

Inflamação e Cirurgia

Inflammation and Surgery

Mateus Dantas Moraes Freire¹, Songeli Menezes Freire², Maria Luiza Silva Casé¹, Sofia Dantas Moraes Freire¹, Alex Guedes³, Franco Andrés del Pozo⁴, Luis Fernando Pinto Johnson^{5,6}, Marcos Dantas Moraes Freire⁷, Rômulo de Melo Mêne^{8,9}, André Ney Menezes Freire^{6,10*}

¹Acadêmico de Medicina (FTC/BA); ²Profa. Associada Depto. de Biotecnologia – Imunologista Pesquisadora Labimuno (ICS – UFBA); ³Serviço de Ortopedia, Hospital Santa Izabel; ⁴Médico Residente do Serviço de Urologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) – Universidade Federal da Bahia (UFBA); ⁵Assistente do Serviço de Cirurgia Oncológica do Hospital Santa Izabel; ⁶Médico do Hospital Santa Izabel; ⁷Médico Residente de Cirurgia Oncológica A.C. Camargo Cancer Center (São Paulo/SP); ⁸Cirurgião Plástico; ⁹Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica; ¹⁰Prof. Titular da Faculdade de Medicina da UFBA; Salvador, Bahia, Brasil

Diversos fatores influenciam o resultado de um procedimento cirúrgico, dentre eles o controle adequado da inflamação. Um processo inflamatório inapropriado pode resultar em desfechos desfavoráveis, como a má cicatrização com deiscências de suturas, cicatrizes queloides e hipertróficas, aderências teciduais intra-abdominais, torácicas, ou entre os compartimentos musculares, além de dor persistente no pós-operatório. Contudo, atualmente existem diversas formas de avaliar e prevenir a inflamação inadequada, seja pelo emprego de técnicas menos lesivas ou pela modulação desse processo por meio de abordagens clínicas, valendo-se da correta avaliação do paciente, ou com o uso de alimentação anti-inflamatória, exercícios físicos e controle de peso. Por outro lado, podem ser utilizados medicamentos como esteroides, corticoides, AINEs, dentre outros; e/ou suplementação dietética, pelo uso de resveratrol, ômega 3, vitaminas A, C, D, complexo B, glutamina e oligoelementos. Atualmente, novos esquemas terapêuticos já liberados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) começaram a ser utilizados, obtendo-se excelentes resultados. Assim, é fundamental que nos períodos pré-, trans e pós-operatórios, o cirurgião busque informações que visem dominar o processo inflamatório do paciente, avaliando-o adequadamente e agindo em conformidade a fim de prevenir uma inflamação desregulada e consequentes desfechos negativos.

Palavras-chave: Inflamação; Cicatrização; Cirurgia; Anti-Inflamatórios; Suplementação Alimentar.

Many factors influence surgical procedure outcomes, and one of the most significant is the adequate control of inflammation. Inadequate inflammation leads to unfavorable results, including poor healing with suture dehiscence, keloid, scars, tissue adhesions intra-abdominal, thoracic, or between muscle compartments, and persistent postoperative pain. However, there are currently several ways to evaluate and prevent this inadequate inflammation by using less harmful techniques and by modulating the inflammatory process using: Surgical refinements for each approach, better clinical procedures, structured clinical evaluation/interview of the patient, and prescribing anti-inflammatory diet, physical exercises, and weight control; Medications, using steroids,

Correspondence addresses:

Dr. André Ney
andreney.freire@gmail.com

Received: June 20, 2022

Revised: August 10, 2022

Accepted: August 11, 2022

Published: August 31, 2022

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2022 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
e-ISSN: 2764-2089
ISSN: 2526-5563

corticosteroids, NSAIDs, among others; Dietary Supplementation, using substances such as resveratrol, omega 3, vitamins A and D, glutamine, among others. So, surgeon masters the patient's inflammatory process within the pre- and postoperative period, evaluating it and acting to prevent unregulated inflammation and unfavorable outcomes.

Keywords: Inflammation; Healing; Surgery; Anti-inflammatories; Food Supplementation.

Introdução

O termo cirurgia vem do latim *chirurgia*, e significa trabalho realizado com as mãos, seja com incisão nos tecidos, o chamado tratamento cruento ou sem abertura tecidual, incruento ou fechado. No Brasil, segundo o Datasus de 2019, foram realizados um total de 11.951.965 procedimentos cirúrgicos.¹

Dados sobre a Demografia Médica no Brasil, em 2020, revelam que do total de 478.010 médicos em atividade, 61,3% possuía títulos de especialista e, dessa população, 141.658 (29,6%) foram identificados como fazendo parte de uma especialidade que pratica algum tipo de intervenção cirúrgica.²

Tradicionalmente, a cirurgia é um termo usado para descrever procedimentos conhecidos como invasivos, que envolvem o corte ou a sutura de tecidos para tratar doenças e lesões. Atualmente, os avanços nas técnicas cirúrgicas ampliaram esse conceito e novos métodos são utilizados para minimizar os efeitos das intervenções nos tecidos. Muitas vezes, utilizam-se outras ferramentas no lugar das lâminas de bisturi para ter acesso aos tecidos, enquanto as lesões podem ser fechadas sem suturas, por meio do uso de produtos sintéticos ou biológicos.

Nos últimos anos, devido à grande evolução tecnológica, a cirurgia robótica tem-se tornado uma realidade, possibilitando o controle cada vez mais preciso da inflamação do ato operatório, principalmente com menor agressão tecidual. Essa mudança surgiu com a laparoscopia e gerou um grande avanço, observando-se traumas teciduais mínimos e menor agressão térmica, resultando em cirurgias menos invasivas e com perspectiva de alta hospitalar cada vez mais precoce.

Vale salientar os esforços de pesquisadores da área da saúde e da indústria de materiais médicos, que buscam desenvolver produtos e

instrumentos mais adequados, biocompatíveis e que proporcionem melhores resultados na cicatrização das feridas cirúrgicas. Por outro lado, a indústria farmacêutica desenvolveu muitas substâncias lançadas no mercado com efeitos positivos sobre a modulação do processo inflamatório.

A inflamação é um dos fatores determinantes para o processo de cicatrização, sendo dependente de inúmeros mediadores químicos produzidos pelas células inflamatórias, constituídas principalmente por leucócitos polimorfonucleares (PMN), macrófagos e linfócitos. Essas células são responsáveis pela fagocitose das bactérias, corpos estranhos e direcionamento do desenvolvimento do tecido de granulação. É um processo sem o qual não existe a cicatrização de uma ferida.³

Além das células inflamatórias e dos mediadores químicos, a inflamação conta com o importante papel da fibronectina. Sintetizada por uma variedade de células como fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais, a fibronectina adere simultaneamente à fibrina, ao colágeno e a outros tipos de células, servindo para consolidar o coágulo de fibrina, as células e os componentes da matriz extracelular.³

A Inflamação: Fenômeno Fisiopatológico

A cirurgia em si com todos os estímulos e procedimentos de incisão, afastamento, estresse de pressão, ablação, coagulação, retirada de material para biópsia, hemostasia e suturas desencadeia os mecanismos naturais da cicatrização.

A inflamação descrita por Rudolf Virchow há cerca de 170 anos é representada com os pontos cardinais: edema, calor, rubor, dor e, em alguns casos, a perda da função; apresenta-se em eventos de cascatas fisiopatológicas, em resposta a estresses diversos. O perfil e a capacidade de resposta variam de acordo com fenômenos fisiológicos dependentes da condição/estado de

saúde e base imunogenética do indivíduo, além do tipo e extensão do estímulo, da ausência ou presença de microrganismos.

A reação inflamatória pode ser classificada segundo seu tempo de resposta como sendo aguda ou crônica. Essa reação apresenta-se com alterações morfofisiológicas vasculares, infiltrados celulares, ativação do sistema complemento, lesão celular e liberação de enzimas intracelulares, liberação e ativação de mediadores endógenos, desde a ativação de receptores cutâneos, lesão, pressão, frio/calor, até a ativação de centros termorreguladores hipotalâmicos (mediação e modulação: prostaglandinas, catecolaminas, cininas, acetilcolina) com alteração de fluxo sanguíneo por agentes pirogênicos endógenos (cascatas da inflamação) ou pirogênios exógenos (microrganismos).⁴

Outro ângulo revela as fases da inflamação:

- Fase irritativa: ocorrem modificações morfológicas e funcionais dos tecidos agredidos que promovem a liberação de mediadores químicos.
- Fase vascular: alterações da circulação e da permeabilidade vascular no local da agressão.
- Fase exsudativa: é caracterizada pelos exsudatos celulares e plasmáticos (migração de líquidos e células para o foco inflamatório) oriundos do aumento da permeabilidade vascular.
- Fase degenerativa-necrótica: composta por material necrótico derivado da ação direta do agente agressor ou das modificações funcionais e anatômicas consequentes das três fases anteriores.
- Fase produtiva-reparativa: aumento na quantidade dos elementos teciduais, principalmente células e matriz, culmina com resultado de reparar ou substituir o tecido lesado.⁴

O novo tecido pode ser morfofuncionalmente idêntico, substituindo o tecido perdido por células semelhantes, estrutural e funcionalmente completa, ou por tecido cicatricial.

Mediadores Químicos e o Processo Inflamatório

Alguns mediadores químicos são classificados como citocinas, moléculas ou fatores que têm um efeito específico sobre as interações e comunicações entre as células. As citocinas podem ser categorizadas segundo sua estrutura, ou sua função, isto é, seu perfil de atuação. As citocinas que são produzidas por leucócitos e agem também entre leucócitos foram denominadas interleucinas (IL). Exemplificando, citocinas pró-inflamatórias [(IL- 1, 2, 6, 7 e TNF-fator de necrose tumoral)] e anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-13 e TGF- β); citocinas de perfil Th1 (IL-2, INF γ e TNF); citocinas de perfil Th2 (IL-4, IL-5, IL-10); e as citocinas regulatórias. As citocinas que promovem a quimiotaxia, movimento ou deslocamento celular são denominadas quimiocinas, estimulando principalmente a quimiotaxia de neutrófilos, de linfócitos Th1, células CD8 e NK. A interleucina 8 (IL-8/CXCL8) foi identificada por seu papel quimiotático e atividades fundamentais no processo inflamatório, por exemplo.⁵

Fatores de Transcrição (NF- κ B) e o Processo Inflamatório

O fator nuclear kappa B (NF- κ B) é um complexo proteico que desempenha funções de transcrição. Pode ser encontrado em quase todos os tipos de células animais. O NF- κ B desempenha um papel fundamental na regulação da resposta imunitária à infecção. O fator NF- κ B transcreve genes inflamatórios. Toda vez que esse gene é ativado ele vai para o núcleo da célula estimulando o processo de citocinas inflamatórias. No processo de inflamação crônica, como em pacientes oncológicos, é muito importante modular o fator NF- κ B, pois normalmente ele está super estimulado.⁶

Inflamação e Envelhecimento

O fenótipo secretor associado à senescência, atualmente difundido como SASP (*senescence-*

associated secretory phenotype), de grande heterogeneidade, está associado a células senescentes que secretam altos níveis de citocinas inflamatórias e proteases. Autores referem como o fenótipo imunossupressor (caracterizado por TGF- β 1 e TGF- β 3) e pró fibrótico, mas progride para se tornar pró-inflamatório (caracterizado por IL-1 β , IL-6 e IL-8) e fibrolítica. Este fenótipo inflamatório é descrito como a principal causa dos efeitos prejudiciais das células envelhecidas.⁷

Os senolíticos são uma classe de compostos que promovem a eliminação de células senescentes do organismo ou regulam o processo de envelhecimento, combatendo os processos inflamatórios.⁷

Dos senolíticos de 1ª geração encontram-se: Dasatinib, Quercetina, Fisetina, Luteolina, Curcumina, análogo de Curcumina, Análogo a Curcumina EF24, Navitoclax (ABT263), A1331852, A1155463, Geldanamida, Tanespimicina, Alvepimicina, Piperlongumina, Peptídeo relacionado à FOXO4, Glicosídeos cardíacos (Ouabaína, Proscillaridina A, Digoxina, entre outros).⁷

Dos senolíticos de 2ª geração: novos compostos descritos como bioativos, vacinas, nanopartículas carregadas de toxina contra células senescentes, imunomoduladores.⁷

Cicatrização

A cicatrização é um processo fisiológico dependente de uma função inflamatória regulada para ser eficaz sem causar complicações tanto pela reação exacerbada como pela falta dela. Por isso, a modulação da inflamação é fundamental, não apenas para evitar cicatrizes hipertróficas e queloides, que decorrem de um excessivo depósito de colágeno, como também para evitar a demora ou o não fechamento da ferida.⁸

O processo cicatricial normal geralmente é classificado em 5 fases: coagulação, inflamação, proliferação, contração da ferida e remodelação. Essas fases resultam na cicatrização normal, cujo resultado é uma pele com aproximadamente 80%

da força de tensão normal, que não é volumosa e é plana.⁹

Por ser um processo complexo, com vários mecanismos, muitas variáveis tanto de ordem geral como de ordem local influenciam na cicatrização. Dos fatores mais abrangentes, interferem: a idade, o estado nutricional do paciente, doenças de base, como Diabetes Mellitus, alterações cardiovasculares e de coagulação, aterosclerose, disfunção renal, quadros infecciosos sistêmicos e uso de drogas sistêmicas. No que se refere aos fatores tópicos, interferem a técnica cirúrgica, formação de hematomas, infecção, reação de corpo estranho, uso de drogas locais e ressecamento durante a cicatrização.⁹

Desta forma, com o objetivo de se atingir um bom resultado cicatricial, dois elementos podem ser destacados:

1. Técnica cirúrgica, respeitando as unidades cosméticas e linhas de força, lesão mecânica das bordas da ferida, uso adequado do bisturi elétrico e uma sutura bem executada.
2. Uso de drogas, considerando que diversas drogas influenciam no processo cicatricial, como anticoagulantes, antiagregantes plaquetários, corticosteroides e antineoplásicos, sendo que algumas dessas podem até ser usadas para regular o estado inflamatório do paciente, mas deve ser feito com intencionalidade, avaliando-se o risco/benefício.⁹

Existe uma grande quantidade de biomarcadores e cada um deles desempenha uma importante função para que o processo inflamatório aconteça de forma equilibrada. Caso ocorra um desbalanço de algum desses marcadores, o processo de cicatrização poderá ter um desfecho desfavorável.³ São exemplos de desfechos desfavoráveis a má cicatrização com deiscências de suturas, as cicatrizes queloides e hipertróficas, aderências teciduais, intra-abdominais, torácicas, ou entre os compartimentos musculares, e dor persistente no pós-operatório.^{8,10}

Cicatrizes Hipertróficas e Queloides

Cicatrizes patológicas acarretadas por conta de uma inflamação local contínua e deposição excessiva de colágeno estão diretamente relacionadas com a formação de cicatrizes hipertróficas e queloides. Vários fatores, incluindo IL-6, IL-8, IL-18, fator 1 semelhante à quimiocina (CKLF-1), prostaglandina produzida pela ciclooxigenase (COX-1), que exibem papéis pró-inflamatórios após dano tecidual, são encontrados em concentrações elevadas nas queloides. Mesmo no sangue periférico de pacientes com quelóide, o nível de IL-8 foi 7 vezes maior que o de pessoas normais. Além disso, nas cicatrizes hipertróficas, a IL-17 foi encontrada em concentrações elevadas.⁸

Várias vias e moléculas influenciam os processos de cicatrização e estão envolvidas na fisiopatologia do desenvolvimento de cicatrizes anormais. Os anti-inflamatórios também influenciam na formação das cicatrizes e ajudam a evidenciar a importância de uma inflamação controlada assim como com a participação dos fatores de transcrição da família NF- κ B que regulam muitos genes inflamatórios importantes e estão ativados em fibroblastos queloides. O bloqueio de NF- κ B com desidroximetilepoxiquinomicina (DHMEQ) leva a uma diminuição da proliferação de fibroblastos e menor deposição de colágeno tipo I. Moléculas anti-inflamatórias usualmente são consideradas benéficas para prevenir a cicatrização anormal. A citocina IL-10 demonstrou regular negativamente a síntese de colágeno, eventualmente reduzindo a formação de cicatrizes.⁸

Aderências Pós-Operatória

Um fator importante na cirurgia é a formação de aderências e fibroses. Repetidas intervenções cirúrgicas, manipulação excessiva dos tecidos, ou a própria resposta orgânica ao trauma podem gerar processos inflamatórios que levam à cicatrização em bloco e consequentes complicações,

além de dificultar abordagens futuras por comprometimento dos planos operatórios.

Na lesão peritoneal, a atividade fibrinolítica degrada a fibrina e a regeneração peritoneal ocorre. Na reparação do tecido, o local lesado recebe um contingente de neutrófilos, mas após 24 horas surgem principalmente macrófagos. Mensageiros quimiotáticos liberados pelas plaquetas (PDGF, fator de crescimento transformador- (TGF- β), epinefrina e serotonina), prostaglandinas e leucotrienos são então secretados e recrutam leucócitos para a área da lesão. Isso atrai células mesoteliais e, em 24h, o reparo do peritônio começa a partir de múltiplos focos, ilhas de células, e é finalizada após 5 a 7 dias. Este intervalo de tempo é independente do tamanho da lesão peritoneal.¹¹

Além disso, lesões podem levar a formação de aderências. Nesse processo, a fibrina e células inflamatórias organizam-se progressivamente em uma matriz de fibrina. Se esta matriz liga duas superfícies, forma-se uma adesão fibrinosa, ou seja, uma aderência. Esta ponte pode ocorrer em até 3 dias após a lesão inicial, seja ela causada pela cirurgia ou outros mecanismos de lesão. Essas aderências fibrinosas podem ser lisadas caso a atividade fibrinolítica seja adequada, mas se isso não ocorrer, formam-se aderências de tecido conjuntivo.¹²

Pode-se diminuir essa ocorrência evitando traumas e lesões extensas. Entretanto, uma vez que essas lesões tenham ocorrido, algumas intervenções podem ser realizadas, como o uso de material atóxico que não interfere em outros processos de cicatrização.¹²

Medicamentos anti-inflamatórios foram testados, incluindo corticosteroides, AINEs moderados, anti-histamínicos, assim como os novos inibidores da COX-2¹³ ainda com o objetivo de intervir no componente inflamatório da formação de aderências. Uma variedade de drogas esteroidais e anti-inflamatórias foram estudadas, incluindo aspirina, dexametasona, metilprednisolona, estrogênio, progesterona e budesonida.

A heparina também tem sido sugerida na tentativa de modular a ativação da cascata de coagulação e diminuir a deposição de fibrina que contribui para a formação de aderências.¹² Entretanto, novas abordagens não medicamentosas (como mudanças no padrão alimentar e suplementação), além de telas cirúrgicas que impedem as aderências entre os tecidos, têm sido indicadas com excelentes resultados.

Dor no Pós-Operatório

A inflamação influencia na sinalização excitatória e inibitória ao longo das vias da dor, tendo assim um papel importante na hiperalgesia e na sensibilização central. Porém, o estado pró-inflamatório sistêmico aumentado e um determinante de vulnerabilidade, pois condições como síndrome do intestino irritável, enxaqueca, fibromialgia, doença de Raynaud e obesidade, que são condições pró-inflamatórias, levam os pacientes a desenvolverem uma dor persistente no pós-operatório.

A dor crônica persistente pós-operatória (DCPO) pode acometer de 5-80% dos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. A inflamação tem influência na neuroplasticidade periférica por via da liberação de mediadores inflamatórios (citocinas, prostaglandinas, histamina, bradicinina, serotonina, íons H⁺) que liberados por tecidos lesados ou células inflamatórias, podem causar a percepção de dor com um estímulo reduzido (alodinia) ou o aumento da resposta ao estímulo agressivo (hiperalgesia).¹⁴

Avaliação do Estado Inflamatório

Manifestações Clínicas

A história clínica do paciente pode ajudar a elucidar seu estado inflamatório basal, sendo possível estabelecer a necessidade de modulação da inflamação no perioperatório.

Questionamentos simples podem direcionar para um melhor tratamento. O Quadro 1 revela questionamentos simples que podem ajudar no planejamento terapêutico do paciente.

Exames Laboratoriais

Alguns marcadores são utilizados na rotina como biomarcadores celulares e moleculares para acompanhamento laboratorial de diversas faces a serem analisadas nos fenômenos do processo inflamatório.

Dosagem de moléculas de vários tipos e categorias podem ser analisadas por técnicas diversas nas áreas da Genômica, Proteômica, Metabolômica e Transcriptômica, Bioquímica e Imunologia, com kits comerciais em exames de rotina ou kits especiais em laboratórios inteligentes e mais avançados ou em laboratórios modernos de ponta e de referência.

Marcadores Inflamatórios Mais Comuns

Existem diversos biomarcadores relacionados com a inflamação, alguns usados em pesquisas, outros podem ser medidos em laboratórios mais especializados e têm validade prática, tais quais: 1) citocinas pró-inflamatórias; 2) citocinas anti-inflamatórias; 3) marcadores de inflamação derivados de hepatócitos; 4) marcadores de consequência da inflamação.³

Há, entretanto, outros biomarcadores que podem fazer parte da rotina em diversos laboratórios. As proteínas de fase aguda (PFA), ou acute phase proteins (APPs), de acordo com a sua redução ou aumento em resposta à inflamação. Em algumas ocorre a redução da concentração (APPs negativas), dentre elas a albumina, globulina e transferrina; e em outras, um aumento (APPs positivas), como a proteína C-reativa (PCR), proteína amilóide sérica (PAS), haptoglobina, α -1 glicoproteína-ácida, fibrinogênio, ceruloplasmina, proteína ligante de manose (PLM), e α -1-antitripsina.¹⁵

Citocinas Pró-Inflamatórias

Um elemento importante para a avaliação pré-operatória de um paciente é seu estado nutricional. Isso se deve, entre outras questões, ao fato de que a maior parte da produção de citocinas pró-

Quadro 1. Questionário sobre hábitos, costumes e condutas que favorecem o estado inflamatório.

Questionário para Avaliação do Estado Inflamatório	Sim	Não
Já ocorreu algum tipo de inflamação em feridas?		
Sua cicatrização ocorre rapidamente ou é demorada com processos inflamatórios dolorosos?		
Sua família tem algum traço inflamatório: dores articulares, feridas que cicatrizam mal ou são dolorosas?		
Acidentes comuns com cortes costumam cicatrizar sem inflamação?		
Eventos inflamatórios são impedimento para atividades de trabalho ou lazer?		
Já ocorreu necessidade de hospitalização ou reclusão em domicílio após alguma doença inflamatória?		
No processo de cura da inflamação, teve dificuldade de cuidados pessoais e necessitou de médico ou de enfermeira?		
Durante a inflamação ocorreram modificações funcionais significativas, como dificuldade para andar ou limitação de função?		
Faz uso de bebida alcoólica?		
Hábito de fumar, tabagismo		
História Progressa	Sim	Não
História passada de tratamentos de outras doenças crônicas? Quais?		
A família tem alguma doença hereditária ou comum a vários membros? Diabetes? Hipertensão? Dislipidemia? Câncer?		
Faz o uso regular de anti-inflamatórios? Ou outras medicações? Quais?		
Antecedente de embolias e/ou trombozes?		
Tempo de doença inflamatória, caracterizar em: horas, dias, meses ou anos		
Tempo de doença inflamatória, caracterizar em: horas, dias, meses ou anos		
Outras Alterações Clínicas	Sim	Não
Emagrecimento		
Ganho de peso		
Fadiga		
Febre		
Fraqueza		
Edema / Local do inchaço		

inflamatórias se dá pelos adipócitos. Entre esses elementos, as citocinas pró-inflamatórias de maior relevância são: a interleucina-6 (IL-6), a interleucina-8 (IL-8), a interleucina-1 β (IL1 β) o fator de necrose tumoral- α (TNF- α).

Interleucina 1 (IL-1)

A IL-1 é uma interleucina pró-inflamatória prototípica. Existem duas formas de IL-1: IL-1 alfa e IL-1 beta com atividades biológicas quase indistinguíveis. A IL-1 β atua no hipotálamo, exercendo a função de pirógeno endógeno.

O hormônio liberador de corticotrofina (CRH) atua na hipófise anterior fazendo com que haja liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o qual estimula a região fasciculada do córtex da adrenal, aumentando a produção de corticosteroides, que irão inibir a síntese primária de IL-1 e são responsáveis pela hiperglicemia em pacientes diabéticos com processo infeccioso. Também atua aumentando a atividade de osteoclastos e adipócitos, sendo grande responsável pelo emagrecimento e tendência a fraturas de pacientes com processos infecciosos crônicos.

Interleucina-6

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que desempenha múltiplas funções na inflamação pela sua capacidade de reger os efeitos humorais e celulares, defesa do hospedeiro e lesão tecidual. Ela é mediadora central da resposta imune de fase aguda e a mais importante citocina pró-coagulante, pela sua capacidade de produção e a elevação das concentrações plasmáticas, estimuladas pelo fígado, de: fibrinogênio, proteína amiloide sérica A (SAA) e, em especial, da proteína C reativa (PCR). A IL-6 é produzida e secretada por adipócitos, células musculares lisas, células endoteliais, monócitos e macrófagos.³

A IL-6 é produzida e secretada por adipócitos, células musculares lisas, células endoteliais, monócitos e macrófagos. Sua secreção ocorre

principalmente por adipócitos, em especial pelo tecido adiposo visceral. Valores séricos de IL-6 foram fortemente associados com a circunferência da cintura, efeito este aumentado pelo maior estoque de gordura corporal na obesidade. Com isso, a IL-6 pode ser usada na prática para avaliação inflamatória principalmente em pacientes obesos.³

Interleucina 8 (IL-8)

A interleucina 8 (IL-8) é uma citocina produzida por diversas células, tais como: monócitos, linfócitos, células do endotélio ou epitélio e fibroblastos, em resposta a diferentes estímulos. É um potente quimiotático e ativador de neutrófilos, que tem sua liberação aumentada em quadros inflamatórios e é considerado um marcador auxiliar da inflamação.

Fator de Necrose Tumoral (TNF)

O TNF é uma citocina com ação endócrina, autócrina e parácrina. Envolvida no processo de inflamação devido a sua atividade biológica pleiotrópica, tal como a IL-6. Ela está envolvida no processo inflamatório, pois desempenha o papel principal na cascata das citocinas e estimula a síntese de outras citocinas. O TNF, assim como a IL-6, é um mediador central da resposta de fase aguda, pois também determina a produção e a elevação das concentrações plasmáticas estimuladas pelo fígado de fibrinogênio, SAA, inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) e, em especial, da PCR. Assim como a IL-6, sua associação com diversos fatores da inflamação é um marcador que pode ajudar na pesquisa da inflamação.

Citocina Anti-Inflamatória

Interleucina 10 (IL-10)

A IL-10 é uma citocina pleiotrópica produzida pelas células T auxiliares (Th), linfócitos B, monócitos e macrófagos que tem a capacidade

de produzir efeitos anti-inflamatórios que podem até mesmo ser protetores na sua capacidade de regular a síntese de colágeno e diminuir a chance de formação de cicatrizes anormais.⁸ Ela inibe de maneira potente a expressão e/ou a produção de citocinas pró-inflamatórias, fazendo seu efeito anti-inflamatório no sistema vascular através da inibição das interações celulares endoteliais (CAMs) e leucocitárias. A IL-10 parece inibir de uma maneira contínua a produção e secreção das citocinas pró-inflamatórias por meio de um mecanismo de feedback negativo.³

Interleucina-13 (IL-13)

Trata-se de uma citocina anti-inflamatória produzida principalmente por células T-CD4. Atua em linfócitos-B e monócitos, inibindo a produção de óxido nítrico e de várias citocinas, como IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, proteína inflamatória de macrófago-1 α , IFN α e FNT α .

A IL-13 é produzida pelas células Th0, Th1, Th2 e CD8⁺, mas não se expressa no coração, pulmão, cérebro, placenta, fígado ou músculo esquelético. A IL-13 inibe a atividade quimiotática e fagocitária de monócitos/macrófagos e reduz expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12).

Marcadores de Inflamação Sintetizados por Hepatócitos

Entre os marcadores de inflamação sintetizados por hepatócitos de maior relevância estão: a PCR, o fibrinogênio e a SAA. A PCR é uma proteína de fase aguda e está entre os marcadores inflamatórios mais utilizados na prática clínica. As citocinas pró-inflamatórias podem ser responsabilizadas também pela menor síntese de proteínas negativas da fase aguda.³

Albumina

A albumina (Alb) é uma proteína de fase aguda negativa. Embora o valor da Alb diminua

na inflamação aguda, essa redução ocorre essencialmente em condições de inflamação crônica e má nutrição.

A Proteína C-Reativa (PCR)

A PCR é um marcador de fase aguda. O nível de PCR pode ser usado para fins de diagnóstico em infecções e também para a avaliação da eficácia do tratamento. Nos estágios iniciais da infecção, o valor da PCR está correlacionado com a gravidade da inflamação.³

A PCR é produzida no fígado e regulada por citocinas, principalmente a IL-6, o TNF- α e a IL-1. Embora os hepatócitos sejam a principal fonte de PCR, os adipócitos e o tecido arterial também a sintetizam. Seus níveis estão aumentados em resposta às infecções ativas ou ao processo inflamatório agudo. Elevações menores dos níveis de PCR estão também associadas em situações crônicas inflamatórias.³

A determinação dos valores séricos de Alb, além dos valores da PCR, pode ser de valor prognóstico tanto em curto quanto em longo prazo na presença de inflamação. A importância preditiva dos valores de PCR/Alb como fator prognóstico tem sido demonstrada em várias condições inflamatórias e tumorais com base na inflamação.³

Fibrinogênio

Em indivíduos saudáveis, os níveis séricos de fibrinogênio correlacionam-se com os componentes da Síndrome Metabólica (SM).³ Pessoas idosas não-diabéticas, após ajuste para idade, os valores séricos de fibrinogênio correlacionaram-se com alguns componentes da Síndrome Metabólica: glicemia e HDL-colesterol. Indivíduos com SM possuem valores séricos de fibrinogênio significativamente maiores que pessoas sem SM.³

Proteína Amiloide Sérica A (SAA)

A proteína de fase aguda, proteína amiloide sérica A (SAA), é considerada um marcador

altamente sensível que reflete estados inflamatórios agudos. O SAA é sintetizado pelos hepatócitos mediante estimulação de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- α . Seus níveis parecem refletir o grau de inflamação sistêmica. Uma escala de referência para os níveis séricos de SAA foi recentemente estabelecida para adultos saudáveis.³

Marcadores de Consequência da Inflamação

Microalbumina Urinária

A microalbumina excretada na urina reflete a presença da inflamação. A microalbuminúria tem sido detectada quase sempre em associação com a inflamação em virtude da inflamação sistêmica derivada da lesão vascular. O exame da microalbuminúria urinária é simples, estável e de

baixo custo. A microalbuminúria é definida como a razão entre a albumina e a creatinina urinária e seus valores situam-se entre de 30 a 300 mg/g. Pontos de corte mais específicos para homens e mulheres incluem valores de 17 mg/g e 25 mg/g, respectivamente.³

As Abordagens Anti-Inflamatórias

O Quadro 2 descreve a suplementação dietética para melhorar anergia, sarcopenia comuns ao desnutrido e ao idoso, senescência na população mais idosa, uso de aminoácidos especiais – Glutamina – e tratamento hormonal, além de algumas possibilidades terapêuticas.

A resposta inflamatória é uma reação complexa cuja intensidade varia dependendo dos agentes envolvidos, por isso o conhecimento do paciente

Quadro 2. Descrição de medicamentos e suplementação alimentar na abordagem anti-inflamatória.

Medicamentos	
Droga	Descrição
Corticoides	Os corticoides atuam sobre todas as principais fases do processo de cicatrização. Seus efeitos levam os corticoides a serem utilizados na prevenção do desenvolvimento de cicatrizes hipertróficas, queloides, aderências e dor no pós-operatório, contudo, seu uso deve ser cuidadoso pela possibilidade de dificultar o fechamento de feridas. Doses elevadas e por longo período dificultam o processo de cicatrização levando a deiscências de suturas. ¹⁶
Esteroides	Os esteroides são conhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias e são comumente usados para tratar doenças autoimunes e sarcopenia. Eles reduzem a inflamação suprimindo a atividade celular mieloide e linfóide. ⁸
Anticoagulantes (AINE)	O ácido acetilsalicílico, também conhecido como aspirina, é um AINE muito utilizado, que tem a capacidade de reduzir a inflamação inibindo a produção de prostaglandinas. Mas a aspirina também apresenta um efeito antifibrótico que foi confirmada por diversos estudos. ⁸
Toxina Botulínica	A toxina botulínica tem a capacidade de inibir a liberação de vesículas de acetilcolina na junção neuromuscular, bloqueando a transmissão do impulso, e assim levando a paralisia. Além de bloquear a liberação da acetilcolina, a BTX tem efeitos anti-inflamatórios na formação de cicatrizes. ⁸
Pomada de Extrato de Cebola	A pomada de extrato de cebola composta por compostos fenólicos é outra escolha popular para o tratamento de cicatrizes. O ingrediente ativo do extrato de cebola é o <i>Allium cepa</i> , que pode ser convertido em quercetina, um derivado anti-inflamatório. ⁸

Suplementação Dietética	
Substância	Descrição
Resveratrol	O resveratrol, um polifenol, recentemente ganhou atenção por seus efeitos protetores contra doenças metabólicas e cardíacas. Os efeitos benéficos devem-se à redução da via inflamatória da família NF- κ B. ^{17,18}
Ômega 3	A família Ômega 3 é um conjunto de ácidos graxos de cadeia longa que trazem uma gama de benefícios à saúde. Dentro desse grupo temos o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), eles são incorporados em muitas partes do corpo, incluindo membranas celulares, e desempenham um papel nos processos anti-inflamatórios e na viscosidade das membranas celulares. ¹⁹
DHA	O ácido docosahexaenóico (DHA) reduz a leucocitose, a PCR; a concentração de IL-6. Esses resultados demonstram a importância desses ácidos graxos na dieta e como o uso antes de uma cirurgia pode ser benéfico para o paciente. ^{20,21}
EPA	Estudos concluíram que o DHA é mais eficaz que o EPA na modulação de marcadores específicos de inflamação, bem como de lipídios no sangue. Dessa forma, entre as duas principais moléculas do ômega 3, o EPA é menos efetivo na contenção da inflamação. ²²
Vitamina A + Vitamina D	Vitamina D associada à vitamina A é uma importante associação que deve ser suplementada em conjunto para não criar uma deficiência “funcional” de qualquer uma delas. Sua ação inclui: prevenção da perda de massa óssea; adjuvante de hormônios e bifosfonatos; mantenedor de cálcio e fósforo sérico; atividade imunoestimulante, antioxidante e antimitogênica; auxiliar nas síndromes metabólicas e doenças neurodegenerativas; melhora da dor crônica e infecções respiratórias virais; melhora todos os quadros de doenças cardiovasculares. ²³
Vitamina D	A vitamina D desempenha um papel importante na modulação das vias inflamatórias, aumentando as citocinas anti-inflamatórias e diminuindo as citocinas pró-inflamatórias. Uma maior concentração sérica PCR foi observada quando a síntese de vitamina D era limitada. O seu uso reduz a concentração sérica de PCR, IL-6 e TNF-alfa. ²³
Vitamina C	Poderoso antioxidante e anti-inflamatório, não capaz de ser estocado no organismo humano, até pronto restabelecimento das funções orgânicas. No pós-operatório, quando pensamos em suplementação da vitamina C no processo cicatricial, participando do evento da hidroxiprolina, sabe-se que ela participa dessas reações entre o terceiro e quinto dia de pós-operatório. Como agente antioxidante já estão disponíveis para uso em casos especiais de inflamação e desnutrição.
Vitaminas do Complexo B	Destaque para a vitamina B1, principalmente em desnutridos que permanecem longo período em jejum, pois a realimentação pode provocar a síndrome do roubo celular de eletrólitos como fósforo e potássio. Utiliza-se no início do tratamento para evitar síndrome da realimentação. A vitamina B1 atua como coenzima em pelo menos 24 sistemas enzimáticos.

Melhora da Anergia, Sarcopenia do Desnutrido e do Idoso, Aminoácidos Especiais

Glutamina Pacientes em uso de glutamina obtiveram efeitos positivos no que se refere à inflamação. A glutamina tem a capacidade de imunomodulação, e esses pacientes obtiveram uma melhor capacidade de resposta imune traduzidas em maior capacidade de elevar o IFN- γ e o TNF.

Norvalina Norvalina é um análogo do aminoácido de cadeia ramificada valina. Promove inibição da arginase, enzima que promove a conversão de arginina em ornitina, deixando menos substrato para a enzima óxido nítrico sintetase. O sistema imunológico também utiliza óxido nítrico para desativar células cancerígenas e os tecidos musculares utilizam óxido nítrico para estimular o seu crescimento.

Novas e Promissoras Possibilidades Terapêuticas

Cofatores mitocondriais São as vitaminas B1, B2, B3, B6, B9 e B12. Suas ações incluem: prevenção e modulação da neuroinflamação; melhora da cognição, memória e aprendizado; auxilia no metabolismo da glicose, ácidos graxos e aminoácidos; é um complexo com função ativadora do metabolismo celular.

Curcumina A curcumina é um polifenol de cúrcuma. Vários relatos mostraram que a curcumina induz apoptose, via desativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B) e seus produtos gênicos regulados, além da supressão da proliferação celular, invasão e angiogênese. A curcumina também suprime várias citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucinas (IL-1, 1b, 2, 6, 8 e 12), ciclooxigenase-2 (COX-2), entre outras.

DMSO 99% O dimetilsulfóxido é indicado na síndrome de fadiga crônica, fibromialgia, mitocondriopatias, tendinite, miopatias em geral, demência senil, Alzheimer, artrite reumatoide, osteoartrose, artrites inflamatórias, hérnia de disco. Ele age como reparador biológico, é estabilizador de membrana, protetor de lesões cerebrais e medula espinhal, possui efeito analgésico para articulações e anti-inflamatório.

Baicalina A baicalina é um composto polifenólico pertencente à família das flavonas. Flavonoide de origem vegetal, a baicalina absorve efetivamente os raios UV e demonstra ter propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. No processo inflamatório, a Baicalina é capaz de inibir especificamente a expressão de TLR2 / 4-NOD2, inibir a expressão de fatores inflamatórios como IL-1beta, IL-6 e TNF-alfa.

Pinus pinaster O extrato da casca do pinheiro de espécie *Pinus pinaster* foi demonstrado como tendo diversas ações, entre elas: ação antioxidante e anti-inflamatória; imunomoduladora; melhora a integridade das membranas celulares e vasos sanguíneos; é profilática para a trombose venosa superficial; melhora a insuficiência venosa crônica e distúrbios da microcirculação; inibe a liberação de histamina e mediadores da inflamação; atua na inflamação em casos de artrite e diminuição dos marcadores inflamatórios na osteoartrite.

Metformina A metformina pode influenciar os processos metabólicos e celulares associados com condições crônicas como inflamação, esteatose hepática, dano oxidativo e glicação de proteína. A metformina atua na redução da neuroinflamação apresentando habilidade de promover uma proteção saudável durante o envelhecimento.

permitirá uma abordagem mais assertiva, com consequente melhor tratamento.

Deve-se conhecer o perfil metabólico de cada indivíduo analisado, assim como o auxílio de um médico nutrólogo ou nutricionista é sempre bem-vindo. A alimentação anti-inflamatória deve fazer parte do tratamento. Há evidências atuais sobre o potencial inflamatório da alimentação onívora, contra a anti-inflamação da comida vegetariana.

Estimular a atividade física regular, mantendo um fluxo de no mínimo 5 dias por semana, mínimo de 150 minutos dia para sair do status de sedentário e para as idades mais avançadas, incluir 2 a 4 vezes os exercícios resistidos.

Diminuir a obesidade e corrigir a desnutrição, ações de grande importância quando se estuda a inflamação e a resposta metabólica ao trauma, devendo ser corrigido antes de qualquer procedimento operatório. Ganhos e perdas em torno de 10 % já trazem grande contribuição ao resultado do tratamento.

Conclusão

É evidente que a inflamação é um importante fator a se levar em consideração para o manejo ideal de uma abordagem cirúrgica. Observa-se que a inflamação insuficiente ou excessiva pode levar a uma cicatrização incorreta, cicatrizes hipertróficas, queloides, aderências, ou até mesmo uma demora da cicatrização, expondo o paciente ao risco de infecção. Além disso, fica claro que há formas de avaliar o estado inflamatório do paciente e possibilidades de modular o seu estado inflamatório, seja com ajustes do estado nutricional ou com o uso de determinadas medicações e nutrientes. Para isso, a equipe cirúrgica deve estar atenta à importância da inflamação e melhorar suas abordagens para verificar se a inflamação está compatível com o quadro do paciente.

Referências

1. DATASUS. Disponível em: tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm. Acesso em set. 2022.
2. Scheffer M, Cassenote A, Guerra A, Guilloux AGA, Brandão APD, Miotto BA, et al. Demografia Médica no Brasil 2020. Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da USP. São Paulo. 312 p. 2020.
3. Volp AC, Costa NM, Minim VP, Stringueta PC, Bressan, J. Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2008;52(3):537-549.
4. Margraf A, Ludwig N, Zarbock A, Rossaint J. Systemic inflammatory response syndrome after surgery: Mechanisms and protection. *Anesthesia & Analgesia* 2020;131(6):1693-1707.
5. Palomino DT, Marti LC. Quimiocinas e Imunidade. *Einstein (São Paulo)*, 2015;13:469-473.
6. Tambuwala MM. Natural nuclear factor kappa beta inhibitors: safe therapeutic options for inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2016;22(3):719-723.
7. Kirkland JL, Tchkonja T. Senolytic drugs: From discovery to translation. *Journal of Internal Medicine* 2020;288(5):518-536.
8. Wang ZC, Zhao WY, Cao Y, Liu YQ, Sun Q, Shi, P, et al. The roles of inflammation in keloid and hypertrophic scars. *Frontiers in Immunology* 2020;11:603187.
9. Mandelbaum SH, Di Santis ÉP, Mandelbaum, MHSA. Cicatrization: Current concepts and auxiliary resources-Part I. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2003;78:393-408.
10. Bugada D, Lavand'homme P, Ambrosoli AL, Cappelleri G, Sacconi Jotti GM, Meschi T, Allegri M. Effect of preoperative inflammatory status and comorbidities on pain resolution and persistent postsurgical pain after inguinal hernia repair. *Mediators of Inflammation* 2016.
11. Böttinger EP, Bitzer M. TGF- β signaling in renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002;13(10):2600-2610.
12. Maciver AH, McCall, M, Shapiro AJ. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention. *International Journal of Surgery* 2011;9(8):589-594.
13. Tingstedt B, Isaksson K, Andersson E, Andersson R. Prevention of abdominal adhesions—present state and what's beyond the horizon? *European Surgical Research* 2007;39(5):259-268.
14. Kraychete DC, Sakata RK., Lannes LDOC, Bandeira ID, Sadatsune EJ. Postoperative persistent chronic pain: what do we know about prevention, risk factors, and treatments. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2016;66:505-512.
15. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994;15(2):74-80.

16. Wang AS, Armstrong EJ, Armstrong AW. Corticosteroids and wound healing: Clinical considerations in the perioperative period. *The American Journal of Surgery* 206(3):410-417.
17. Bagul PK, Deepthi N, Sultana R, Banerjee SK. Resveratrol ameliorates cardiac oxidative stress in diabetes through deacetylation of NFκB-p65 and histone 3. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2015;26(11):1298-1307.
18. Koushki M, Dashatan NA, Meshkani R. Effect of resveratrol supplementation on inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Therapeutics* 2018;40(7):1180-1192.
19. Swanson D, Block R, Mousa, SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: Health benefits throughout life. *Advances in Nutrition* 2012;3(1):1-7.
20. Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ, Mackey BE. Dietary docosahexaenoic acid and immunocompetence in young healthy men. *Lipids* 1998;33(6):559-566.
21. Kelley DS, Siegel D, Fedor DM, Adkins Y, Mackey BE. DHA supplementation decreases serum C-reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men. *The Journal of Nutrition* 2009;139(3):495-501.
22. Allaire J, Couture P, Leclerc M, Charest A, Marin J, Lépine MC, Lamarche B. A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the Comparing EPA to DHA (ComparED) Study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2016;104(2):280-287.
23. Krasowska K, Skrobot W, Liedtke E, Sawicki P, Flis DJ, Dzik KP, Libionka W, Kloc W, Kaczor JJ, et al. The Preoperative Supplementation With Vitamin D Attenuated Pain Intensity and Reduced the Level of Pro-inflammatory Markers in Patients After Posterior Lumbar Interbody Fusion. *Front Pharmacol* 2019;10:527.