

# OPERAÇÃO DO REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO ISOLADA OU ASSOCIADA À COLECISTECTOMIA: AVALIAÇÃO DO ESTRESSE CIRÚRGICO PELA DOSAGEM HORMONAL E DE CITOCINAS

## GASTROESOPHAGEAL REFLUX SURGERY ALONE OR ASSOCIATED WITH CHOLECYSTECTOMY: EVALUATION OF SURGICAL STRESS BY MEANS OF HORMONES AND CYTOKINES DOSAGE

Eduardo Crema, TCBC-MG<sup>1</sup>; Pauliana Lamounier e Silva<sup>2</sup>; Giselle Mateus da Silva<sup>2</sup>; Virmondos Rodrigues Junior<sup>3</sup>; Roseli Aparecida da Silva Gomes<sup>4</sup>

**RESUMO: Objetivo:** O objetivo do presente estudo é comparar o estresse cirúrgico por meio de dosagens hormonais (ACTH e cortisol) e de citocinas (IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ , e IFN- $\gamma$ ), em pacientes que foram submetidos somente à operação da transição esofagogástrica com aqueles submetidos à operação da transição esofagogástrica associada à colecistectomia. **Método:** Foram estudados 31 pacientes, sendo 19 submetidos à operação da transição esofagogástrica e 12, que apresentavam associação de colelitíase, foram submetidos à colecistectomia e à operação da transição esofagogástrica. A coleta do sangue foi realizada no pré-operatório e às 24, 48 e 72 horas no período pós-operatório. Foram realizadas as dosagens de hormônios (ACTH e cortisol) e citocinas (IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ). As variáveis contínuas foram submetidas a teste de normalidade. Foram aplicados testes não paramétricos Mann-Whitney, com significância estabelecida a  $p < 0,05$ . **Resultados:** Quanto ao ACTH, os valores foram maiores no grupo 1, às 24 e 48 horas. Na análise do cortisol, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4 e IL-10, verificou-se que os valores foram maiores no grupo 2, às 24 e 48 horas. Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos em quaisquer dos tempos de análise. **Conclusão:** Com base neste material, pode-se inferir que associar a colecistectomia à operação da transição esofagogástrica não aumenta o stress cirúrgico, mensurado pelo ACTH, cortisol e citocinas (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-4 e IL-10) (*Rev. Col. Bras. Cir.* 2006; 33(3): 151-155).

**Descritores:** Refluxo gastroesofágico; Colelitíase; Colecistectomia; Hidrocortisona; Citocinas; Estresse.

## INTRODUÇÃO

A colelitíase acomete de 8 a 20% da população mundial, sendo que 66 a 77% destes são assintomáticos<sup>1,2</sup>. Têm-se demonstrado a alta frequência da associação entre colelitíase e portadores da doença do refluxo gastroesofágico (30%)<sup>3,4</sup>. Alguns autores referem que os sintomas clínicos, os achados pH métricos e manométricos que denotam o refluxo ácido gastroesofágico são mais frequentes após a colecistectomia<sup>4,5</sup>.

Acredita-se que uma vez indicado o procedimento cirúrgico, a combinação da operação da transição esofagogástrica e a colecistectomia é o tratamento operatório mais apropriado, pois evita o prolongamento do tempo de internação e complicações pós-operatórias<sup>4,6</sup>.

Com o advento da cirurgia videolaparoscópica, a indicação do tratamento operatório dessas afecções, isoladas ou associadas, tem se difundido amplamente. Diversos estudos têm demonstrado que a abordagem laparoscópica dessas afecções apresentam vantagens, tais como: diminuição da dor pós-operatória; menores complicações infecciosas; menor

disfunção pulmonar; menor tempo de internação e, quando analisadas do ponto de vista do estresse cirúrgico, menor trauma medido pelos hormônios do estresse (ACTH e cortisol)<sup>3,7,8-10</sup>.

Contudo, a resposta humoral não contempla totalmente todas as alterações presentes no pós-trauma, particularmente no sistema imunológico. Diversas citocinas e metabólitos do ácido araquidônico, têm sido considerados como mediadores adicionais dessa resposta e a liberação dessas citocinas, geralmente, sucede a reação hormonal e é por ela provocada<sup>4,8-11</sup>.

Tem sido descrito que a IL-10 inibe a resposta hiperálgica inflamatória por inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-2), bloqueando a indução da ciclooxigenase 2 (COX-2). (9,10) 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, inibe a produção da COX-2 com conseqüente redução da produção de prostaglandinas<sup>4,6,8-14</sup>.

1. Professor Titular Chefe da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da FMTM.

2. Graduandas em Medicina na FMTM.

3. Professor Titular da Disciplina de Imunologia da FMTM.

4. Professor Titular da Disciplina de Bioquímica da FMTM.

Recebido em 12-12-2005

Aceito para publicação em 23-01-2006

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de financiamento: Apoio/FAPEMIG

Trabalho realizado na Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro (FMTM).

Como não encontramos referências da análise destas citocinas na cirurgia da transição esofagogástrica, associada ou não à colecistectomia, propusemo-nos, nesse trabalho, a comparar o estresse cirúrgico, através de dosagens hormonais (ACTH e cortisol) e de citocinas (IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ , e IFN- $\gamma$ ), em pacientes que foram submetidos somente à operação da transição esofagogástrica com aquele em pacientes submetidos à operação da transição esofagogástrica associada à colecistectomia.

## MÉTODOS

Foram estudados 31 pacientes na disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, divididos em dois grupos:

. Grupo 1: constituído de 19 pacientes nos quais foram realizadas operações da transição esofagogástrica.

. Grupo 2: constituído de 12 pacientes que apresentavam associação de colelitíase, sendo, portanto, submetidos à colecistectomia e à operação da transição esofagogástrica.

A anestesia foi padronizada:

. 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.

Todos os pacientes foram operados através à videolaparoscopia com a seguinte seqüência: realização de pneumoperitônio de 12mmHg. A primeira entrada, de 10mmHg, foi realizada 5cm acima do umbigo para entrada da óptica de 30°. A segunda, de 10mmHg, na linha hemiclavicular esquerda, a 1cm do rebordo costal esquerdo para a mão direita do cirurgião. A terceira, 5mmHg, à esquerda do apêndice xifóide, para entrada do aspirador empregado como afastador do fígado. A quarta, na linha hemiclavicular direita, a 1cm do rebordo costal direito para a mão esquerda do cirurgião. A quinta, a 5cm à esquerda do umbigo. O procedimento, propriamente dito, consistiu de dissecação ampla da transição esofagogástrica, restaurando um segmento de 7cm de esôfago abdominal e realização de válvula anti-refluxo total com a parede posterior do fundo gástrico, empregando-se três pontos separados com fio de poliéster 2.0, com agulha de 2cm (Ethibond), sendo que o do meio acometeu a parede anterior do esôfago (Floppy-Short-Nissen). Quando o paciente foi submetido, também, à colecistectomia, a técnica laparoscópica foi a mesma.

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados pela manhã e as amostras de sangue coletadas no mesmo horário em todos os momentos.

Foram realizadas as dosagens de hormônios (ACTH e cortisol) e citocinas (IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ) no soro obtido após retração do coágulo, e centrifugação de 10ml de

sangue venoso retirado de um dos membros superiores dos pacientes.

A coleta do sangue foi realizada no pré-operatório, às 24, 48 e 72 horas, no período pós operatório.

O soro obtido foi mantido à temperatura de  $-70^{\circ}\text{C}$  e todas as dosagens realizadas em um mesmo momento.

Foram dosados os hormônios: ACTH e cortisol pela técnica de quimioluminescência, que se presta à mensuração quantitativa de hormônios no plasma, sendo esta realizada com kits *Immunolite* no laboratório da Disciplina de Bioquímica da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro (FMTM).

No laboratório da Disciplina de Imunologia da FMTM, foram dosadas as citocinas pró-inflamatórias (IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ) e as anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10).

As citocinas presentes no soro foram dosadas pelo método *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA), utilizando pares de anticorpos monoclonais comerciais disponíveis. Previamente foram utilizadas placas de 96 poços de fundo chato, recobertas com os anticorpos monoclonais específicos para a captura da citocina a ser dosada. Às fileiras um e dois de cada placa foram adicionados 100 $\mu\text{l}$  de citocina padrão recombinante, seguindo diluições seriadas 1:2 em solução salina tamponada com fosfato (PBS), contendo 2% de soro albumina humana (BSA), a partir das concentrações iniciais diluídas. Os poços correspondentes ao branco da reação não receberam citocinas ou soro. Às outras fileiras, foram adicionados 100 $\mu\text{l}$ /poço do soro contendo a citocina a ser dosada. As placas foram incubadas a  $4^{\circ}\text{C}$  por 18 horas e lavadas seis vezes com uma solução contendo PBS-Tween 20 (PBS-T). A seguir, foram adicionados 100  $\mu\text{l}$ /poço do anticorpo anticitocina a ser dosada, marcada com biotina diluído 1:1.000 em PBS-BSA 1%. As placas foram incubadas por duas horas a  $37^{\circ}\text{C}$  e, novamente, lavadas seis vezes em PBS-T.

Após esta etapa, foram adicionados 100  $\mu\text{l}$ /poço de estreptoavidina marcada com fosfatase alcalina, diluída 1:1.000 em PBS-BSA 1%. As placas foram incubadas por uma hora e lavadas seis vezes com PBS-T, quando, então, foram adicionados 100 $\mu\text{l}$ /poço de substrato dinitrofenil fosfato (DNP). Os resultados foram determinados pela diferença entre as absorbâncias obtidas: 405 e 490nm (Abs 405–Abs 409), medidas em um leitor automático de ELISA (*BIORAD 2550 READER EIA*).

A concentração de citocinas no soro foi determinada pela comparação com as absorbâncias obtidas, em uma curva padrão da respectiva citocina recombinante, realizada, simultaneamente, e expressa em pg/ml. A sensibilidade do ensaio foi de 10pg/ml.

As variáveis contínuas foram submetidas a teste de normalidade. Foram aplicados testes não paramétricos Mann-Whitney com significância estabelecida a  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A evolução pós-operatória dos pacientes estudados foi satisfatória e sem complicações em ambos os grupos. A comparação pré-operatória dos valores obtidos de cortisol, ACTH, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-4, e IL-10 não diferiram nos dois grupos, sendo, pois, homogêneos.

No pós-operatório, observou-se que houve aumento dos valores da mediana (pós-pré) do cortisol, às 24 horas (0,68) e às 48 horas (3,28), no grupo 1. No grupo 2 houve aumento da mediana às 24 horas (0,5) e às 48 horas (3,48). Comparando os dois grupos, os valores da mediana, às 24 horas, foram maiores no grupo 1 e, às 48 horas, maior no grupo 2 (Gráfico 1).

Com relação ao ACTH, no grupo 1, houve aumento dos valores da mediana às 24 horas (0,54) e às 48 horas (1,03). No grupo 2, houve diminuição às 24 horas (-0,75) e aumento às 48 horas (1,02). Comparando os dois grupos, os valores da mediana foram maiores no grupo 1 às 24 e 48 horas.

Contudo, após análise, verificou-se que estas variações do ACTH e do cortisol não foram estatisticamente significativas.

Houve diminuição nos valores da mediana do TNF- $\alpha$ , às 24 horas (-1,08) e às 48 horas (-0,82), no grupo 1. No grupo 2, houve aumento dos valores da mediana às 24 horas (1,71) e às 48 horas (2,54). Comparando os dois grupos, os valores da mediana foram maiores no grupo 2 às 24 e 48 horas.

Com relação ao IL-4, os valores da mediana no grupo 1 aumentaram às 24 horas (0,9) e às 48 horas (0,77). No grupo 2, houve aumento nos valores da mediana às 24 horas (1,42) e às 48 horas (2,67). Comparando os dois grupos, os valores da mediana foram maiores no grupo 2 às 24 e 48 horas,

Houve aumento nos valores da mediana do INF- $\gamma$  às 24 horas (0,63) e diminuição às 48 horas (-0,86) no grupo 1. No grupo 2, houve diminuição dos valores da mediana às 24 horas (-1,0) e às 48 horas (-2,492). Comparando os dois grupos, os valores da variação da mediana foram maiores no grupo 2 às 24 e às 48 horas.

Com relação ao IL-10, os valores da mediana no grupo 1 diminuíram às 24 horas (-0,68) e às 48 horas (-1,34). No

grupo 2, houve aumento nos valores da mediana às 24 horas (1,08) e às 48 horas (0,95). Comparando os dois grupos, o valor da variação da mediana foram maiores no grupo 2 às 24 horas e maior no grupo 1 às 48 horas (Gráfico 2).

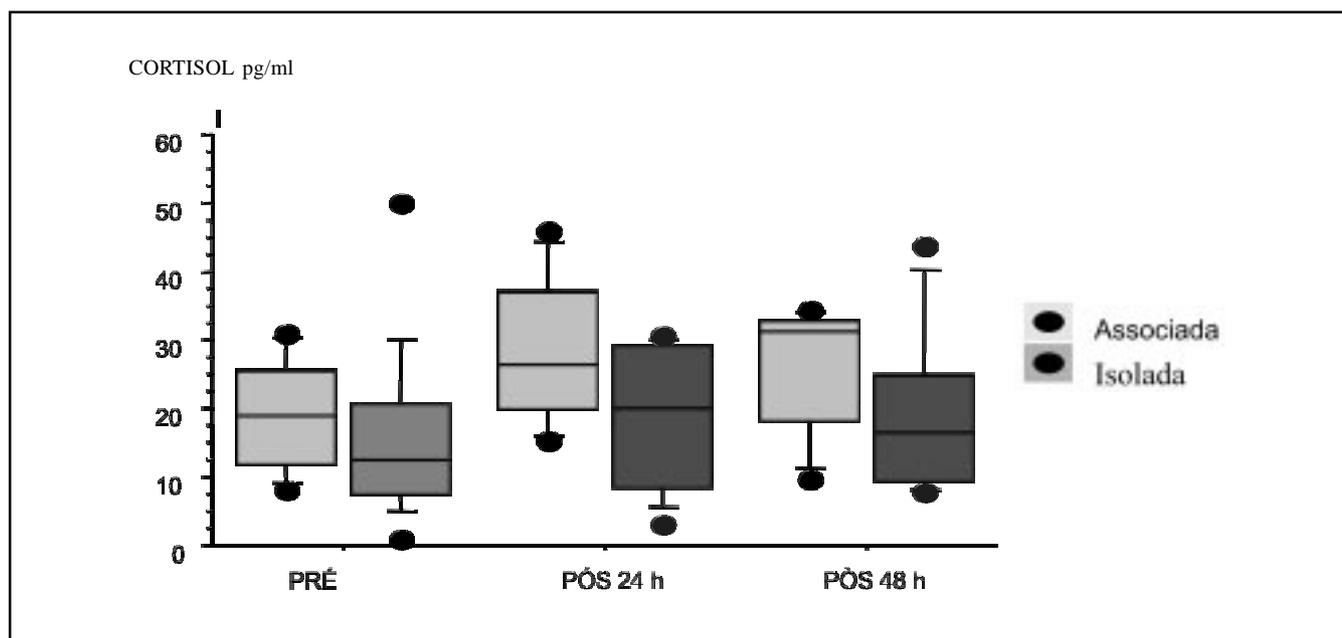
Porém, a análise destas variações do TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10, INF- $\gamma$ , não foram estatisticamente significativas.

## DISCUSSÃO

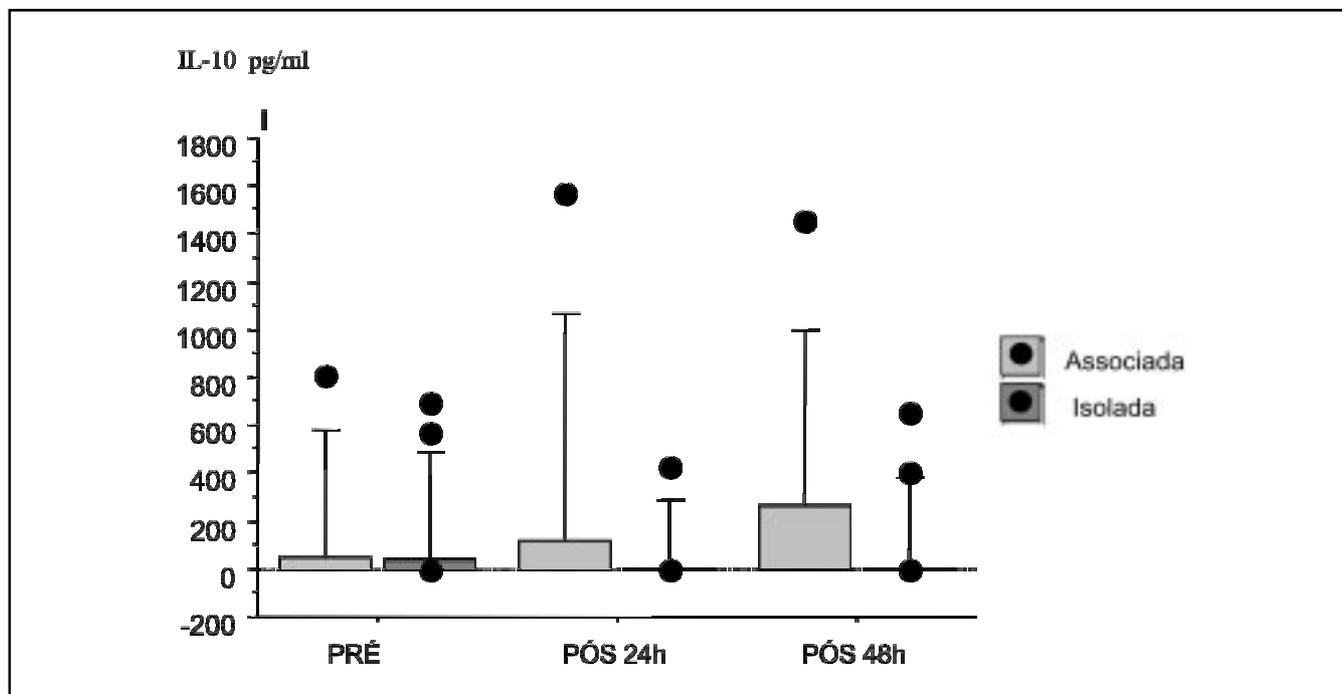
Sabe-se que o organismo responde ao trauma através do sistema neuroendócrino, responsável pela mobilização de diversos hormônios como catecolaminas, vasopressina, cortisol, ACTH, aldosterona, angiotensina II, insulina (inibidor), hormônios tireoidianos, entre vários outros. A reação inicial é intensa, pois o organismo não consegue mensurar a extensão da lesão e, posteriormente, passa a ser moderada por impulsos da zona traumatizada, de baro e quimiorreceptores, de osmorreceptores e das células justaglomerulares das arteríolas renais aferentes<sup>3</sup>.

O fator necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) é uma citocina pró-inflamatória, produzida por macrófagos e monócitos durante a inflamação aguda, e é responsável por diversos eventos que conduzirão à necrose ou apoptose. Quando em excesso, produz ações semelhantes às citocinas pró inflamatórias como proteólise intensa, depressão cardíaca, acidose, edema intersticial, síndrome da angústia respiratória e síntese de ácido nítrico<sup>3,12-16</sup>.

Citocinas e hormônios de estresse são os principais mediadores da inflamação e da resposta ao trauma. A mensuração do estresse cirúrgico, por meio de suas dosagens, é um preditor válido e tem sido empregado para análise comparativa em diversos procedimentos cirúrgicos. Neste estudo foi usada para avaliar o estresse cirúrgico provocado pelas operações da transição esofagogástrica e colectistectomia combinadas<sup>8-17</sup>.



**Gráfico 1-** Variação da dosagem de cortisol no pré e pós operatório da cirurgia da transição esôfago-gástrica isolada e associada à colecistectomia. As linhas horizontais dentro das barras representam as medianas.



**Gráfico 2** - Variação da dosagem de IL-10 no pré e pós operatório da cirurgia da transição esôfago-gástrica isolada e associada à colecistectomia.

Estamos de acordo em que a cirurgia da transição esofagogástrica deva ser praticada por equipe experiente que, segundo Rey, trata-se de grupos com poucas conversões na cirurgia do esôfago<sup>3</sup>.

Neste trabalho, encontrou-se que não houve aumento estatisticamente significativo dos marcadores de estresse cirúrgico em questão, quando se compara a cirurgia da transição esofagogástrica, isolada ou associada à colecistectomia.

Em outro estudo, comparou-se 362 pacientes submetidos à colecistectomia com 80 pacientes, nos quais associou-se colecistectomia e funduplicatura, onde não foram observadas diferenças significativas quanto a complicações per ou pós operatórias, mesmo quando os pacientes apresentavam mais de 75 anos<sup>20</sup>. No presente estudo, também, não houve diferença quanto às complicações entre os grupos.

Observações semelhantes, também, foram relatadas nos estudos de Klaus, quando compararam a operação da transição esofagogástrica associada ou não à colecistectomia. O estudo demonstrou que na colecistectomia, associada à funduplicatura, não aumenta a mortalidade ou morbidade cirúrgica, porque a taxa de complicação e o tempo de internação pós operatório não diferem entre os pacientes dos dois grupos. O sucesso clínico da operação da transição esofagogástrica não é afetado pela remoção da vesícula e a cirurgia combinada é particularmente importante em pacientes com mais de 65 anos, segundo Klaus<sup>21</sup>.

Detectou-se, nesse material, aumento dos valores medianos do cortisol e ACTH em ambos os grupos. Contudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os

grupos. Os níveis plasmáticos de ACTH e cortisol aumentam durante várias formas de estresse físico e mental. Em estudos de Crema, sobre colecistectomia aberta versus laparoscopia, observou-se aumento significativo do cortisol no pós-operatório de 24 e de 48 horas. Sietses quantifica estresse cirúrgico nos pacientes submetidos à funduplicatura, através da dosagem dos níveis de cortisol, e concluíram que a resposta imune é de menor amplitude no procedimento laparoscópico, diferentemente de Zieren, que não evidenciou alterações significativas na resposta imune entre o grupo laparoscópico e o grupo aberto<sup>6,9,17-23</sup>.

O trauma cirúrgico, traduzido pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ ), foi semelhante em ambos os grupos. Apesar do grupo 2 ter apresentado valores maiores, esse aumento não foi estatisticamente significativo.

Com relação às citocinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10), houve aumento às 24 horas do pós-operatório no grupo associado; já às 48 horas, houve aumento do IL-4 e diminuição do IL-10, não sendo esses valores estatisticamente significativos. A permanência do pneumoperitônio seria responsável pela maior liberação dessas citocinas, não contribuindo, entretanto, para a permanência de valores elevados do IL-10 às 48 horas de pós operatório.

Não encontramos, até o momento, referências na literatura pesquisada sobre a quantificação do estresse cirúrgico pela dosagem de citocinas e hormônios, quando se compara a operação da transição esofagogástrica combinada ou não à colecistectomia. Com base neste material, pode-se inferir que associar a colecistectomia à operação da transição esofagogástrica não aumenta o estresse cirúrgico, medido pelo ACTH, cortisol e citocinas (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-10, IL-4).

**ABSTRACT**

**Background:** The aim of this study was to compare the surgical stress through hormones dosages, (ACTH and cortisol) and cytokines (IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ , and INF- $\gamma$ ), who were operated on esophagogastric transition only with those submitted to both esophagogastric and cholecystectomy. **Methods:** Thirty one patients were studied, 19 of these (group 1) were submitted to esophagogastric surgery only and 12 (group 2) had cholecystectomy procedure associated because of cholelithiasis. Blood was collected preoperatively and 24, 48, and 72 hours later at postoperative period in order to measure hormones (ACTH and cortisol) and cytokines (IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ , and INF- $\gamma$ ). The continuous variables were submitted to normality tests. Non-parametric Mann-Whitney tests with significance established at  $p < 0.05$  were applied. **Results:** ACTH values were higher in group 1 at 24 and 48 hours. Cortisol, IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ , and INF- $\gamma$  were higher in group 2, at 24 and 48 hours. There were no significant statistical differences between both groups in any of the analysis. **Conclusion:** Based on this material we can conclude that association of cholecystectomy or not with esophagogastric surgery does not increase surgical stress measured by ACTH, cortisol and cytokines (IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ , and INF- $\gamma$ ).

**Key words:** Gastroesophageal reflux; Cholelithiasis; Cholecystectomy; Hydrocortisone; cytokines; Stress.

**REFERÊNCIAS**

- Fahlke J, Ridwelski K, Manger T, Grote R, Lippert H. Diagnostic workup before laparoscopic cholecystectomy: which diagnostic tools should be used? *Hepatogastroenterology*. 2001;48(37):59-65.
- Picci R, Perri SG, Dalla Torre A, Pietrasanta D, Castaldo P, Nicita A, Del Prete M, Meli M, Moraldi A. [Therapy of asymptomatic gallstones: indications and limits]. *Chir Ital*. 2005;57(1):35-45.
- Rey E. [Cholelithiasis and gastroesophageal reflux]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96(4):233-6.
- Sylla P, Kirman I, Whelan RL. Immunological advantages of advanced laparoscopy. *Surg Clin North Am*. 2005;85(1):1-18.
- Manifold DK, Anggiansah A, Owen WJ. Effect of cholecystectomy on gastroesophageal and duodenogastric reflux. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2746-50.
- Zieren J, Jacobi CA, Wenger FA, Volk HD, Muller JM. Fundoplication: a model for immunologic aspects of laparoscopic and conventional surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2000;10(1):35-40.
- Karayiannakis AJ, Asimakopoulos B, Efthimiadou A, Tsaroucha AK, Polychronidis A, Simopoulos C. Serum leptin levels and their response during laparoscopic and open cholecystectomy. *Eur Cytokine Netw*. 2005;16(1):91-6.
- Buunen M, Gholghesaei M, Veldkamp R, Meijer DW, Bonjer HJ, Bouvy ND. Stress response to laparoscopic surgery: a review. *Surg Endosc*. 2004;18(7):1022-8. Epub 2004 May 12.
- Redmond HP, Watson RW, Houghton T, Condron C, Watson RG, Bouchier-Hayes D. Immune function in patients undergoing open vs laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg*. 1994;129(12):1240-6.
- Novitsky YW, Litwin DE, Callery MPI. The net immunologic advantage of laparoscopic surgery. *Surg Endosc*. 2004;18(10):1411-9. Epub 2004 Aug 26.
- Sido B, Teklote JR, Hartel M, Friess H, Buchler MW. Inflammatory response after abdominal surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004;18(3):439-54.
- Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966:290-303.
- Lord CJ, Lamb JR. TH2 cells in allergic inflammation: a target of immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 1996;26(7):756-65.
- Tunon de Lara JM, Okayama Y, McEuen AR, Heusser CH, Church MK, Walls AF. Release and inactivation of interleukin-4 by mast cells. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;28: 725:50-8.
- Haq Z, Rahman M, Siddique MA, Roy RK, Rahman AM, Khatun M. Interleukin-6 (IL-6) and tumour necrosis factor-alpha in open and laparoscopic cholecystectomy. *Mymensingh Med J*. 2004;13(2):153-6.
- Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure function relationship(s). *Microsc Res Tech*. 2000;50(3):184-95.
- Crema E, Werneck AM, Cruvinel LAF, Crema MD, Rodrigues V Jr, Silva AA. Analyse des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et TNF- $\alpha$ ) et anti-inflammatoires (IL-4 et IL-10) chez les patients soumis à la cholécystectomie ouverte et coelioscopique. *J Coeliochir*. 2003;48(1):63-7.
- Crema E, Junior RV, Silva AA, et al. Comparative study of surgical stress determined by hormone and cytokine plasma levels in open and laparoscopic cholecystectomy. *European Congress I.H.B.A. Budapest*, 1999.
- Bisinotto FMB, Crema E, Chaves HP. Resposta endócrina em colecistectomia: estudo comparativo entre a técnica cirúrgica convencional e a videolaparoscópica. *Rev Bras Anesthesiol*. 1996
- Pozo F, Giganto F, Raodrigo L. Non-complicated cholelithiasis associated with GERD. Results of combined laparoscopic surgery in low risk patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96(4):237-45.
- Klaus A, Hinder RA, Swain J, Achem SR. Incidental cholecystectomy during laparoscopic antireflux surgery. *Am Surg*. 2002;68(7):619-23.
- Sietses C, Wiezer MJ, Eijsbouts QA, Beelen RH, van Leeuwen PA, von Blomberg BM, Meijer S, Cuesta MA. A prospective randomized study of the systemic immune response after laparoscopic and conventional Nissen fundoplication. *Surgery*. 1999; 126(1):5-9.
- Sari R, Sevinc A. The effects of laparoscopic cholecystectomy operation on C-reactive protein, hormones, and cytokines. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(2):106-10.

Como citar este artigo:

Crema E, Lamounier e Silva P, Silva GM, Rodrigues Jr. V, Gomes RAS. Cirurgia do refluxo gastro-esofágico isolada ou associada a colecistectomia: avaliação do estresse cirúrgico pela dosagem hormonal e de citocinas. *Rev Col Bras Cir [periódico na Internet]* 2006 Mai-Jun; 33(3). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Eduardo Crema  
Av. Marcos Lombardi, 305  
38050-170 – Uberaba – MG  
E-mail: [eduardocremafntm@mednet.com.br](mailto:eduardocremafntm@mednet.com.br)