



INFLUÊNCIA DA INFLAMAÇÃO CRÔNICA SUBCLÍNICA NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA APÓS PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

Influence of Subclinical Chronic Inflammation on the Systemic Inflammatory Response After Surgical Procedures



<https://doi.org/10.5281/zenodo.18850593>

Angelina da Costa Moreno

Graduanda em Medicina

Universidade Anhanguera-UNIDERP, Campo Grande, Brasil

e-mail: angelinadacostamoreno@outlook.com

Fernando Barraca de Jesus Meche

Graduando em Medicina

Universidade Anhanguera-UNIDERP, Campo Grande, Brasil

e-mail: jncfernando@hotmail.com

João Augusto Soares

Graduando em Medicina

Centro Universitário Metropolitano da Amazônia - UNIFAMAZ, Belém, Brasil

e-mail: joaoaugustosoares@icloud.com

Lucca de Souza Garcia

Graduando em Medicina

Universidade Anhanguera-UNIDERP, Campo Grande, Brasil

e-mail: lucasouza54@gmail.com

Vitor Santos Facin

Graduando em Medicina

Universidade Anhanguera-UNIDERP, Campo Grande, Brasil

e-mail: vitorsfacin0987@gmail.com

- **Tipo de Estudo:** Estudo de revisão bibliográfica

- **Recebido:** 10/02/2026

- **Aceito:** 26/02/2026

- **Publicado:** 02/03/2026



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), and a [LOCKSS](https://www.lockss.org/) system..

RESUMO

A inflamação crônica subclínica tem sido reconhecida como condição prevalente em indivíduos com doenças metabólicas, cardiovasculares e inflamatórias, podendo influenciar a resposta biológica ao trauma cirúrgico. Evidências recentes sugerem que esse estado inflamatório basal atua como modulador da resposta inflamatória sistêmica no período perioperatório, potencializando a liberação de citocinas pró-inflamatórias e ampliando o risco de complicações. O objetivo deste estudo foi analisar, por meio de revisão narrativa da literatura, o papel da inflamação crônica subclínica como amplificador da resposta inflamatória pós-operatória, à luz da teoria do “second hit”. Realizou-se busca nas bases internacionais, incluindo estudos clínicos e experimentais que abordaram marcadores inflamatórios basais, resposta cirúrgica e desfechos pós-operatórios. Os achados indicam que níveis elevados de proteína C reativa, relação neutrófilo-linfócito e outras citocinas inflamatórias no pré-operatório associam-se a maior intensidade da resposta inflamatória sistêmica após o procedimento. Pacientes com obesidade, síndrome metabólica e multimorbidade apresentam maior liberação citocínica, prolongamento da inflamação e maior incidência de complicações infecciosas e tempo de internação. Mecanicamente, destacam-se a ativação persistente do sistema imune inato, a disfunção imunometabólica e o comprometimento endotelial como elementos centrais desse processo. Conclui-se que a inflamação crônica subclínica atua como fator modulador relevante no risco perioperatório, configurando possível “second hit” biológico que amplifica a resposta ao trauma cirúrgico.

Palavras-chave: Inflamação crônica; resposta inflamatória sistêmica; cirurgia; second hit; complicações pós-operatórias; risco perioperatório.

ABSTRACT

Subclinical chronic inflammation has emerged as a prevalent condition among individuals with metabolic, cardiovascular, and inflammatory diseases, potentially influencing the biological response to surgical trauma. Recent evidence suggests that this baseline inflammatory state acts as a modulator of the systemic inflammatory response in the perioperative period, amplifying pro-inflammatory cytokine release and increasing the risk of postoperative complications. The objective of this study was to analyze, through a narrative literature review, the role of subclinical chronic inflammation as an amplifier of the postoperative inflammatory response, in light of the “second hit” theory. A search was conducted in international databases, including clinical and experimental studies addressing baseline inflammatory markers, surgical response, and postoperative outcomes. Findings indicate that elevated preoperative levels of C-reactive protein, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and other inflammatory cytokines are associated with greater intensity of systemic inflammatory response following surgery. Patients with obesity, metabolic syndrome, and multimorbidity demonstrate enhanced cytokine release, prolonged inflammatory activity, and higher rates of infectious complications and extended hospital stay. Mechanistically, persistent activation of innate immunity, immunometabolic dysfunction, and endothelial impairment appear to play central roles in this process. In conclusion, subclinical chronic inflammation functions as a relevant modulatory factor in perioperative risk, representing a potential biological “second hit” that amplifies the response to surgical trauma.

Keywords: Chronic inflammation; systemic inflammatory response; surgery; second hit; postoperative complications; perioperative risk.



1. INTRODUÇÃO

A resposta inflamatória sistêmica constitui componente fisiológico esperado após qualquer procedimento cirúrgico, representando mecanismo adaptativo destinado à contenção do dano tecidual e à restauração da homeostase. A agressão operatória desencadeia liberação coordenada de mediadores inflamatórios, ativação endotelial, recrutamento leucocitário e modulação da resposta imune inata e adaptativa. Em condições controladas, esse processo é autolimitado e essencial para cicatrização adequada. Entretanto, quando ocorre de maneira desproporcional, pode evoluir para instabilidade clínica, disfunção orgânica e aumento da morbimortalidade pós-operatória.¹

Tradicionalmente, a magnitude da resposta inflamatória pós-operatória tem sido atribuída principalmente à extensão do trauma cirúrgico, ao tempo operatório e às características técnicas do procedimento. Contudo, evidências crescentes indicam que fatores relacionados ao hospedeiro exercem papel determinante na intensidade e na duração dessa resposta. Nesse contexto, o estado inflamatório basal emerge como variável de grande relevância, capaz de modular a reatividade imunológica diante do estímulo cirúrgico.²

A inflamação crônica subclínica caracteriza-se por ativação persistente e de baixa intensidade do sistema imune, frequentemente associada a condições prevalentes como obesidade, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica, tabagismo e envelhecimento precoce. Embora muitas vezes assintomática, essa condição está vinculada à elevação sustentada de marcadores como proteína C reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa, além de disfunção endotelial e alterações do metabolismo energético. Tal ambiente pró-inflamatório pode predispor a uma resposta exacerbada quando submetido a um novo insulto.³

Sob essa perspectiva, o procedimento cirúrgico pode atuar como um “segundo gatilho”, amplificando vias inflamatórias previamente ativadas. A teoria do “*second hit*” sugere que indivíduos com ativação imune basal aumentada apresentam limiar reduzido para desregulação sistêmica após agressão adicional. Assim, a interação entre inflamação crônica subclínica e trauma operatório pode resultar em resposta inflamatória sistêmica mais intensa, prolongada ou desorganizada.⁴

Além dos mecanismos imunológicos clássicos, alterações no eixo imunometabólico contribuem para essa amplificação. A resistência insulínica, a lipotoxicidade e a disfunção mitocondrial, frequentemente presentes em estados inflamatórios crônicos, interferem na capacidade de regulação da resposta imune e na resolução adequada do processo inflamatório. Consequentemente, observa-se



maior propensão a complicações como infecções, deiscência de anastomoses, retardo na cicatrização e prolongamento do tempo de internação.⁵

Paralelamente, a evolução dos critérios diagnósticos de sepse e da própria conceituação da síndrome da resposta inflamatória sistêmica trouxe maior complexidade à interpretação dos eventos pós-operatórios. A distinção entre resposta fisiológica esperada e desregulação patológica tornou-se mais desafiadora, sobretudo em pacientes com estado inflamatório pré-existente. Essa dificuldade pode levar tanto à subvalorização quanto à superinterpretação de sinais clínicos no período pós-operatório imediato.⁶

Outro aspecto relevante refere-se à crescente prevalência global de condições associadas à inflamação crônica de baixo grau. O aumento da obesidade e das doenças metabólicas implica que parcela significativa dos pacientes cirúrgicos já apresenta ativação inflamatória basal antes mesmo da admissão hospitalar. Esse cenário modifica o perfil de risco perioperatório e exige reavaliação das estratégias tradicionais de estratificação.⁷

Apesar da plausibilidade biológica e das evidências emergentes, a integração sistemática do estado inflamatório basal na avaliação pré-operatória ainda é limitada. Marcadores simples e amplamente disponíveis, como proteína C reativa e relação neutrófilo-linfócito, raramente são utilizados como instrumentos formais de predição de complicações em muitos serviços. Tal lacuna revela oportunidade para aprimoramento da prática clínica baseada em risco individualizado.⁸

Diante desse contexto, torna-se necessário compreender de maneira mais aprofundada como a inflamação crônica subclínica influencia a intensidade da resposta inflamatória sistêmica após procedimentos cirúrgicos. A análise integrada dos mecanismos fisiopatológicos e das repercussões clínicas pode contribuir para identificação de pacientes vulneráveis e para desenvolvimento de estratégias de modulação inflamatória no período pré-operatório.

Assim, esta revisão tem como objetivo discutir as bases biológicas da interação entre inflamação crônica subclínica e trauma cirúrgico, examinar as evidências disponíveis acerca de seu impacto nos desfechos pós-operatórios e explorar possíveis implicações práticas para estratificação de risco e otimização perioperatória.

2. METODOLOGIA

Esta revisão foi conduzida com caráter analítico e interpretativo, visando integrar evidências experimentais, clínicas e observacionais relacionadas à influência da inflamação crônica subclínica sobre a resposta inflamatória sistêmica no período pós-operatório. Optou-se por abordagem narrativa estruturada, considerando a heterogeneidade conceitual do tema e a necessidade de articulação entre fundamentos fisiopatológicos e desfechos clínicos.

A estratégia de busca contemplou as bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase e Web of Science, incluindo publicações disponibilizadas até o ano corrente. Foram empregados descritores controlados e termos livres combinados por operadores booleanos, abrangendo os seguintes eixos temáticos: “*chronic inflammation*”, “*low-grade inflammation*”, “*systemic inflammatory response*”, “*SIRS*”, “*postoperative complications*”, “*surgical stress*” e “*perioperative outcomes*”. As combinações foram adaptadas conforme a especificidade de cada base, priorizando estudos em humanos e publicações nos idiomas inglês, espanhol e português.

Foram elegíveis estudos originais (ensaios clínicos, coortes prospectivas ou retrospectivas, estudos caso-controle e transversais), além de revisões sistemáticas relevantes que abordassem a associação entre marcadores inflamatórios basais e desfechos pós-operatórios. Também foram considerados estudos experimentais que contribuíssem para a compreensão dos mecanismos imunológicos e metabólicos envolvidos na amplificação da resposta inflamatória após trauma cirúrgico. Excluíram-se relatos de caso isolados, editoriais e trabalhos cujo foco não contemplasse a interação entre estado inflamatório prévio e resposta sistêmica pós-operatória.

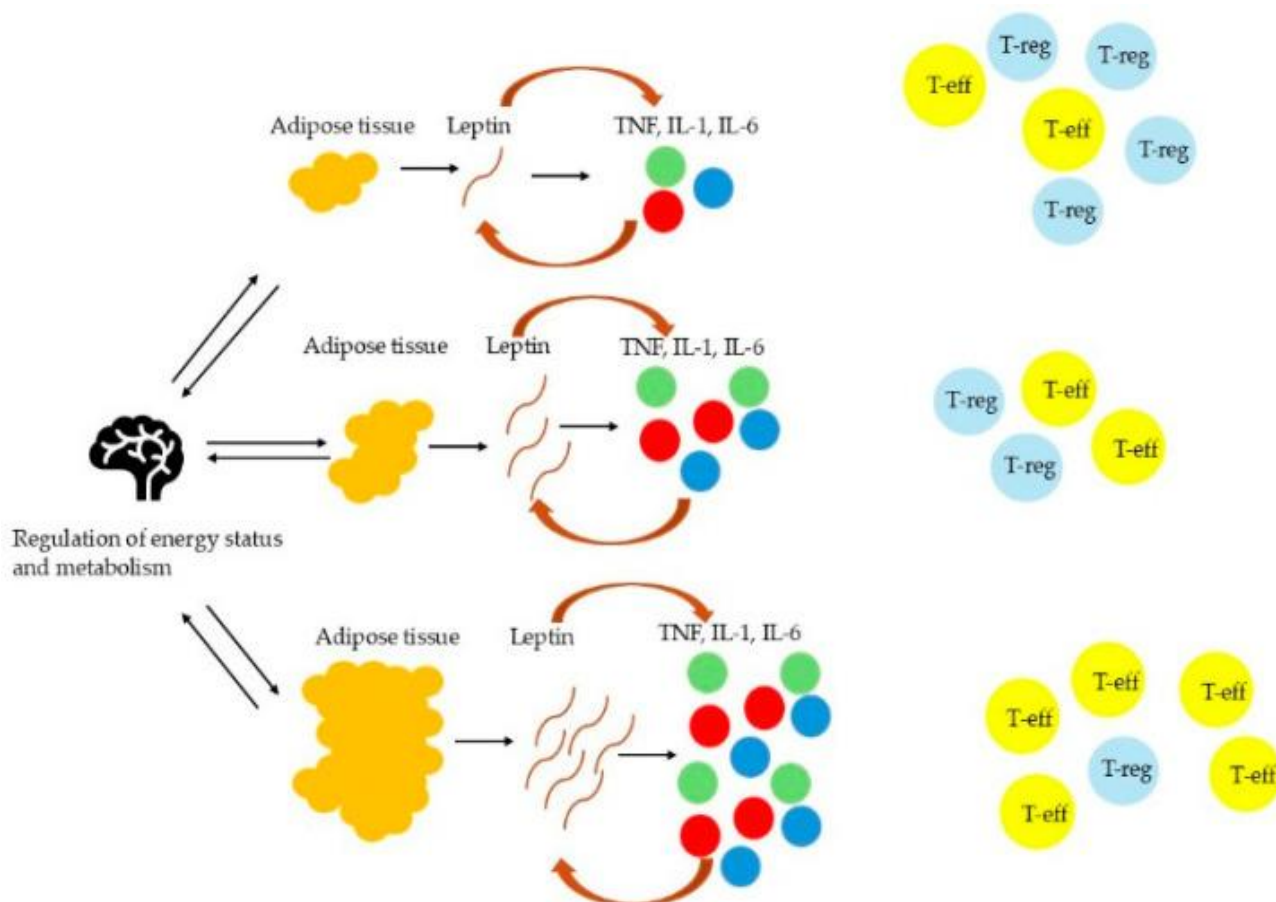
A seleção dos artigos foi realizada por meio de leitura inicial de títulos e resumos, seguida de avaliação integral dos textos potencialmente relevantes. A pertinência foi determinada com base na clareza metodológica, coerência entre objetivo e resultados apresentados e contribuição para a compreensão dos mecanismos ou implicações clínicas discutidas nesta revisão.

As informações extraídas incluíram delineamento do estudo, características da população avaliada, tipo de procedimento cirúrgico, marcadores inflamatórios analisados (como proteína C reativa, interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa e relação neutrófilo-linfócito), bem como desfechos clínicos relacionados à resposta inflamatória exacerbada, incluindo ocorrência de SIRS, infecção, disfunção orgânica, tempo de internação e mortalidade.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A inflamação crônica de baixo grau caracteriza-se por ativação contínua do sistema imune inato, com participação central de macrófagos teciduais, adipócitos metabolicamente disfuncionais e células endoteliais ativadas. Nesse contexto, o tecido adiposo atua não apenas como reservatório energético, mas como órgão endócrino ativo, secretando adipocinas, especialmente a leptina, que funcionam como moléculas sinalizadoras capazes de conectar o estado metabólico à resposta imune. Conforme ilustrado na Figura 1, a leptina contribui para a ativação de macrófagos e para a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF e IL-1. Esse ambiente pró-inflamatório basal estabelece um estado de “prontidão inflamatória”, no qual a rede imunometabólica previamente sensibilizada responde de maneira amplificada a estímulos adicionais, como o trauma cirúrgico, favorecendo maior intensidade da resposta sistêmica.^{11,12}

Figura 1: O papel da leptina como mediadora entre o tecido adiposo (AT) e a inflamação.¹²



O estudo mostra que a inflamação crônica subclínica exerce influência significativa sobre a magnitude e a qualidade da resposta inflamatória sistêmica desencadeada pelo trauma cirúrgico. Estudos clínicos e experimentais convergem ao demonstrar que indivíduos com elevação basal de marcadores inflamatórios apresentam maior liberação pós-operatória de citocinas pró-inflamatórias, especialmente interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa, além de níveis mais elevados e persistentes de proteína C reativa. Tal padrão sugere que o estado inflamatório pré-existente atua como modulador da reatividade imunológica frente ao insulto operatório.^{9,10}

A teoria do “*second hit*” fornece arcabouço conceitual consistente para explicar essa interação. O procedimento cirúrgico, entendido como agressão controlada, constitui estímulo inflamatório primário. Entretanto, em pacientes com inflamação crônica subclínica, esse estímulo atua como segunda agressão sobre um sistema imunológico já ativado, reduzindo o limiar para desregulação sistêmica. Como consequência, observa-se maior probabilidade de evolução para critérios clínicos de síndrome da resposta inflamatória sistêmica e, em casos mais graves, para disfunção orgânica.¹³

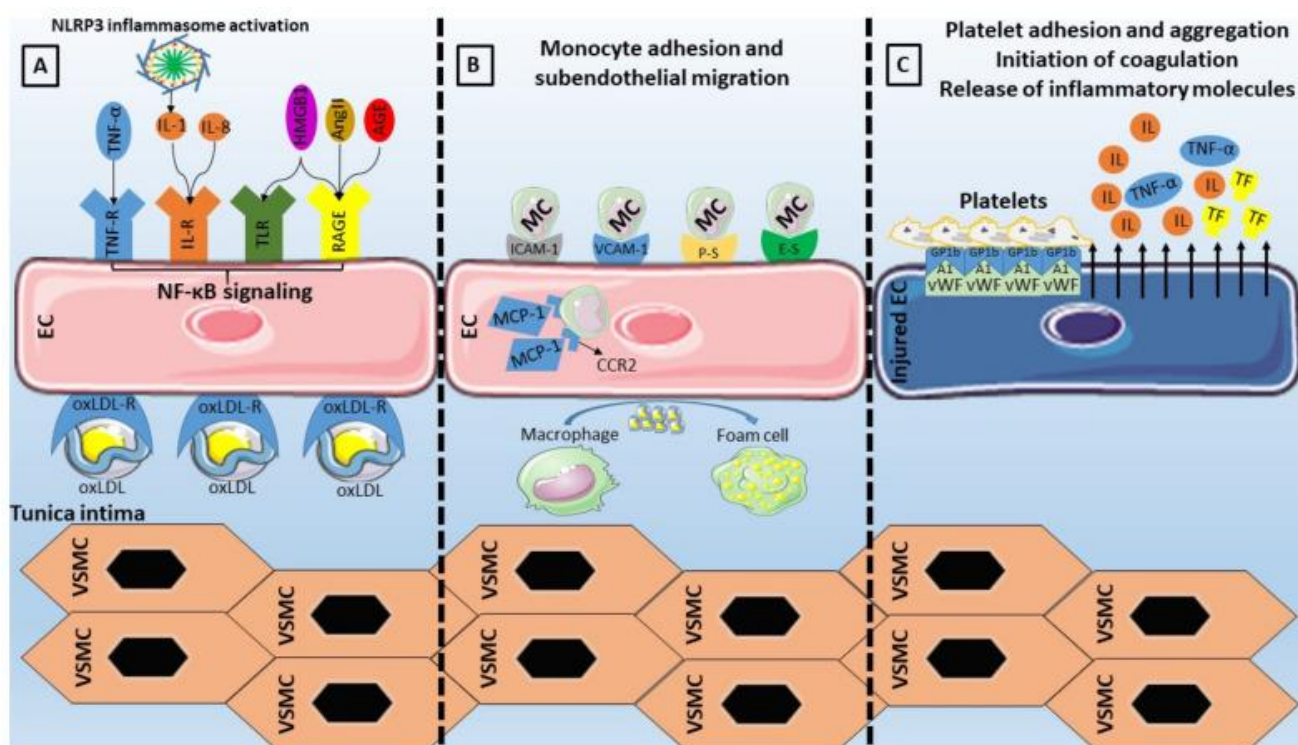
Estudos indicam associação entre níveis elevados de proteína C reativa e relação neutrófilo-linfócito no pré-operatório e aumento de complicações infecciosas, deiscência de anastomoses e prolongamento do tempo de internação. Embora tais marcadores não sejam específicos, sua elevação persistente reflete estado inflamatório basal que pode predispor a desfechos adversos. Ademais, evidências sugerem que pacientes com obesidade e síndrome metabólica apresentam maior resposta citocínica pós-operatória, independentemente da complexidade técnica do procedimento.^{14,15}

O componente imunometabólico merece destaque nesse contexto. A resistência insulínica e a lipotoxicidade associadas à obesidade promovem disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, interferindo na regulação adequada da resposta inflamatória e na resolução do processo lesional. Essa alteração metabólica contribui para persistência da inflamação, retardando a recuperação tecidual e potencializando risco de complicações. Assim, a interação entre metabolismo e imunidade emerge como elemento central na compreensão da resposta inflamatória exacerbada.¹⁶

Outro aspecto relevante refere-se à disfunção endotelial induzida pela ativação inflamatória. Conforme ilustrado na Figura 2, a estimulação dos receptores das células endoteliais por padrões moleculares associados a dano, citocinas inflamatórias, lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (oxLDL), produtos finais de glicação avançada (AGEs) e angiotensina II leva à ativação da via de sinalização do NF- κ B. Essa ativação molecular promove a superexpressão de moléculas de adesão,

como VCAM-1, ICAM-1, E-selectina e P-selectina, favorecendo a adesão de leucócitos e sua migração para o subendotélio. Concomitantemente, a lesão endotelial resulta na liberação de mediadores pró-inflamatórios, fator tecidual e fator de von Willebrand, contribuindo para a adesão e agregação plaquetária, bem como para o início da cascata de coagulação. Em conjunto, esses mecanismos amplificam a inflamação vascular, favorecem a diferenciação de monócitos em macrófagos e a formação de células espumosas, estabelecendo um microambiente pró-trombótico e pró-aterogênico.¹⁷

Figura 2: Ativação inflamatória das células endoteliais e suas implicações na adesão leucocitária e na ativação da coagulação.¹⁷



Entretanto, é fundamental reconhecer que nem todos os pacientes com inflamação basal elevada evoluem com complicações. A heterogeneidade genética, a variabilidade na resposta imune adaptativa e fatores relacionados à técnica anestésica e ao manejo perioperatório também influenciam os desfechos. Dessa forma, a inflamação crônica subclínica deve ser compreendida como fator de risco modulador, e não como determinante isolado.¹⁸



A incorporação de marcadores inflamatórios simples na avaliação pré-operatória tem sido proposta como estratégia de estratificação de risco. Embora ainda não exista consenso quanto a pontos de corte universais, evidências apontam que a integração desses parâmetros a escores clínicos tradicionais pode melhorar a capacidade preditiva de complicações. Tal abordagem reforça a necessidade de avaliação perioperatória individualizada, especialmente em populações com alta prevalência de doenças metabólicas.⁷

Sob perspectiva prática, os achados sugerem que intervenções destinadas à modulação do estado inflamatório antes do procedimento podem representar campo promissor. Estratégias como otimização metabólica, perda ponderal supervisionada, controle glicêmico rigoroso e cessação do tabagismo podem reduzir a carga inflamatória basal e, consequentemente, atenuar a resposta sistêmica pós-operatória. Contudo, ensaios clínicos robustos ainda são necessários para confirmar o impacto dessas intervenções nos desfechos cirúrgicos.

As evidências disponíveis sustentam que a inflamação crônica subclínica atua como amplificador biológico da resposta inflamatória sistêmica após procedimentos cirúrgicos. Essa interação complexa envolve mecanismos imunológicos, metabólicos e endoteliais, refletindo a interdependência entre estado basal do hospedeiro e agressão operatória. Reconhecer esse fenômeno amplia a compreensão do risco perioperatório e abre espaço para estratégias de estratificação e modulação inflamatória direcionadas.

4. CONCLUSÕES

As evidências indicam que a inflamação crônica subclínica exerce papel relevante como moduladora da resposta inflamatória sistêmica no contexto cirúrgico. Longe de representar apenas um achado laboratorial inespecífico, o estado inflamatório basal configura um ambiente imunológico previamente sensibilizado, capaz de amplificar a resposta ao trauma operatório e reduzir o limiar para desregulação sistêmica.

A interação entre ativação imune persistente, disfunção imunometabólica e comprometimento endotelial constitui o eixo central dessa amplificação inflamatória. Nesse cenário, o procedimento cirúrgico atua como um “second hit” sobre um organismo já em estado de alerta imunológico, favorecendo maior liberação de citocinas, prolongamento da resposta inflamatória e potencial aumento do risco de complicações infecciosas, cicatriciais e orgânicas.



Importante destacar que a inflamação crônica não deve ser compreendida como fator determinístico isolado, mas como componente modulador dentro de um sistema multifatorial que envolve características individuais do hospedeiro, técnica cirúrgica e manejo perioperatório. Ainda assim, sua identificação pode contribuir significativamente para o refinamento da estratificação de risco e para o desenvolvimento de estratégias personalizadas de preparo pré-operatório.

Do ponto de vista clínico, os achados reforçam a necessidade de incorporar a avaliação do estado inflamatório basal à abordagem pré-cirúrgica, especialmente em populações com alta prevalência de obesidade, síndrome metabólica e doenças crônicas. Intervenções direcionadas à modulação inflamatória e otimização metabólica emergem como estratégias promissoras para reduzir complicações e melhorar desfechos.

Reconhecer a inflamação crônica subclínica como fator amplificador da resposta cirúrgica amplia a compreensão da fisiopatologia perioperatória e aponta para uma medicina cirúrgica mais preventiva, individualizada e orientada por mecanismos biológicos.



REFERENCIAS

1. Costantini TW, Kornblith LZ, Pritts T, Coimbra R. The intersection of coagulation activation and inflammation after injury: what you need to know. *J Trauma Acute Care Surg.* 2024;96(3):347-356. doi:10.1097/TA.0000000000004190.
2. Mistry RB, Kanago AP, Panara VR. Pathological assessment of post-surgical inflammatory responses: implications for wound healing and surgical outcomes. *Eur J Cardiovasc Med.* 2025;15(3):878-881.
3. Hertiš Petek T, Marčun Varda N. Childhood cardiovascular health, obesity, and some related disorders: insights into chronic inflammation and oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2024;25(17):9706. doi:10.3390/ijms25179706.
4. Bayraktaroglu I, Ortí-Casañ N, Van Dam D, et al. Systemic inflammation as a central player in the initiation and development of Alzheimer's disease. *Immun Ageing.* 2025;22:33. doi:10.1186/s12979-025-00529-5.
5. Choi W, Woo GH, Kwon TH, Jeon JH. Obesity-driven metabolic disorders: the interplay of inflammation and mitochondrial dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2025;26(19):9715. doi:10.3390/ijms26199715.
6. Cheng L, Cao Y, Liu S, Lv L, Zhang J, Bao J, et al. Unveiling the research advances of sepsis: pathogenesis, precise intervention and clinical perspective. *Int J Surg.* 2025;111(9):6260-6289. doi:10.1097/JS9.0000000000002668.
7. Gkrinia EMM, Belančić A. The mechanisms of chronic inflammation in obesity and potential therapeutic strategies: a narrative review. *Curr Issues Mol Biol.* 2025;47(5):357. doi:10.3390/cimb47050357.
8. Chung YE, Paik ES, Kim M, Kim NH, Lim S, Seo JH, et al. Prognostic impact of postoperative systemic immune-inflammation index changes in epithelial ovarian cancer. *Cancers (Basel).* 2025;17(21):3422. doi:10.3390/cancers17213422.
9. Zhou WBS, Meng J, Zhang J. Does low grade systemic inflammation have a role in chronic pain? *Front Mol Neurosci.* 2021;14:785214. doi:10.3389/fnmol.2021.785214.
10. Bourassa KJ, Moffitt TE, Arseneault L, Barrett-Young A, Danese A, Garrett ME, et al. PTSD and suPAR: a multicohort investigation of chronic inflammation. *Brain Behav Immun.* 2026;131:106159. doi:10.1016/j.bbi.2025.106159.
11. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity.* 2022;55(1):31-55.



12. Insua A, Galindo-Moreno P, Miron RJ, Wang HL, Monje A. Emerging factors affecting peri-implant bone metabolism. *Periodontol 2000*. 2023. doi:10.1111/prd.12532.
13. Shi J, Tang S, Shen C, Xu D, Tian WZ, Xu Z. The role of nutritional and inflammatory markers in predicting postoperative complications after esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma: mechanisms, clinical applications, and future perspectives. *Front Surg*. 2025;12:1671783. doi:10.3389/fsurg.2025.1671783.
14. Gigliotti S, Guerriero G, Mazza G, Garofalo E, Pavia G, Amaddeo A, et al. Perioperative blood biomarkers of infectious and non-infectious postoperative pulmonary complications: a narrative review. *J Clin Med*. 2026;15(2):699. doi:10.3390/jcm15020699.
15. Cavaliere G, Cimmino F, Trinchese G, Catapano A, Petrella L, D'Angelo M, et al. From obesity-induced low-grade inflammation to lipotoxicity and mitochondrial dysfunction: altered multi-crosstalk between adipose tissue and metabolically active organs. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(6):1172. doi:10.3390/antiox12061172.
16. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, et al. Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. *Biomedicines*. 2021;9(7):781. doi:10.3390/biomedicines9070781.
17. Butt TPL, Jazzar L, Watts P, Lehmann C. Impact of general anesthetics on postoperative infections—a narrative review. *Life (Basel)*. 2025;15(11):1662. doi:10.3390/life15111662.
18. Wu H, Wang Y, Deng M, Zhai Z, Xue D, Luo F, et al. Preoperative inflammatory markers and tumor markers in predicting lymphatic metastasis and postoperative complications in colorectal cancer: a retrospective study. *BMC Surg*. 2025;25(1):71. doi:10.1186/s12893-025-02795-y.