente no pós-operatório da laparotomia, mas não depois da cirurgia laparoscópica. Esses resultados indicaram supressão grave de citocinas pró-inflamatórias do tipo Th1 após a cirurgia aberta. Em contraste, a IL-4 e a IL-10 não mostraram mudanças significativas em qualquer dos grupos, sugerindo que a resposta de células Th2 e a atividade anti-inflamatória dessas citocinas permaneceu normal.

No trabalho de Berguer *et al.* (2000) foi avaliado a produção de algumas citocinas intracelulares pelas células T após colecistectomia laparoscópica. Os autores concluíram que a cirurgia laparoscópica provocou um trauma ligeiro, mas não ativou a produção do IFN- γ intracelular pelas células T e a resposta de citocinas IL-4 e IL-10 no pós-operatório.

Segundo Boo *et al.* (2007) a abordagem laparoscópica demonstrou trauma cirúrgico e imunossupressão menores quando comparado a cirurgia aberta em pacientes com colecistite aguda. Han *et al.* (2012), relataram em seu estudo que a resposta ao estresse é igual na colecistectomia laparoscópica convencional e por portal único.

Avaliando-se a dor através da escala analógica visual Kim *et al.* (2012), observaram resultado vantajoso após 24 horas da colecistectomia laparoscópica por portal único em comparação com a laparoscopia convencional. No entanto, não havia diferença na comparação entre os grupos na avaliação da escala analógica visual da dor após 12 e 36h dos procedimentos cirúrgicos.

Watkins *et al.* (1995), relataram que a participação do sistema imunológico é fundamental, pois muitos eventos periféricos que induzem hiperalgesia ativam células imunes que, por si, liberam citocinas pró-inflamatórias. Estas estimulam terminações nervosas periféricas, com condução do impulso para o corno dorsal da medula espinhal e encéfalo.

Em um trabalho realizado por Mc Gregor *et al.* (2011), comparando-se a colecistectomia laparoscópica multiportais versus por portal único, os autores tinham como objetivo investigar se a redução do tamanho das incisões induziria uma diminuição da resposta ao estresse cirúrgico. Concluíram que não existe diferença no estresse sistêmico pós-operatório ao avaliarem os níveis séricos de IL-6, mediador importante para o reparo tecidual e da proteína C reativa (PCR) entre as duas técnicas cirúrgicas avaliadas, no entanto os

Marisa de Carvalho Borges

autores observaram que o grupo submetido a colecistectomia laparoscópica por portal único apresentou uma recuperação melhor com menor número de intercorrências médicas e complicações da ferida cirúrgica.

Segundo Silveira *et al.* (2012), na cirurgia laparoscópica, a redução do trauma cirúrgico mediada por células, mostrou redução significativa dos níveis séricos de IL-6 e IL-10, sem afetar negativamente a produção de IFN- γ , TNF- α e IL-2 pelas células T.

A produção de citocinas TNF- α e IL-1 por macrófagos peritoneais foi suprimido, devido ao ambiente ácido do CO₂. O aumento da pressão intra-abdominal causada pela insuflação de CO₂ afeta a resposta imune no pós-operatório (PUTTICK *et al.*, 1999). A insuflação do gás na cavidade abdominal, parece atenuar esta resposta inflamatória de fase aguda podendo, por acidose celular local, bloquear a secreção de citocinas, alterar os receptores de citocinas no fígado e em outros tecidos ou atuar nos hepatócitos alterando a resposta hepática aos estímulos inflamatórios. Assim o pneumoperitônio com CO₂ pode trazer consequências à resposta imune (HANLY *et al.*, 2003).

Quanto a avaliação da função pulmonar, não encontramos na literatura trabalhos que avaliassem os volumes de CVF, VEF₁, VEF₁/CVF (%) antes e após 24 horas da Colecistectomia Laparoscópica Convencional e por Portal Único. O estudo de Craig (1981), relatou que alguns procedimentos cirúrgicos interferem na mecânica pulmonar e tendem a desenvolver alterações ventilatórias restritivas, com redução do VEF₁e da CVF, podendo esta última variável atingir valor de, aproximadamente, 40 a 50% do valor pré-operatório e permanecer reduzida por, no mínimo, uma a duas semanas. Na maioria dos procedimentos cirúrgicos abdominais, esses desarranjos atingem seu pico no primeiro dia de pós-operatório momento em que o sistema respiratório se torna mais vulnerável a complicações pulmonares pós-operatórias (GRAMS *et al.*, 2012). Segundo Ford *et al.* (1983) e Şen *et al.* (2009), essas alterações ocorrem, especialmente, em operações no andar superior do abdômen e é determinada principalmente pela disfunção diafragmática, desencadeada pelo estímulo cirúrgico.

Várias possibilidades têm sido aventadas para explicar a diminuição do volume pulmonar na cirurgia abdominal. São citados a dor, anestesia, o tempo de cirurgia, o trauma cirúrgico, entre outros. Porém, hoje, o que mais se aceita é que esta diminuição seja causada por paresia diafragmática, consequência de uma inibição reflexa do diafragma (CHIAVEGATO *et al.*, 2000; JOIA NETO *et al.*, 2005; SEO *et al.*, 2012).

Marisa de Carvalho Borges

No trabalho de Ramos *et al.* (2007), os autores avaliaram a função pulmonar pós-colecistectomias laparoscópicas e abertas. Os resultados mostraram presença de distúrbios ventilatórios restritivos leves, mais intensos no pós-operatório imediato, com redução da CVF e do VEF₁, nos dois grupos de pacientes, quando essas duas variáveis foram comparadas pré e pós-operatoriamente. Esse achado vem ao encontro de vários experimentos de Aboussouan e Stoller (1999) que relataram a ocorrência de distúrbios ventilatórios restritivos após operações no andar superior de abdômen, especialmente, no primeiro dia de pós-operatório. O grupo de pacientes submetidos ao procedimento laparoscópico apresentaram menores alterações espirométricas pós-operatórias, observação que também se identifica com outras publicações científicas (DUA *et al.*, 2014). Na pesquisa de Ramos *et al.* (2007), a diminuição mais acentuada da CVF e do VEF₁, no grupo laparoscópico, foi, respectivamente, de 8,2% e 8,4% em relação aos valores pré-operatórios. Isso equivale a dizer que os valores espirométricos pós-operatórios nas laparoscopias são de exames normais, comparados aos valores preditos.

Os distúrbios ventilatórios observados no pós-operatório imediato das pacientes do grupo submetido a colecistectomias por via aberta foram mais intensos que os apurados no grupo laparoscópico, com as variáveis espirométricas CVF e VEF₁ significativamente reduzidas ($p=0,001$) em relação às pacientes tratadas por via laparoscópica, e semelhantes aos aferidos em outras pesquisas (CRAIG *et al.*, 1981). A redução média dos parâmetros CVF e VEF₁, no pós-operatório imediato, foi, respectivamente, de 36,02% e 38,16%, em relação aos valores pré-operatórios. Todas as pacientes do grupo laparoscópico apresentaram no pós-operatório imediato, espirometrias consideradas normais, porém inferiores aos valores obtidos no período pré-operatório. Assim, nesse grupo as variáveis espirométricas CVF e VEF₁ diminuíram dos valores pré em relação aos valores atingidos no pós-operatório imediato, e na medida seguinte (terceiro dia de pós-operatório), os valores obtidos já se equivaleram aos do pré-operatório (RAMOS *et al.*, 2007). Algumas pesquisas apontaram para uma recuperação da função pulmonar pós-colecistectomia laparoscópica entre oito a dez dias. Provavelmente, esses resultados poderiam ser justificados pelo tempo cirúrgico abreviado, com uma injúria tecidual e disfunção diafragmática menores nas pacientes do grupo laparoscópico (TAMURA *et al.*, 2013).

Alterações na função pulmonar no pós-operatório de colecistectomia laparoscópica são menos severas pois produzem rompimento muscular mínimo, menor dor pós-operatória e permite deambulação rápida (STAEHR-RYE *et al.*, 2014). No entanto, alguns fatores próprios da cirurgia laparoscópica, tendem a aumentar o risco de trombose, a saber: maior duração do

Marisa de Carvalho Borges

ato cirúrgico na curva do aprendizado; pressão de insuflação usada no pneumoperitônio que provoca estase venosa de membros inferiores consequente a compressão da veia cava inferior e veias ilíacas; posição de trendelemburg invertida – posição supina invertida – necessária para exposição adequada do campo operatório que acentua a venoestase; hipercoagulabilidade induzida pelo pneumoperitônio (SALIM et al., 2008).

Saad e Zambom (2001) verificaram queda das capacidades pulmonares e do VEF₁ no pós-operatório imediato, mas recuperação total desses valores no quinto dia do pós-operatório em cirurgias tóraco-abdominais de grande porte. Simmoneau *et al.* (1983) relataram em seu estudo que a recuperação das funções pulmonares após colecistectomia laparoscópica ocorre entre cinco a dez dias após colecistectomia laparoscópica.

De acordo com a literatura, as complicações pulmonares no pós-operatório de cirurgias abdominais com incisão convencional apresentaram uma incidência que varia de 30% a 80% (DUREUIL et al., 1997). Na colecistectomia por via laparoscópica, a complicação pulmonar mais esperada nos dias subseqüentes à cirurgia é a presença de atelectasia, a qual varia de 10% a 35% (TORRINGTON et al., 1996).

A média de idade das pacientes também pode ser considerada um fator capaz de interferir na evolução pós-operatória. Em nosso estudo a média de idade do grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica Convencional foi de 38,38±11,72 anos e no grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único foi de 34,21±10,51 anos, o que não constituiu um fator de risco para complicações pulmonares nos dois grupos estudados.

É conhecido que nos pacientes com doença pulmonar crônica ocorre maior incidência de complicações pulmonares no pós-operatório, como atelectasia, dispnéia transitória e tosse, aumentando o risco de morbidade e mortalidade em qualquer procedimento cirúrgico (CELLI et al., 1993). As pacientes que incluímos no presente estudo e que relataram apresentar alguma doença das vias respiratórias, não apresentaram nos três meses que antecederam a cirurgia sintomas respiratórios que pudessem interferir na avaliação da perda funcional pulmonar após os procedimentos cirúrgicos avaliados. Quanto a presença de doenças do sistema respiratório, apenas 1 paciente (7,14%) com bronquite, do Grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica Convencional realizou os testes espirométricos. Os testes dessa paciente foram normais antes e após o procedimento cirúrgico. No Grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único a única paciente que relatou apresentar doença do sistema respiratório não realizou a espirometria. Dessa forma, não podemos concluir que a presença de doenças do sistema respiratório interferiu nos resultados

Marisa de Carvalho Borges

espirométricos avaliados no presente estudo, pois o número de pacientes que realizaram o teste e que apresentavam essas doenças respiratórias foi mínimo e insuficiente para uma afirmação exata.

Paschoal e Pereira (2000), mostraram que, independentemente das condições pré-operatórias do paciente, o ato anestésico e o cirúrgico produzem alterações na fisiologia pulmonar que serão determinantes na evolução pós-cirúrgica do doente. Esses fatores estão diretamente envolvidos na origem das complicações pulmonares, tanto no paciente que apresenta problemas pulmonares prévios, como naqueles que nunca tiveram doença pulmonar.

Quanto ao tabagismo, este parece ser importante na gênese de complicações pulmonares no pós-operatório, pois associa-se à diminuição do transporte de secreções, aumento da secreção de muco, além de provocar estreitamento das vias aéreas (LINDSTRÖM et al., 2008; WARNER et al., 2014). No nosso estudo, apenas 1 paciente (7,14%) tabagista do grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica Convencional realizou os testes espirométricos, com resultados normais antes e após o procedimento cirúrgico. No grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único 5 pacientes (31,25%) eram fumantes e os resultados mostraram distúrbio ventilatório restritivo leve em 2 pacientes (12,5%) após o procedimento cirúrgico e nas outras 3 pacientes (18,75%) os resultados foram normais antes e após o procedimento cirúrgico.

As desvantagens fisiológicas de anestesia prolongada têm sido bastante discutidas e, entre outras, incluem arritmias, depressão miocárdica, hipotensão e hipóxia (UCHIYAMA et al., 2013). É relatada a associação entre a maior incidência de complicações pulmonares no pós-operatório de cirurgia abdominal com um tempo médio de cirurgia superior a 210 minutos (PEREIRA et al., 1996). No trabalho de Chiavegato *et al.* (2000), houve uma média de 112 minutos de tempo cirúrgico, o que já se constitui numa vantagem da colecistectomia por via laparoscópica, porque diminuiria a probabilidade de complicações pulmonares. Em nosso estudo essa vantagem foi verificada em ambos os procedimentos cirúrgicos, pois no grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica Convencional a média quanto ao tempo entre a indução/anestesia e o final dos procedimentos cirúrgicos no grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica Convencional foi de $83,16 \pm 29,20$ min. e no grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único foi de $80,50 \pm 18,37$ min.

Sabe-se que o comprometimento da função pulmonar pós-operatória em cirurgia laparoscópica é menor do que na cirurgia aberta, o que sugere menor predisposição desses pacientes ao desenvolvimento de complicações. No entanto, foi demonstrado que a

Marisa de Carvalho Borges

laparoscopia produz alterações pequenas, mas que têm impacto na função pulmonar, principalmente naqueles pacientes com comprometimento pulmonar prévio (BABLEKOS et al., 2006a; INOKUCHI et al., 2013). Estudos relataram que a fraqueza do músculo é similar após a cirurgia aberta e a cirurgia laparoscópica, mas que a cirurgia aberta causa uma redução mais prolongada na função muscular, contribuindo para a incidência mais elevada de complicações respiratórias (OSMAN et al., 2009). Além disso, foi demonstrado que a redução da atividade eletromiográfica abdominal e diafragmática estava correlacionada com o baixo desempenho em testes de função pulmonar (BERDAH et al., 2002).

A colecistectomia por via laparoscópica é tida como um procedimento cirúrgico que traz menor incidência de complicações pulmonares por ter menor potencial de alterar a função respiratória (KUNDRA et al., 2010). As vantagens da Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único em relação à Colecistectomia Laparoscópica Convencional incluem menor trauma cirúrgico, redução da dor pós-operatória, rápida mobilização pós-cirúrgica e permanência hospitalar mais curta (CARUS, 2013).

Segundo Shenkman *et al.* (1997), a dor pós-operatória devido ao procedimento cirúrgico não é reconhecida como um mecanismo que prejudique a função pulmonar, uma vez que nenhuma correlação foi encontrada entre os níveis de dor e a deterioração das medidas de função pulmonar. Embora alguns estudos (DEZIEL, 1994; MIMICA et al., 2000) tenham encontrado correlações entre os níveis de dor e o grau de disfunção respiratória após cirurgia abdominal alta, essas relações permanecem controversas. Dessa forma, a dor tem sido excluída ou considerada menos importante na gênese da disfunção muscular respiratória após cirurgias abdominais altas (GILRON et al., 2002; RODRIGUES; BÁRBARA, 2000).

Contrariando esses relatos, Vassilakopoulos *et al.* (2000) analisaram o grau de dor nos pacientes submetidos à cirurgia abdominal alta e compararam com o grupo que recebeu analgesia no pós-operatório e concluíram que a dor é um importante contribuinte para a disfunção da musculatura inspiratória e que a analgesia pode parcialmente reverter esta disfunção. Ramos *et al.* (2009) também analisaram o efeito da analgesia após colecistectomia aberta, obtendo nos seus resultados uma diminuição dos distúrbios ventilatórios nos pacientes que utilizaram a morfina, reduzindo, dessa maneira, a morbidade pós-operatória.

No presente estudo, os valores da CVF e do VEF₁ foram significativos quando comparou-se os dois tipos de cirurgia em um mesmo momento e também quando comparou-se o mesmo procedimento cirúrgico no pré e no pós-operatório.

Marisa de Carvalho Borges

Os resultados da CVF nesse estudo, mostraram valores estatisticamente significativos na comparação entre os grupos com resultados mais satisfatórios no grupo de pacientes submetidos a Colectomia Laparoscópica por Portal Único nos tempos analisados e na comparação com a Colectomia Laparoscópica Convencional.

A Capacidade Vital Forçada (CVF), mostra-se reduzida caracteristicamente nos distúrbios restritivos. No presente estudo foi observado que no pós-operatório do grupo submetido a Colectomia Laparoscópica Convencional 2 pacientes (14,2%) apresentaram distúrbio ventilatório restritivo leve, 1 paciente (7,14%) distúrbio ventilatório restritivo moderado e 1 paciente (7,14%) apresentou distúrbio ventilatório restritivo grave e uma quinta paciente apresentou distúrbio respiratório restritivo leve no pré e no pós-operatório. No grupo de pacientes submetidas Colectomia Laparoscópica por Portal Único, 5 pacientes (31,25%) apresentaram no pós-operatório distúrbio ventilatório restritivo leve.

Os resultados do VEF₁ do presente estudo, também mostraram valores estatisticamente significativos na comparação entre os grupos com resultados mais satisfatórios no grupo de pacientes submetidos a Colectomia Laparoscópica por Portal Único nos tempos analisados e na comparação com a Colectomia Laparoscópica Convencional.

O Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁) mostra-se reduzido em doenças obstrutivas de vias aéreas, no presente estudo os resultados mostraram que apenas 1 paciente (6,25%) do grupo submetidas a Colectomia Laparoscópica por Portal Único apresentou distúrbio ventilatório obstrutivo leve.

É conhecido que a obesidade e o tabagismo são importantes fatores de risco para complicações pós-cirúrgicas, particularmente após cirurgias abdominais altas (FISCHER et al.,2014). No presente estudo 6 pacientes (28,6%) submetidas a Colectomia Laparoscópica Convencional e 1 paciente (5,3%) submetida a Colectomia Laparoscópica por Portal Único eram obesas. Vários fatores interferem na mecânica respiratória do obeso, como o aumento do trabalho respiratório, da sobrecarga inspiratória, do consumo de oxigênio e do custo energético da respiração.

O tabagismo certamente contribuiu para o distúrbio ventilatório restritivo leve observado no pós-operatório do grupo submetido a Colectomia Laparoscópica por Portal Único. Isso mostra que os malefícios do cigarro são prejudiciais para a função pulmonar mesmo quando o tamanho e a quantidade das incisões são menores.

Os resultados apresentados em nosso estudo mostraram que nos dois grupos submetidos aos procedimentos cirúrgicos os valores espirométricos no pós-operatório foram

Marisa de Carvalho Borges

inferiores aos valores obtidos no pré-operatório. No entanto, nenhum dos grupos estudados apresentaram complicações pulmonares durante e após os procedimentos cirúrgicos.

O grupo de pacientes submetidas a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único apresentaram resultados mais favoráveis, ou seja, os valores do pré-operatório para o pós-operatório apresentaram diferenças menores quando comparados aos resultados do grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica Convencional. Nesse último procedimento o trauma cirúrgico foi maior, o que pode ter contribuído para um aumento da dor na região incisional, reduzindo assim a mobilidade respiratória no local cirúrgico e contribuindo para uma disfunção da musculatura respiratória. Nesse grupo também o número de pacientes obesas foi maior, fator que pode ter contribuído para um maior prejuízo dos volumes pulmonares, pois em obesos a função muscular respiratória é comprometida, tanto pelo aumento da carga sobre os músculos respiratórios, quanto pela redução de sua capacidade e complacência pulmonar.

Quanto aos valores da $VEF_1/CVF(\%)$ não houve diferença estatisticamente significativa em nenhum dos grupos e tempos analisados. Esses resultados mostraram que na razão entre essas duas medidas não houve presença de distúrbios obstrutivos nos dois grupos analisados.

Quanto a avaliação da força muscular respiratória, não encontramos na literatura trabalhos que avaliassem a P_{Imax} e a P_{Emax} antes e após 24 e 48 horas da Colecistectomia Laparoscópica Convencional e por Portal Único.

Sabe-se hoje que a paresia diafragmática é a principal determinante das alterações de volumes e capacidades pulmonares. A redução dos volumes e capacidades pulmonares é verificada nas primeiras 24 a 48 horas do ato operatório, quando então se inicia aumento gradativo destes valores, e ao redor da segunda semana a maioria deles encontra-se normal. O padrão ventilatório volta a ser como no pré-operatório depois de sete a dez dias do pós-operatório (GIOVANETTI et al., 2004).

O principal mecanismo fisiopatológico envolvido na redução pós-cirúrgica da força muscular respiratória é caracterizado pela disfunção do músculo diafragmático e intercostais decorrentes do estímulo de áreas reflexógenas manipuladas em locais cirúrgicos próximos ao diafragma (BERDAH et al., 2002). A estimulação de nervos mesentéricos e fibras simpáticas aferentes, bem como mecanismos de distensão do intestino delgado, produzem inibição de impulsos nervosos eferentes do nervo frênico. Esse mecanismo reflexo é o causador da

Marisa de Carvalho Borges

disfunção diafragmática e conseqüentes distúrbios ventilatórios restritivos pós-operatórios nas colecistectomias (OSMAN et al., 2009).

Em seu trabalho, Miranda *et al.* (2009) investigaram o comportamento e a correlação entre a dor, força muscular respiratória e o pico de fluxo expiratório antes e após colecistectomia aberta. A diferença percentual média entre cada um dos momentos avaliados permitiu identificar que as reduções mais pronunciadas nos valores de P_{Imáx} e da P_{Emáx} ocorreram no primeiro dia após colecistectomia aberta. Esse achados corroboram com outros estudos que relataram a ocorrência de distúrbios ventilatórios restritivos após cirurgias abdominais altas, especialmente no primeiro dia de pós-operatório (KEUS et al., 2008; RAMOS et al., 2007a; RAMOS et al., 2007b). Os resultados obtidos concluíram que o prejuízo da função muscular respiratória e do fluxo expiratório máximo ocorreu principalmente no primeiro dia de pós-operatório de colecistectomia aberta, com melhora dessas medidas já no segundo dia do pós-operatório, não sendo observado correlação entre a dor, a força dos músculos respiratórios e o fluxo expiratório máximo (MIRANDA et al., 2009).

No estudo de ROVINA *et al.* (1996) os autores avaliaram a P_{Imáx} e a P_{Emáx} após a colecistectomia laparoscópica convencional e aberta. Os resultados mostraram diminuição significativa de PaO₂ ($p < 0,007$) após 24h no grupo submetido a cirurgia aberta. Esses resultados corroboram com outros estudos que mostraram alterações menores do padrão respiratório após laparoscopia (AGABITI et al., 2013; FAJARDO et al., 2011; SAIA et al., 2013). A P_{Imáx} mostrou-se significativamente diminuída, após 24h e 48h ($p < 0,01$ e $p < 0,005$, respectivamente) no pós-operatório em ambos os grupos, mas esta redução foi significativamente menor no grupo submetido a colecistectomia laparoscópica. A P_{Emáx} mostrou-se significativamente diminuída, no grupo submetido a colecistectomia aberta após 48h ($p < 0,0001$) do procedimento cirúrgico (ROVINA et al., 1996).

Siafakas *et al.* (1999), relataram em seu trabalho que a disfunção diafragmática é responsável por grande parte das complicações pulmonares, entre elas a atelectasia e a pneumonia. Segundo os autores, a disfunção pode ocorrer devido a vários fatores: local da incisão cirúrgica por afetar a integridade da musculatura; o tempo do procedimento cirúrgico, durante o qual o paciente permanece em posição supina durante todo o procedimento. Além disso, a anestesia pode gerar um bloqueio neuromuscular e causar diminuição da contração da musculatura respiratória. Conforme Ford *et al.* (1983), a disfunção diafragmática pode ocorrer

Marisa de Carvalho Borges

também por uma lesão secundária direta dos músculos abdominais causando falência mecânica e dor no local da incisão cirúrgica, o que contribui para alterações respiratórias.

Ayaoub *et al.* (2001) também descreveram que no curso de cirurgias abdominais altas ocorre a diminuição da excursão diafragmática devido à incisão cirúrgica, o que gera a diminuição da amplitude inspiratória, principalmente em colecistectomia convencional.

Os fatores nutricionais e a idade são de grande importância na determinação do risco de morbidade pós-operatória e a desnutrição aumenta o risco para as complicações pulmonares como consequência da fraqueza muscular respiratória, deficiência na função imunitária e alterações na cicatrização tecidual (VINCENT *et al.*, 1976).

No estudo de Gastaldi *et al.* (2008), os autores verificaram redução dos valores da força muscular respiratória no 1º dia do pós-operatório da colecistectomia laparoscópica de modo semelhante a outros estudos da literatura. No entanto, as variáveis da PImáx ($p < 0,05$) e da PEmáx ($p < 0,05$) mostraram um retorno precoce, a partir do 3º e 4º dia do pós-operatório. De modo análogo ao verificado neste estudo, os autores como Ford *et al.* (1993) e Siafakas *et al.* (1999) observaram a diminuição da função dos músculos respiratórios, no período do primeiro ao terceiro dia de pós-operatório. Essa diminuição pode persistir por uma semana até alcançar o valor normal, o que sugere a ocorrência de disfunção diafragmática.

As complicações respiratórias pós-operatórias são consideradas como fatores que prolongam o período de internação dos indivíduos, resultando na elevação dos custos hospitalares e ainda contribuindo de forma significativa para a mortalidade do paciente (KRAJCZY *et al.*, 2012; KUNDRA *et al.*, 2010; SURBATOVIC *et al.*, 2013; VIJAYARAGHAVAN *et al.*, 2014).

Erice *et al.* (1993), ao compararem a colecistectomia laparoscópica com a colecistectomia convencional, mostraram que o trauma cirúrgico na parede abdominal pode aumentar a incidência de distúrbio ventilatório pela diminuição da excursão diafragmática. A disfunção diafragmática reduz a ventilação do lobo inferior pulmonar do lado afetado, e diminui o volume corrente, a capacidade vital e a pressão inspiratória máxima (PImáx). Essas alterações podem perdurar por 48 horas após a cirurgia (GASTALDI *et al.*, 2008).

Em seu estudo, Rodrigues *et al.* (2010) avaliaram a evolução da força muscular inspiratória após o treinamento da musculatura respiratória por meio do uso de aparelho, com carga linear pressórica em pacientes submetidos à colecistectomia convencional ou aberta. Os resultados mostraram que a dor no local da incisão foi o grande motivo de dificuldade para a obtenção dos valores da PImáx no pós-operatório. O paciente apresentava grande dificuldade

Marisa de Carvalho Borges

na mudança de posição, ou seja, de decúbito dorsal para posição semi-sentado, não conseguia realizar facilmente a inspiração máxima e sustentá-la, e o tamanho da incisão cirúrgica também pode ter colaborado para a queda da PImáx no primeiro dia do pós-operatório devido ao medo e a dor associada a inspiração forçada.

O tabagismo é considerado também um importante fator na degradação da função pulmonar, pois os valores da pressão inspiratória máxima (PImáx) e da pressão expiratória máxima (PEmáx) são dependentes não apenas da força dos músculos respiratórios, mas também dos volumes pulmonares em que são realizadas as medidas e do valor correspondente da pressão de retração elástica do sistema respiratório (COSTA et al., 2010; PARREIRA et al., 2007).

No presente estudo, os resultados mostraram queda significativa da PImáx após 24h dos procedimentos cirúrgicos com aumento importante desses valores após 48h. No grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único os valores foram mais satisfatórios após 24h dessa cirurgia em comparação com a Colecistectomia Laparoscópica Convencional, equivalendo-se aos valores do pré-operatório no segundo dia do pós-operatório (48h).

Quanto aos valores da PEmáx, os resultados obtidos no presente estudo mostraram valores mais satisfatórios após 24h e 48h da cirurgia no grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único. Na comparação entre os grupos os valores da PEmáx nos tempos analisados (pré, 24h/48h pós) não mostraram significância estatística.

Os resultados obtidos no presente estudo mostraram prejuízo da força muscular respiratória principalmente após 24h dos procedimentos cirúrgicos em ambos os grupos estudados, com melhora desses valores já no segundo dia de pós-operatório.

Marisa de Carvalho Borges

Conclusões

8 CONCLUSÕES

Marisa de Carvalho Borges

A IL-17 apresentou expressão significativa no pós-operatório em relação ao pré-operatório no grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único, indicando que o estresse cirúrgico nesse grupo foi maior em comparação com a Colecistectomia Laparoscópica Convencional.

Quanto a função pulmonar observou-se que houve redução maior da CVF e da VEF₁ no pós-operatório do grupo de pacientes submetidas a Colecistectomia Laparoscópica Convencional.

Quanto a força muscular respiratória, os resultados obtidos no presente estudo mostraram resultados mais satisfatórios no pós-operatório do grupo submetido a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único com diferença significativa nos resultados da PImáx após 24 horas desse procedimento cirúrgico quando comparou-se as duas técnicas.

Marisa de Carvalho Borges

Referências

Marisa de Carvalho Borges

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. **Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico**. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. cap.5, p.91-114.

ABOUSSOUAN, L. S.; STOLLER, J. K. Perioperative pulmonary care. In: CHERNIAK, N. S.; ALTOSE, M.D.; HOMMA I. **Rehabilitation of patient with respiratory disease**. New York: Mc Graw - Hill; Companies, 1999. p. 561-75.

ABU- ESHY, S. A. et al. Prevalence and risk factors of gallstone disease in a high altitude Saudi population. **Eastern Mediterranean Health Journal**, Alexandria, v. 13, n. 4, p. 794-802, Jul./Aug. 2007.

[AGABITI, N.](#) Thirty-day complications after laparoscopic or open cholecystectomy: a population-based cohort study in Italy. **British Medical Journal Open**, London, v. 3, n. 2, Feb. 2013.

[AGUNLOYE, A. M.](#) et al. Ultrasound prevalence of gallstone disease in diabetic patients at Ibadan, Nigeria. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, Mumbai, v.16, n.1, p.71-5, Jan./Mar. 2013.

ALI, J. et al. Consequences of postoperative alterations in respiratory mechanics. **American Journal Surgical**, Belle Mead, v.128, n. 3, p. 376-82, Sep.1974.

AL-JIFFRY, B. O. et al. Changes in gallbladder motility and gallstone formation following laparoscopic gastric banding for morbid obesity. **Canadian Journal of Gastroenterology**, Oakville, v.17, n.3, p.169-74, Mar. 2003.

[ALMASHHRAWI, A. A.](#) et al. Liver diseases in pregnancy: diseases not unique to pregnancy. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v.19, n.43, p. 7630-8, Nov. 2013.

ALPTEKIN, H. et al. [Incisional hernia rate may increase after single-port cholecystectomy](#). **Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A**, Larchmont, v.22, n.8, p.731-7, Oct. 2012.

ALTUN, H. et al. [Single-incision laparoscopic cholecystectomy: a new retraction technique](#). **Acta Chirurgica Belgica**, Bruxelles, v.113, n.4; p. 311-3, Jul./Aug. 2013.

ASHCROFT, G. S.; MASTERSON, G.R. Interleukin-6 and wound healing. **British Journal of Anaesthesia**, London, v.73, n. 3, p.426, Sep. 1994.

ATAMANALP, S. S. et al. [The effects of serum cholesterol, LDL, and HDL levels on gallstone cholesterol concentration](#). **Pakistan Journal of Medical Sciences**, Karachi, v. 29, n.1, p.187-90, Jan. 2013.

ATA, N. et al. [The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease](#). **Canadian Journal of Gastroenterology**, Oakville, v. 25, n.5, p.274-6, May 2011.

Marisa de Carvalho Borges

AUNE, T.M.; COLLINS, P.L.; COLLIER, S.P.; HENDERSON, M.A.; CHANG, S. Epigenetic Activation and Silencing of the Gene that Encodes IFN-gamma. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v.16, p.4-112, May 2013.

BABLEKOS, G.D.; MICHAELIDES, S.A.; ROUSSOU, T.; CHARALABOPOULOS, K.A. Changes in breathing control and mechanics after laparoscopic vs open cholecystectomy. **Archives of surgery**, Chicago, v.141, n.1, p.16-22, Jan. 2006a.

BÁEZ, S.; TSUCHIYA, Y.; CALVO, A.; PRUYAS, M.; NAKAMURA, K.; KIYOHARA C.; *et al.* Genetic variants involved in gallstone formation and capsaicin metabolism, and the risk of gallbladder cancer in Chilean women. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v.16, n.3, 372-378, Jan.2010.

[BAO, Y.](#); [CAO, X.](#) The immune potential and immunopathology of cytokine-producing B cell subsets: A comprehensive review. **Journal of Autoimmunity**, Chicago, vol. 30, Apr.2014.

[BANIM, P.J.](#); [LUBEN, R.N.](#); [BULLUCK, H.](#); [SHARP, S.J.](#); [WAREHAM, N.J.](#); [KHAW, K.T.](#); *et al.* The aetiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort study (EPIC-Norfolk). **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, London, v.23, n.8, p.733-740, Aug.2011.

[BANIM, P.J.](#); [LUBEN, R.N.](#); [WAREHAM, N.J.](#); [SHARP, S.J.](#); [KHAW, K.T.](#); [HART, A.R.](#) Physical activity reduces the risk of symptomatic gallstones: a prospective cohort study. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, London, v. 22, n.8, p. 983-988. Aug. 2010.

BAUMAN, H.; GAUDIE, J. The acute phase response. **Immunology Today**, Amsterdam, v. 15, n. 2; p. 74-80, Feb.1994.

BAUTMANS, I.; NJEMINI, R.; DE BACKER, J.; [DE WAELE, E.](#); [METS, T.](#) Surgery-induced inflammation in relation to age, muscle endurance, and selfperceived fatigue. **The Journals of Gerontology. Biological Sciences and Medical Sciences**, Washington, v.65, n.3, p.266-273, Mar. 2010.

BECK, C.; EAKIN, J.; DETTORRE R, [RENTON D.](#) Analysis of perioperative factors and cost comparison of single-incision and traditional multi-incision laparoscopic cholecystectomy. **Surgical Endoscopy**, Berlin, v.27, n.1; p.104-108, Jan. 2013.

BECKINGHAM, I.J. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system-gallstone disease. **BMJ (Clinical research ed.)**, London, v.322, n. 7278, p. 91-94, Jan. 2001.

BEHAR, J.; MAWE, G.M.; CAREY, M.C. [Roles of cholesterol and bile salts in the pathogenesis of gallbladder hypomotility and inflammation: cholecystitis is not caused by cystic duct obstruction.](#) **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, Seoul, v. 25, n.4, p.283-290, Apr.2013.

Marisa de Carvalho Borges

BERDAH, S.V.; PICAUD, R.; JAMMES, Y. Short communication surface diaphragmatic electromyogram changes after laparotomy. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, Oxford, v. 22, n. 2, p.157-160, Mar. 2002.

BERGER, M.Y.; VAN DER VELDEN, J.J.; LIJMER, J.G.; DE KORT, H.; PRINS, A.; BOHNEN.; A.M. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review. [Scandinavian Journal of Gastroenterology](#), London, v.35, n. 1, p.70-76, Jan. 2000.

BERGMAN, S.; SOURIAL, N.; Vedel, I.; Hanna, W.C.; Fraser, S.A.; Newman, D.; *et al.* Gallstone disease in the elderly: are older patients managed differently? **Surgical Endoscopy**, Berlin, v.25, n.1; p.55-61, Jan. 2011.

[BERGUER, R.](#); [BRAVO, N.](#); [BOWYER, M.](#); [FERRICK, D.](#) Measurement of intracellular gamma-interferon, interleukin-4, and interleukin-10 levels in patients following laparoscopic cholecystectomy. **Journal of Investigative Surgery**, London, v.13, n.3, p.161-167, May/Jun. 2000.

BERTOLOTTI, M.; GABBI, C.; ANZIVINO, C.; CARULLI, L.; LORIA, P.; CARULLI, N. [Nuclear receptors as potential molecular targets in cholesterol accumulation conditions: insights from evidence on hepatic cholesterol degradation and gallstone disease in humans.](#) **Current Medicinal Chemistry**, Schiphol, v.15, n.22, p.2271-2284, 2008.

BESSELINK, M.G.; VENNEMAN, N.G.; GO, P.M.; BROEDERS, I.A.; SIERSEMA, P.D.; GOOSZEN, H.G.; *et al.* [Is complicated gallstone disease preceded by biliary colic?](#) **Journal of Gastrointestinal Surgery**, New York, v.13, n.2, p.312-317, Feb.2009.

[BISGAARD, T.](#); [KLARSKOV, B.](#); [TRAP, R.](#); [KEHLET, H.](#); [ROSENBERG, J.](#) Microlaparoscopic vs conventional laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized double-blind trial. **Surgical Endoscopy**, Berlin, v.16, n.3; p. 458-464. Mar. 2002.

BLACK, L.F.; HYATT, R.E. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. **The American Review of Respiratory Disease**, New York, v. 99, n.5, p. 696-702, May 1969.

[BOOTH, F.W.](#); [ROBERTS, C.K.](#); [LAYE, M.J.](#) Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. **Comprehensive Physiology**, Bethesda, v. 2, n. 2, p. 1143-1211, Apr. 2012.

[BOO, Y.J.](#); [KIM, W.B.](#); [KIM, J.](#); [SONG, T.J.](#); [CHOI, S.Y.](#); [KIM, Y.C.](#); *et al.* Systemic immune response after open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: a prospective randomized study. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, London, v.67, n.2, p.207-214, 2007.

[BRUNE, I.B.](#); [WILKE, W.](#); [HENSLER, T.](#); [HOLZMANN, B.](#); [SIEWERT, J.R.](#) Downregulation of T helper type 1 immune response and altered pro-inflammatory and anti-inflammatory T cell cytokine balance following conventional but not laparoscopic surgery. **American Journal of Surgery**, Belle Mead, v. 177, n.1, p.55-60, Jan. 1999.

Marisa de Carvalho Borges

BUUNEN, M.; GHOLGHESAEI, M.; VELDKAMP, R.; MEIJER, D.W.; BONJER, H.J.; BOUVY, N.D. Stress response to laparoscopic surgery: a review. **Surgical Endoscopy**, Berlin, v.18, n.7, p.1022-1028, May 2004.

CAFASSO, D.E.; SMITH, R.R. [Symptomatic Cholelithiasis and Functional Disorders of the Biliary Tract](#). **Surgical Clinics of North America**, Philadelphia, v. 94, n.2, p. 233-256, Apr. 2014.

CARIATI, A.; PIROMALLI, E. [Role of parietal \(gallbladder mucosa\) factors in the formation of black pigment gallstones](#). **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, Paris, v. 36, n. 3, p.50-51, Jun. 2012.

CARUS T. [Current advances in single-port laparoscopic surgery](#). **Langenbeck's Archives of Surgery**, Berlin, v.398, n.7, p.925-929, Oct. 2013.

CETTA, F.; DHAMO, A.; MALAGNINO, G.; CISTERNINO, F.; AZZARÀ, A. [Fewer infectious manifestations are induced by bacteria entrapped in cholesterol stones than by bacteria in brown pigment gallstone](#). **Journal of Gastrointestinal Surgery**, New York, v.12, n.5, p.988-990, May 2008.

CHALHOUB, V.; POTTECHER, J.; ASEHNOUNE, K.; MAZOIT, J.X.; DURANTEAU, J.; BENHAMOU, D. [Cytokine response and reactive oxygen species production after low- and intermediate-risk surgery](#). **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Oxford, v. 55, n.5, p.549-557, May 2011.

[CHANDRAN, A.P.](#); [SIVARAJAN, R.](#); [SRINIVASAN, V.](#); [SRINIVAS, M.](#); [JAYANTHI, V.](#) Risk profile for gallstone disease in southern Indian population: Is there anything new? **Indian Journal of Gastroenterology**, Bombay, v. 33, n.3, p.254-257, May 2014.

CHANG, S.C.; RASHID, A.; GAO, Y.T.; ANDREOTTI, G.; SHEN, M.C.; WANG, B.S, *et al.* Polymorphism of genes related to insulin sensitivity and the risk of biliary tract cancer and biliary stone: a population-based case-control study in Shanghai, China. **Carcinogenesis**, Oxford, v.29, n.5, p.944-948, May 2008.

CHANNA, N.A. Gallstone disease: A review. **Pakistan Armed Forces Medical Journal**, Rawalpindi, v.2, June 2008.

[CHAPMAN, B.A.](#); [WILSON, I.R.](#); [FRAMPTON, C.M.](#); [CHISHOLM, R.J.](#); [STEWART, N.R.](#); [EAGAR, G.M.](#); *et al.* Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v.41, n.11, p.2222-2228, Nov.1996.

CHEN, L.Y.; QIAO, Q.H.; ZHANG, S.C.; CHEN, Y.H.; CHAO, G.Q, FANG, L.Z. [Metabolic syndrome and gallstone disease](#). **World Journal of Gastroenterology**, v.18, n.31,p.4215-4220, Aug. 2012.

CHIAVEGATO, DL; JARDIM, JR; FARESin, SM. Functional respiratory alterations in laparoscopic cholecystectomy. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v.26, p.69-76, 2000.

Marisa de Carvalho Borges

CHINALI, C.; BUSATTO, HG; MORTARI, DM; ROCKENBACH, CWF; LEGUISAMO, CP. Inspirometria de incentivo orientada a fluxo e padrões ventilatórios em pacientes submetidos a cirurgia abdominal alta. **ConScientiae Saúde**, Brasília, v.8, n.2, p. 203-210, 2009.

CHUANG, S.C.; HSI, E.; LEE, K.T. [Mucin genes in gallstone disease](#). **Clinica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 413 n.19-20, p.1466-1471. Oct. 2012.

[CHUANG, S.C.](#); [HSI, E.](#); [LEE, K.T.](#) Genetics of gallstone disease. **Advances in Clinical Chemistry**, New York, v.60, p.143-185, 2013.

CHUANG, S.C.; HSI, E.; WANG, S.N.; YU, M.L.; LEE, K.T.; JUO, S.H. [Polymorphism at the mucin-like protocadherin gene influences susceptibility to gallstone disease](#). **Clinica Chimica Acta**, Amsterdam, v.412 ,n.23-24, p. 2089-2093, Nov.2011.

CLAUDEL,T.; ZOLLNER,G.; WAGNER, M.; Trauner, M. Role of nuclear receptors for bile acid metabolism, bile secretion, cholestasis, and gallstone disease. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v.1812, n.8, p.867-878. Aug.2011.

COGLIANDOLO, A.; PATANIA, M.; CURRÒ, G.; CHILLÈ, G.; MAGAZZÙ, G.; NAVARRA, G. [Postoperative outcomes and quality of life in patients with cystic fibrosis undergoing laparoscopic cholecystectomy: a retrospective study](#). **Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques**, Hagerstown, v.21, n.3, p.179-183, Jun. 2011.

[CONSTANTINESCU, T.](#); [BRĂTUCU, E.](#); [TOMA, M.](#); [OLTEANU, C.](#); [STOICULESCU, A.](#) Pregnancy a factor in favour of biliary lithiasis. **Chirurgia (Bucur)**, Bucuresti, v.105, n.2, p.187-190, Mar./Apr. 2010.

CONTE, D.; FRAQUELLI, M.; GIUNTA, M.; CONTI, C.B. Gallstones and liver disease: an overview. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, Cluj-Napoca, v.20, n.1, p. 9-11. Mar. 2011.

CORTES, V.A.; BUSO, D.; MARDONES, P.; MAIZ, A.; ARTEAGA, A.; NERVI, F.; RIGOTTI, A. [Advances in the physiological and pathological implications of cholesterol](#). **Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society**, London, v.88, n.4, p.825-843. Nov.2013.

COSTA, D.; GONÇALVES, H.A.; LIMA, L.P.; IKE, D.; CANCELLIERO, K.M.; MONTEBELO, M.I.L. Novos valores de referência para pressões respiratórias máximas na população brasileira. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v.36, n.3,p. 306-12, Maio/Junho 2010.

COSTA E SILVA, I.T.; NOGUEIRA, J.C.L.; SOUZA, P.E.; SILVA, C.R.; Gimenez, F.S.; Loureiro, L.; Cardoso, M.M.H. Colecistectomia agulhascópica: aspectos técnicos e resultados iniciais. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v.14, n.4, Oct-Dec.1999.

CRAIG, D.B. Postoperative recovery of pulmonary function. **Anesthesia and Analgesia**, Cleveland, v. 60, n.1, p.46-52, Jan. 1981.

Marisa de Carvalho Borges

CREMA, E.; LAMOUNIER E SILVA, P.; SILVA, G.M.; RODRIGUES J.R., V.; GOMES, R.A.S. Gastroesophageal reflux surgery alone or associated with cholecystectomy: evaluation of surgical stress by means of hormones and cytokines dosage. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgões**, Rio de Janeiro, v.33, n.3, p.151-155, Jun. 2006.

[CRUICKSHANK, A.M.](#); [FRASER, W.D.](#); [BURNS, H.J.](#); [VAN DAMME, J.](#); [SHENKIN, A.](#) Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. **Clinical Science**, London, v.79, n.2, p.161-165, Aug.1990.

CUEVAS, A.; MIQUEL, J.F.; REYES, M.S.; ZANLUNGO, S.; NERVI, F. Diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease. **Journal of the American College of Nutrition**, New York, v.23, n.3, p. 187-196, Jun. 2004.

CURFS, J.H.; MEIS, J.F.; HOOGKAMP-KORSTANJE, J.A. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v.10, n.4, p. 742-780, Oct.1997.

DAMIANI, G.; PINNARELLI, L.; SAMMARCO, A.; SOMMELLA, L.; FRANCUCCI, M.; RICCIARDI, W. [Postoperative pulmonary function in open versus laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis of the Tiffenau index](#). **Digestive Surgery**, Basel, v.25, n.1, p.1-7, 2008.

DAVIDSON, M.H.; ARMANI, A.; MCKENNEY, J.M.; JACOBSON, T.A. Safety considerations with fibrate therapy. **American Journal of Cardiology**, New York, v.99, n.6A, p.3C-18C, Mar. 2007.

DECKER, D.; LINDEMANN, C.; LOW, A.; BIDLINGMAIER, F.; HIRNER, A.; VON RUECKER, A. [Changes in the cytokine concentration \(Il-6, Il-8, Il-1ra\) and their cellular expression of membrane molecules \(CD25, CD30, HLA-DR\) after surgical trauma](#). **Zentralblatt für Chirurgie**, Leipzig, v.122, n.3, p.157-163, 1997.

[DECKER, D.](#); [SCHONDORF, M.](#); [BIDLINGMAIER, F.](#); [HIRNER, A.](#); VON [RUECKER, A.A.](#) Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. **Surgery**, Jacksonville, v.119, n.3, p.316-325, Mar. 1996.

DEL POZO, D.; TABERNERO, S.; POVES, E.; SANZ, C.; BECEIRO, I.; COSTERO, B.; *et al.* [Usefulness of endoscopic ultrasonography in the clinical suspicion of biliary disease](#). **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, Madrid, v.103, n.7, p.345-348, Jul. 2011.

DÉRY, L.; GALAMBOS, Z.; KUPCSULIK, P.; LUKOVICH, P. Cirrhosis and cholelithiasis. Laparoscopic or open cholecystectomy? **Orvosi Hetilap**, Budapest, v.149, p.2129-2134, 2008.

DESBOROUGH, J.P. The stress response to trauma and surgery. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v.85, n.1, p.109-117, Jul. 2000.

Marisa de Carvalho Borges

DE TOMÁS PALACIOS, J.; VAQUERO RODRÍGUEZ, A.; TURÉGANO FUENTES, F. [Gallstone ileus in a patient with Crohn's disease](#). **Cirurgía Española**, Madrid, v.91, n.1, p.56-57, Jan. 2013.

DEZIEL, D.J. Complications of cholecystectomy: incidence, clinical manifestations and diagnosis. **Surgical Clinics of North America**, Philadelphia, v.74, n. 4, p.809-823, Aug.1994.

DÍAZ-CASTRO, J.; ALFÉREZ, M.J.; LÓPEZ-ALIAGA, I.; NESTARES, T.; SÁNCHEZ-ALCOVER,A.; CAMPOS, M.S. [Bile composition, plasma lipids and oxidative hepatic damage induced by calcium supplementation: effects of goat or cow milk consumption](#). **Journal of Dairy Research**, London, v.80, n.2, p.246-254, May 2013.

DI CIAULA, A.; WANG, D.Q.; GARRUTI, G.; WANG, H.H.; GRATAGLIANO, I.; DE BARI, O.; *et al.* [Therapeutic reflections in cholesterol homeostasis and gallstone disease: a review](#). **Current Medicinal Chemistry**, Schiphol, v.21, n.12, p.1435-1447, 2014.

DIKKERS, A.; TIETGE, U.J. Biliary cholesterol secretion: more than a simple ABC. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v.16, n.47, p.5936-5945, Dec. 2010.

DIONIGI, G.; RAUSEI, S.; DIONIGI, R.; BONI, L. [Single-Port Versus 4-Port Laparoscopic Cholecystectomy](#). **Annals of Surgery**, Philadelphia, v.18, Nov. 2013.

DI PADOVA, F.; POZZI, C.; TONDRE, M.J.; [TRITAPEPE R](#). Selective and early increase of IL-1 inhibitors, IL-6 and cortisol after elective surgery. **Clinical and Experimental Immunology**, Oxford, v.85, n.1, p.137-142, Jul. 1991.

DONOVAN, J.M. Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. **Gastroenterology Clinics of North America**, Philadelphia, v.28, n.1, p.75-97, Mar.1999.

DUA, A.; AZIZ, A.; DESAI, S.S.; MCMASTER, J.; KUY, S. National Trends in the Adoption of Laparoscopic Cholecystectomy over 7 Years in the United States and Impact of Laparoscopic Approaches Stratified by Age. [Minimally Invasive Surgery](#), New York, v.20, Mar. 2014.

DUREUIL, B.; CANTINEAU, J.P.; DESMONTS, J.M. Effects of upper or lower abdominal surgery on diaphragmatic function. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v.59, n.10, p. 1230-1235, Oct.1987.

EBERT, E.C.; NAGAR, M.; HAGSPIEL, K.D. [Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease](#). **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v.8; n.6, p.483-489, Jun. 2010.

ELAZARY, R.; KHALAILEH, A.; ZAMIR, G.; HAR-LEV, M.; ALMOGY, G.; RIVKIND, A.I., *et al.* Single-trocar cholecystectomy using a flexible endoscope and articulating laparoscopic instruments: a bridge to NOTES or the final form? **Surgical Endoscopy**, Berlin, v.23, n.5, p. 969–972, May 2009.

Marisa de Carvalho Borges

ELENKOV, I.J.; CHROUSOS, G.P. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 966, p. 290-303 Jun. 2002.

[ENDO, Y.](#); [BLINOVA, K.](#); [ROMANTSEVA, T.](#); [GOLDING, H.](#); [ZAITSEVA, M.](#) Differences in PGE2 Production between Primary Human Monocytes and Differentiated Macrophages: Role of IL-1 β and TRIF/IRF3. **PLoS One**, San Francisco, v.9, n.5, e98517, May 2014.

EPSTEIN, J.; BRESLOW, M.J. The stress response of critical illness. **Critical Care Clinics**, Philadelphia, v.15, n.1, p.17-33, Jan.1999.

[ERICE, F.](#); [FOX, G.S.](#); [SALIB, Y.M.](#); [ROMANO, E.](#); [MEAKINS, J.L.](#); [MAGDER, S.A.](#) Diaphragmatic function before and after laparoscopic cholecystectomy. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.79, n.5, p. 966-975, Nov.1993.

[ERLINGER, S.](#) Gallstones in obesity and weight loss. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, London, v.12, n.12, p.1347-1352, Dec. 2000.

ESCOBAR, P.F.; KAOUK, J.H.; GEISLER, D.; KROH, M.; FADER, A.N.; FALCONE, T. [Single-Port Laparoscopy, NOTES, and Endoluminal Surgery](#). **Diagnostic and Therapeutic Endoscopy**, New York, Jun.2010.

ESTENNE, M.; VAN MUYLEM, A.; GORINI, M.; KINNEAR, W.; HEILPORN, A.; DE TROYER, A. Effects of abdominal strapping on forced expiration in tetraplegic patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v.157, n.1, p. 95-98, Jan.1998.

[EVERHART, J.E.](#); [KHARE, M.](#); [HILL, M.](#); [MAURER, K.R.](#) Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.117, n.3, p. 632-639, Sep.1999.

EVERHART, J.E.; YEH, F.; LEE, E.T.; HILL, M.C.; FABSITZ, R.; HOWARD, B.V.; WELTY, T.K. Prevalence of gallbladder disease in American Indian populations: findings from the Strong Heart Study. **Hepatology**, Baltimore, v.35, n.6, p.1507-1512, Jun. 2002.

FAIRSHTER, R.D.; WILLIAMS, J.H. JR. Pulmonary physiology in the postoperative period. **Critical Care Clinics**, Philadelphia, v.3, n.2, p. 287-306, Apr. 1987.

[FAJARDO, R.](#); [VALENZUELA, J.I.](#); [OLAYA, S.C.](#); [QUINTERO, G.](#); [CARRASQUILLA, G.](#); [PINZÓN, C.E.](#); *et al.* Cost-effectiveness of laparoscopic versus open cholecystectomy. **Biomedica**, New York, v.31, n. 4, p.514-524, Oct./Dec. 2011.

FERNÁNDEZ- FERNÁNDEZ, F.J. [Comment on: Th17 cells and IL-17A-Focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics](#). **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, Philadelphia, v.13, Apr. 2014.

FINNERTY, C.C.; MABVUURE, N.T.; ALI, A.; KOZAR, R.A.; HERNDON, D.N. [The surgically induced stress response](#). **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, Thousand Oaks, v.37, n.5 Suppl, p.21S-9S, Sep. 2013.

Marisa de Carvalho Borges

[FISCHER, J.P.](#); [WINK, J.D.](#); [NELSON, J.A.](#); [KOVACH, S.J. 3rd](#). Among 1,706 cases of abdominal wall reconstruction, what factors influence the occurrence of major operative complications? [Surgery](#), Jacksonville, v.155, n.2, p.311-319, Feb. 2014.

FORD, G.T.; ROSENAL, T.W.; CLERGUE, F.; WHITELAW, W.A.; Respiratory physiology in upper abdominal surgery. **Clinics In Chest Medicine**, Philadelphia, v.14, n.2, p.237-252, un.1993.

FORD, G.T.; WHITELAW, W.A.; ROSENAL, T.W.; CRUSE, P.J.; GUENTER, C.A. Diaphragm function after upper abdominal surgery in humans. **American Review of Respiratory Disease**, New York, v.127, n.4, p.431-436. Apr.1983.

[FRAZEE, R.C.](#); [ROBERTS, J.W.](#); [OKESON, G.C.](#); [SYMMONDS, R.E.](#); [SNYDER, S.K.](#); [HENDRICKS, J.C.](#), *et al.* Open versus laparoscopic cholecystectomy. A comparison of postoperative pulmonary function. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v.213, n.6, p. 651-653, Jun.1991.

[GABY, A.R.](#) Nutritional approaches to prevention and treatment of gallstones. [Alternative Medicine Review](#), Dover, v.14, n.3, p.258-267, Sep.2009.

[GALIZIA, G.](#); [PRIZIO, G.](#); [LIETO, E.](#); [CASTELLANO, P.](#); [PELOSIO, L.](#); [IMPERATORE, V.](#); *et al.* Hemodynamic and pulmonary changes during open, carbon dioxide pneumoperitoneum and abdominal wall-lifting cholecystectomy. A prospective, randomized study. **Surgical Endoscopy**, Berlin, v.15, n.5, p.477-483, May 2001.

GALYANI MOGHADDAM, T.; FAKHERI, H.; ABDI, R.; KHOSH BAVAR ROSTAMI, F.; BARI, Z. [The incidence and outcome of pregnancy-related biliary sludge/stones and potential risk factors](#). **Archives of Iranian Medicine**, Tehran, v.16, n.1, p.12-16. Jan. 2013.

GASTALDI, A.C.; MAGALHÃES, C.M.B.; BARAÚNA, M.A.; SILVA, E.M.C.; SOUZA, H.C.D. Benefits of postoperative respiratory kinesiotherapy following laparoscopic cholecystectomy. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v. 12, n.2, p. 100-106, Mar./Abr. 2008.

GILRON, I.; TOD, D.; GOLDSTEIN, D.H.; PARLOW, J.L.; ORR, E. The relationship between movement-evoked versus spontaneous pain and peak expiratory flow after abdominal hysterectomy. [Anesthesia and Analgesia](#), Baltimore, v. 95, n.6, p. 1702-1707, Dec. 2002.

GIOVANETTI, E.A.; BOUERI, C.A.; BRAGA, K.F. Estudo comparativo dos volumes pulmonares e oxigenação após o uso do Respirom e Voldyne no pós-operatório de cirurgia abdominal alta. **Reabilitar**, v.6, n. 25, p.30-39, 2004.

GIRALDO, E.; HINCHADO, M.D.; GARCIA, J.J.; ORTEGA, E. Influence of gender and oral contraceptives intake on innate and inflammatory response. Role of neuroendocrine factors. **Molecular and Cellular Biochemistry**, The Hague, v.313, n.1-2, p.147-153, Jun. 2008.

Marisa de Carvalho Borges

GLASER, F.; SANNWALD, G.A.; BUHR, H.J.; KUNTZ, C.; MAYER, H.; KLEE, F.; *et al.* General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v.221, n.4, p.372-380, Apr.1995.

GOEL, R.; LOMANTO, D. [Controversies in single-port laparoscopic surgery](#). **Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques**, Hagerstown, v.22, n.5, p.380-382, Oct.2012.

[GOODLOE, R.](#); [BROWN-GENTRY, K.](#); [GILLANI, N.B.](#); [JIN, H.](#); [MAYO, P.](#); [ALLEN, M.](#); *et al.* Lipid trait-associated genetic variation is associated with gallstone disease in the diverse Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **BMC Medical Genetics**, London, v.21, p.14:120, Nov. 2013.

GORE, J.M. [Cholelithiasis](#). **JAAPA : Official Journal of the American Academy of Physician Assistants**, Alexandria, v.26, n.12, p.54-55, Dec. 2013.

GRAMS, S.T.; ONO, L.M.; NORONHA, M.A.; SCHIVINSKI, C.I.; PAULIN, E. Breathing exercises in upper abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v.16, n.5, p.345-353, Sep./Oct. 2012.

GRIGORIEVA, I.N. Major risk factors of cholelithiasis. **Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii i Koloproktologii**, v.6, p. 17-19, 2007.

GRÖNROOS, J.M.; KARVONEN, J.; HURME, S.; SALMINEN, P. [Stone or stricture: does the calibre of intrahepatic bile ducts predict the diagnosis?](#) **ANZ Journal of Surgery**, Carlton, v.82, n.1-2, p. 89, Jan./Feb. 2012.

GRÜNHAGE, F.; ACALOVSKI, M.; TIRZIU, S.; WALIER, M.; WIENKER, T.F.; CIOCAN, A.; *et al.* Increased gallstone risk in humans conferred by common variant of hepatic ATP-binding cassette transporter for cholesterol. **Hepatology**, Hoboken, v.46, n.3, p.793-801, Sep. 2007.

GUEDES, G.P.; BARBOSA, Y.R.A.; HOLANDA, G. Correlation between respiratory muscular force and postoperative length of stay. **Fisioterapia e Movimento**, Curitiba, v. 22, n. 4, p. 605-614, Out./Dez. 2009.

[GÜLEÇ, H.](#); [CAKAN, T.](#); [YAMAN, H.](#); [KILINÇ Ş, A.Ş.](#); [BAŞAR, H.](#) Comparison of hemodynamic and metabolic stress responses caused by endotracheal tube and Proseal laryngeal mask airway in laparoscopic cholecystectomy. **Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences**, Mumbai, v.17, n.2, p.148-153, Feb.2012.

GUSS, D.A.; OYAMA, L.C. Disorders of the Liver and Biliary Tract. In Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 7 edition. Edited by: John Marx RH, Ron Walls. Philadelphia: Mosby, 2010.

HALLDESTAM , I.; KULLMAN, E.; BORCH, K. Defined indications for elective cholecystectomy for gallstone disease. **The British Journal of Surgery**, Chichester, v.95, n.5, p. 620-626, May 2008.

Marisa de Carvalho Borges

HALL, G.M.; DESBOROUGH, J.P. Interleukin-6 and the metabolic response to surgery. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v.69, n.4, p.337-338, Oct.1992.

HAN, H.J.; CHOI, S.B.; KIM, W.B.; LEE, J.S.; BOO, Y.J.; SONG, T.J.; *et al.* [Surgical stress response and clinical outcomes of single port laparoscopic cholecystectomy: prospective nonrandomized study](#). **The American Surgeon**, Atlanta, v.78, n. 4, p. 485-491, Apr. 2012.

HANLY, E.J.; MENDOZA-SAGAON, M.; MURATA, K.; HARDACRE, J.M.; DE MAIO, A.; TALAMINI, M.A. CO2 Pneumoperitoneum modifies the inflammatory response to sepsis. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v.237, n.3, p.343-350, Mar. 2003.

HART, A.R.; LUBEN, R.; WELCH, A.; BINGHAM, S.; KHAW, K.T. Hormone replacement therapy and symptomatic gallstones - a prospective population study in the EPIC-Norfolk cohort. **Digestion**, Basel, v.77, n.1, p.4-9, 2008.

HAYES, P.C.; PATRICK, A.; ROULSTON, J.E.; MURCHISON, J.T.; ALLAN, P.; PLEVRIS, J.N.; *et al.* Gallstones in diabetes mellitus: prevalence and risk factors. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, London, v.4, p.55-59,1992.

HASUKIC, S.; MATOVIC, E.; KONJIC, F.; IDRIZOVIC, E.; HALILOVIC, H.; Avdagic, S. [Transumbilical single-port laparoscopic cholecystectomy](#). **Medicinski Arhiv**, Sarajevo, v.66, n.4, p.276-277, 2012.

[HE,J.](#); [NISHIDA, S.](#); [XU, M.](#); [MAKISHIMA, M.](#); [XIE, W.](#) PXR prevents cholesterol gallstone disease by regulating biosynthesis and transport of bile salts. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.140, n.7, p.2095-2106, Jun.2011.

HERTZOG, P.; FORSTER, S.; SAMARAJIWA, S. Systems biology of interferon responses. **Journal of Interferon & Cytokine Research: the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research**, Larchmont, v.31, n.1, p.5-11, Jan.2011.

HONG, T.H.; YOU, Y.K.; LEE, K.H. Transumbilical single-port laparoscopic cholecystectomy: scarless cholecystectomy. **Surgical Endoscopy**, New York, v.23, n.6, p.1393–1397, Jun.2009.

[HORGAN, S.](#); [THOMPSON, K.](#); [TALAMINI, M.](#); [FERRERES, A.](#); [JACOBSEN, G.](#); [SPAUN, G.](#); *et al.* Clinical experience with a multifunctional, flexible surgery system for endolumenal, single-port, and NOTES procedures. **Surgical Endoscopy**, New York, v.25, n.2, p.586-592, Feb. 2011.

HUANG, S.M.; YAO, C.C.; PAN, H.; HSIAO, K.M.; YU, J.K.; LAI, T.J.; *et al.* Pathophysiological significance of gallbladder volume changes in gallstone diseases. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v.16, n.34, p. 4341-4347 Sep. 2010.

IBITOYE, B.O.; ADISA, A.O.; MAKINDE, O.N.; IJAROTIMI, A.O. [Prevalence and complications of gallstone disease among pregnant women in a Nigerian hospital](#). **International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of The**

Marisa de Carvalho Borges

International Federation of Gynaecology and Obstetrics, Limerick, v.125, n.1, p.41-43, Apr. 2014.

INOKUCHI, M.; KOJIMA, K.; KATO, K.; MOTOYAMA, K.; SUGITA, H.; SUGIHARA, K. Feasibility of laparoscopy-assisted gastrectomy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Surgical Endoscopy**, New York, v.27, n.6, p. 2102-2109, Jun.2013.

JAIN, R. Biliary sludge: when should it not be ignored? **Current Treatment Options in Gastroenterology**, Philadelphia, v.7, p.105, 2004.

[JAKEWAYS, M.S.](#); [MITCHELL, V.](#); [HASHIM, I.A.](#); [CHADWICK, S.J.](#); [SHENKIN, A.](#); [GREEN, C.J.](#); *et al.* Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. **The British Journal of Surgery**, Chichester, v.81, n.1, p.127-131, Jan.1994.

JEONG, S.U.; LEE, S.K. [Obesity and gallbladder diseases](#). **The Korean Journal of Gastroenterology**, Seoul, v.59, n.1, p.27-34, Jan.2012.

JOIA NETO, L.; THOMSON, J. C.; CARDOSO, J. R. Postoperative respiratory complications from elective and urgent/emergency surgery performed at a university hospital. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 31, n.1, p.41-47, Jan./Feb. 2005.

JØRGENSEN, L.N.; ROSENBERG, J.; AL-TAYAR, H.; ASSAADZADEH, S.; HELGSTRAND, F.; BISGAARD, T. [Randomized clinical trial of single- versus multi-incision laparoscopic cholecystectomy](#). **The British Journal of Surgery**, Chichester, v.101, n.4, p.347-355, Mar. 2014.

[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. **British Journal of Anaesthesia**, London, v.69, n.4, p. 341-345, Oct. 1992.

[JOSEPH, S.](#); [MOORE, B.T.](#); [SORENSEN, G.B.](#); [EARLEY, J.W.](#); [TANG, F.](#); [JONES, P.](#); *et al.* Single-incision laparoscopic cholecystectomy: a comparison with the gold standard. **Surgical Endoscopy**, New York, v.25, n.9, p.3008-3015, Sep.2011.

JUZYSZYN, Z.; KURZAWSKI, M.; LENER, A.; MODRZEJEWSKI, A.; PAWLIK, A.; DROŹDZIK, M. [Cholesterol 7alpha-hydroxylase \(CYP7A1\) c.-278A>C promoter polymorphism in gallstone disease patients](#). **Genetic Testing**, Larchmont, v.12, n.1, p.97-100, Mar. 2008.

KAMATA, K.; KITANO, M.; KUDO, M.; IMAI, H.; SAKAMOTO, H.; KOMAKI, T. [Endoscopic ultrasound \(EUS\)-guided transluminal endoscopic removal of gallstones](#). **Endoscopy**, Stuttgart, v.42, Suppl 2:E331-2, 2010.

[KAMEYAMA, N.](#); [MIYATA, R.](#); [TOMITA, M.](#); [MITSUHASHI, H.](#); [BABA, S.](#); [IMAI, S.](#) Tips for single-port laparoscopic cholecystectomy. **Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences**, Tokyo, v.15, Apr. 2014.

Marisa de Carvalho Borges

KAMIMURA, D.; ISHIHARA, K.; HIRANO, T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. **Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology**, Berlin, v.149, p.1-38, 2003.

KARAGULLE, E.; TURK, E.; DOGAN, R.; EKICI, Z.; DOGAN, R.; MORAY, G. [The effects of different abdominal pressures on pulmonary function test results in laparoscopic cholecystectomy](#). **Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques**, Hagerstown, v.18, n.4, p.329-333, Aug. 2008.

KARALIS, K.P.; GIANNOGONAS, P.; KODELA, E.; KOUTMANI, Y.; ZOUMAKIS, M.; TELI, T. Mechanisms of obesity and related pathology: linking immune response to metabolic stress. **The FEBS Journal**, Oxford, v.276, n.20, p.5747-5754, Oct.2009.

KATSIKA, D.; GRJIBOVSKI, A.; EINARSSON, C.; LAMMERT, F.; LICHTENSTEIN, P.; MARSCHALL, H.U. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs. **Hepatology**, Hoboken, v.41, n.5, p.1138-1143, May 2005.

KEUS, F.; ALI, U.A.; NOORDERGRAAF, G.J.; ROUKEMA, J.A.; GOOSZEN, H.G.; VAN-LAARHOVEN, C.J.H.M. Laparoscopic vs small incision cholecystectomy: implications for pulmonary function and pain. A randomized clinical trial. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Oxford, v.52, n.3, p.363-373, Mar. 2008.

KEUS, F.; GOOSZEN, H.G.; VAN, LAARHOVEN.; C.J. Systematic review: open, small-incision or laparoscopic cholecystectomy for symptomatic cholecystolithiasis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Oxford, v.29, n.4, p.359-378, Feb.2009.

KHAN, M.K.; JALIL, M.A.; KHAN, M.S. Oral contraceptives in gall stone diseases. **Mymensingh Medical Journal**, Mymensingh, v.16, n. 2 Suppl., p.S40-45, Jul.2007.

KHARITONOVA, L.A. Cholelithiasis in children: issues of choice of therapeutic tactics. **Russkiy Meditsinskiy Zhurnal**, v.11, p.787-790, 2003.

KIM, S.S.; LEE, J.G.; KIM, D.W.; KIM, B.H.; JEON, Y.K.; KIM, M.R.; *et al.* [Insulin resistance as a risk factor for gallbladder stone formation in Korean postmenopausal women](#). **The Korean Journal of Internal Medicine**, Seoul, v.26, n.3, p.285-293, Sep. 2011.

[KIM, T.J.](#); [LEE, Y.Y.](#); [AN, J.J.](#); [CHOI, C.H.](#); [LEE, J.W.](#); [KIM, B.G.](#); *et al.* Does single-port access (SPA) laparoscopy mean reduced pain? A retrospective cohort analysis between SPA and conventional laparoscopy. **European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology**, Amsterdam, v.162, n.1, p:71-74, May 2012.

KO, C.W. Risk factors for gallstone-related hospitalization during pregnancy and the postpartum. **The American Journal of Gastroenterology**, London, v.101, n.10, p.2263-2268, Oct. 2006.

[KOTANI, G.](#); [USAMI, M.](#); [KASAHARA, H.](#); [SAITOH, Y.](#) The relationship of IL-6 to hormonal mediators, fuel utilization, and systemic hypermetabolism after surgical trauma. **The Kobe Journal of Medical Sciences**, Kobe, v.42, n.3, p.187-205, Jun.1996.

Marisa de Carvalho Borges

[KRAJCZY, M.](#); [BOGACZ, K.](#); [LUNIEWSKI, J.](#); [SZCZEGIELNIAK, J.](#) The influence of Kinesio Taping on the effects of physiotherapy in patients after laparoscopic cholecystectomy. **Scientific World Journal**, v.3, May 2012.

[KUHRY, E.](#); [JEEKEL, J.](#); [BONJER, H.J.](#) Effect of laparoscopy on the immune system. **Seminars in Laparoscopic Surgery**, Glen Head, v.11, n.1, p.37-44, Mar. 2004.

[KUNDRA, P.](#); [VITHEESWARAN, M.](#); [NAGAPPA, M.](#); [SISTLA, S.](#) Effect of preoperative and postoperative incentive spirometry on lung functions after laparoscopic cholecystectomy. **Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques**, Hagerstown, v.20, n.3, p.170-172, Jun.2010.

KUO, K.K.; SHIN, S.J.; CHEN, Z.C.; YANG, Y.H.; YANG, J.F.; HSIAO, P.J. Significant association of ABCG5 604Q and ABCG8 D19H polymorphisms with gallstone disease. **The British Journal of Surgery**, Chichester, v.95, n.8, p.1005-1011, Aug.2008.

KVARNSTRÖM, A.; SWARTLING, T.; KURLBERG, G.; BENGTSON, J.P.; BENGTSSON, A. [Pro-inflammatory cytokine release in rectal surgery: comparison between laparoscopic and open surgical techniques](#). **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, Basel, v.61, n.5, p.407-411, Oct.2013.

LAI, H.C.; CHANG, S.N.; LIN, C.C.; CHEN, C.C.; CHOU, J.W.; PENG, C.Y.; *et al.* [Does diabetes mellitus with or without gallstones increase the risk of gallbladder cancer? Results from a population-based cohort study](#). **Journal of Gastroenterology**, Tokyo, v.48, n.7, p.856-865, Jul. 2013.

LANGWIELER, T.E.; NIMMESGERN, T.; BACK, M. [Single-port access in laparoscopic cholecystectomy](#). **Surgical Endoscopy**, New York, v.23, n.5, p.1138-1141, May 2009.

LESPERANCE, R.; TSAI, J.W.; PENN, C. [Comparing single-incision to 4-port laparoscopic cholecystectomy](#). **Journal of the American College of Surgeons**, New York, v.217, n.4, p.755-756, Oct.2013.

[LEITZMANN, M.F.](#); [GIOVANNUCCI, E.L.](#); [STAMPFER, M.J.](#); [SPIEGELMAN, D.](#); [COLDITZ, G.A.](#); [WILLETT, W.C.](#); *et al.* Prospective study of alcohol consumption patterns in relation to symptomatic gallstone disease in men. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, New York, v.23, n.5, p.835-841, May 1999.

[LIDDLE, R.A.](#); [GOLDSTEIN, R.B.](#); [SAXTON, J.](#) Gallstone formation during weight-reduction dieting. **Archivos de Medicina Interna**, Montevideo, v.149, n.8, p.1750-1753, Aug. 1989.

LIMA, P. A.; CARVALHO, E. M.; ISERN, M. R. M.; MASSAROLO, P. C. B.; MIES, S. Mecânica respiratória e oxigenação no transplante de fígado. **Jornal de Pneumologia**, Brasília, v. 28, n. 2, p. 39, Out. 2008.

LIN, L.F.; HUANG, P.T. [Linear endoscopic ultrasound for clinically suspected bile duct stones](#). **Journal of the Chinese Medical Association**, Taipei, v.75, n.6, p.251-254, Jun. 2012.

Marisa de Carvalho Borges

LINDSTRÖM, D.; SADR AZODI, O.; WLADIS, A.; TØNNESEN, H.; LINDER, S.; NÅSELL, H.; *et al.* Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. [Annals of Surgery](#), Philadelphia, v.248, n. 5, p.739-745, Nov. 2008.

[LI, R.J.](#); [LIU, L.](#); [GAO, W.](#); [SONG, X.Z.](#); [BAI, X.J.](#); [LI, Z.F.](#) Cyclooxygenase-2 blockade inhibits accumulation and function of myeloid-derived suppressor cells and restores T cell response after traumatic stress. **Journal of Huazhong University of Science and Technology**, Wuhan, v.34, n.2, p.234-240, Apr. 2014.

[LOOK, M.](#); [CHEW, S.P.](#); [TAN, Y.C.](#); [LIEW, S.E.](#); [CHEONG, D.M.](#); [TAN, J.C.](#); *et al.* Post-operative pain in needlescopic versus conventional laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomised trial. **Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh**, Edinburgh, v.46, n.3, p.138-142, Jun. 2001.

LUKOVICH, P.; HAHN, O.; TARJÁNYI, M. [Single-port cholecystectomy through the lateral ring of the left inguinal hernia](#). **Surgical Innovation**, Thousand Oaks, v.18, n.3, NP1-3, Sep. 2011.

MACIEL, S.S.; SOUZA, G.M.C.; MUNIZ, A.C.A. Avaliação do método cinesioterapêutico em pacientes de pós-operatório de cirurgia abdominal. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, São Caetano do Sul, v.5, p.199-206, 2001.

MACKAY, S.; DILLANE, P. [Biliary pain](#). **Australian Family Physician**, Rozelle, v.33, n.12, p.977-981, Dec.2004.

MAMAZZA, J.; SCHLACHTA, C.M.; SESHADRI, P.A.; CADEDDU, M.O.; POULIN, E.C. Needlescopic surgery. A logical evolution from conventional laparoscopic surgery. **Surgical Endoscopy**, New York, v.15, n.10, p.1208-1212, Oct.2001.

MARCO, A.P.; YEO, C.J.; ROCK, P. Anesthesia for a patient undergoing laparoscopic cholecystectomy. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.73, n.6, p.1268-1270, Dec.1990.

MATHEW, L.K.; KO, C. [Dietary Fat and Protein Intake Are Not Associated With Incident Biliary Sludge and Stones During Pregnancy](#). **JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, Thousand Oaks, v.17, Jan. 2014.

MAYERS, I.; JOHNSON, D. The nonspecific inflammatory response to injury. **Canadian Journal of Anaesthesia**, New York, v.45, n.9, p.871-879, Sep.1998.

[MCGREGOR, C.G.](#); [SODERGREN, M.H.](#); [ASLANYAN, A.](#); [WRIGHT, V.J.](#); [PURKAYASTHA, S.](#); [DARZI, A.](#); *et al.* Evaluating systemic stress response in single port vs. multi-port laparoscopic cholecystectomy. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, New York, v.15, n.4, p.614-622, Apr.2011.

MCMAHON, A.J.; ROSS, S.; BAXTER, J.N.; RUSSELL, I.T.; ANDERSON, J.R.; MORRAN, C.G.; *et al.* Symptomatic outcome 1 year after laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy: a randomized trial. **The British Journal of Surgery**, Chichester, v.82, n.10, p.1378-1382, Oct.1995.

Marisa de Carvalho Borges

[MCMAHON, A.J.](#); [RUSSELL, I.T.](#); [RAMSAY, G.](#); [SUNDERLAND, G.](#); [BAXTER, J.N.](#); [ANDERSON, J.R.](#); *et al.* Laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy: a randomized trial comparing postoperative pain and pulmonary function. **[Surgery](#)**, Jacksonville, v.115, n.5, p.533-539, May 1994.

MENGER, M.D.; VOLLMAR, B. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? **Langenbeck's Archives of Surgery**, Berlin, v.389, n.6, p.475-484, Nov.2004.

MIDDELFART, H.V.; KRISTENSEN, J.U.; LAURSEN, C.N.; QVIST, N.; HØJGAARD, L.; FUNCH-JENSEN, P.; *et al.* Pain and dyspepsia after elective and acute cholecystectomy. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, London, v.33, n.1, p.10-14, Jan.1998.

[MIMICA, Z.](#); [BIOCIĆ, M.](#); [BACIĆ, A.](#); [BANOVIĆ, I.](#); [TOCILJ, J.](#); [RADONIĆ, V.](#); *et al.* Laparoscopic and laparotomic cholecystectomy: a randomized trial comparing postoperative respiratory function. **Respiration; International Review of Thoracic Diseases**, Basel, v.67, n.2, p.153-158, 2000.

[MIRANDA, A.S.](#); [NOVAES, R.D.](#); [FERREIRA, A.E.](#); [NEVES, M.P.](#); [CORRÊA, C.L.](#); [MENDONÇA, V.A.](#) Assessment of respiratory muscle strength, peak expiratory flow and pain after open cholecystectomy. **Acta Gastroenterologica Latinoamericana**, Buenos Aires, v.39, n.1, p.38-46, Mar. 2009.

MIR LABRADOR, J.; ARTIGUES SÁNCHEZ DE ROJAS, E.; ALBORS BAGA, P.; FABRA RAMIS, R. **Single port cholecystectomy. Glove port.** **Cirugía Española**, Madrid, v.92, n.5, p.374-375, May 2014.

[MISCIAGNA, G.](#); [CENTONZE, S.](#); [LEOCI, C.](#); [GUERRA, V.](#); [CISTERNINO, A.M.](#); [CEO, R.](#); *et al.* Diet, physical activity, and gallstones--a population-based, case-control study in southern Italy. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.69, n.1, p.120-126, Jan.1999.

MOLLOY, R.G.; MANNICK, J.A.; RODRICK, M.L. Cytokines, sepsis and immunomodulation. **The British Journal of Surgery**, Chichester, v.80, n.3, p.289-297, Mar.1993.

MÜHE E. Long-term follow-up after laparo-scopic cholecystectomy. **Endoscopy**, Stuttgart, v.24, n.9, p.754-758, Nov.1992.

NAVARRA, G.; LA MALFA, G.; BARTOLOTTA, G.; CURRÒ, G. The invisible cholecystectomy: a different way. **Surgical Endoscopy**, New York, v.22, n.9, p.2103, Sep.2008.

NAVARRA, G.; POZZA, E.; OCCHIONORELLI, S.; CARCOFORO, P.; DONINI, I. One-wound laparoscopic cholecystectomy. **The British Journal of Surgery**, Chichester, v.84, n.5, p.695, May 1997.

Marisa de Carvalho Borges

NJEZE, G.E. [Gallstones](#). **Nigerian Journal of Surgery**, Mumbai, v.19, n.2, p.49-55, Jul. 2013.

[NOGUEIRA, L.](#); [FREEDMAN, N.D.](#); [ENGELS, E.A.](#); [WARREN, J.L.](#); [CASTRO, F.](#); [KOSHIOL, J.](#) Gallstones, cholecystectomy, and risk of digestive system cancers. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v.179, n.6, p.731-739, Mar.2014.

[NORMANTON, M.](#); [MARTI, L.C.](#) Current data on IL-17 and Th17 cells and implications for graft versus host disease. [Einstein, São Paulo](#), v.11, n.2, p.237-246, Apr./Jun. 2013.

OHZATO, H.; YOSHIZAKI, K.; NASHIZOTO, N.; OGATA, A.; TAGOH, H.; MONDEN, M.; *et al.* Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. **Surgery**, Jacksonville, v.111, n.2, p.201–209, Feb.1992.

OSMAN, Y.; FUSUN, A.; SERPIL, A.; UMIT, T.; EBRU, M.; BULENT, U.; *et al.* [The comparison of pulmonary functions in open versus laparoscopic cholecystectomy](#). **Journal of the Pakistan Medical Association**, Karachi, v.59, n.4, p.201-204, Apr.2009.

[PAAJANEN, H.](#); [KÄKELÄ, P.](#); [SUURONEN, S.](#); [PAAJANEN, J.](#); [JUVONEN, P.](#); [PIHLAJAMÄKI, J.](#) Impact of obesity and associated diseases on outcome after laparoscopic cholecystectomy. [Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques](#), Hagerstown, v.22, n.6, p.509-13, Dec. 2012.

[PAGLIARULO, M.](#); [FORNARI, F.](#); [FRAQUELLI, M.](#); [ZOLI, M.](#); [GIANGREGORIO, F.](#); [GRIGOLON, A.](#); *et al.* Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. **Digestive and Liver Disease**, Roma, v. 36; n.2, p. 130-134, Feb. 2004.

[PANDEY, S.](#) Genetic basis of gall stone disease. [Hepatology, Hoboken](#), v.58, n.4, p.1519, Oct.2013.

[PANPIMANMAS, S.](#); [MANMEE, C.](#) Risk factors for gallstone disease in a Thai population. **Journal of Epidemiology**, Tokyo, v.19, n.3, p.116-121, 2009.

PARIENTE, A. How to reduce the risk of gallstones during rapid weight loss? **La Revue du Praticien**, Paris, v.64, n.2, p.185, Feb.2014.

PARREIRA, V.F.; FRANÇA, D.C.; ZAMPA, C.C.; FONSECA, M.M.; TOMICH, G.M.; BRITTO, R.R. Pressões respiratórias máximas: valores encontrados e preditos em indivíduos saudáveis. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, São Carlos, v.11, n.5, p.361-368, Set./Out. 2007.

PASCHOAL, I.A.; PEREIRA, M.C. Abordagem pré-operatória do paciente pneumopata-riscos e orientações. **Revista Sociedade Cardiologia do Estado de São Paulo**, São Paulo, v.10, n. 3, p. 293-302, 2000.

PELOSI, P.; FOTI, G.; CEREDA, M.; MANETTI, B.; VOLPE, N.; MONTAGNA, G.; *et al.* Respiratory mechanics during laparoscopic cholecystectomy. **The American Review of Respiratory Disease**, New York, v.145, p.A156, 1992.

Marisa de Carvalho Borges

PELOSI, P.; FOTI, G.; [ROSSI, N.](#); [VITALE, G.](#); CEREDA, M.; [PESENTI, A.](#); *et al.* Changes in respiratory mechanics and in respiratory exchange during laparoscopic cholecystectomy. **Minerva Anestesiologica**, Torino, v.57, n.9, p.724, Sep.1991.

PEREIRA, E.D.B.; FARESin, S.M.; JULIANO, Y.; FERNANDES, A.L.G. Fatores de risco para complicações pulmonares no pós-operatório de cirurgia abdominal alta. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v.22, p.19-26, 1996.

[PERSSON, G.E.](#); [THULIN, A.J.](#) Prevalence of gallstone disease in patients with diabetes mellitus. A case-control study. **The European Journal of Surgery**, Stockholm, v.157, n.10, p. 579-582, Oct.1991.

[POLLARD, K.M.](#); [CAUVI, D.M.](#); [TOOMEY, C.B.](#); [MORRIS, K.V.](#); [KONO, D.H.](#) Interferon- γ and systemic autoimmunity. **Discovery Medicine**, Timonium, v.16, n.87, p.123-131, Sep.2013.

[POPOVA, I.R.](#); [PAVLOV, ChS.](#); [GLUSHENKOV, D.V.](#); [DRAPKINA, O.M.](#); [IVASHKIN, V.T.](#) The prevalence of liver and gallbladder pathologies in overweight and obese patients. **Klinicheskaja Meditsina**, Moskva, v.90, n.10, p.38-43, 2012.

[POUPON, R.](#); [ROSMORDUC, O.](#); [BOËLLE, P.Y.](#); [CHRÉTIEN, Y.](#); [CORPECHOT, C.](#); [CHAZOUILLÈRES, O.](#); *et al.* Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a study of 156 consecutive patients. **Hepatology**, Hoboken, v.58, n.3, p.1105-1110, Sep. 2013.

[PUTTICK, M.I.](#); [SCOTT-COOMBES, D.M.](#); [DYE, J.](#); [NDUKA, C.C.](#); [MENZIES-GOW, N.M.](#); [MANSFIELD, A.O.](#); *et al.* Comparison of immunologic and physiologic effects of CO₂ pneumoperitoneum at room and body temperatures. **Surgical Endoscopy**, New York, v.13, n.6, p.572-575, Jun.1999.

[QIAO, T.](#); [MA, R.H.](#); [LUO, X.B.](#); [YANG, L.Q.](#); [LUO, Z.L.](#); [ZHENG, P.M.](#) The systematic classification of gallbladder stones. **PLoS One**. San Francisco, v.8, n.10, p.e74887, Oct. 2013.

QIN, J.; HAN, T.Q.; YUAN, W.T.; FEI, J.; JIANG, Z.H.; ZHANG, J.; *et al.* Study on the position of genes responsible for gallstone disease in Chinese population. **Zhonghua Wai Ke Za Zhi**, Beijing, v.44, n.7, p.485-487, Apr. 2006.

[RAEBURN, C.D.](#); [SHEPPARD, F.](#); [BARSNESS, K.A.](#); [ARYA, J.](#); [HARKEN, A.H.](#) Cytokines for surgeons. **American Journal of Surgery**, Belle Mead, v.183, n.3, p.268-273, Mar. 2002.

RAMOS, G.C.; PEREIRA, E.; GABRIEL, N.S. OLIVEIRA, E.C. Repercussão respiratória funcional após colecistectomia com incisão subcostal: efeito analgésico da morfina. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v.36, n.2, p.139-143, 2009.

RAMOS, G.C.; PEREIRA, E.; NETO, S.G.; DE OLIVEIRA, E.C. Pulmonary performance test after conventional and laparoscopic cholecistectomy. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, vol.34, n.5, p.326-330, Set./Out.2007.

Marisa de Carvalho Borges

RAMOS, G.C.; PEREIRA, E.; NETO, S.G.; OLIVEIRA, E.C.; RASSI, R.H.; NETO, S.P.L. Influência da morfina peridural na função pulmonar de pacientes submetidos à colecistectomia aberta. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v.57, p.366-381, 2007.

RAVNBORG, L.; TEILUM, D.; PEDERSEN, L.R. Gallbladder stones classified by chemical analysis of cholesterol content. Frederiksberg, 1987-1988. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, London, v.25,n.7, p.720-4, Jul.1990.

[REBOURS, V.](#) Acute pancreatitis: An overview of the management. **La Revue de Médecine Interne**, Paris, v.13, May 2014.

RESHETNYAK, V.I. [Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis.](#) **World Journal of Hepatology**, Pleasanton, v.4, n.2, p.18-34, Feb. 2012.

RIBEIRO, S.; GASTALDI, A.C.; FERNANDES, C. Efeito da cinesioterapia respiratória em pacientes submetidos à cirurgia abdominal alta. [Einstein, São Paulo](#), v.6, n.2, p.166-169, 2008.

RODRIGUES, C.P.; TOLEDO Costa, N.S.; ALVES, L.A.; GONÇALVES, C.G. Effect of respiratory muscle training in patients undergoing cholecystectomy. Semina: **Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 31, n. 2, p.137-142, Jul./Dez. 2010.

RODRIGUES, F.; BÁRBARA, C. Pressões máximas respiratórias: proposta de um protocolo de procedimentos. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, Barcelona, v.6, p.297-307, 2000.

ROMANELLI, J.R.; EARLE, D.B. [Single-port laparoscopic surgery: an overview.](#) **Surgical Endoscopy**, New York, v.23, n.7, p. 1419-1427, Jul. 2009.

ROMANELLI, [J.R.](#); [ROSHEK, T.B 3rd.](#); [LYNN, D.C.](#); EARLE, [D.B.](#) Single-port laparoscopic cholecystectomy: initial experience. **Surgical Endoscopy**, New York, v.24, n.6, p.1374-1379, Jun.2010.

ROSENMÜLLER, M.H.; THORÉN ÖRNBERG, M.; MYRNÄS, T.; LUNDBERG, O.; NILSSON, E.; HAAPAMÄKI, M.M. [Expertise-based randomized clinical trial of laparoscopic versus small-incision open cholecystectomy.](#) **The British Journal of Surgery**, Chichester, v.100, n.7, p. 886-894, Jun.2013.

ROUKEMA, J.G.; CAROL, B.J.; PRINS, J.G. The prevention of pulmonary complications after upper abdominal surgery in pulmonary status. **Archives of Surgery**, Chicago, v.123, n.1, p.30-34, Jan.1988.

ROVINA, N.; BOUROS, D.; TZANAKIS, N.; VELEGRAKIS, M.; KANDILAKIS, S.; VLASSEROU, F.; *et al.* Effects of laparoscopy cholecystectomy on global respiratory muscle strength. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v.153, n.1, p.458-461, Jan.1996.

ROY, A.; MARTIN, D. [Complicated bile duct stones.](#) **BMJ Case Reports**, London, v.14, Aug. 2013.

Marisa de Carvalho Borges

RUHL, C.E.; EVERHART, J.E. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.140, n.2, p.508-516, Feb. 2011.

SAAD, I.A.B.; ZAMBOM, L. Variáveis clínicas de risco pré-operatório. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.47, n.2, p.117-124, 2001.

SAAD, S.; STRASSEL, V.; SAUERLAND, S. [Randomized clinical trial of single-port, minilaparoscopic and conventional laparoscopic cholecystectomy](#). **The British Journal of Surgery**, Chichester, v.100, n.3, p.339-349, Feb. 2013.

[SAIA, M.](#); [MANTOAN, D.](#); [BUJA, A.](#); [BERTONCELLO, C.](#); [BALDOVIN, T.](#); [CALLEGARO, G.](#); *et al.* Time trend and variability of open versus laparoscopic cholecystectomy in patients with symptomatic gallstone disease. **Surgical Endoscopy**, New York, v.27, n.9, p.3254-3261, Sep. 2013.

[SAIDY, M.N.](#); [TESSIER, M.](#); [TESSIER, D.](#) Single-incision laparoscopic surgery--hype or reality: a historical control study. **The Permanente Journal**, Portland, v.16, n.1, p.47-50, 2012.

SAKAI, R.L.; ABRÃO, G.M.; AYRES, J.F.; VIANNA, P.T.; CARVALHO, L.R.; CASTIGLIA, Y.M. [Prognostic factors for perioperative pulmonary events among patients undergoing upper abdominal surgery](#). **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v.125, n.6, p.315-321, Nov.2007.

SALIM, MT; CUTAIT, R. Complicações da cirurgia videolaparoscópica no tratamento de doenças da vesícula e vias biliares. **ABCD, Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, São Paulo, v.21, n.4, p. 153-157, 2008.

SASAKI, A.; OGAWA, M.; TONO, C.; OBARA, S.; HOSOI, N.; WAKABAYASHI, G. Single-port versus multiport laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized clinical trial. **Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques**, Hagerstown, v.22, n.5, p.396-399, Oct.2012.

SASAKI, J.R.; [ZHANG, Q.](#); [SCHWACHA, M.G.](#) Burn induces a Th-17 inflammatory response at the injury site. **Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries**, Amsterdam, v.37, n.4, p.646-651, Jun. 2011.

SCHIEMANN, U.; FERHAT, A.; GÖTZBERGER, M.; KAISER, C.; STIEF, J.; LANDGRAF, R.; *et al.* Prevalence of cholecystolithiasis and its management among kidney/pancreas-transplanted type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. **European Journal of Medical Research**, London, v.13, n.3, p.127-130, Mar. 2008.

SCHWARZ, S.; VÖLZKE, H.; BAUMEISTER, S.E.; HAMPE, J.; DÖREN, M. [Menopausal hormone therapy and gallbladder disease: the Study of Health in Pomerania \(SHIP\)](#). **Clinical Endocrinology**, Oxford, v.67, n.1, p.51-59, Jul.2007.

[SCHWESINGER, W.H.](#); [KURTIN, W.E.](#); [LEVINE, B.A.](#); [PAGE, C.P.](#) Cirrhosis and alcoholism as pathogenetic factors in pigment gallstone formation. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v.201, n.3, p. 319-322, Mar.1985.

Marisa de Carvalho Borges

ŞEN, M.; ÖZOL, D.; BOZER, M. Influence of preemptive analgesia on pulmonary function and complications for laparoscopic cholecystectomy. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v.54, n.12, p.2742-2747, Dec.2009.

SEO, Y.K.; LEE, H.J.; HA, T.K.; LEE, K.G. Effect of normal saline irrigation on attenuation of shoulder tip pain and on β -endorphin levels after laparoscopic cholecystectomy. **Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques**, Larchmont, v.22, n.4, p.311-314, May 2012.

[SHARMA, A.](#); [SONI, V.](#); [BAIJAL, M.](#); [KHULLAR, R.](#); [NAJMA, K.](#); [CHOWBEY, P.K.](#) Single port versus multiple port laparoscopic cholecystectomy-a comparative study. [The Indian Journal of Surgery](#), New Delhi, v.75, n.2, p.115-22, Apr.2013.

SHEERAN, P.; HALL, G.M. Cytokines in anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, Oxford, v.78, n.2, p.201-219, Feb.1997.

SHENKMAN, Z.; SHIR, Y.; WEISS, Y.G.; BLEIBERG, B.; GROSS, D. The effects of cardiac surgery on early and late pulmonary functions. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, Oxford, v.41, n.9, p.1193-1199, Oct.1997.

SHIWANI, M.H.; WHITFIELD, C.G.; HILL, A.; ULLAH, Q. [Gallstone Ileus Associated with Synchronous Carcinoid Strictures of the Small Bowel](#). **Journal of Gastrointestinal Cancer**, New York, v.15, Apr. 2010.

[SHUSSMAN, N.](#); [KEDAR, A.](#); [ELAZARY, R.](#); [ABU GAZALA, M.](#); [RIVKIND, A.I.](#); [MINTZ, Y.](#) Reusable single-port access device shortens operative time and reduces operative costs. **Surgical Endoscopy**, New York, v.28, n.6, p. 1902-1907, Jun. 2014.

[SIAFAKAS, N.M.](#); [MITROUSKA, I.](#); [ARGIANA, E.](#); [BOUROS, D.](#) Effects of surgery on the function of the respiratory muscles. **Monaldi Archives for Chest Disease**, Pavia, v.54, n.6, p.526-531, Dec. 1999.

SIDO, B.; TEKLOTE, J.R.; HARTEL, M.; FRIESS, H.; BUCHLER, M.W. Inflammatory response after abdominal surgery. **Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology**, Amsterdam, v.18, n.3, p.439-454, Sep. 2004.

[SILVEIRA, F.P.](#); [NICOLUZZI, J.E.](#); [SAUCEDO JÚNIOR, N.S.](#); [SILVEIRA, F.](#); [NICOLLELLI, G.M.](#); [MARANHÃO, B.S.](#) Evaluation of serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 in patients undergoing laparoscopic versus conventional cholecystectomy. [Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgões](#), Rio de Janeiro, v.39, n.1, p.33-40, 2012.

SOARES, S.M.; NUCCI, L.B.; DA SILVA, M.M.; CAMPACCI, T.C. [Pulmonary function and physical performance outcomes with preoperative physical therapy in upper abdominal surgery: a randomized controlled trial](#). **Clinical Rehabilitation**, London, v.27, n.7, p.616-627, Jul. 2013.

SOMMER, C.; WHITE, F. Cytokines, Chemokines, and Pain. Pharmacology of Pain. 1st Ed, Seattle, **Progress in Pain Research and Management**, Seattle, p.279-302, 2010.

Marisa de Carvalho Borges

SOPER, N. J. Cholecystectomy: from langenbuch to natural orifice transluminal endoscopic surgery. [World Journal of Surgery](#), New York, v. 35, n.7, p.1422-1427, Jul. 2011.

SORENSEN, M.D.; CHI, T.; SHARA, N.M.; WANG, H.; HSI, R.S.; ORCHARD, T.; *et al.* [Activity, energy intake, obesity, and the risk of incident kidney stones in postmenopausal women: a report from the Women's Health Initiative.](#) **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Washington, v.25, n.2, p.362-369, Feb. 2014.

STAEHR -RYE, A.K.; RASMUSSEN, L.S.; ROSENBERG, J.; STEEN-HANSEN, C.; NIELSEN, T.F.; ROSENSTOCK, C.V.; *et al.* Minimal impairment in pulmonary function following laparoscopic surgery. [Acta Anaesthesiologica Scandinavica](#), Oxford, v.58, n.2, p.198-205, Feb. 2014.

STAMPFER, M.J.; MACLURE, K.M.; COLDITZ, G.A.; MANSON, J.E.; WILLETT, W.C. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. [The American Journal of Clinical Nutrition](#), Bethesda, v.55, n.3, p.652-658, Mar.1992.

STENDER, S.; NORDESTGAARD, B.G.; TYBJAERG-HANSEN, A. [Elevated body mass index as a causal risk factor for symptomatic gallstone disease: a Mendelian randomization study.](#) **Hepatology**, Hoboken, v.58, n.6, p.2133-2141, Dec.2013.

STEWART, L.; PONCE, R.; OESTERLE, A.L.; GRIFFISS, J.M.; WAY, L.W. Pigment gallstone pathogenesis: slime production by biliary bacteria is more important than beta-glucuronidase production. [Journal of Gastrointestinal Surgery](#), New York, v.4, n.5, p.547-553, Sep./Oct. 2000.

STINTON, L.M.; MYERS, R.P.; SHAFFER, E.A. Epidemiology of gallstones. [Gastroenterology Clinics of North America](#), Philadelphia, v.39, n.2, p.157-169, Jun. 2010.

STOKES, C.S.; GLUUD, L.L.; CASPER, M.; LAMMERT, F. [Ursodeoxycholic Acid and Diets Higher in Fat Prevent Gallbladder Stones During Weight Loss: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.](#) **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v.7, Dec.2013.

STORTI, K.L.; BRACH, J.S.; FITZGERALD, S.J.; ZMUDA, J.M.; CAULEY, J.A.; KRISKA, A.M. Physical activity and decreased risk of clinical gallstone disease among postmenopausal women. [Preventive Medicine](#), New York, v.41, n.3-4, p.772-777, Sep./Oct. 2005.

STUART, G.S.; TANG, J.H.; HEARTWELL, S.F.; WESTHOFF, C.L.; [QUICKSTART STUDY GROUP.](#) A high cholecystectomy rate in a cohort of Mexican American women who are postpartum at the time of oral contraceptive pill initiation. **Contraception**, New York, v.76, n.5, p.357-359, Nov. 2007.

SUBIRANA MAGDALENO, H.; JORBA MARTÍN, R.; BARRI TRUNAS, J.; ROBRES PUIG, J.; REY CABANEIRO, F.J.; PALLISERA LLOVERAS, A.; *et al.* [Results of the first 100 single port laparoscopic cholecystectomies in a secondary care hospital.](#) **Cirugía Española**, Madrid, v.92, n.5, p.324-328, May 2014.

Marisa de Carvalho Borges

SUN, H.; TANG, H.; JIANG, S.; ZENG, L.; CHEN, E.Q.; ZHOU, T.Y.; *et al.* Gender and metabolic differences of gallstone diseases. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v.15, n.15, p.1886-1891, Apr.2009.

[SURBATOVIĆ, M.](#); [VESIĆ, Z.](#); [DJORDJEVIĆ, D.](#); [RADAKOVIĆ, S.](#); [ZEBA, S.](#); [JOVANOVIĆ, D.](#); *et al.* Effect of mechanical pressure-controlled ventilation in patients with disturbed respiratory function during laparoscopic cholecystectomy. **Vojnosanitetski Pregled. Military-Medical and Pharmaceutical Review**, Belgrade, v.70, n.1, p.9-15, Jan. 2013.

SYLLA, P.; KIRMAN, I.; WHELAN, R.L. Immunological advantages of advanced laparoscopy. **The Surgical Clinics of North America**, Philadelphia, v.85, n.1,p.1-18, Feb.2005.

TAMURA, A.; ISHII, J.; KATAGIRI, T.; MAEDA, T.; KUBOTA, Y.; KANEKO, H. Effectiveness of laparoscopic subtotal cholecystectomy: perioperative and long-term postoperative results. **Hepatogastroenterology**, Athens, v.60, n.126, p.1280-1283, Sep.2013.

TAZUMA, S. Gallstone disease: epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). **Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology**, Amsterdam, v.20, n.6, p.1075-1083, 2006.

TERJUNG, B.; NEUBRAND, M.; SAUERBRUCH, T. [Acute biliary colic. Etiology, diagnosis and therapy.](#) **Internist (Berl)**, Berlin, v.44, n.5, p.570-576, May 2003.

TESMER, L.A.; LUNDY, S.K.; SARKAR, S.; FOX, D.A. [Th17 cells in human disease.](#) **Immunological Reviews**, Oxford, v.223, p.87-113, Jun.2008.

[THORBØLL, J.](#); [VILMANN, P.](#); [JACOBSEN, B.](#); [HASSAN, H.](#) Endoscopic ultrasonography in detection of cholelithiasis in patients with biliary pain and negative transabdominal ultrasonography. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, London, v.39, n.3,p.267-269, Mar.2004.

TOELEN, C.; HUYGHE, M. [Gallstone ileus in a patient with Crohn's disease: a case report.](#) **Acta Chirurgica Belgica**, Bruxelles, v.112, n.5, p.390-392, Sep./Oct. 2012.

TRASTULLI, S.; CIROCCHI, R.; DESIDERIO, J.; GUARINO, S.; SANTORO, A.; PARISI, A.; *et al.* Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing single-incision versus conventional laparoscopic cholecystectomy. **The British Journal of Surgery**, Chichester, v.100, n.2, p.191-208, Jan.2013.

TRAYNER, E.; CELLI, B.R. Postoperative pulmonary complications. **The Medical Clinics of North America**, Philadelphia, v.85, n.5, p. 1129-1139, Sep. 2001.

[TSAI, C.J.](#); [LEITZMANN, M.F.](#); [WILLETT, W.C.](#); [GIOVANNUCCI, E.L.](#) Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women. **Gut**, London, v.55, n.5, p.708-714, May 2006.

Marisa de Carvalho Borges

TSAI, C.J.; LEITZMANN, M.F.; WILLETT, W.C.; GIOVANNUCCI, E.L. Dietary carbohydrates and glycaemic load and the incidence of symptomatic gall stone disease in men. **Gut**, London, v.54, n.6, p.823-828, Jun.2005.

TSAI, C.J.; LEITZMANN, M.F.; WILLETT, W.C.; GIOVANNUCCI, E.L. Long-chain saturated fatty acids consumption and risk of gallstone disease among men. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v.247, n.1, p.95-103, Jan. 2008.

TSAI, C.J.; LEITZMANN, M.F.; WILLETT, W.C.; GIOVANNUCCI, E.L. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in us men. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.80, n.1, p.38-44, Jul.2004

TSAI, C.J.; LEITZMANN, M.F.; WILLETT, W.C.; GIOVANNUCCI, E.L. Weight cycling and risk of gallstone disease in men. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v.166, n.21, p.2369-2374, Nov.2006.

TUNON DE LARA, J.M.; OKAYAMA, Y.; MCEUEN, A.R.; HEUSSER, C.H.; CHURCH, M.K.; WALLS, A.F. Release and inactivation of interleukin -4 by mast cells. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 725, p.50-58, May 1994.

UCHIYAMA, H.; SHIRABE, K.; YOSHIZUMI, T.; IKEGAMI, T.; SOEJIMA, Y.; IKEDA, T.; *et al.* Verification of our therapeutic criterion for acute cholecystitis: "perform a subemergency laparoscopic cholecystectomy when a patient is judged to be able to tolerate general anesthesia"--the experience in a single community hospital. **Fukuoka Igaku Zasshi**, Fukuoka, v.104, n.10, p.339-343, Oct.2013.

[UEO, H.](#); [INOUE, H.](#); [HONDA, M.](#); [UCHIDA, I.](#); [NISHIMURA, M.](#); [ARINAGA, S.](#); *et al.* Production of interleukin-6 at operative wound sites in surgical patients. **Journal of the American College of Surgeons**, New York, v.179, n.3, p.326-332, Sep.1994.

[UMAR, A.](#); [MEHTA, K.S.](#); MEHTA, N. Evaluation of hemodynamic changes using different intra-abdominal pressures for laparoscopic cholecystectomy. **The Indian Journal of Surgery**, New Delhi, v.75, n.4, p. 284-289, Aug. 2013.

[URAS, C.](#); [BOLER, D.E.](#) Endoloop retraction technique in single-port laparoscopic cholecystectomy: experience in 27 patients. **[Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A](#)**, Larchmont, v.23, n.6, p.545-548, Jun.2013.

UY, M.C.; TALINGDAN-TE, M.C.; ESPINOSA, W.Z.; DAEZ, M.L.; ONG, J.P. [Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: a meta-analysis](#). **Obesity surgery**, New York, v.18, n.12, p.1532-1538, Dec. 2008.

VALDIVIESO, V.; COVARRUBIAS, C.; SIEGEL, F.; CRUZ, F. Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium. **Hepatology**, Hoboken, v.17, n.1, p.1-4, Jan.1993.

[VAN DEN BOEZEM, P.B.](#); [VELTHUIS, S.](#); [LOURENS, H.J.](#); [CUESTA, M.A.](#); [SIETSES, C.](#) [Single-incision and NOTES cholecystectomy, are there clinical or cosmetic advantages when](#)

Marisa de Carvalho Borges

[compared to conventional laparoscopic cholecystectomy? A case-control study comparing single-incision, transvaginal, and conventional laparoscopic technique for cholecystectomy.](#) **World Journal of Surgery**, New York, v.38, n.1, p.25-32, Jan. 2014.

VASILESCU, A.; COTEA, E.; PALAGHIA, M.; VINTILĂ, D.; TÂRCOVEANU, F.E. [Gallstone ileus: a rare cause of intestinal obstruction -- case report and literature review.](#) **Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)**, Bucuresti, v.108, n.5, p.741-744, Sep./Oct. 2013.

VASSILAKOPOULOS, T.; MASTORA, Z.; KATSAOUNOU, P.; DOUKAS, G.; KLIMOPOULOS, S.; ROUSSOS, C.; *et al.* Contribution of pain to inspiratory muscle dysfunction after upper abdominal surgery: A randomized controlled trial. **American Journal of respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v.161, n. 4 Pt 1, p.1372-1375, Apr. 2000.

VÁZQUEZ, M.C.; RIGOTTI, A.; ZANLUNGO, S. Molecular mechanisms underlying the link between nuclear receptor function and cholesterol gallstone formation. **Journal of Lipids**, Cairo, Nov.2012.

[VETRHUS, M.; BERHANE, T.; SØREIDE, O.; SØNDENAA, K.](#) Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis. **Journal of Gastrointestinal Surgery**, New York, v.9, n.6, p.826-831, Jul./Aug.2005.

VETRHUS, M.; SØREIDE, O.; EIDE, G.E.; SOLHAUG, J.H.; NESVIK, I.; SØNDENAA, K. [Pain and quality of life in patients with symptomatic, non-complicated gallbladder stones: results of a randomized controlled trial.](#) **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, London, v.39, n.3, p.270-276, Mar.2004.

VIJAYARAGHAVAN, N.; SISTLA, S.C.; KUNDRA, P.; ANANTHANARAYAN, P.H.; KARTHIKEYAN, V.S.; ALI, S.M.; *et al.* [Comparison of standard-pressure and low-pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy: a double blinded randomized controlled study.](#) **Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques**, Hagerstown, v.24, n.2, p.127-133, Apr. 2014.

VINCENT, R.G.; TAKITA, H.; LANE, W.W.; GUTIERREZ, A.C.; PICKREN, J.W. Surgical therapy of lung carcinoma. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, St. Louis, v.71, n.4, p.581-591, Apr.1976.

VÍTEK, L.; CAREY, M.C. [New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones.](#) **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, Paris, v.36, n.2, p.122-129, Apr.2012.

WAGNER, M.J.; KERN, H.; HAPFELMEIER, A.; MEHLER, J.; SCHOENBERG, M.H. [Single-port cholecystectomy versus multi-port cholecystectomy: a prospective cohort study with 222 patients.](#) **World Journal of Surgery**, New York, v.37, n.5, p.991-998, May 2013.

WAHBA, R.W.; MAMAZZA, J. Ventilatory requirements during laparoscopic cholecystectomy. **Canadian Journal of Anaesthesia**, New York, v.40, n.3, p.206-210, Mar.1993.

Marisa de Carvalho Borges

[WALCHER, T.](#); [HAENLE, M.M.](#); [MASON, R.A.](#); [KOENIG, W.](#); [IMHOF, A.](#); [KRATZER, W.](#); *et al.* The effect of alcohol, tobacco and caffeine consumption and vegetarian diet on gallstone prevalence. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, London, v.22, n.11, p.1345-1351, Nov.2010.

WANG, D.Q. Aging per se is an independent risk factor for cholesterol gallstone formation in gallstone susceptible mice. **Journal of Lipid Research**, Bethesda, v.43, n.11, p.1950-1959, Nov.2002.

WANG, M.J.; LI, J.L.; ZHOU, J.; WU, Z.; PENG, B. [Consecutive laparoscopic gallbladder and spleen resections in cirrhotic patients](#). **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v.20, n.2, p.546-554, Jan.2014.

WARNER, D.O.; BORAH, B.J.; MORIARTY, J.; SCHROEDER, D.R.; SHI, Y.; SHAH, N.D. Smoking status and health care costs in the perioperative period: a population-based study. **JAMA Surgery**, Chicago, v.149, n.3, p.259-266, Mar. 2014.

WASTELL, C. Laparoscopic cholecystectomy: better for patients and the health service. **British Medical Journal**, London, v.302, p.303-304, 1991.

WATKINS, L.R.; MAIER, S.F.; GOEHLER, L.E. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. **Pain**, Hagerstown, v.63, n.3, p.289-302, Dec.1995.

WEINSIER, R.L.; WILSON, L.J.; LEE, J. [Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation](#). **The American Journal of Medicine**, New York, v.98, n.2, p.115-117, Feb.1995.

WEISSMAN, C. The metabolic response to stress: an overview and update. **Anesthesiology**, Philadelphia, v.73, n.2, p.308-327, Aug.1990.

[WOLF, G.](#); [LIVSHITS, D.](#); [BEILIN, B.](#); [YIRMIYA, R.](#); [SHAVIT, Y.](#) Interleukin-1 signaling is required for induction and maintenance of postoperative incisional pain: genetic and pharmacological studies in mice. **Brain, Behavior, and Immunity**, Orlando, v.22, n.7, p.1072-1077, Oct.2008.

[WORTEL, C.H.](#); [VAN DEVENTER, S.J.](#); [AARDEN, L.A.](#); [LYGIDAKIS, N.J.](#); [BÜLLER, H.R.](#); [HOEK, F.J.](#); *et al.* Interleukin-6 mediates host defense responses induced by abdominal surgery. **Surgery**, Jacksonville, v.114, n.3, p.564-570, Sep.1993.

WU, S.D.; HAN, J.Y.; TIAN, Y. Single-incision laparoscopic cholecystectomy versus conventional laparoscopic cholecystectomy: A retrospective comparative study. **Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques**, Larchmont, v.21, n.1, p.25-28, Jan./Feb. 2011.

XU, P.; YIN, X.M.; ZHANG, M.; LIANG, Y.J. Epidemiology of gallstone in Nanjing City in China. **Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi**, Beijing, v.25, n.11, p.928, Nov. 2004.

Marisa de Carvalho Borges

[YANG, Y.S.](#); [KIM, S.Y.](#); [HUR, M.H.](#); [OH, K.Y.](#) Natural orifice transluminal endoscopic surgery-assisted versus single-port laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy (NAVH vs. SP-LAVH): A case-matched study. **Journal of Minimally Invasive Gynecology**, Philadelphia, v.21, Jan.2014.

YIM, G.W.; LEE, M.; NAM, E.J.; KIM, S.; KIM, Y.T.; KIM, S.W. [Is single-port access laparoscopy less painful than conventional laparoscopy for adnexal surgery? A comparison of postoperative pain and surgical outcomes.](#) **Surgical Innovation**, Thousand Oaks, v.20, n.1, p.46-54, Feb. 2013.

[YU, J.K.](#); [PAN, H.](#); [HUANG, S.M.](#); [HUANG, N.L.](#); [YAO, C.C.](#); [HSIAO, K.M.](#); *et al.* Calcium content of different compositions of gallstones and pathogenesis of calcium carbonate gallstones. **Asian Journal of Surgery**, Hong Kong, v.36, n.1, p.26-35, Jan.2013.

ZHANG, J.M.; AN, J. [Cytokines, inflammation, and pain.](#) **International Anesthesiology Clinics**, Hagerstown, v.45, n.2, p.27-37, 2007.

ZHANG, W.; JIANG, Z.; HAN, T.; LEI, R. Epidemiology and risk factors of cholelithiasis. **Journal of Surgery Concepts & Practice**, v.16, n.4, p.408–412, 2011.

[ZHANG, Y.](#); [LIU, D.](#); [MA, Q.](#); [DANG, C.](#); [WEI, W.](#); [CHEN, W.](#) Factors influencing the prevalence of gallstones in liver cirrhosis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v.21, n.9, p.1455-1458, Sep.2006.

ZIMMER, V.; LAMMERT, F. Genetics in liver disease: new concepts. **Current Opinion in Gastroenterology**, Philadelphia, v.27, n.3, p.231-239, May 2011.

Marisa de Carvalho Borges

Anexos

Marisa de Carvalho Borges

ANEXOS

ANEXO A: Parecer Consubstanciado e Aprovado pelo CEP (folha 1/1)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO – Uberaba (MG)
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP
 Av. Frei Paulino, 30 (Centro Educacional e Administrativo da UFTM) – 2º andar – Bairro Nossa Senhora da Abadia
 38025-180 - Uberaba-MG - TELEFAX: 34-3318-5854
 E-mail: cep@pesqpg.uftm.edu.br

IDENTIFICAÇÃO

TÍTULO DO PROJETO: "AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO PERFIL IMUNOLÓGICO, DA FUNÇÃO PULMONAR E DA FORÇA MUSCULAR RESPIRATORIA EM MULHERES SUBMETIDAS À CIRURGIA LAPAROSCÓPICA CONVENCIONAL E POR PORTAL ÚNICO."
PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL: EDUARDO CREMA
INSTITUIÇÃO ONDE SE REALIZARÁ A PESQUISA: UFTM
DATA DE ENTRADA NO CEP/UFTM: 13/08/2012.
PROTOCOLO CEP/UFTM: 2503

PARECER

De acordo com as disposições da Resolução CNS 196/96, o Comitê de Ética em Pesquisa da UFTM considera o protocolo de pesquisa **aprovado**, na forma (redação e metodologia) como foi apresentado ao Comitê.

Conforme a Resolução 196/96, o pesquisador responsável pelo protocolo deverá manter sob sua guarda, pelo prazo de no mínimo cinco anos, toda a documentação referente ao protocolo (formulário do CEP, anexos, relatórios e/ou Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos – TCLE assinados, quando for o caso) para atendimento ao CEP e/ou à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

Toda e qualquer alteração a ser realizada no protocolo deverá ser encaminhada ao CEP, para análise e aprovação.

O relatório anual ou final deverá ser encaminhado um ano após o início da realização do projeto.

Uberaba, 28 de agosto de 2013.

Prof.^a Ana Palmira Soares dos Santos
 Coordenadora do CEP/UFTM

Marisa de Carvalho Borges

ANEXO B: Protocolo do Projeto (folha 1/1)

Protocolo do Projeto

Data: ____/____/____

AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO PERFIL IMUNOLÓGICO, DA FUNÇÃO PULMONAR E DA FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA EM MULHERES SUBMETIDAS A COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA CONVENCIONAL E POR PORTAL ÚNICO

Nome: _____ **RG:** _____

Endereço: _____ **Tel:** _____

Data de Nascimento: _____ **Idade:** _____

Peso (Kg): _____ **Altura (m):** _____ **IMC (kg/m²):** _____

Técnica cirúrgica realizada: () Colecistectomia Laparoscópica Convencional

() Colecistectomia Laparoscópica Por Portal Único

Tempo Anestésico: _____

Fatores de risco:

- | | |
|--|---------------------------|
| () <i>Diabetes Mellitus</i> Tipo II | () Perda Ponderal Rápida |
| () Dieta Rica em Gorduras | () Sedentarismo |
| () Etilismo moderado a severo | () Obesidade |
| () Uso de contraceptivos orais | () Infecção biliar |
| () Multigesta (mais de 3 gestações) | () Hiperlipidemia |
| () Estase da bile no interior da vesícula biliar | () Hereditariedade |
| () Cirrose biliar primária | |
| () Distúrbios gastrointestinais: doença de Crohn, ressecção ou desvio ileal, fibrose cística com insuficiência pancreática. | |

Prática Atividade Física: () Sim () Não Se a resposta for sim, qual a atividade praticada, quantas vezes por semana e durante quanto tempo: _____

Tabagismo: () Sim () Não Maços/Dia: _____

Alguma doença respiratória: _____

Outras doenças sem interferência direta com o trato biliar: _____

Medicamentos em uso: _____

Marisa de Carvalho Borges

ANEXO C: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (folha 1/2)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você apresenta Colelitíase (pedra na vesícula) e está sendo convidada a participar do estudo **“AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO PERFIL IMUNOLÓGICO, DA FUNÇÃO PULMONAR E DA FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA EM MULHERES SUBMETIDAS A COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA CONVENCIONAL E POR PORTAL ÚNICO”**. A Colelitíase predomina no sexo feminino e numerosas são as condições que contribuem para a colelitíase, sendo as mais importantes obesidade, dieta hipercalórica, diabetes, doença de Crohn, cirrose hepática, doença hemolítica, gestações múltiplas e tratamento prolongado com hormônios sexuais.

A Colecistectomia Laparoscópica tornou-se a intervenção cirúrgica preferencial para doentes com patologia benigna da vesícula biliar. As vantagens dessa cirurgia incluem incisões menores, trauma cirúrgico menor, redução da dor pós-operatória, recuperação mais rápida, diminuição do tempo de hospitalização e retorno mais precoce às atividades, inclusive as profissionais. A utilização de uma única incisão umbilical para remover a vesícula biliar foi uma interessante inovação e aumentaram ainda mais a satisfação do paciente pois melhores resultados estéticos foram conseguidos, ficando a cicatriz cirúrgica praticamente imperceptível.

A dor pós-operatória, o trauma cirúrgico e a cicatrização são fatores que podem desencadear a expressão de citocinas pró ou anti-inflamatórias. Os procedimentos cirúrgicos abdominais também podem alterar a função pulmonar e a força muscular respiratória, reduzindo os volumes e capacidades pulmonares e, conseqüentemente, prejudicando as trocas gasosas. As causas destas alterações são várias, podendo estar relacionadas à manipulação abdominal, aos efeitos da anestesia geral, à dor no local da incisão e ao tempo de permanência no leito.

Para desenvolvermos o estudo, será coletado o sangue antes e após 24 horas do procedimento cirúrgico e também serão realizadas antes e após a cirurgia avaliações da função pulmonar (o exame será realizado com o espirômetro) e da força muscular respiratória (o exame será realizado com o manovacuômetro), sendo o paciente orientado pelo profissional habilitado.

Na Colecistectomia Laparoscópica Por Portal Único é realizado uma única porta de entrada, desse modo o presente estudo busca avaliar se haverá alterações na expressão das proteínas/ citocinas e também da função pulmonar e da força muscular respiratória ao se comparar os à colecistectomia laparoscópica convencional e por portal único.

Você poderá ter todas as informações que quiser e poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento sem prejuízo no seu atendimento. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro, mas ficará ciente que qualquer despesa necessária para a realização da pesquisa não será de sua responsabilidade. Seu nome não aparecerá em qualquer momento do estudo, pois você será identificada com um número.

Marisa de Carvalho Borges

ANEXO C: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (folha 2/2)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE, APÓS ESCLARECIMENTO

Eu, _____, li e/ou ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo e qual procedimento a que serei submetido. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro para participar do estudo. Eu concordo em participar do estudo.

Uberaba,/...../.....

Assinatura do voluntário ou seu representante legal

Documento de identidade

Assinatura do pesquisador Responsável
Marisa de Carvalho Borges

Assinatura do pesquisador Orientador
Prof. Dr. Eduardo Crema

Telefone de contato dos pesquisadores: 33185228/9994-7934

Em caso de dúvida em relação a este documento, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, pelo telefone 3318-5776.

Marisa de Carvalho Borges

ANEXO D: Leitor Automático de ELISA



Fotos A: Leitor Automático de ELISA (BIO-RAD 2550 READER EIA)

ANEXO E: Espirômetro Computadorizado

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Marisa de Carvalho Borges



Foto B: Espirômetro Computadorizado (Master Screen PFT Jaeger)

ANEXO F: Manovacúômetro

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Marisa de Carvalho Borges



Foto C: Manovacômetro (graduado de $-300 + 300$ cmH₂O)

ANEXO G: Fotos da Cicatriz Cirúrgica:
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Marisa de Carvalho Borges

Paciente Submetida à Colescistectomia Laparoscópica Convencional



Foto 24h após a Colescistectomia Laparoscópica Convencional



Foto 10 dias após a Colescistectomia Laparoscópica Convencional

Marisa de Carvalho Borges



Foto 24h após a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único

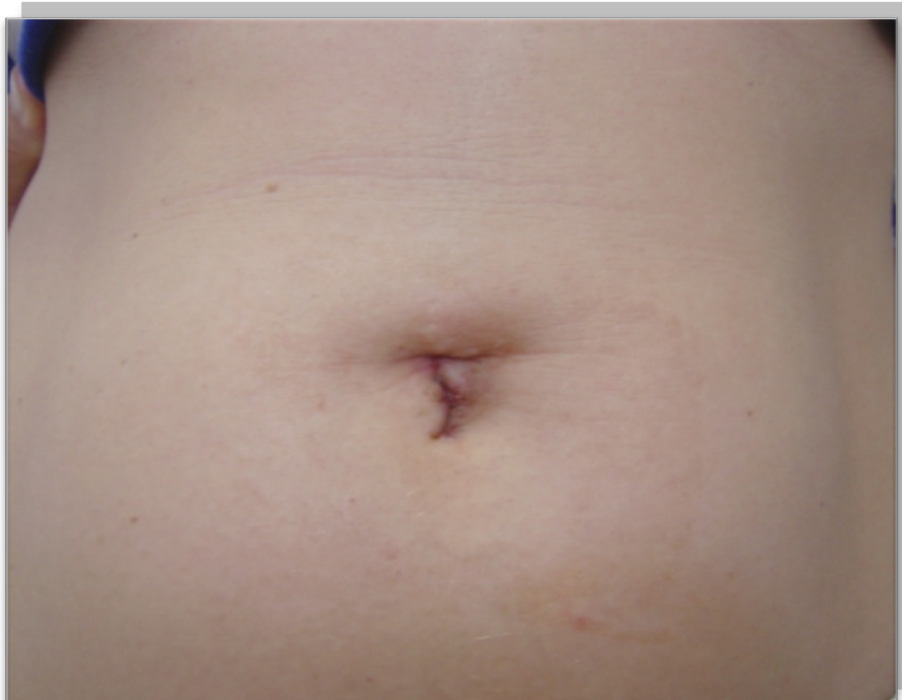


Foto 10 dias após a Colecistectomia Laparoscópica por Portal Único

