

DENISE QUINTO

Avaliação da resposta inflamatória sistêmica na prostatectomia radical e retropúbica e sua correlação com parâmetros clínicos, cirúrgicos e patológicos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de título
de Doutor em Ciências
Programa de Urologia
Orientador: Prof. Dr. Carlo Camargo Passerotti

(Versão corrigida de acordo com a Resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP).

São Paulo

2022

DENISE QUINTO

Avaliação da resposta inflamatória sistêmica na prostatectomia radical e retropúbica e sua correlação com parâmetros clínicos, cirúrgicos e patológicos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de título
de Doutor em Ciências

Programa de Urologia

Orientador: Prof. Dr. Carlo Camargo Passerotti

(Versão corrigida de acordo com a Resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP).

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Quinto, Denise

Avaliação da resposta inflamatória sistêmica na
prostatectomia radical e retropúbica e sua
correlação com parâmetros clínicos, cirúrgicos e
patológicos / Denise Quinto. -- São Paulo, 2022.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Urologia.

Orientador: Carlo Camargo Passerotti.

Descritores: 1. Neoplasias da próstata
2. Prostatectomia 3. Citocinas 4. Fatores de necrose
tumoral 5. Síndrome de resposta inflamatória sistêmica

USP/FM/DBD-275/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Agradecimentos

Agradeço aos que me acompanharam nesta trajetória e com seu conhecimento, compreensão, amizade, competência, para que esta tese fosse possível e se tornasse realidade, ao Professor Dr. Miguel Srougi, Professor Dr. William Nahas e Professor Dr. Alberto Azoubel Antunes.

Ao meu orientador Professor Dr. Carlo Camargo Passerotti, pela orientação, ensinamento, confiança e competência.

A Profa. Dra. Sabrina Reis, pela amizade, paciência e ajuda.

Agradeço também a Sra. Elisa, secretária da pós-graduação da disciplina de urologia por todo suporte, e a todos do laboratório de Investigação Médica da disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina da USP (LIM55) pelo apoio a execução dos experimentos deste trabalho, em especial a Profa. Dra. Katia Leite.

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus

Sumário

Lista de abreviaturas	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
<i>Summary</i>	
1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1. Câncer de Próstata	13
1.3. Fisiopatologia da inflamação e interleucinas.....	18
1.4. Inflamação e anestesia	20
2. OBJETIVOS	25
2.1. Objetivo primário	26
2.2. Objetivos secundários.....	26
3. MÉTODOS	27
3.1. Pacientes	28
3.2. ELISA/Multiplex.....	30
3.2.1. Preparação da diluição do padrão	31
3.2.2. Procedimento do ensaio no “multiplex”	31
3.3. Análise Estatística.....	33
4. RESULTADOS	34
4.1. PRLR	37
4.2. PRR	40
4.3. PRLR versus PRR	44
5. DISCUSSÃO.....	48
6. CONCLUSÃO	58
7. REFERÊNCIAS	60

Lista de abreviaturas

ASA - Sociedade Americana de Anestesiologia

CaP - Câncer de Próstata

INCA - Instituto Nacional do Câncer

IL-1 β - Interleucina 1 beta

IL-4 - Interleucina 4

IL-6 - Interleucina 6

IL-8 - Interleucina 8

IL-10 - Interleucina 10

ISUP - Sociedade Internacional de Uro-patologia

PSA - Antígeno Prostático Específico

PRLA - Prostatectomia Radical Laparoscópica Robótica

PRR - Prostatectomia Radical Retropúbica

TNF - Fator Alfa de Necrose Tecidual

Lista de tabelas

Tabela 1. Características clínico-patológicas dos pacientes dos grupos. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão e porcentagem (%).	35
Tabela 2. Dados coletados referentes ao tipo de anestesia, complicações operatórias e tempo de cirurgia.	36
Tabela 3. Tempo cirúrgico em relação a linfadenectomia nos dois grupos. Os valores são apresentados como média \pm desvio padrão.	36
Tabela 4. Concentração das citocinas entre os tempos cirúrgicos (T1, T2, T3 e T4) avaliados no grupo PRLR. Os dados são apresentados como média \pm (desvio padrão).	38
Tabela 5. Concentração das citocinas entre os tempos cirúrgicos (T2, T3 e T4) avaliados no grupo PRLR. Os dados são apresentados como média \pm (desvio padrão).	39
Tabela 6. Concentração das citocinas entre os tempos cirúrgicos (T3 e T4) avaliados no grupo PRLR. Os dados são apresentados como média \pm (desvio padrão).	40
Tabela 7. Concentração das citocinas entre os tempos cirúrgicos (T1, T2, T3 e T4) avaliados no grupo PRR. Os dados são apresentados como média \pm (desvio padrão).	42
Tabela 8. Concentração das citocinas entre os tempos cirúrgicos (T2, T3 e T4) avaliados no grupo PRR. Os dados são apresentados como média \pm (desvio padrão).	43
Tabela 9. Concentração das citocinas entre os tempos cirúrgicos (T3 e T4) avaliados no grupo PRR. Os dados são apresentados como média \pm (desvio padrão).	43
Tabela 10. Comparação das concentrações das citocinas entre as diferentes abordagens cirúrgicas.	46

Lista de Figuras

Figura 1. Esquematização da classificação histológica ISUP, a partir da graduação de Gleason.....	15
Figura 2. Comparação dos níveis de IL-10 nos diferentes tipos e tempos cirúrgicos.	47
Figura 3. Comparação dos níveis de IL-6 nos diferentes tipos e tempos cirúrgicos..	47

Resumo

Quinto D. Avaliação da resposta inflamatória sistêmica na prostatectomia radical e retropúbica e sua correlação com parâmetros clínicos, cirúrgicos e patológicos [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A prostatectomia radical retropúbica (PRR) aberta é o principal tratamento para pacientes com câncer de próstata localizado, porém, nos últimos anos técnicas laparoscópicas vem despertando o interesse de urologistas. Entre essas técnicas podemos destacar a prostatectomia radical laparoscópica robótica (PRLR). Poucos estudos comparam esses dois procedimentos em relação à extensão do trauma cirúrgico e a resposta inflamatória sistêmica gerada em resposta. **Objetivos:** Nesse estudo propomos comparar o estresse cirúrgico e a fase aguda da resposta inflamatória de maneira prospectiva e controlada entre a PRLR e PRR. **Métodos:** Para isso, coletamos amostras de soro de 40 pacientes submetidas a PRLR e de 20 pacientes submetidos à PRR em quatro diferentes momentos. As citocinas IL-4, IL-8, IL-6, IL-1B, IL-10 e TNF, usadas como marcadores inflamatórios, foram mensuradas utilizando ensaios de ELISA/Multiplex e xMAP-Luminex®. **Resultados:** Em ambas as cirurgias, IL-6 e IL-10 foram maiores no T4 em comparação ao T1-T3 ($p=0,001$). Além disso, IL-6 e IL-10 estavam em maior concentração no T4 da PRR em comparação com a PRLR ($p= 0.001$ e $p= 0.000$, respectivamente). **Conclusão:** A menor concentração sérica dos marcadores inflamatórios na PRLR nos permite concluir que esse procedimento causa uma diminuição da resposta inflamatória em relação à técnica padrão (PRR).

Palavras-chave: Câncer de Próstata, Cirurgia, Citocinas, TNF.

Summary

Quinto D. Evaluation of the systemic inflammatory response in radical and retropubic prostatectomy and its correlation with clinical, surgical, and pathological parameters [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

Background: Radical retropubic prostatectomy (PRR) is the standard treatment for patients with clinically localized prostate cancer, however, in the last years laparoscopic techniques have aroused interest in urologists. One of these techniques is robotically assisted laparoscopic RP (RALP). Only a few reports are available on the extent of surgical trauma and the subsequent systemic inflammatory response in patients undergoing these two procedures. **Aim:** In this work, we propose to compare surgical stress and the systemic response of the acute phase in a prospective and controlled setting between RALP and PRR. **Methods:** For this, we collected serum samples from 40 patients undergoing RALP and 20 patients undergoing PRR at four different times. The cytokines IL-4, IL-8, IL-6, IL-1B, IL-10 and TNF were detected using ELISA/Multiplex assays and xMAP - Luminex®. **Results:** In both surgeries, IL-6 and IL-10 were higher in T4 compared with T1-T3 ($p=0.001$). IL-6 and IL-10 were higher in T4 in PRR compared to RALP ($p=0.001$ and $p=0.000$, respectively). **Conclusions:** The lower serum concentration of inflammatory markers in PRR allows us to conclude that this procedure causes a decrease in the inflammatory response compared to the standard technique (PRR).

Key words: Prostate Cancer, Surgery, Cytokines, TNF.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Câncer de Próstata

O câncer de próstata (CaP) é o segundo tumor mais prevalente seguido do tumor de pele não melanoma, e a segunda causa de óbitos tanto nos Estados Unidos como no Brasil (1). É responsável por 13,8% das mortes decorrentes de câncer no sexo masculino, similar ao que ocorre com o câncer de mama no sexo feminino, que corresponde a 15,8% das mortes por câncer em mulheres. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima para o triênio 2020-2022 um número de 65.840 novos casos de CaP e uma mortalidade de 15.676 (1). Nos Estados Unidos, a estimativa para 2022 é de 268.490 novos casos e uma mortalidade de 34.500, segundo o National Cancer Institute (2).

Dentre os fatores de risco mais comuns para o CaP estão a idade avançada, histórico familiar e a etnia (3). Alguns estudos demonstram que além desses fatores, vários outros estão associados ao surgimento da doença, como dieta (4), obesidade (5), atividade física (6), tabagismo (7), região e situação econômica (8, 9). Pacientes de raça negra possuem maior incidência de CaP, podendo apresentar evolução mais agressiva da doença (10).

A dosagem do Antígeno Prostático Específico (PSA), graduação histológica, exame de toque retal e biópsia prostática guiada por ultrassonografia, são utilizados para rastreamento e identificação da presença desta neoplasia, contudo, esses exames podem não ser totalmente suficientes para predizer o comportamento do CaP (11).

A introdução do screening com o advento do Antígeno Prostático Específico (PSA), aumentou o diagnóstico desta doença nas últimas décadas (12). A doença também alterou seu padrão devido ao aumento no diagnóstico, sendo que a proporção de homens com menos de 70 anos diagnosticados com o tumor, aumentou e também houve uma redução de aproximadamente 30% da mortalidade devido ao tratamento precoce (13).

O prognóstico do CaP é dependente do estadiamento patológico, grau de diferenciação histológica e valores pré-operatórios de PSA, sendo a graduação histológica o fator prognóstico mais importante (14). Anteriormente, o Escore de Gleason era o padrão mais utilizado (15), contudo, a Sociedade Internacional de Patologia Urológica (ISUP), propôs uma nova graduação a partir do Escore de Gleason, que tem como objetivo aperfeiçoar o desempenho do grau histológico (16) (Figura 1).

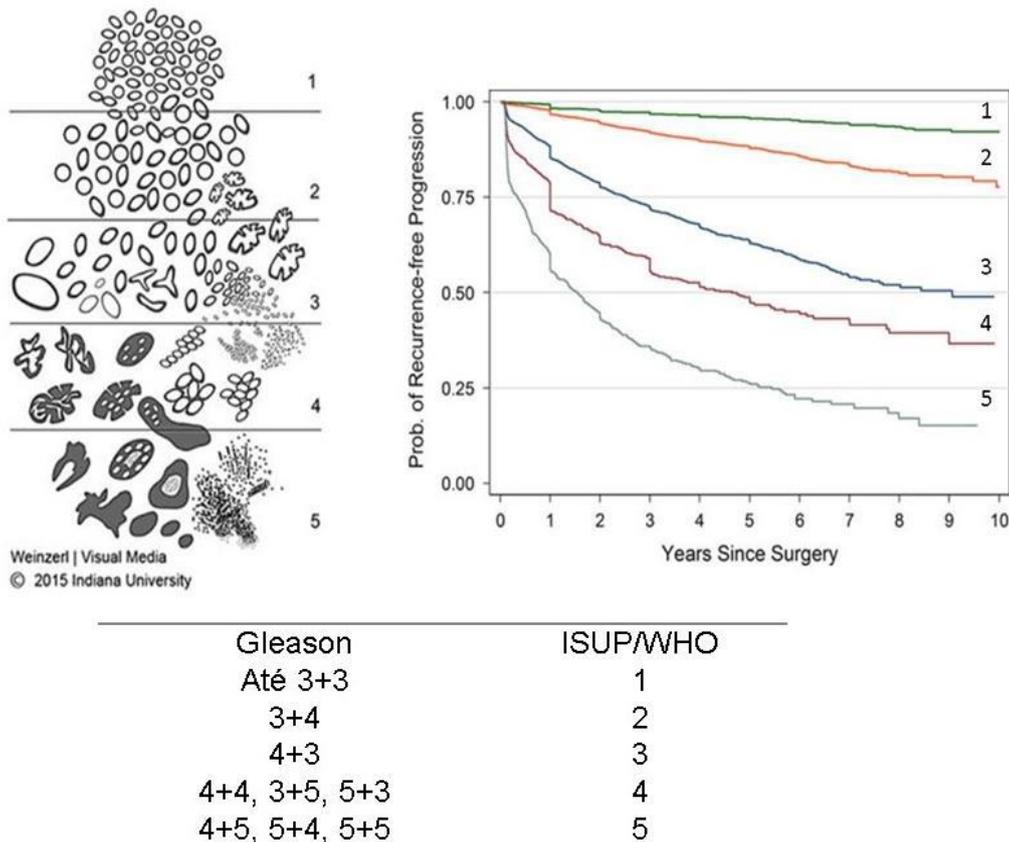


Figura 1. Esquemática da classificação histológica ISUP, a partir da graduação de Gleason.

O tratamento do CaP inclui vigilância ativa, tratamento sistêmico com bloqueio hormonal, quimioterapia e cirurgia. Para determinar o tratamento mais adequado, deve-se analisar o Escore de Gleason, estadiamento, idade, presença de comorbidades e possíveis efeitos colaterais do tratamento. A vigilância ativa pode ser usada como primeira opção para pacientes com a neoplasia de baixo risco (17). Para pacientes não elegíveis para a vigilância ativa e aqueles que possuem doença de risco intermediário, a opção de tratamento recomendada é a prostatectomia radical ou radioterapia, que apresentam taxas de cura de 95% e 75%

respectivamente (18). Pacientes que possuem alto risco de potencial metastático deve ser submetidos a um tratamento mais agressivo, o qual consiste em castração clínica ou cirúrgica (19, 20).

1.2. Prostatectomia radical

A ressecção cirúrgica do CaP pode ser feita por três abordagens principais. A primeira abordagem a ser realizada foi a cirurgia à céu aberto através de visão direta da próstata. Essa técnica tem origem em 1905 com a realização da primeira prostatectomia através de acesso perineal por Young, que evoluiu para a prostatectomia radical retropúbica (PRR) aberta realizada por Millin em 1947 e aperfeiçoada por muitos, notadamente por Reiner e Walsh, que identificaram o plexo da veia dorsal prostático, até se tornar o procedimento que hoje no Brasil ainda é o tratamento padronizado do CaP (21).

A segunda abordagem, a prostatectomia laparoscópica, foi descrita inicialmente por Schuessler em 1997, porém, com longos tempos operatórios e períodos de internação oriundos do procedimento (22) . Com o desenvolvimento da técnica melhores resultados foram obtidos quanto ao tempo operatório, internação hospitalar, continência, potência e resultados oncológicos, mas devido às dificuldades de visualização e manipulação dos instrumentos em pequenos espaços, sua difusão foi dificultada (23). Atualmente o método é realizado em vários continentes, mas com poucos cirurgiões treinados. Assim, as técnicas minimamente

invasivas despertaram o interesse dos urologistas, com o objetivo de alcançar os mesmos resultados terapêuticos com menos efeitos colaterais em comparação à cirurgia aberta.

A terceira técnica a surgir foi a prostatectomia radical laparoscópica robótica (PRLR), devido ao lançamento do robô Da Vinci® (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA), aprovado em 2000 pelo FDA (Food and Drug Administration) para utilização em pacientes. Essa técnica tem se mostrado promissora, com ótimos resultados funcionais e oncológicos além de curvas de aprendizado mais breves (24, 25). Dentre os fatores do robô que explicam tais resultados temos: 7 graus de liberdade de movimento (imitando, portanto, os movimentos da mão do ser humano), a adaptação da visão em 3 dimensões facilitou a realização de cirurgias complexas que antes eram realizadas com maior grau de dificuldade, a não ser por pessoas muito treinadas em laparoscopia, já que a noção de profundidade é um elemento importante para os cirurgiões (26).

Nos últimos anos a cirurgia robótica para tratamento do CaP vem ganhando muito destaque e vem sendo rotineiramente utilizada, principalmente porque, em tese, reduz o trauma tecidual causado ao paciente em relação à prostatectomia radical aberta. Além disso, o surgimento da cirurgia robótica tornou os movimentos laparoscópicos tecnicamente mais fáceis, encurtando as curvas de aprendizagem e criando um amplo interesse de pacientes e de cirurgiões na prostatectomia radical minimamente invasiva (21).

Muitos trabalhos têm comparado resultados funcionais, oncológicos, complicações cirúrgicas, tempo de internação da técnica robótica versus a técnica

aberta, entretanto, poucos trabalhos compararam a inflamação sistêmica causada pela cirurgia robótica com a cirurgia aberta. O trauma cirúrgico, de qualquer tipo, seja na cirurgia aberta ou robótica, causa um dano tecidual, que provoca uma resposta imunohumoral, com a ativação de várias células (como por exemplo, macrófagos). Nesse processo, várias citocinas e outros mediadores são liberados, ou seja, a intensidade de uma reação inflamatória aguda é diretamente proporcional à lesão tecidual (27-29).

1.3. Fisiopatologia da inflamação e interleucinas

Embora a cirurgia robótica seja definida como uma técnica minimamente invasiva ainda existem incisões para colocação dos trocares e realização do pneumoperitônio, etapas que podem provocar algum dano tecidual e, portanto, uma reação inflamatória. O dano tecidual causa a ativação de diversas células do sistema imunológico, como os macrófagos, o que significa que citocinas e outros mediadores inflamatórios são liberados durante este processo (27, 28).

Citocinas são mediadores imunológicos que conduzem a resposta inflamatória até o local da lesão e infecção, sendo importantes para o processo de cicatrização de feridas (29). Sabe-se que há uma produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias no local primário da lesão, contudo, podem se manifestar também de forma sistêmica (30). A produção de citocinas nos períodos intra-operatório e pós-operatório imediato é iniciada pelos macrófagos e monócitos no local,

caracterizando a resposta de fase aguda, essas citocinas incluem a produção de interleucinas, as quais são consideradas um fator chave no mecanismo da resposta inflamatória (30, 31).

Processos inflamatórios também influenciam diretamente na evolução do câncer, no CaP, por exemplo, a inflamação crônica é um importante fator de iniciação tumoral (32, 33). Nesse contexto as interleucinas têm um papel muito importante no processo de carcinogênese e progressão tumoral, uma vez que elas agem sobre processos de proliferação e diferenciação celular e podem ter sua produção alterada pelo câncer (algumas células malignas, por exemplo, secretam de forma anormal tais moléculas) (34, 35).

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina de mediação pró-inflamatória que controla diversas funções fisiológicas, incluindo o controle da resposta aguda na inflamação, a regulação da diferenciação e ativação de células B e T, além de suporte de crescimento e sobrevivência celular (36). A IL-10 é descrita como uma citocina que possui potentes propriedades anti-inflamatórias, que facilitam o processo de cura e reparação dos tecidos lesionados (37). A IL-8 é uma citocina com propriedade quimiotática de leucócitos, principalmente neutrófilos (38), a IL-4 possui um importante papel anti-inflamatório e na regulação da produção de anticorpos, hematopoiese e inflamação (39). Outra citocina que apresenta níveis elevados em processos inflamatórios é a IL-1 β (40). Além disso, outro mediador inflamatório importante no câncer é o fator alfa de necrose tumoral (TNF), influenciando em processos de apoptose e proliferação celular (41).

Sendo assim, a inflamação se caracteriza como sendo uma resposta fundamental para o reparo dos tecidos danificados, ocorrendo em várias doenças como o CaP, e em processos cirúrgicos de alto impacto, o que pode agravar o dano estrutural do tecido.

1.4. Inflamação e anestesia

Além do trauma cirúrgico propriamente dito e exposição a agentes infecciosos que levam a ativação do sistema imune, outras variáveis utilizadas no intra-operatório tem um impacto no sistema imune. O tipo de anestesia utilizada, por exemplo, pode influenciar diretamente a liberação e mediadores pró-inflamatórios (42). Além disso, alguns estudos demonstram que diferentes tipos de anestésias alteram a progressão de tumores, influenciando em processos de migração, invasão e proliferação celular e metástases (43-45). Mas, no cenário clínico não é possível identificar os efeitos isolados da anestesia dos efeitos óbvios do trauma cirúrgico na resposta imune (46).

Estudos demonstram que a maioria dos agentes anestésicos direta ou indiretamente suprime a resposta imune, com mecanismos complexos que incluem apoptose de linfócitos e fagocitose dos neutrófilos (46). As anestésias intravenosa e inalatória já demonstraram reduzir os níveis de IL-6, IL-1 β e TNF. Por outro lado, o uso de opióides sistêmicos modula o milieu das citocinas, afeta o sistema imune

adaptativo e inato, além de poder aumentar os níveis da IL-1 independentemente da dose (46, 47).

De maneira geral, estudos clínicos indicam que a anestesia local ou a anestesia geral intravenosa é mais recomendada para pacientes com câncer do que a anestesia geral com gases voláteis, o que pode impactar consideravelmente na resposta inflamatória (42). A anestesia regional é utilizada sozinha ou em combinação com a anestesia geral (46).

A diminuição do uso de anestesia geral pode levar a uma diminuição da resposta imune perioperatória e dos níveis de cortisol e quando utilizada em combinação, levam a uma diminuição da duração da imunossupressão pós-operatória e dos linfócitos T (46).

Os anestésicos locais têm efeitos em vários locais da cascata inflamatória, que se inicia na supressão da aderência dos leucócitos e das células endoteliais, diminuição da motilidade dos leucócitos, fagocitose e degranulação, além da inibição da liberação de IL-1, IL-1 β e TNF, principalmente pela lidocaína. Em cirurgias, os anestésicos locais são amplamente utilizados e tem ação em vários locais da cascata inflamatória como bloquear a liberação de interleucinas como a 1(alfa e beta) e 8 além de TNF, liberação de histamina por mastócitos, além da ação na enzima fosfolipase A2, prostaglandinas, tromboxano A2 e leucotrienos. Uma questão a ser levantada é quão deletéria ao paciente essas ações anti-inflamatórias exercem (48).

A dexmedetomidina, em um estudo em cirurgia de grande porte, atenuou o aumento dos níveis de IL-6 no pós-operatório, além de diminuir os níveis de cortisol e glicose quando comparado ao grupo controle. Em relação aos anestésicos voláteis, as alterações relacionadas a inflamação, dependeram do tipo de cirurgia e do anestésico utilizado. O sevoflurano não afetou os níveis de interleucinas durante o período operatório e também no pós-operatório (49, 50).

Em relação aos anestésicos voláteis, as alterações relacionadas a inflamação, dependeram do tipo de cirurgia e do anestésico utilizado. O impacto dos anestésicos voláteis no sistema imune inato e adaptativo tem sido estudado tanto em estudos *in vivo* como *in vitro*, mas nos estudos em humanos é difícil separar de outras variáveis (51).

No sistema inato tem ação nos neutrófilos, com uma diminuição de sua ação pós exposição, quimiotaxia e produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), fagocitose diminuição da liberação de citocinas como IL-1beta, 6,8,10 e TNF. Ação heterogênea na função das células naturais killer e na imunidade adaptativa em relação aos linfócitos T e B, além de ações no cortisol e plaquetas (51).

Já os corticosteroides são amplamente utilizados para a profilaxia e tratamento de náuseas e vômitos, além da diminuição do edema nos locais da cirurgia. No entanto, ele está associado ao risco de efeitos colaterais imuno modulatórios. Corticosteroides, anti-inflamatórios e gabapentinóides como gabapentina e pregabalina também tem efeitos imunomoduladores (46). Além disso, é importante ressaltar que, a transfusão sanguínea também pode estar relacionada

a modulação do sistema imune, principalmente relacionado a bolsas de sangue mais velhas (46).

A ativação e a intensidade da reação de fase aguda são proporcionais ao dano tecidual e devem ser as menores possíveis na cirurgia eletiva. Assim, uma boa maneira de testar o dano ao tecido durante a cirurgia é medindo a resposta inflamatória sistêmica por meio de mediadores inflamatórios.

Traumas corporais significativos, cirúrgicos ou acidentais, provocam uma resposta inflamatória sistêmica previsível e temporária, causada por mediadores hormonais, imunológicos e metabólicos. Esta resposta inflamatória é essencial para o reparo tecidual e em condições naturais serve para maximizar o potencial de cura do organismo, mas quando a lesão tecidual é mais extensa, uma resposta pró-inflamatória exagerada pode sobrecarregar o sistema imune e aumentar o risco de infecções e complicações sépticas (52).

Durante os períodos intra e pós-operatório, algumas medicações são utilizadas tanto para manter o paciente anestesiado, quanto para prevenir ou minimizar desconfortos após a cirurgia. Apesar dessas drogas terem o intuito teórico de reduzir o estresse cirúrgico (controlando a dor e reduzindo a inflamação, por exemplo), algumas delas podem interferir no sistema imune (53, 54). Os agentes inalatórios usados durante a anestesia geral suprimem as atividades das células NK tanto *in vitro* quanto *in vivo* (55, 56) enquanto os agentes endovenosos promovem a imunidade mediada por células e aparentam ter propriedades anti-neoplásicas. Estudos retrospectivos em câncer de mama, cólon e reto demonstraram que os

anestésicos inalatórios estão associados à redução da sobrevida geral em comparação com a anestesia intravenosa total com propofol (57-59).

Da mesma forma, Yap et al. (2019) demonstraram uma sobrevida livre de recorrência significativamente melhorada em uma compilação de tipos de câncer (mama, esôfago e pulmão não pequenas células) com anestesia intravenosa total com propofol quando comparado a anestésicos inalatórios (60). Outra classe de medicações comumente utilizadas são os opióides. Seu uso pode inibir a resposta imunológica celular e humoral basicamente por reduzir a atividade das células NK (54). Estudos retrospectivos mostram piores desfechos associados ao aumento das doses de opióides no perioperatório (61, 62).

Considerando a importância da lesão tecidual e de processos inflamatórios no tratamento cirúrgico do CaP, propomos a avaliação do grau de lesão induzida pela PRLR e PRR, a partir da dosagem dos níveis séricos do TNF e das interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-8 (promotores da atividade inflamatória) e das IL-4 e IL-10 (mediadores anti-inflamatórios) em pacientes submetidos a esses dois procedimentos em diferentes tempos cirúrgicos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo primário

Determinar a resposta inflamatória sistêmica a partir dos marcadores inflamatórios TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4 e IL-10 nos métodos cirúrgicos de PRLR e PRR.

2.2. Objetivos secundários

Comparar dados clínicos e patológicos entre os dois grupos de pacientes.

Comparar o dano tecidual decorrente dos métodos cirúrgicos de PRLR e PRR em pacientes com CaP localizado.

3. MÉTODOS

3.1. Pacientes

Foram selecionados prospectivamente 40 pacientes diagnosticados com CaP, com média de idade de 62,41 anos e que foram submetidos à PRLR. O segundo grupo foi composto por 20 pacientes submetidos à PRR para CaP clinicamente localizado. Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados no período de janeiro a outubro de 2017, sendo que as cirurgias do grupo PRLR foram realizadas no Hospital Alemão Oswaldo Cruz pelo médico cirurgião Passerotti, C., e as cirurgias do grupo PRR foram realizadas na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, por uma equipe médica assistente com ampla experiência.

Os critérios de inclusão para o estudo foram pacientes com CaP que foram submetidos à cirurgia de prostatectomia radical para tratamento da doença, os quais foram convidados a participar do estudo e os que aceitaram assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão foram pacientes que não aceitaram participar do estudo, bem como pacientes com histórico de processos infecciosos ou em uso de medicamentos anti-inflamatórios nos últimos 7 dias antecedentes aos procedimentos cirúrgicos, contudo, o tratamento desses pacientes foi realizado com a mesma excelência independente do presente estudo.

Além do TCLE, no momento da internação cirúrgica todos os pacientes selecionados responderam um questionário para avaliar o estresse pré-operatório. A coleta de sangue foi realizada no dia da cirurgia, e as amostras coletadas foram

enviadas para o Laboratório de Investigação Médica da Disciplina de Urologia (LIM55) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Para as análises de citocinas (TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4 e IL-10), o sangue foi processado em 3 horas, o soro foi separado por centrifugação, aliquotado e armazenado em freezer a -70°C até a análise. O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP sob o nº 1.604.785.

Para o grupo PRLR, foi utilizado o Sistema Robótico da Vinci de quatro braços (Intuitive Surgical, Inc., Sunnyvale, CA, EUA). A duração operatória foi calculada a partir do momento da inserção da agulha de Veress até a sutura da última porta laparoscópica. As amostras de sangue foram coletadas nos seguintes tempos: antes do procedimento (T1) ou basal, durante a indução do pneumoperitônio (T2), após a colocação dos trocartes (T3) e na recuperação pós-anestésica (T4). Para a indução do pneumoperitônio, a cavidade foi insuflada com pressão de até 15mmHg em velocidade de fluxo máximo de CO₂, e assim que a pressão abdominal atingiu 15mmHg, o sangue foi coletado. Foram colocados ao todo três trocartes de 8mm, dois de 12mm e um de 5mm.

Para os pacientes do grupo PRR, utilizamos a técnica de Walsh, e as cirurgias foram realizadas por uma equipe médica assistente com ampla experiência. A duração da operação foi calculada a partir do momento de incisão na pele até à sutura. As amostras de sangue foram coletadas antes do procedimento (T1) ou basal, ao final da anestesia (T2), após a incisão da pele (T3) e durante a recuperação pós-anestésica (T4).

Foi realizada a medida dos seguintes marcadores pelo teste de ELISA/Multiplex: TNF e das citocinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4 e IL-10, nos quatro tempos mencionados (T1, T2, T3 e T4) e em ambos os grupos, para verificarmos se os níveis desses marcadores operatórios se alterariam nos tempos intra e peri-operatórios das duas abordagens cirúrgicas (PRLR e PRR). A definição dos tempos foi baseada em estudos anteriores relatados pela literatura que avaliaram parâmetros semelhantes aos utilizados em nosso trabalho.

3.2. ELISA/Multiplex

O teste multiplex utilizando a tecnologia xMAP da Luminex®, ou ensaio Luminex® possibilita quantificar múltiplas citocinas ao mesmo tempo e em diversos tipos de amostras, incluindo amostras de soro, de plasma, tecidos e células em cultura. Para uma perfeita sensibilidade, é importante preparar adequadamente amostras e diluições da curva padrão.

Em nosso estudo utilizamos o soro para quantificar as citocinas estudadas. As amostras foram coletadas em tubo seco com gel e permitimos que a amostra coagulasse a temperatura ambiente por 30 a 45 minutos. Após este período centrifugamos as amostras a 1000g a 4°C por 15 minutos e separamos o plasma, e então centrifugamos novamente as amostras a 1000g a 4°C por 10 minutos. Imediatamente as amostras foram congeladas a -70°C até o uso.

3.2.1. Preparação da diluição do padrão

Para reconstituir o padrão, foi necessário mantê-lo sempre no gelo. Adicionamos 500ul da solução de diluição do padrão no frasco do padrão liofilizado. Agitamos gentilmente (1-3 segundos) e incubamos por 30 minutos no gelo. Os tubos foram então marcados de 1 a 8 (tipo Eppendorf de 1,5ml), e preparamos uma diluição seriada.

3.2.2. Procedimento do ensaio no “multiplex”

Colocamos todos os tampões e diluentes à temperatura ambiente antes do ensaio evitando bolhas ao pipetar. Preparamos a solução de 10x do multiplex bead. Agitamos a solução na velocidade média por 30 segundos e preparamos o conjugado de micro-esferas (beads) do conjugado de anti-citocina (10x) diluindo em solução tampão do próprio kit (assay buffer), com um volume final de 5,750ul. A solução de multiplex bead working solution foi agitada por 15-20 segundos, em velocidade média e pipetamos 50ul em cada poço. As placas foram então lavadas 2 vezes com tampão de lavagem do próprio kit wash buffer.

Pipetamos 50ul dos padrões, do branco e das amostras em cada poço da placa. Cobrimos toda a placa com a fita de vedação fornecida, e então com papel

alumínio e em seguida colocamos a placa em um agitador de microplacas a 850 rpm por 30 minutos.

No final da primeira incubação, colocamos a placa em uma superfície plana e retiramos a fita de vedação. Lavamos novamente a placa 3 vezes na lavadora automática com o tampão de lavagem. Centrifugamos por 30 segundos o tubo do anticorpo de detecção e o diluímos 1x com o diluente do anticorpo de detecção, após este processo foi adicionado 25ul do mesmo em cada poço. Cobrimos toda a placa com uma nova fita de vedação fornecida e com papel alumínio. Colocamos novamente a placa no agitador de microplacas a 850 rpm durante 30 minutos. No final da incubação, removemos a fita e o tampão por vácuo e lavamos a placa 3 vezes na lavadora automática com o tampão de lavagem.

A estreptavidina-peroxidase (“Streptavidin-PE”) foi preparada 10 minutos antes do uso. Diluímos 1x com o diluente de ensaio, agitamos vigorosamente e adicionamos 50ul em cada poço. Novamente a placa foi coberta com uma nova fita de vedação e papel alumínio e colocada no agitador de microplacas a 850 rpm durante 10 minutos. No final da incubação, o processo de lavagem foi o mesmo dos anteriores.

Ressuspendemos as “beads” em cada poço com 125ul do tampão de ensaio. Cobrimos toda a placa com uma nova fita de vedação e com papel alumínio. Colocamos a placa no agitador de placas a 850 rpm por 30 segundos imediatamente antes de ler a placa no sistema do Magpix.

As amostras foram analisadas no equipamento Magpix com tecnologia xMAP (Luminex Corp., Austin, TX). As concentrações das amostras desconhecidas foram estimadas a partir da curva padrão, utilizando o equipamento de leitura Magpix xMAP e com software XPONENT 4.2 (Luminex Corp., Austin, TX). A análise dos dados foi feita pelo software Milliplex Analyst 5.1 (EMD Millipore). Os níveis das citocinas são expressos em pg/mL ou ng/mL. Todas essas análises foram realizadas no LIM55 da FMUSP.

3.3. Análise Estatística

Para verificação da homogeneidade das variáveis foi realizado o teste de Levene. Variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão e comparadas com Teste T (Student's) ou Mann-Whitney quando as mesmas eram de distribuição homogênea ou não respectivamente; comparações entre três grupos foram avaliadas por teste de ANOVA quando as variáveis eram homogêneas ou Kruskal-Wallis para variáveis de distribuição não homogênea. Categorias variáveis foram expressas em porcentagens (%) e comparadas com teste Qui-quadrado ou Fisher de acordo com o tamanho da amostra.

As análises foram realizadas no software IBM® SPSS Statistics 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Para todas as variáveis foram calculados os respectivos riscos relativos com seus intervalos 95% de confiança. Um nível de significância de 5% foi considerado em todas as análises.

4. RESULTADOS

Primeiramente, foram analisadas as variáveis idade, os níveis de PSA pré-operatório, o peso, o estadiamento patológico classificado como tumores órgão-confinados (pT2), o grau histológico ISUP, a classificação do estado físico ASA (Sociedade Americana de Anestesiologia). As características clínicas-patológicas dos pacientes dos dois grupos foram coletadas de forma prospectiva através do banco de dados do hospital e estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Características clínico-patológicas dos pacientes dos grupos. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão e porcentagem (%).

Variáveis	PRLR (n=40) média \pm (desvio padrão)	PRR (n=20) média \pm (desvio padrão)	Valor de p
Idade (anos)	62,41 (7,07)	65,72 (8,51)	0,108
PSA pré-operatório (ng /ml)	5,79 (2,74)	18,26 (20,32)	0,000
Peso (kg)	84,11 (13,86)	78,38 (15,57)	0,151
Estadiamento patológico, n (%)			
pT2	31 (77,5)	18 (90)	0,122
ISUP (%)			
1	11,4	20	
2	25,7	45	
3	51,5	25	0,328
4	8,6	15	
5	2,8	5	
ASA, n (%)			
1	5 (12,5)	1 (5)	
2	32 (80)	14 (70)	0,028
3	3 (7,5)	5 (25)	

PRLR: prostatectomia radical laparoscópica robótica; PRR: prostatectomia radical retropúbica.

Em seguida, foram coletados os dados de sangramento intra-operatório, complicações (intra e peri-operatórias), tipo de anestesia utilizada e tempo cirúrgico das duas abordagens (Tabela 2). Além disso, realizamos uma análise para sabermos se a linfadenectomia influenciou na duração das cirurgias dos dois grupos estudados (Tabela 3).

Tabela 2. Dados coletados referentes ao tipo de anestesia, complicações operatórias e tempo de cirurgia.

Variáveis	PRLR	PRR	Valor de p
Tipo de anestesia	Geral endovenosa	Geral endovenosa	
Complicações intra e peri-operatórias	Nenhuma	Nenhuma	
Média de tempo cirúrgico (minutos)	140	280	0,000
Sangramento intra-operatório (mL) média \pm (desvio padrão)	212 (177,3)	650 (495)	0,004

PRLR: prostatectomia radical laparoscópica robótica; PRR: prostatectomia radical retropúbica.

Tabela 3. Tempo cirúrgico em relação a linfadenectomia nos dois grupos. Os valores são apresentados como média \pm desvio padrão.

Grupos	Linfadenectomia		Valor de p
	Sim	Não	
PRLR (minutos)	139,4 (23,82)	168,3 (40,41)	0,854
PRR (minutos)	276,7 (58,59)	289,7 (71,07)	0,195

PRLR: prostatectomia radical laparoscópica robótica; PRR: prostatectomia radical retropúbica.

4.1. PRLR

A média de idade neste grupo foi de $62,41 \pm (7,07)$ anos, o peso médio dos pacientes foi de $84,11\text{kg} \pm (13,86)$, a média de PSA foi de $5,79 \pm (2,74)$ ng/ml. De acordo com o estadiamento patológico 77,5% dos pacientes possuem tumor órgão confinado (pT2). De acordo com o grau de ISUP, 11,4% eram ISUP1, 25,7% eram ISUP2, 51,5% eram ISUP3, 8,6% ISUP 4 e 2,8% ISUP 5. A classificação do estado físico ASA (Sociedade Americana de Anestesiologia) dos pacientes foram 12,5% ASA 1, 80% ASA 2 e 7,5% ASA 3.

O tipo de anestesia utilizada nos pacientes foi geral endovenosa, e sem nenhuma complicação intra-operatória nestes pacientes. A média do tempo cirúrgico neste grupo foi de 140 minutos e o sangramento intraoperatório de $212 \pm (177,3)$ mL. A média do tempo cirúrgico dos pacientes que realizaram linfadenectomia foi de $139,4 \pm (23,82)$, sendo que os que não realizaram a média foi de $168,3 \pm (40,41)$, sem diferença estatística ($p=0,854$), o que indica que a linfadenectomia não influenciou no aumento do tempo das cirurgias neste grupo.

Posteriormente comparamos a concentração dos marcadores nos diferentes momentos cirúrgicos no grupo PRLR e encontramos algumas diferenças significativas entre a concentração das IL-10, IL-6 e TNF entre os tempos analisados, sendo que nesta primeira análise utilizamos o T1 como controle para os outros tempos analisados (T2, T3 e T4) (Tabela 4).

Tabela 4. Concentração das citocinas entre os tempos cirúrgicos (T1, T2, T3 e T4) avaliados no grupo PRLR. Os dados são apresentados como média \pm (desvio padrão).

		IL-10				
T1	T2	p	T3	p	T4	p
3,12 (5,13)	4,98 (11,16)	0,188	4,75 (8,19)	0,135	11,93 (16,56)	0,001
		IL-1β				
2,10 (4,02)	1,68 (1,33)	0,451	1,35 (0,87)	0,206	1,37 (0,85)	0,255
		IL-4				
2,70 (4,05)	3,92 (7,92)	0,37	2,57 (3,3)	0,864	2,49 (3,19)	0,75
		IL-6				
2,61 (5,42)	2 (1,47)	0,484	2,29 (2,68)	0,736	9,06 (9,76)	0,000
		IL-8				
8,79 (11,15)	9,15 (12,14)	0,87	7,81 (11,74)	0,527	16,31 (23,08)	0,015
		TNF				
12,90 (7,89)	13,22 (8,46)	0,703	12,23 (8,88)	0,508	9,85 (6,19)	0,005

Comparação dos níveis de citocinas no grupo PRLR entre os quatro tempos avaliados. **T1**: antes do procedimento ou basal; **T2**: durante a indução do penumoperitônio; **T3**: após a colocação dos trocartes e **T4**: recuperação pós-anestésica.

Para a IL-10 encontramos uma concentração bem maior no T4, que se refere ao momento que o paciente já estava na recuperação pós-anestésica, quando comparado ao T1 que foi o momento que o paciente chegou na sala cirúrgica ($p=0,001$). O mesmo foi demonstrado na concentração da IL-6 e IL-8 em que as maiores concentrações foram encontradas no T4, quando comparado ao T1 ($p=0,000$, $p=0,015$, respectivamente). Contudo, para o TNF encontramos o perfil inverso, as menores concentrações foram encontradas em T4 e essa diferença foi significativa quando comparado ao T1 ($p=0,005$).

Na segunda análise utilizamos o T2 como controle dos posteriores tempos cirúrgicos (T3 e T4), e encontramos uma diferença estatisticamente significativa para a IL-10, IL-6 e IL-8 no T4 quando comparado ao T2 que é referente a coleta após a indução do pneumoperitônio ($p=0,013$, $p=0,000$, $p=0,038$, respectivamente), no entanto, as concentrações de TNF foram significativamente menores do T4 em comparação ao T2 ($p=0,007$) (Tabela 5).

Tabela 5. Concentração das citocinas entre os tempos cirúrgicos (T2, T3 e T4) avaliados no grupo PRLR. Os dados são apresentados como média \pm (desvio padrão).

		IL-10		
T2	T3	p	T4	p
4,98 (11,16)	4,75 (8,19)	0,867	11,93 (16,56)	0,013
		IL-1 β		
1,68 (1,33)	1,35 (0,87)	0,27	1,37 (0,85)	0,459
		IL-4		
3,92 (7,92)	2,57 (3,30)	0,301	2,49 (3,19)	0,256
		IL-6		
2 (1,47)	2,29 (2,68)	0,459	9,06 (9,76)	0,000
		IL-8		
9,15 (12,14)	7,81 (11,74)	0,493	16,31 (23,08)	0,038
		TNF		
13,22 (8,46)	12,23 (8,88)	0,28	9,85 (6,19)	0,007

Comparação dos níveis de citocinas no grupo PRLR entre três tempos. **T2:** durante a indução do pneumoperitônio; **T3:** após a colocação dos trocartes e **T4:** recuperação pós-anestésica

Realizamos uma terceira análise para o grupo PRLR utilizando o T3 como controle e comparamos com o T4. Nesta comparação, observamos que as

concentrações da IL-10, IL-6 e IL-8 foram maiores no T4 quando comparadas ao T3 que foi a coleta logo após a colocação dos trocartes, e esta diferença foi significativa ($p= 0,005$, $p=0,000$ e $p=0,009$, respectivamente) (Tabela 6).

Tabela 6. Concentração das citocinas entre os tempos cirúrgicos (T3 e T4) avaliados no grupo PRLR. Os dados são apresentados como média \pm (desvio padrão).

T3	IL-10 T4	p
4,75 (8,19)	11,93 (16,56)	0,005
	IL-1β	
1,35 (0,87)	1,37 (0,85)	0,434
	IL-4	
2,57 (3,30)	2,49 (3,19)	0,873
	IL-6	
2,29 (2,68)	9,06 (9,76)	0,000
	IL-8	
7,81 (11,74)	16,31 (23,08)	0,009
	TNF	
12,23 (8,88)	9,85 (6,19)	0,095

Comparação dos níveis de citocinas no grupo PRLR entre dois tempos. **T3**: após a colocação dos trocartes e **T4**: recuperação pós-anestésica.

4.2. PRR

A média de idade do grupo de cirurgia aberta foi de $65,72 \pm (8,51)$ anos, o peso médio dos pacientes foi de $78,38\text{kg} \pm (15,57)$ a média de PSA foi de $18,26 \pm (20,32)$ ng/ml. De acordo com o estadiamento patológico 90% dos pacientes possuem tumor órgão confinado (pT2). De acordo com o grau de ISUP, 20,0% eram

ISUP1, 45,0% eram ISUP2, 25,0% eram ISUP3, 15% ISUP 4 e 5% ISUP 5. A classificação do estado físico ASA dos pacientes foram 5% ASA 1, 70% ASA 2 e 25% ASA 3.

O tipo de anestesia utilizado nos pacientes foi geral endovenosa, e sem nenhuma complicação intraoperatória nestes pacientes. A média do tempo cirúrgico foi de 280 minutos e a média do sangramento intraoperatório foi de $650 \pm (495)$ ml. Quando analisamos o tempo cirúrgico nos pacientes que realizaram linfadenectomia, encontramos uma média de $289,7 \pm (71,07)$ e nos pacientes que não realizaram a média foi de $276,7 \pm (58,59)$, essa diferença não foi significativa ($p=0,195$), demonstrando que a linfadenectomia não influenciou no aumento do tempo cirúrgico.

Considerando os resultados dos marcadores inflamatórios, não encontramos diferenças significativas entre a concentração das IL-1B, IL-4 e TNF entre nenhum dos tempos analisados (tabelas 7, 8 e 9). Nesta abordagem cirúrgica também encontramos diferenças estatísticas para a IL-10, a concentração dessa proteína também foi maior em T4 com média de $84,89 \pm (89,97)$, que representa o momento da chegada do paciente na recuperação pós-anestésica, quando comparado ao T1 que representa o momento da chegada do paciente na sala cirúrgica com média de $3 \pm (2,8)$ e $p=0,001$. Também encontramos diferença significativa em relação ao T2 que representa o momento logo após a indução anestésica, com média de $2,68 \pm (1,72)$ ($p=0,001$) e em relação ao T3 que representa o momento da incisão da pele, com média de $4,31 \pm (5,14)$ ($p=0,001$). Também encontramos diferenças estatisticamente significativas para a IL-6, a qual também foi maior no T4 com média

de $33,4 \pm (37,02)$, quando comparado ao T1 com média de $1,91 \pm (2,36)$ e $p=0,001$. Também demonstramos que houve diferença significativa em relação ao T2 com média de $1,63 \pm (1,9)$ ($p=0,001$) e em relação ao T3 que apresentou média de $1,6 \pm (1,37)$ ($p=0,001$).

Tabela 7. Concentração das citocinas entre os tempos cirúrgicos (T1, T2, T3 e T4) avaliados no grupo PRR. Os dados são apresentados como média \pm (desvio padrão).

IL-10						
T1	T2	p	T3	p	T4	p
3 (2,8)	2,68 (1,72)	0,579	4,31 (5,14)	0,249	84,89 (89,97)	0,001
IL-1β						
2,78 (4,72)	2,58 (4,05)	0,639	2,42 (4,73)	0,079	2,94 (4,93)	0,839
IL-4						
3,58 (7)	4,87 (11,74)	0,660	7,5 (19,04)	0,358	4,35 (6,94)	0,699
IL-6						
1,91 (2,36)	1,63 (1,9)	0,101	1,6 (1,37)	0,292	33,4 (37,02)	0,001
IL-8						
6,14 (6,84)	6,56 (8,13)	0,849	7,25 (12,42)	0,672	19,02 (40,36)	0,172
TNF						
15,39 (12,34)	13,29 (9,58)	0,249	13,19 (12,24)	0,101	14,62 (14,26)	0,819

Comparação dos níveis de citocinas no grupo PRR entre os quatro tempos avaliados. **T1:** antes do procedimento ou basal; **T2:** final da anestesia; **T3:** após a incisão da pele e **T4:** recuperação pós-anestésica.

Tabela 8. Concentração das citocinas entre os tempos cirúrgicos (T2, T3 e T4) avaliados no grupo PRR. Os dados são apresentados como média \pm (desvio padrão).

		IL-10		
T2	T3	p	T4	p
2,68 (1,72)	4,31 (5,14)	0,075	84,89 (89,97)	0,001
		IL-1β		
2,58 (4,05)	2,42 (4,73)	0,785	2,94 (4,93)	0,407
		IL-4		
4,87 (11,74)	7,5 (19,04)	0,139	4,35 (6,94)	0,849
		IL-6		
1,63 (1,9)	1,6 (1,37)	0,862	33,4 (37,02)	0,001
		IL-8		
6,56 (8,13)	7,25 (12,42)	0,617	19,02 (40,36)	0,174
		TNF		
13,29 (9,58)	13,19 (12,24)	0,963	14,62 (14,26)	0,523

Comparação dos níveis de citocinas no grupo PRR entre três tempos avaliados. **T2:** final da anestesia; **T3:** após a incisão da pele e **T4:** recuperação pós-anestésica.

Tabela 9. Concentração das citocinas entre os tempos cirúrgicos (T3 e T4) avaliados no grupo PRR. Os dados são apresentados como média \pm (desvio padrão).

	IL-10	
T3	T4	p
4,31 (5,14)	84,89 (89,97)	0,001
	IL-1β	
2,42 (4,73)	2,94 (4,93)	0,579
	IL-4	
7,5 (19,04)	4,35 (6,94)	0,461
	IL-6	
1,6 (1,37)	33,4 (37,02)	0,001
	IL-8	
7,25 (12,42)	19,02 (40,36)	0,213
	TNF	
13,19 (12,24)	14,62 (14,26)	0,689

Comparação dos níveis de citocinas no grupo PRR entre dois tempos. **T3:** após a incisão da pele e **T4:** recuperação pós-anestésica.

4.3. PRLR versus PRR

Ao compararmos as características clínicas patológicas dos pacientes entre as duas abordagens cirúrgicas encontramos que a média de idade no grupo PRLR foi de $62,41 \pm (7,07)$ anos e a média no grupo PRR foi de $65,72 \pm (8,51)$ anos, essa diferença não foi significativa ($p=0,108$). O peso médio dos pacientes do grupo de PRLR foi de $84,11 \pm (13,86)$ e no grupo PRR foi de $78,38 \pm (15,57)$ e essa diferença também não apresentou diferença estatística ($p=0,151$). A média de PSA no grupo da cirurgia aberta foi de $18,26 \pm (20,32)$ e no grupo da cirurgia robótica, essa média foi de $5,79 \pm (2,74)$ e esta diferença foi significativa do ponto de vista estatístico ($p=0,000$). O tempo cirúrgico também foi maior na abordagem cirúrgica aberta (280 minutos) comparado à robótica (120 minutos) ($p=0,000$). De acordo com o grau de ISUP os grupos não apresentaram diferença significativa ($p=0,328$), sendo que em ambas as abordagens a maioria dos pacientes foram classificados com Gleason 7, ou seja, ISUP 2 ou 3. Para o estadiamento patológico os grupos também não apresentaram diferenças significativas, uma vez que os pacientes da cirurgia aberta apresentavam em 90% dos casos, doença órgão confinada, enquanto os pacientes da cirurgia robótica, em 74,3% dos casos também apresentavam ($p=0,122$). Ao compararmos a classificação ASA entre os grupos, encontramos diferenças significativas, onde no grupo de PRLR 7,5% dos pacientes eram ASA 3 e no grupo da PRR essa taxa foi de 25% ($p=0,028$).

Ao analisarmos o volume de sangramento intra-operatório nos pacientes das duas abordagens cirúrgicas, encontramos que a média no grupo PRLR foi de $212 \pm$

(177,3) e a média no grupo PRR foi de $650 \pm (495)$, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,004$), o que nos indica que a perda sanguínea intra-operatória foi maior em pacientes que realizaram a cirurgia aberta.

Quando comparamos os resultados obtidos entre as duas abordagens cirúrgicas de acordo com os marcadores inflamatórios, encontramos diferenças significativas para a IL-10 e IL-6 (Tabela 10). Para a IL-10 a concentração foi estatisticamente maior em T4 na PRR quando comparado a cirurgia robótica ($p=0,000$) (Figura 2). Esse tempo representa para ambas as cirurgias, o momento em que o paciente chega na recuperação pós-cirúrgica. Para a IL-6 também encontramos diferenças significativas em T4 onde a concentração também foi maior na cirurgia aberta ($p=0,001$) (Figura 3).

Tabela 10. Comparação das concentrações das citocinas entre as diferentes abordagens cirúrgicas.

Tempos cirúrgicos	RPRL	PRR	Valor de p
	Média ± (desvio padrão)		
IL-10			
1	3,12 (5,13)	3 (2,8)	0,924*
2	4,98 (11,16)	2,68 (1,72)	0,204**
3	4,75 (8,19)	4,31 (5,14)	0,825*
4	11,93 (16,56)	84,89 (89,97)	0,000**
IL-1β			
1	2,1 (4,02)	2,78 (4,72)	0,566*
2	1,7 (1,32)	2,58 (4,05)	0,616**
3	1,35 (0,85)	2,42 (4,73)	0,913**
4	1,53 (1,28)	2,94 (4,93)	0,724*
IL-4			
1	2,7 (4,05)	3,58 (7)	0,543*
2	3,92 (7,92)	4,87 (11,74)	0,712*
3	2,57 (3,3)	7,5 (19,04)	0,411**
4	2,49 (3,19)	4,35 (6,94)	0,41**
IL-6			
1	2,61 (5,42)	1,91 (2,36)	0,585*
2	2 (1,47)	1,63 (1,9)	0,404*
3	2,29 (2,68)	1,6 (1,37)	0,285*
4	9,06 (9,76)	33,4 (37,02)	0,001**
IL-8			
1	8,79 (11,15)	6,14 (6,84)	0,334*
2	9,15 (12,14)	6,56 (8,13)	0,393*
3	7,81 (11,74)	7,25 (12,42)	0,864*
4	16,31 (23,08)	19,02 (40,36)	0,742*
TNF			
1	12,90 (7,89)	15,39 (12,34)	0,348*
2	13,22 (8,46)	13,29 (9,58)	0,976*
3	12,23 (8,88)	13,19 (12,24)	0,731*
4	9,85 (6,19)	14,62 (14,26)	0,272**

*Teste T; **Teste de Mann-Whitney; PRLR: prostatectomia radical laparoscópica robótica; PRR: prostatectomia radical retropúbica.

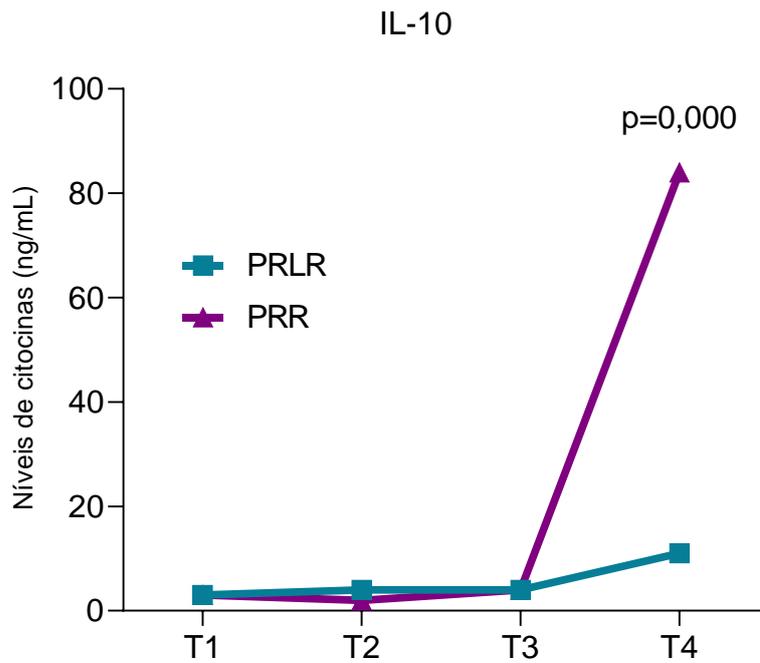


Figura 2. Comparação dos níveis de IL-10 nos diferentes tipos e tempos cirúrgicos.

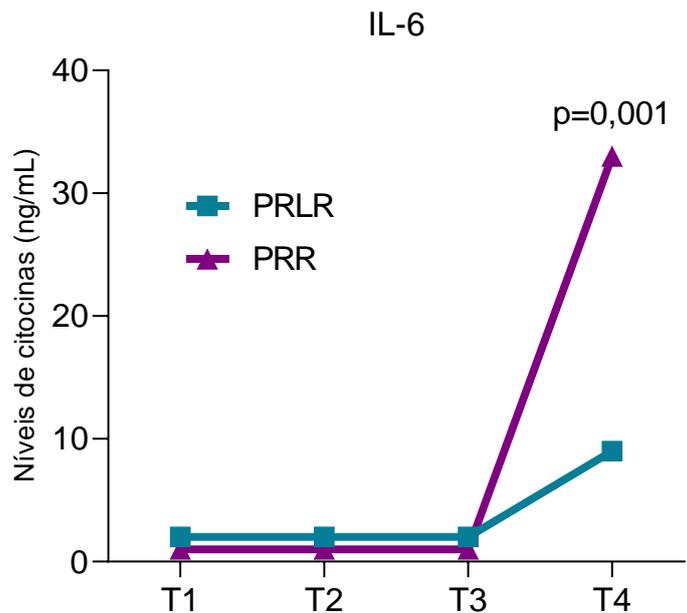


Figura 3. Comparação dos níveis de IL-6 nos diferentes tipos e tempos cirúrgicos.

5. DISCUSSÃO

As Interleucinas são um grupo grande de citocinas produzidas pelos linfócitos T e por alguns fagócitos e células teciduais. Exercem funções variadas, principalmente a indução da multiplicação e diferenciação de outras células, as quais apresentam receptores adequados a elas (63, 64). Em nosso estudo considerando as abordagens cirúrgicas de forma isolada, encontramos uma diferença na concentração da IL-10 e IL-6 nas duas abordagens cirúrgicas estudadas (aberta e robótica), as quais foram mais expressas no T4 em comparação a todos os outros tempos que representa o momento que o paciente se encontra na recuperação pós-anestésica. A IL-10 produzida por linfócitos T é também denominada fator inibidor de síntese de citocinas, ou modulador de resposta anti-inflamatória, inibe a produção de interferon gama, a apresentação de antígenos e a produção de IL-1, IL-6 e TNF, radicais livres, óxido nítrico e a expressão de moléculas de adesão (31, 65, 66). Já a IL-6 é uma citocina inflamatória potente, que é prontamente sintetizada e ativa a resposta imune aguda em resposta a infecção ou dano tecidual, induzindo a diferenciação de células B ativa em plasmócitos produtores de anticorpos e também células T CD4+ imaturas em efetoras (67). Talvez o fato de termos encontrados a IL-10 em maior concentração no momento T4, seja reativo ao fato do aumento da IL-6 que também foi maior neste momento em ambas as cirurgias, o que sugere que a IL-10 possa estar agindo na supressão da atividade inflamatória sistêmica.

Isoladamente para os casos da cirurgia robótica, também encontramos um aumento na concentração da IL-8 em T4 e uma diminuição da concentração de TNF. A IL-8 foi uma das primeiras citocinas descobertas e foi inicialmente identificada como um fator quimiotático secretado por monócitos ativos e macrófagos que

promovem a migração coordenada e direcional de células do sistema imunitário como neutrófilos, basófilos e linfócitos T. Em um segundo momento, foi atribuída como um importante fator para doenças inflamatórias e autoimunes, devido as suas propriedades pró-inflamatórias (68). A expressão de IL-8 é influenciada por diversos estímulos, principalmente os que desencadeiam estresse celular, como por exemplo, a produção de espécies reativas de oxigênio, deprivação de nutrientes, hipóxia e secreção de fatores pró-inflamatórios como por exemplo TNF, IL-1 β ou infiltração de macrófagos. Em nosso estudo, o aumento das concentrações de IL-8 pode sugerir que esta citocina está provavelmente exercendo seu papel quimiotático e recrutando mediadores inflamatórios. A baixa de TNF, pode ser explicada pelo uso da anestesia endovenosa, já que a mesma é descrita por reduzir os níveis de alguns mediadores inflamatórios, como o TNF.

Quando comparamos as duas abordagens cirúrgicas encontramos diferenças estatísticas para a IL-10 e IL-6, para essas duas citocinas demonstramos uma concentração maior na cirurgia aberta quando comparada a robótica em T4, que se refere ao momento que os pacientes estão na recuperação pós-anestésica. Como já mencionado, a IL-6 é uma citocina pró- inflamatória potente, e a IL-10 é uma citocina anti-inflamatória, que controla os níveis de outras interleucinas incluindo a IL-6. Em trabalho publicado por Fracalanza e cols. (69), onde eles avaliaram a concentração em diferentes tempos de IL-6, IL-1 α , proteína C reativa e lactato em 35 pacientes submetidos à cirurgia robótica e 26 pacientes submetidos à cirurgia aberta, também encontraram que a média de IL-6 foi maior nos pacientes submetidos à PRR, e neste trabalho o tempo cirúrgico da cirurgia robótica foi maior

que o tempo cirúrgico da cirurgia aberta. Em nosso trabalho também encontramos uma maior concentração de IL-6 na cirurgia aberta, entretanto, em nosso trabalho a cirurgia aberta teve um tempo cirúrgico mais longo. Consideramos positivos esses achados diferentes do tempo cirúrgico, podemos inferir que o tempo não influencia a concentração da IL-6.

Martinschek e cols. (70), avaliando algumas interleucinas em diferentes tempos cirúrgicos em 40 pacientes submetidos à prostatectomia radical aberta ou robótica, também demonstrou níveis elevados de IL-6 nas duas abordagens sendo que esse aumento foi menor na cirurgia robótica quando comparado à aberta, também corroborando aos nossos achados. Entretanto neste trabalho o tempo cirúrgico foi bastante similar entre os grupos não apresentando diferença estatística.

Um estudo de Jurczok e cols. demonstrou um aumento significativo da IL-6 após as abordagens cirúrgicas de laparoscopia extraperitoneal e PRR aberta (71). Outros estudos também encontraram um aumento nos níveis de IL-6 em operações abertas em outros campos cirúrgicos, a qual pode ser considerada um parâmetro sensível em relação a outras interleucinas (72-74). Assim como em nosso estudo, na maioria desses trabalhos, os procedimentos laparoscópicos assistidos por robô induziram baixa produção de IL-6, sugerindo menor ativação da resposta sistêmica.

Estudos demonstram que níveis aumentados de IL-6 estão relacionados a lesões inflamatórias das células endoteliais vasculares, como na trombose venosa profunda, visto que, a desregulação persistente dessa interleucina tem a capacidade de causar lesão tecidual, o que pode contribuir para a formação de trombo (75, 76) . Considerando que em nosso trabalho encontramos uma maior concentração de IL-6

nos pacientes que realizaram cirurgia aberta, podemos inferir que esse tipo de cirurgia em pacientes com CaP, pode acarretar complicações venosas relacionados a desregulação de IL-6. Além disso, sabe-se que pacientes com câncer localizado ou doença metastática limitada, possuem uma maior chance de serem acometidos por trombose venosa profunda, devido a liberação de fatores pró-inflamatórios pelo tumor (77). Hildebrandt e cols. demonstraram que a IL-6 pode ser utilizada como um marcador para monitorar o estresse cirúrgico, e que o mesmo é menor na cirurgia laparoscópica quando comparada com o procedimento aberto (78).

As citocinas da família da IL-10 desencadeiam mecanismos de defesa, principalmente de células epiteliais, durante infecções, as quais são fundamentais para preservar a integridade e homeostase das camadas epiteliais do tecido. A IL-10 promove respostas imunes inatas para reduzir os danos causados por infecções, além de poderem facilitar o processo de cicatrização de tecidos em lesões causadas por infecção ou inflamação e restringindo as respostas pró-inflamatórias (79). Em nosso estudo demonstramos que os níveis de IL-10 estão aumentados durante a recuperação pós-anestésica tanto nos pacientes submetidos a PRLR quanto nos que foram submetidos a PRR, contudo, a IL-10 está ainda mais aumentada significativamente naqueles pacientes que realizaram a cirurgia aberta. Esses resultados sugerem que há uma resposta inflamatória maior em decorrência do maior estresse cirúrgico encontrado na PRR.

Corroborando com nossos resultados, Miyake e cols. identificaram níveis significativamente mais elevados de IL-10 na prostatectomia aberta (27). Kato e cols. também encontraram níveis elevados de IL-10 na cirurgia aberta de abdome

superior (80). Tais achados demonstram que parece haver uma menor ativação de IL-10 em procedimentos laparoscópicos assistidos por robô.

Ainda podemos sugerir que o aumento da IL-10 seja reativo ao aumento da IL-6 e consiga controlar os níveis desta interleucina impedindo que isso reflita em um maior processo inflamatório nos pacientes submetidos à PRR, uma vez que estudos recentes publicados não apontam diferenças nas taxas de dor entre estas duas abordagens cirúrgicas (81).

Desde a introdução da PRLR, a mesma se difundiu rapidamente nos países ocidentais, principalmente nos Estados Unidos onde mais de 65% de todas as prostatectomias para CaP confinado ao órgão são realizadas por cirurgia robótica, considerando que essa abordagem necessita de um alto nível de técnica cirúrgica (82, 83). Muitas pesquisas relatam que a PRLR proporciona uma melhor qualidade de vida pós-operatória para os pacientes, principalmente em relação à incontinência urinária (84). Um estudo de Shigemura e cols. demonstrou que a abordagem cirúrgica de prostatectomia robótica suprime a ocorrência de infecções pós-operatórias, reduzindo o estresse cirúrgico, infecção ou inflamação em comparação a PRR aberta (85).

Yoshioka e cols. realizaram um estudo em que um total de 24 pacientes foram submetidos a cirurgia robótica, e demonstraram que o tempo médio cirúrgico utilizando o dispositivo da Vinci foi de 232 minutos, e a perda sanguínea foi estimada em 313 mL (86). De forma similar, em nosso estudo demonstramos que esse tempo médio cirúrgico da PRLR foi de 140 minutos, e a perda sanguínea neste grupo foi de 212 mL, indicando que nossos resultados foram bastante satisfatórios.

Luciani e cols. compararam a PRLR com outras técnicas cirúrgicas no tratamento do CaP e concluíram que esta técnica apresentou vantagens em relação a complicações cirúrgicas, tempo de internação e incontinência urinária pós-cirurgia (87). De maneira similar, uma análise sistemática apontou que a PRLR apresenta menos complicações pré e pós-operatórias para os pacientes (88). Finalmente, uma meta-análise estudou 78 trabalhos e verificou que a PRLR é uma cirurgia mais segura e efetiva que a PRR, apresentando, de maneira geral, menos complicações e melhores resultados funcionais (89). Nosso trabalho corrobora com esses resultados, demonstrando que a PRLR induz uma menor resposta inflamatória que a PRR, o que sugere um menor dano tecidual decorrente da cirurgia, além de ser realizada em um menor tempo.

Esse dado é relevante, pois a maioria dos problemas causados pela prostatectomia radical decorre do trauma no tecido adjacente a próstata, portanto, a PRLR teria, em teoria, menos efeito colaterais que a PRR. Em acordo com isso, Porcaro e cols. (90) verificaram que a cirurgia robótica acelera a recuperação dos pacientes, pois gera um menor estresse cirúrgico em comparação com a cirurgia aberta. Outro artigo não verificou diferenças nas taxas de complicações cirúrgicas e pós-cirúrgicas entre as metodologias, porém evidenciou uma menor perda de sangue, menor risco de transfusão, maior continência e potência com a PRR (91). Em nosso estudo, as duas abordagens utilizadas também não trouxeram complicações aos pacientes, no entanto, aqueles que realizaram a cirurgia aberta tiveram uma maior perda de sangue em relação a cirurgia robótica.

Ainda vale ressaltar que não encontramos diferenças significativas na concentração dos marcadores inflamatórios na abordagem robótica após o pneumoperitônio. O pneumoperitônio pode desencadear uma série de reações orgânicas específicas, como a inflamação. Estas reações afetam especialmente as respostas imunológicas e metabólicas. A intensidade da resposta imune já foi documentada em estudos experimentais e ensaios clínicos. Após um estímulo por lesão, o peritônio rapidamente acumula polimorfonucleares e macrófagos, o interferon é ativado, o complexo de histocompatibilidade principal classe II é expresso e microorganismos patogênicos são desencadeados. A resposta imune celular pode ser avaliada pela medição de citocinas no sangue. A interação entre mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios é vista como uma batalha entre forças opostas que frequentemente resulta em desequilíbrio. Esse desequilíbrio pode causar uma resposta inflamatória maciça ou imunossupressão, e quando a resposta pró-inflamatória prevalecer, terapias anti-inflamatórias podem ser usadas (92). Aqui em nosso estudo, o pneumoperitônio realizado nos pacientes não aumentou a reação inflamatória, avaliada pela concentração das citocinas e nosso resultado foi congruente com estudos experimentais onde o pneumoperitônio realizado após toracotomia em ratos não aumentou a reação inflamatória e o estresse oxidativo, o que pode ser visto como um resultado positivo (93). Roh e cols. também demonstraram que os níveis de IL-6 foram aumentados após a insuflação e deflação de CO₂ e que o uso do anestésico propofol pode atenuar a resposta inflamatória durante a após o pneumoperitônio em pacientes submetidos à PRLR (94).

A avaliação de mediadores inflamatórios pode se mostrar um importante parâmetro no manejo clínico do CaP. Um trabalho mediu a concentração de IL-1 e TNF em amostras teciduais, concluindo que a inflamação periuretral pode ser utilizada como um agente preditor de incontinência urinária pós PRLR (95). Um estudo clínico está medindo níveis séricos de citocinas e outros mediadores inflamatórios na avaliação do efeito da suplementação com ômega 3 em pacientes submetidos a prostatectomia radical (96). Outro grupo avaliou as citocinas IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF, entre outros parâmetros, para concluir que a suplementação com arginina não altera a resposta inflamatória de pacientes submetidos à prostatectomia radical (97). Finalmente, marcadores inflamatórios também são utilizados na avaliação da eficiência da radioterapia em pacientes com CaP (98).

Mediadores inflamatórios também tem potencial como biomarcadores no CaP, como demonstrado por Banzola e cols. (99) que associaram a expressão do TNF com a progressão da doença. Um artigo avaliou o exoma de pacientes com CaP e demonstrou que a expressão de genes associados a inflamação está diretamente relacionada com os diferentes grupos da doença (100). Ainda, outros trabalhos demonstraram que processos oxidativos e inflamatórios aumentam no processo fisiopatológico do CaP e isso pode ser explorado do ponto de vista terapêutico (100, 101).

É importante discutir sobre uma limitação desse trabalho, onde a falta de randomização na distribuição dos pacientes e o baixo número de pessoas estudadas pode ter prejudicado a obtenção de resultados mais robustos. Porém, vale ressaltar

que apesar da falta de randomização, os dois grupos de pacientes não apresentaram diferenças importantes nas características clínicas e patológicas.

Além disso, destacamos que a cirurgia aberta ainda apresenta algumas vantagens em relação à robótica. Sooriakumaran e cols. (102) demonstraram que para pacientes com CaP de alto risco, a PRR apresenta uma redução nos problemas relacionados a ereção. Outro trabalho não encontrou diferenças significativas do ponto de vista de resultados terapêuticos e efeitos colaterais após acompanhar os pacientes por 24 meses (103). Ainda, Sharma e Karnes (104) comentam sobre o menor custo da PRR, o que é uma vantagem sobretudo em países em desenvolvimento como o Brasil.

6. CONCLUSÃO

A menor concentração sérica dos marcadores inflamatórios (principalmente as IL-6 e IL-10) no grupo de cirurgia robótica indica menor resposta inflamatória sistêmica, e conseqüentemente, menor dano tecidual em relação a cirurgia retropúbica aberta, em que houve maior resposta inflamatória. Nossos resultados sugerem que a IL-6 e IL-10 podem ser consideradas biomarcadores úteis de estresse cirúrgico.

Considerando que a maior parte das complicações das cirurgias abertas de CaP ocorrem em decorrência do estresse tecidual, podemos postular que a PRLR pode ser considerada uma abordagem cirúrgica segura e viável para o tratamento de CaP clinicamente localizado com melhores efeitos funcionais e menos efeitos colaterais pós-cirúrgicos para os pacientes, por produzir uma resposta inflamatória sistêmica menor.

7. REFERÊNCIAS

1. INCA. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. 2014.
2. @NCICancerStats. Cancer of the Prostate - Cancer Stat Facts: @NCICancerStats; 2021 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>].
3. Jani AB, Johnstone PA, Liauw SL, Master VA, Brawley OW. Age and grade trends in prostate cancer (1974-2003): a Surveillance, Epidemiology, and End Results Registry analysis. *Am J Clin Oncol*. 2008;31(4):375-8.
4. Lin PH, Aronson W, Freedland SJ. Nutrition, dietary interventions and prostate cancer: the latest evidence. *BMC Med*. 2015;13:3.
5. Di Sebastiano KM, Mourtzakis M. The role of dietary fat throughout the prostate cancer trajectory. *Nutrients*. 2014;6(12):6095-109.
6. Bourke L, Smith D, Steed L, Hooper R, Carter A, Catto J, et al. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;69(4):693-703.
7. Islami F, Moreira DM, Boffetta P, Freedland SJ. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol*. 2014;66(6):1054-64.
8. Dutta Roy S, Philip J, Javle P. Trends in prostate cancer incidence and survival in various socioeconomic classes: a population-based study. *Int J Urol*. 2005;12(7):644-53.
9. Gregorio DI, Huang L, DeChello LM, Samociuk H, Kuldorff M. Place of residence effect on likelihood of surviving prostate cancer. *Ann Epidemiol*. 2007;17(7):520-4.
10. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int*. 2002;90(2):162-73.
11. Barron N, Keenan J, Gammell P, Martinez VG, Freeman A, Masters JR, et al. Biochemical relapse following radical prostatectomy and miR-200a levels in prostate cancer. *Prostate*. 2012;72(11):1193-9.
12. Shariat SF, Scardino PT, Lilja H. Screening for prostate cancer: an update. *Can J Urol*. 2008;15(6):4363-74.
13. Roobol MJ, Kerkhof M, Schröder FH, Cuzick J, Sasieni P, Hakama M, et al. Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol*. 2009;56(4):584-91.
14. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol*. 1992;23(3):273-9.
15. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(9):1228-42.
16. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjöberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol*. 2016;69(3):428-35.

17. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74.
18. Critz FA, Benton JB, Shrake P, Merlin ML. 25-Year disease-free survival rate after irradiation for prostate cancer calculated with the prostate specific antigen definition of recurrence used for radical prostatectomy. *J Urol*. 2013;189(3):878-83.
19. Brawer MK, Stamey TA, Fowler J, Droller M, Messing E, Fair WR. Perspectives on prostate cancer diagnosis and treatment: a roundtable. *Urology*. 2001;58(2):135-40.
20. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA*. 2005;294(2):238-44.
21. Bivalacqua TJ, Pierorazio PM, Su LM. Open, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: optimizing the surgical approach. *Surg Oncol*. 2009;18(3):233-41.
22. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology*. 1997;50(6):854-7.
23. Frota R, Turna B, Barros R, Gill IS. Comparison of radical prostatectomy techniques: open, laparoscopic and robotic assisted. *Int Braz J Urol*. 2008;34(3):259-68; discussion 68-9.
24. Berryhill R, Jhaveri J, Yadav R, Leung R, Rao S, El-Hakim A, et al. Robotic prostatectomy: a review of outcomes compared with laparoscopic and open approaches. *Urology*. 2008;72(1):15-23.
25. Dasgupta P, Patil K, Anderson C, Kirby R. Transition from open to robotic-assisted radical prostatectomy. *BJU Int*. 2008;101(6):667-8.
26. Mikhail AA, Orvieto MA, Billatos ES, Zorn KC, Gong EM, Brendler CB, et al. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: first 100 patients with one year of follow-up. *Urology*. 2006;68(6):1275-9.
27. Miyake H, Kawabata G, Gotoh A, Fujisawa M, Okada H, Arakawa S, et al. Comparison of surgical stress between laparoscopy and open surgery in the field of urology by measurement of humoral mediators. *Int J Urol*. 2002;9(6):329-33.
28. Schlag G, Redl H. Mediators of injury and inflammation. *World J Surg*. 1996;20(4):406-10.
29. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-54.
30. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*. 1994;15(2):74-80.
31. Ni Choileain N, Redmond HP. Cell response to surgery. *Arch Surg*. 2006;141(11):1132-40.
32. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(4):256-69.
33. Sfanos KS, De Marzo AM. Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology*. 2012;60(1):199-215.
34. Kumari N, Dwarkanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumour Biol*. 2016;37(9):11553-72.
35. Hong JT, Son DJ, Lee CK, Yoon DY, Lee DH, Park MH. Interleukin 32, inflammation and cancer. *Pharmacol Ther*. 2017;174:127-37.

36. Nguyen DP, Li J, Tewari AK. Inflammation and prostate cancer: the role of interleukin 6 (IL-6). *BJU Int.* 2014;113(6):986-92.
37. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(1):23-63.
38. Harada A, Sekido N, Akahoshi T, Wada T, Mukaida N, Matsushima K. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J Leukoc Biol.* 1994;56(5):559-64.
39. Brown MA, Hural J. Functions of IL-4 and Control of Its Expression. *Crit Rev Immunol.* 2017;37(2-6):181-212.
40. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev.* 2018;281(1):8-27.
41. Zidi I, Mestiri S, Bartegi A, Amor NB. TNF-alpha and its inhibitors in cancer. *Med Oncol.* 2010;27(2):185-98.
42. Iwasaki M, Edmondson M, Sakamoto A, Ma D. Anesthesia, surgical stress, and "long-term" outcomes. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2015;53(3):99-104.
43. Lin L, Liu C, Tan H, Ouyang H, Zhang Y, Zeng W. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Br J Anaesth.* 2011;106(6):814-22.
44. Levins KJ, Prendeville S, Conlon S, Buggy DJ. The effect of anesthetic technique on μ -opioid receptor expression and immune cell infiltration in breast cancer. *J Anesth.* 2018;32(6):792-6.
45. Enlund M, Berglund A, Andreasson K, Cicek C, Enlund A, Bergkvist L. The choice of anaesthetic--sevoflurane or propofol--and outcome from cancer surgery: a retrospective analysis. *Ups J Med Sci.* 2014;119(3):251-61.
46. Rossaint J, Zarbock A. Perioperative Inflammation and Its Modulation by Anesthetics. *Anesth Analg.* 2018;126(3):1058-67.
47. Torres LM, Martínez Ruiz A. Inflammation and anesthesia, is there anything new? *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2017;64(7):365-8.
48. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(3):265-82.
49. Yacout AG, Osman HA, Abdel-Daem MH, Hammouda SA, Elsayy MM. Effect of intravenous dexmedetomidine infusion on some proinflammatory cytokines, stress hormones and recovery profile in major abdominal surgery. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2011.11.001>. 2019.
50. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, Erkola O, Vuorinen J, Korttila K. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg.* 1992;75(6):932-9.
51. Stollings LM, Jia LJ, Tang P, Dou H, Lu B, Xu Y. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology.* 2016;125(2):399-411.
52. Toft P, Tønnesen E. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Current Anaesthesia & Critical Care.* 2008.
53. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth.* 2010;105(2):106-15.
54. Lusty AJ, Hosier GW, Koti M, Chenard S, Mizubuti GB, Jaeger M, et al. Anesthetic technique and oncological outcomes in urology: A clinical practice review. *Urol Oncol.* 2019;37(12):845-52.

55. Woods GM, Griffiths DM. Reversible inhibition of natural killer cell activity by volatile anaesthetic agents in vitro. *Br J Anaesth.* 1986;58(5):535-9.
56. Brand JM, Kirchner H, Poppe C, Schmucker P. The effects of general anesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;83(2):190-4.
57. Lee JH, Kang SH, Kim Y, Kim HA, Kim BS. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on recurrence and overall survival in patients after modified radical mastectomy: a retrospective study. *Korean J Anesthesiol.* 2016;69(2):126-32.
58. Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Long-term Survival for Patients Undergoing Volatile versus IV Anesthesia for Cancer Surgery: A Retrospective Analysis. *Anesthesiology.* 2016;124(1):69-79.
59. Cho JS, Lee MH, Kim SI, Park S, Park HS, Oh E, et al. The Effects of Perioperative Anesthesia and Analgesia on Immune Function in Patients Undergoing Breast Cancer Resection: A Prospective Randomized Study. *Int J Med Sci.* 2017;14(10):970-6.
60. Yap A, Lopez-Olivo MA, Dubowitz J, Hiller J, Riedel B, Group GO-ARC. Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia. *Can J Anaesth.* 2019;66(5):546-61.
61. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology.* 2006;105(4):660-4.
62. Cata JP, Keerty V, Keerty D, Feng L, Norman PH, Gottumukkala V, et al. A retrospective analysis of the effect of intraoperative opioid dose on cancer recurrence after non-small cell lung cancer resection. *Cancer Med.* 2014;3(4):900-8.
63. West MA, Baker J, Bellingham J. Kinetics of decreased LPS-stimulated cytokine release by macrophages exposed to CO₂. *J Surg Res.* 1996;63(1):269-74.
64. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner UB. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg.* 2000;135(3):291-5.
65. Corrigan M, Cahill RA, Redmond HP. The immunomodulatory effects of laparoscopic surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2007;17(4):256-61.
66. Hanly EJ, Aurora AA, Shih SP, Fuentes JM, Marohn MR, De Maio A, et al. Peritoneal acidosis mediates immunoprotection in laparoscopic surgery. *Surgery.* 2007;142(3):357-64.
67. Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, Schaper F, Graeve L. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J.* 1998;334 (Pt 2):297-314.
68. Smyth MJ, Zachariae CO, Norihisa Y, Ortaldo JR, Hishinuma A, Matsushima K. IL-8 gene expression and production in human peripheral blood lymphocyte subsets. *J Immunol.* 1991;146(11):3815-23.
69. Fracalanza S, Ficarra V, Cavalleri S, Galfano A, Novara G, Mangano A, et al. Is robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy less invasive than retropubic radical prostatectomy? Results from a prospective, unrandomized, comparative study. *BJU Int.* 2008;101(9):1145-9.
70. Martinschek A, Stumm L, Ritter M, Heinrich E, Bolenz C, Trojan L. Prospective, Controlled Study of Invasiveness and Post-Aggression Metabolism in

Patients Undergoing Robotic-Assisted Radical Prostatectomy. *Urol Int*. 2017;99(2):201-6.

71. Jurczok A, Zacharias M, Wagner S, Hamza A, Fornara P. Prospective non-randomized evaluation of four mediators of the systemic response after extraperitoneal laparoscopic and open retropubic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2007;99(6):1461-6.

72. Fornara P, Doehn C, Seyfarth M, Jocham D. Why is urological laparoscopy minimally invasive? *Eur Urol*. 2000;37(3):241-50.

73. Maruszynski M, Pojda Z. Interleukin 6 (IL-6) levels in the monitoring of surgical trauma. A comparison of serum IL-6 concentrations in patients treated by cholecystectomy via laparotomy or laparoscopy. *Surg Endosc*. 1995;9(8):882-5.

74. Bellón JM, Manzano L, Larrad A, Honduvilla GN, Bujan J, Alvarez-Mon M. Endocrine and immune response to injury after open and laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg*. 1998;83(1):24-7.

75. Sharma A, Singh K, Biswas A, Ranjan R, Kishor K, Pandey H, et al. Impact of interleukin 6 promoter polymorphisms (-174 G > C, -572 G > C and -597 G > A) on plasma IL-6 levels and their influence on the development of DVT: a study from India. *Hematology*. 2018;23(10):833-8.

76. Zhang Y, Zhang Z, Wei R, Miao X, Sun S, Liang G, et al. IL (Interleukin)-6 Contributes to Deep Vein Thrombosis and Is Negatively Regulated by miR-338-5p. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(2):323-34.

77. Malaponte G, Polesel J, Candido S, Sambataro D, Bevelacqua V, Anzaldi M, et al. IL-6-174 G > C and MMP-9-1562 C > T polymorphisms are associated with increased risk of deep vein thrombosis in cancer patients. *Cytokine*. 2013;62(1):64-9.

78. Hildebrandt U, Kessler K, Plusczyk T, Pistorius G, Vollmar B, Menger MD. Comparison of surgical stress between laparoscopic and open colonic resections. *Surg Endosc*. 2003;17(2):242-6.

79. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:71-109.

80. Kato M, Honda I, Suzuki H, Murakami M, Matsukawa S, Hashimoto Y. Interleukin-10 production during and after upper abdominal surgery. *J Clin Anesth*. 1998;10(3):184-8.

81. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD009625.

82. Patel VR, Thaly R, Shah K. Robotic radical prostatectomy: outcomes of 500 cases. *BJU Int*. 2007;99(5):1109-12.

83. Dasgupta P, Kirby RS. The current status of robot-assisted radical prostatectomy. *Asian J Androl*. 2009;11(1):90-3.

84. Froehner M, Koch R, Leike S, Novotny V, Twelker L, Wirth MP. Urinary tract-related quality of life after radical prostatectomy: open retropubic versus robot-assisted laparoscopic approach. *Urol Int*. 2013;90(1):36-40.

85. Shigemura K, Tanaka K, Yamamichi F, Muramaki M, Arakawa S, Miyake H, et al. Comparison of postoperative infection between robotic-assisted laparoscopic prostatectomy and open radical prostatectomy. *Urol Int*. 2014;92(1):15-9.

86. Yoshioka K, Hatano T, Nakagami Y, Ozu C, Horiguchi Y, Sakamoto N, et al. [First 24 Japanese cases of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy using the daVinci Surgical System]. *Hinyokika Kyo*. 2008;54(5):333-8; discussion 9.
87. Luciani LG, Mattevi D, Mantovani W, Cai T, Chiodini S, Vattovani V, et al. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Comparative Analysis of the Surgical Outcomes in a Single Regional Center. *Curr Urol*. 2017;11(1):36-41.
88. Basiri A, de la Rosette JJ, Tabatabaei S, Woo HH, Laguna MP, Shemshaki H. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol*. 2018;36(4):609-21.
89. Tang K, Jiang K, Chen H, Chen Z, Xu H, Ye Z. Robotic vs. Retropubic radical prostatectomy in prostate cancer: A systematic review and an meta-analysis update. *Oncotarget*. 2017;8(19):32237-57.
90. Porcaro AB, de Luyk N, Corsi P, Sebben M, Tafuri A, Inverardi D, et al. Robotic assisted radical prostatectomy accelerates postoperative stress recovery: Final results of a contemporary prospective study assessing pathophysiology of cortisol peri-operative kinetics in prostate cancer surgery. *Asian J Urol*. 2016;3(2):88-95.
91. Paulo D, Guimaraes R. Robotic radical prostatectomy. *Journal of Health Sciences*. 2016.
92. Strobel O, Wachter D, Werner J, Uhl W, Müller CA, Khalik M, et al. Effect of a pneumoperitoneum on systemic cytokine levels, bacterial translocation, and organ complications in a rat model of severe acute pancreatitis with infected necrosis. *Surg Endosc*. 2006;20(12):1897-903.
93. Makbule Ergin KG, Ali Yeginsu. (PDF) Effects on inflammatory cytokines and oxidative stress markers of pneumoperitoneum performed after thoracotomy in rats. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;20:116-21.
94. Roh GU, Song Y, Park J, Ki YM, Han DW. Effects of propofol on the inflammatory response during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a prospective randomized controlled study. *Sci Rep*. 2019;9(1):5242.
95. Momozono H, Miyake H, Fujisawa M. Impact of Periurethral Inflammation on Continence Status Early After Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *J Endourol*. 2016;30(11):1207-13.
96. Guertin MH, Robitaille K, Pelletier JF, Duchesne T, Julien P, Savard J, et al. Effects of concentrated long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation before radical prostatectomy on prostate cancer proliferation, inflammation, and quality of life: study protocol for a phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Cancer*. 2018;18(1):64.
97. Tavares LeL, Cavalcante KP, Campelo MW, Coutinho LG, Medeiros SR, Guimarães SB, et al. Nutraceutical preconditioning with arginine and oil mixes. Effects on inflammatory mediators, oxidative stress and lipid profile in patients undergoing radical prostatectomy. *Acta Cir Bras*. 2014;29(8):538-43.
98. Bedini N, Cicchetti A, Palorini F, Magnani T, Zuco V, Pennati M, et al. Evaluation of Mediators Associated with the Inflammatory Response in Prostate Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. *Dis Markers*. 2018;2018:9128128.

99. Banzola I, Mengus C, Wyler S, Hudolin T, Manzella G, Chiarugi A, et al. Expression of Indoleamine 2,3-Dioxygenase Induced by IFN- γ and TNF- α as Potential Biomarker of Prostate Cancer Progression. *Front Immunol.* 2018;9:1051.
100. Panigrahi GK, Praharaj PP, Kittaka H, Mridha AR, Black OM, Singh R, et al. Exosome proteomic analyses identify inflammatory phenotype and novel biomarkers in African American prostate cancer patients. *Cancer Med.* 2019;8(3):1110-23.
101. Liu Q, Tong D, Liu G, Gao J, Wang LA, Xu J, et al. Metformin Inhibits Prostate Cancer Progression by Targeting Tumor-Associated Inflammatory Infiltration. *Clin Cancer Res.* 2018;24(22):5622-34.
102. Sooriakumaran P, Pini G, Nyberg T, Derogar M, Carlsson S, Stranne J, et al. Erectile Function and Oncologic Outcomes Following Open Retropubic and Robot-assisted Radical Prostatectomy: Results from the LAParoscopic Prostatectomy Robot Open Trial. *Eur Urol.* 2018;73(4):618-27.
103. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1051-60.
104. Sharma V, Karnes RJ. Much ado about robotic versus open radical prostatectomy. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1003-4.

APÊNDICE



Certificamos que o trabalho científico
na modalidade **Apresentação Oral (Pódium)**,
intitulado **Citocinas inflamatórias na prostatectomia radical: uma comparação prospectiva entre as técnicas aberta e robótica**
dos autores **Lucca Juvele Zampolli, Denise Quinto, Sabrina T Reis, Katia R Leite, Miguel Srougi, Ruan C A Pimenta, José Arnaldo S Cruz, Hamilton Zampolli, Anderson L Sousa, Carlo C Passerotti,**
foi submetido e aprovado no **XXXVII Congresso Brasileiro de Urologia**, realizado no período de 24 a 27 de agosto de 2019,
no Expo Unimed Curitiba.

Curitiba, 27 de agosto de 2019.



Sebastião Westphal
Presidente da SBU Gestão 2018/2019



Gustavo Franco Carvalho
Presidente da Comissão Científica



Apresentação oral no XXXVII Congresso Brasileiro de Urologia

ANESTHESIOLOGY[®] 2019

OCTOBER 19-23 | ORLANDO

CERTIFICATE OF PRESENTATION

Dear Denise Quinto,

Thank you for attending ANESTHESIOLOGY[®] 2019, the annual meeting of the American Society of Anesthesiologists[®], which took place October 19-23, 2019 in Orlando, FL at the Orange County Convention Center. This is to certify that you presented the following educational poster presentation:

Experimental Circulation

Inflammatory Cytokines in the Open and Robotic Radical Prostatectomy

Tuesday, October 22, 2019 9:15am - 9:45am

Denise Quinto, M.D.¹, Sabrina Reis, D.V.M., Ph.D.², Lucca Zampolli, Student², José Arnaldo Shiomi da Cruz, M.D.¹, Carlo Passerotti, M.D., Ph.D.¹.

¹Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Brazil, ²FMUSP, São Paulo, Brazil.

We look forward to seeing you next year!

Sincerely,



Joy L. Hawkins, M.D., FASA,

Chair, Committee on Annual Meeting Oversight

Apresentação no congresso Americano de Anestesiologia em 22 de outubro de 2019, Orlando, FL.

Author's personal copy

Journal of Robotic Surgery (2021) 15:147–151
<https://doi.org/10.1007/s11701-020-01150-y>

BRIEF COMMUNICATION



Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy induces lower tissue trauma than radical retropubic prostatectomy

Denise Quinto¹ · Sabrina T. Reis^{2,3} · Lucca Juvele Zampolli² · Ruan Pimenta² · Vanessa R. Guimarães² · Nayara I. Viana² · Gabriel A. dos Santos² · Mario P. Gimenez¹ · Katia R. Leite² · Hamilton Zampolli¹ · José Arnaldo S. da Cruz¹ · Miguel Srougi² · Carlo C. Passerotti^{1,2}

Received: 19 August 2020 / Accepted: 25 September 2020 / Published online: 3 October 2020
 © Springer-Verlag London Ltd., part of Springer Nature 2020

Abstract

To compare tissue trauma between Retropubic Radical Prostatectomy and Robotically Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy by inflammatory mediators. Serum samples from 40 patients submitted to RALP and 20 patients submitted to RRP were withdrawn at four different time points. The cytokines IL-4, IL-8, IL-6, IL-1B, IL-10 and TNF- α were detected using ELISA/Multiplex assays and xMAP—Luminex®. With both techniques, IL-10 and IL-6 were higher in T4 than in T1–T3 ($p=0.001$). IL-10 and IL-6 were higher in T4 in open surgery than in robotic surgery ($p=0.000$ and $p=0.001$, respectively). Compared with both groups, IL-6 and IL-10 were higher in T4 in open surgery than in robotic surgery. Thus, we can postulate that RALP causes less tissue trauma than classical RRP, as indicated by the more limited increase in inflammatory mediators such as IL-6 and IL-10.

Keywords Prostate cancer · Surgery · Cytokines · TNF

Abbreviations

APR	Acute-phase Reaction
IL	Interleukins
IL-10	Interleukin 10
IL-1 β	Interleukin 1 β
IL-4	Interleukin 4
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
LRP	Laparoscopic prostatectomy
PCa	Prostate cancer
RALP	Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy
RP	Radical prostatectomy

RRP	Retropubic radical prostatectomy
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha

Introduction

Prostate cancer (PCa) is the sixth most common type of cancer in the world and the third leading cause of death among men in the USA [1]. Considering the treatments for PCa, retropubic radical prostatectomy (RRP) is the most commonly used surgery in patients with clinically localized disease, presenting good results in general [2, 3]. Despite the efficiency, this procedure is invasive and can cause some problems to the patient, such as loss of potency and continence. Thus, minimally invasive techniques aroused the interest of urologists, with the aim of achieving the same therapeutic outcomes with fewer side effects compared to open surgery.

Among these techniques, robotically assisted laparoscopic RP (RALP) has been presented as an alternative to standard surgical methods, mainly because, in theory, it reduces the tissue trauma caused to the patient compared to RRP.

Tissue damage causes the activation of various cells (such as macrophages), which means that cytokines and other mediators are released in this process [4–6]. The activation

✉ Sabrina T. Reis
 sasareis@gmail.com

¹ Center for Robotic Surgery, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo 01327-001, Brazil

² Laboratory of Medical Investigation (LIM55), Urology Department, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Av. Dr. Arnaldo 455, 2° andar, sala 2141 - Cerqueira César, São Paulo, SP 01246-903, Brazil

³ Faculdade Atenas – Campus Passos, Passos 37900-380, Brazil