

EDITOR

JOSÉ EDUARDO FERREIRA MANSO
TCBC - Rio de Janeiro

EDITORES ASSOCIADOS

JUAN MIGUEL RENTERÍA
TCBC - RJ

CARLOS ALBERTO GUIMARÃES
TCBC - RJ

JÚLIO CÉSAR BEITLER
TCBC - RJ

RODRIGO MARTINEZ
ACBC - RJ

ASSISTENTE DE PUBLICAÇÕES

MARIA RUTH MONTEIRO

JORNALISTA RESPONSÁVEL

ARLEY SILVA
Mtb 8.987
(livro 35 fl. 12v em 06/08/1958)

CONSELHO DE REVISORES

ABRAO RAPOPORT – ECBC-SP

ADAMASTOR HUMBERTO PEREIRA - TCBC-RS

ADEMAR LOPES - TCBC-SP

ALBERTO GOLDENBERG - TCBC-SP

ALBERTO SCHANAIDER - TCBC-RJ

ALDO DA CUNHA MEDEIROS- TCBC-RN

ALESSANDRO BERSCH OSVALDT - TCBC-RS

ÁLVARO ANTONIO BANDEIRA FERRAZ - TCBC-PE

ANDY PETROIANU - TCBC-MG

ANGELITA HABR-GAMA - TCBC-SP

ANTONIO JOSÉ GONÇALVES - TCBC-SP

ANTONIO NOCCHI KALIL - TCBC-RS

ANTONIO PEDRO FLORES AUGÉ - SP

ARTHUR BELARMINO GARRIDO JUNIOR - TCBC-SP

AUGUSTO DIOGO FILHO - TCBC-MG

CARLOS ALBERTO MALHEIROS - TCBC- SP

CLEBER DARIO KRUEL - TCBC-RS

DAN LINETZKY WAITZBERG - TCBC-SP

DANILO NAGIB SALOMÃO PAULO - TCBC-ES

DIOGO FRANCO- TCBC-RJ

DJALMA JOSE FAGUNDES - TCBC-SP

EDMUND CHADA BARACAT - TCBC - SP

EDNA FRASSON DE SOUZA MONTERO - TCBC-SP

EDUARDO CREMA - TCBC-MG

FABIO BISCEGLI JATENE- TCBC-SP

FRANCISCO SÉRGIO PINHEIRO REGADAS-TCBC-CE

FERNANDO QUINTANILHA RIBEIRO - SP

GUILHERME PINTO BRAVO NETO - TCBC-RJ

GUSTAVO PEREIRA FRAGA - TCBC-SP

HAMILTON PETRY DE SOUZA - TCBC-RS

IVAN CECCONELLO - TCBC-SP

JOÃO GILBERTO MAKSOUD - ECBC-SP

JOÃO GILBERTO MAKSOUD FILHO

JOAQUIM RIBEIRO FILHO - TCBC-RJ

JOSÉ IVAN DE ANDRADE- TCBC-SP

JOSÉ EDUARDO DE AGUILAR-NASCIMENTO - TCBC -MT

JOSÉ EDUARDO P. MONTEIRO DA CUNHA - ECBC-SP

JÚLIO CEZAR WIERDERKEHR- TCBC-PR

JÚLIO CEZAR UILI COELHO- TCBC-PR

LISIEUX EYER DE JESUS- TCBC-RJ

LUCIANO ALVES FAVORITO- TCBC-RJ

LUIS CARLOS FEITOSA TAJRA- TCBC-PI

LUIS FELIPE DA SILVA - TCBC-RJ

LUIZ ALBERTO RONALDI - ACBC-MG

LUIZ CARLOS VON BAHTEN - TCBC-PR

LUIZ FRANCISCO POLI DE FIGUEIREDO - TCBC-SP

MANOEL XIMENES NETO- ECBC-DF

MANUEL DOMINGOS DA CRUZ GONÇALVES - TCBC-RJ

MARIA DE LOURDES P. BIONDO SIMOES – TCBC-PR

MARIO MANTOVANI - ECBC-SP

MARCEL C. C. MACHADO - TCBC-SP

MARCEL A. C. MACHADO - TCBC-SP

NELSON ADAMI ANDREOLLO - TCBC-SP

NELSON FONTANA MARGARIDO - TCBC-SP

MAURO DE SOUZA LEITE PINHO - TCBC-SC

ORLANDO JORGE MARTINS TORRES- TCBC-MA

OSVALDO MALAFAIA - TCBC-PR

OSMAR AVANZI - SP

PAULO FRANCISCO GUERREIRO CARDOSO - ACBC-RS

PAULO GONÇALVES DE OLIVEIRA - TCBC-DF

PAULO LEITÃO DE VASCONCELOS - CE

PAULO ROBERTO SAVASSI ROCHA - TCBC-MG

RAUL CUTAIT - TCBC-SP

RICHARD RICACHENEVSKY GURSKI - TCBC-RS

RODRIGO ALTENFELDER SILVA - TCBC-SP

RUFFO DE FREITAS JÚNIOR - TCBC-GO

RUI HADDAD - TCBC-RJ

RUY GARCIA MARQUES - TCBC-RJ

SÉRGIO MIES - TCBC-SP

SILVIA CRISTINE SOLDÁ - TCBC-SP

TALITA ROMERO FRANCO - ECBC-RJ

WILLIAM ABRÃO SAAD - ECBC-SP

CONSULTORES NACIONAIS

ADIB DOMINGOS JATENE – ECBC-SP

ALCINO LÁZARO DA SILVA, ECBC-MG

ALUIZIO SOARES DE SOUZA RODRIGUES, ECBC-RJ

ANTONIO LUIZ DE MEDINA, TCBC-RJ

ANTONIO PELOSI DE MOURA LEITE, ECBC-SP

DARIO BIROLINI, ECBC-SP

EVANDRO COSTA DA SILVA FREIRE, ECBC-RJ

FARES RAHAL, ECBC-SP

FERNANDO MANOEL PAES LEME, ECBC-RJ

FERNANDO LUIZ BARROSO, ECBC-RJ

ISAC JORGE FILHO, TCBC-SP

IVO H. J. CAMPOS PITANGUY, TCBC-RJ

LEVAO BOGOSSIAN, ECBC-RJ

MARCOS F. MORAES, ECBC-RJ

SAUL GOLDENBERG, ECBC-SP

CONSULTORES ESTRANGEIROS

ARNULF THIEDE - Department of Surgery,
University of Würzburg Hospital,
Oberdürrbacher Str. 6, D-97080 Würzburg,
Germany

MURRAY BRENNAN – HeCBC Department
of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer
Center, New York NY, USA

KARL H. FUCHS - Markus-Krankenhaus
Frankfurter Diakonie-Kliniken, Wilhelm-Epstein-
Straße 4, 60435 Frankfurt am Main

ULRICH ANDREAS DIETZ - Department of
Surgery I, University of Würzburg, Medical School,
Würzburg, Germany

PROF. W. WEDER - Klinikdirektor-
UniversitätsSpital Zürich, Switzerland

CLAUDE DESCHAMPS - M.D - The Mayo
Clinic, MN, USA

SUMÁRIO / CONTENTS

Rev Col Bras Cir 2010; 37(5)

EDITORIAL

- Abordagem reversa: novo paradigma no tratamento da metástase hepática sincrônica de câncer colorretal
Reverse approach: a new paradigm in the treatment of synchronous liver metastasis from colorectal cancer
Marcus Valadão 314

ARTIGOS ORIGINAIS

- Expressão citofotométrica da Caspase-3 no carcinoma papilífero da tireóide e no bócio colóide
Citophotometric expression of Caspase-3 in papillary thyroid carcinoma in nodular goiter colloid
Luciana Rodrigues Queiroz de Souza; Jurandir Marcondes Ribas-Filho; Osvaldo Malafaia; Nicolau Gregori Czezko;
Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas; Glein Dias de Souza; Carlos Hespanha Marinho-Junior 316
- Cox-2 e sua associação com fatores prognósticos e resposta à quimioterapia primária em pacientes com câncer de mama
Cox-2 and its association with prognostic factors and response to primary chemotherapy in patients with breast cancer
Renato de Lima Rozenowicz; Roberto Euzébio dos Santos; Maria Antonieta Longo Galvão Silva;
Fabio Francisco Oliveira Rodrigues; André Lima de Oliveira; Liliâne Baratela Ulson; Vilmar Marques Oliveira; Tsutomu Aoki 323
- Abordagem multidisciplinar de pacientes obesos mórbidos submetidos a tratamento cirúrgico pelo método da banda gástrica ajustável
Multidisciplinary approach to morbidly obese patients undergoing surgical treatment by adjustable gastric banding
Denis Pajceki; Marcio C. Mancini; Alfredo Halpern; Bruno Zilberstein; Artur B. Garrido Jr; Ivan Ceconello 328
- Avaliação das citocinas IL-10 e IL-13 como mediadores na progressão da fibrose de Symmers em portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica
Evaluation of the cytokines IL-10 and IL-13 as mediators in the progression of symmers fibrosis in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni
Carlos Teixeira Brandt; Mario Rino; Maira Galdino da Rocha Pitta; Janinne Siqueira Muniz; Diego de Oliveira Silveira;
Célia Maria Machado Barbosa de Castro 333
- Expressão imunohistoquímica do marcador tumoral CD34 e P27 como fator prognóstico em adenocarcinoma de próstata clinicamente localizado após prostatectomia radical
Immunohistochemistry expression of tumor markers CD34 and P27 as a prognostic factor of clinically localized prostate adenocarcinoma after radical prostatectomy
Aissar Eduardo Nassif; Renato Tâmbara Filho 338
- Tratamento a laser das malformações vasculares venosas
Laser treatment of venous malformations
Nerlan T. G. de Carvalho; Jurandir Marcondes Ribas-Filho; Jose Fernando Macedo; Osvaldo Malafaia; Wilson Michaelis;
Rodrigo Almeida Coelho Macedo 345
- Efeitos dos ácidos graxos sobre a regeneração hepática em ratos
Effects of fatty acids on liver regeneration in rats
José Ulisses de Souza Melo; Jefferson Menezes Viana Santos; Osamu de Sandes Kimura; Manoel Messias Campos Júnior;
Radamés Bezerra Melo; Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos 351
- Avaliação do uso tópico do metronidazol no processo de cicatrização de feridas: um estudo experimental
Evaluation of topical metronidazole in the healing wounds process: an experimental study
Lilian Cristine Teixeira Trindade; Maria de Lourdes Pessole Biondo-Simões; Cláudia Paraguaçu Pupo Sampaio;
Rogério Estevam Farias; Rodrigo Jardim Pierin; Miguel Chomiski Netto 358
- Efetividade do uso combinado de filme de ácido láctico e tela de polipropileno na formação de aderências intraperitoneal – um modelo experimental em ratos
Effectiveness of the combined use of lactic acid film and polypropylene mesh in the formation of intraperitoneal adhesions – an experimental model in rats
Marcelo Bentacor Lontra; André Vicente Bigolin; Ricardo Gonçalves da Costa; João Vicente Grossi; Priscila Scalco; Sérgio Roll;
Leandro Totti Cavazzola 364

REVISÃO

Planejamento pré-operatório em hepatectomias

Hepatectomy preoperative planning

Fábio Colagrossi Paes-Barbosa; Fábio Gonçalves Ferreira; Luiz Arnaldo Szutan 370

NOTA TÉCNICA

Nova técnica para o fechamento dinâmico da parede abdominal

New technique for dynamic closure of the abdominal wall

Fábio Kamamoto; Bernardo Nogueira Batista; Flávio Tokeshi 376

RELATO DE CASO

Hemipelvectomia externa ampliada para tratar adenocarcinoma de sigmóide

Extended external hemipelvectomy for sigmoid adenocarcinoma treatment

Rodrigo Ribas Dias dos Reis; Luciane Schiavinatto; Mário Luis Telles; Adriana Eliza Brasil Moreira;

João Paulo Aguiar Jordão Mainardi 379

Tricobezoar gástrico - relato de caso

Gastric trichobezoar – case report

Adauto Botelho Megale; Marcelo Zini Megale; Thiago Augusto Rubini Miranda; Daniel de Oliveira Neto Barbosa;

Daniel Lacativa Nogueira Lourenço 382

Abordagem reversa: novo paradigma no tratamento da metástase hepática sincrônica de câncer colorretal

Reverse approach: a new paradigm in the treatment of synchronous liver metastasis from colorectal cancer

TCBC-RJ MARCUS VALADÃO

Professor de cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
Cirurgião Oncológico do Instituto Nacional do Câncer (INCA)

Em torno de 25% dos portadores de câncer colorretal apresentam metástase hepática no momento do diagnóstico do tumor primário. A ressecção tumoral completa (primário + metástases) é a forma mais eficiente de tratamento capaz de proporcionar sobrevida longa¹, porém a apresentação sincrônica (metástase hepática) tem sido associada a pior prognóstico². Inúmeros avanços têm sido alcançados no tratamento do câncer colorretal metastático, dentre eles: a utilização de quimioterápicos mais eficientes e o desenvolvimento tecnológico, que permitiu a realização de ressecções hepáticas mais complexas e com menor morbidade. A combinação dessas duas formas terapêuticas (cirurgia + quimioterapia) tem sido responsável pela melhoria nos resultados oncológicos, sendo alcançada sobrevida em cinco anos até então não imaginadas para doença metastática³. Apesar de todos esses avanços, o prognóstico dos pacientes com doença sincrônica é pior. Dessa forma, algumas estratégias tem sido propostas na tentativa de otimizar esses resultados⁴, uma delas seria a alteração na sequência do tratamento proposta por Mentha *et al.*⁴. O tratamento clássico tem sido a ressecção do tumor primário seguido de quimioterapia e posterior cirurgia hepática. Mentha *et al.*⁴ propuseram a chamada "abordagem reversa", que consiste em iniciar o tratamento com quimioterapia sistêmica seguida de ressecção hepática e posterior tratamento da lesão primária. Esses autores publicaram em 2006⁴ uma série de 20 casos de câncer colorretal com metástases hepáticas sincrônicas tratados com a "abordagem reversa", sendo nove casos de adenocarcinoma primário de cólon e 11 de reto (todos casos de tumores não-obstrutivos). Os pacientes foram inicialmente tratados com dois a seis ciclos de quimioterapia composta por oxaliplatina, irinotecan, 5-FU e leucovorin. A resposta à quimioterapia era avaliada após os três ciclos iniciais, sendo indicado ciclos adicionais caso ainda não fosse possível a ressecção cirúrgica da doença hepática. Setenta por cento dos pacientes (14 pacientes) apresentavam doença hepática bilobar e 60% apresentavam lesões maiores que 5 cm. Houve necessidade de hepatectomia estadiada para tratamento das lesões bilobares e embolização portal nos casos em que o volume hepático remanescente previsto era insuficiente. A ressecção do tumor primário era planejada dentro de três a oito semanas

após a hepatectomia ou após completado a radioterapia nos casos de câncer retal. Dezesesseis pacientes (80%) tiveram ressecção hepática com intenção curativa, enquanto que 20% (quatro pacientes) evoluíram com progressão da doença hepática, não sendo possível a ressecção. A sobrevida mediana alcançada foi de 46 meses e a sobrevida global em quatro anos de 56%.

Esses resultados foram surpreendentemente melhores que os resultados até então publicados para doença metastática sincrônica de mesmo escore de gravidade⁵. Além do provável benefício em termos de sobrevida, alguns argumentos teóricos suportam a adoção dessa nova estratégia. Primeiro, o uso de quimioterapia mais potente (oxaliplatina, irinotecan) como passo inicial permite o tratamento imediato da doença sistêmica (metástase hepática), ou seja, da doença mais grave e a responsável por mais de dois terços das causas de morte por câncer colorretal. Além disso, a taxa de resposta em torno de 70%, evidenciado em estudos prévios^{6,7}, justifica a postergação da cirurgia e a utilização da "abordagem reversa", particularmente em subgrupos de pior prognóstico (doença hepática metastática sincrônica, bilobar, metástases múltiplas, etc). Segundo, a utilização inicial de quimioterapia permite a seleção de pacientes cujo tratamento terá intenção curativa (independente do número e tamanho das metástases) e evita tratamentos agressivos subseqüentes em maus respondedores, nos quais o tratamento paliativo apenas seria mais benéfico. Terceiro, entre os respondedores, a remoção inicial de toda doença hepática protege do recrescimento das lesões hepáticas enquanto se trata da lesão primária. Isso é particularmente relevante nos casos em que ocorrem complicações relacionadas ao tratamento da lesão primária, ocasionando atraso no início da quimioterapia. Finalmente, essa estratégia permitiu o uso da radioterapia pré-tratamento da ressecção retal, sendo benéfico em termos de controle local.

Mais recentemente, Brouquet *et al.*⁸ publicaram a experiência do MD Anderson Cancer Center no tratamento de 156 casos consecutivos de câncer colorretal com metástase hepática sincrônica, comparando a abordagem clássica (tratamento do tumor primário antes da metástase hepática), a combinada (ressecção combinada do tumor primário e da metástase hepática) e a "reversa" (tratamento

da metástase hepática seguida do tratamento do primário). Esses autores evidenciaram resultados oncológicos similares entre as três estratégias, além de morbi-mortalidade semelhante. A conclusão dos autores é que a "abordagem reversa" deve ser considerada uma alternativa em casos avançados de doença colorretal metastática sincrônica e que os resultados dessa abordagem em pacientes com doença mais extensa são similares ao da abordagem clássica e combinada utilizada em doença menos extensa.

Os avanços na quimioterapia e no tratamento cirúrgico do câncer colorretal metastático tem sido nítidos nos últimos anos. Apesar disso, um subgrupo particular (doença hepática metastática sincrônica) ainda necessita de medidas com a finalidade de otimizar esses resultados. É possível que esse novo paradigma (mudança na sequência do tratamento) potencialize os efeitos da abordagem clássica. Dessa forma, apesar do racional da "abordagem reversa" ser bastante lógico e os resultados publicados até o momento serem interessantes, fica evidente a necessidade de estudos prospectivos randomizados para definir o real papel dessa nova estratégia e validar sua implementação na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, *et al.*: Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 239:818-825, 2004.
2. Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2007;94: 129-131.
3. Bismuth H, Adam R, Levi F, *et al.*: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509-20
4. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006 ; 93: 872-8.
5. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-318.
6. Masi G, Allegrini G, Cupini S, Marcucci L, *et al.*: First-line treatment of metastatic colorectal cancer with irinotecan, oxaliplatin and 5-fluoracil/leucovorin (FOLFOXIRI): results of a phase II study with a simplified biweekly schedule. *Ann Oncol* 2004;15: 1766-1772.
7. Seium Y, Stupp R, Ruhstaller T, Gervaz P, Mentha G, Philippe M, *et al.*: Oxaliplatin combined with irinotecan and 5-fluoracil/leucovorin (OCFL) in metastatic colorectal cancer: a phase I-II study. *Ann Oncol* 2005;16: 762-766.
8. Bruquet A, Mortenson M, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas M, *et al.*: Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reversed strategy? *J Am Coll Surg* 2010; 210: 934-941.

Expressão citofotométrica da Caspase-3 no carcinoma papilífero da tireóide e no bócio colóide

Citophotometric expression of Caspase-3 in papillary thyroid carcinoma in nodular goiter colloid

LUCIANA RODRIGUES QUEIROZ DE SOUZA¹; JURANDIR MARCONDES RIBAS-FILHO, TCBC-PR²; OSVALDO MALAFAIA, ECBC-PR²; NICOLAU GREGORI CZEZCKO, TCBC-PR²; CARMEN AUSTRALIA PAREDES MARCONDES RIBAS²; GLEIN DIAS DE SOUZA¹; CARLOS HESPANHA MARINHO-JUNIOR¹

R E S U M O

Objetivo: Descrever a expressão citofotométrica quantitativa do marcador caspase-3 no bócio colóide e no carcinoma papilífero da tireóide e comparar a imunoposição entre as doenças. **Métodos:** Realizou-se estudo imunoistoquímico da proteína caspase-3 em 17 blocos de parafina de carcinoma papilífero da tireóide e 20 de bócio colóide, através do sistema SAMBA 4000 – (Sistema de análise microscópica de busca automática), objetivando-se analisar duas variáveis: índice de marcação e densidade óptica. **Resultados:** Houve diferença significativa quanto ao índice de marcação da caspase-3, entre o bócio colóide e o carcinoma papilífero, sendo maior no carcinoma, e não foi encontrada diferença significativa quanto à densidade óptica. Para o bócio colóide, o coeficiente de correlação estimado entre o índice de marcação e a densidade óptica foi igual a 0,72, indicando assim, a rejeição da hipótese nula ($p < 0,001$), afirmando-se que existe associação positiva e significativa entre o índice de marcação e a densidade óptica da caspase-3. Para o carcinoma papilífero da tireóide, o coeficiente de correlação estimado entre o índice de marcação e a densidade óptica foi de 0,34. O resultado do teste estatístico indicou que não se pode afirmar que existe associação entre esses parâmetros. **Conclusão:** Para o bócio colóide existe associação positiva e significativa entre as duas variáveis, índice de marcação e a densidade óptica da caspase-3, enquanto que para o carcinoma papilífero não existe essa associação. O estudo comparativo entre a análise quantitativa da caspase-3, demonstrou que a apoptose é mais evidente no carcinoma papilífero do que no bócio colóide.

Descritores: Carcinoma papilífero. Tireóide. Bócio colóide. Caspase-3. Imunoistoquímica.

INTRODUÇÃO

Bócio colóide é o aumento volumétrico da glândula da tireóide, causado por hiperplasia do parênquima, levando ao estado de proliferação folicular excessiva. A classificação de bócio é descrita como difuso e nodular, e este em uni ou multinodular. De acordo com a produção do hormônio tireoideo, é feita a separação anatomoclínica em tóxico (ou hiperfuncionante) e atóxico. A classificação pode ser, ainda, em endêmico ou esporádico, considerando-se endêmico o bócio que acomete mais de 10% da população de determinada área geográfica e o bócio esporádico sendo ocasionado à gama de fatores que interferem com a síntese hormonal - fatores ambientais, imunológicos e genéticos.

O câncer da tireóide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino, com predomínio no gênero feminino, entre 25 a 65 anos de idade. Valorizam-se como fatores de risco, a exposição à radiação na cabeça e pes-

coço, a história pessoal de bócio, nódulo tireoideano e a antecedência familiar de câncer de tireóide¹.

Estes tumores, histologicamente, são constituídos por dois tipos de células epiteliais: células parafoliculares, que originam o carcinoma medular, e as células foliculares, que incluem adenomas, carcinomas diferenciados (carcinoma papilífero e carcinoma folicular) e o carcinoma indiferenciado (carcinoma anaplásico)².

Vários métodos são usados para estimar a atividade proliferativa celular, geralmente medidas em diferentes períodos do ciclo celular, mas a imunodeteção tem sido muito utilizada por causa de sua rapidez e confiabilidade. Assim, biomarcadores como a caspase-3 são uma promessa para a detecção precoce do câncer, propensão, prognóstico e resposta terapêutica da doença. O aumento do conhecimento das alterações moleculares pode ser usado como um objetivo adicional para diagnóstico e deve fornecer a base para novas estratégias terapêuticas³⁻⁵.

Trabalho realizado no Instituto de Pesquisas Médicas do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba/Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

1. Mestre do Programa de Pós-Graduação em Princípios Da Cirurgia e Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR-BR; 2. Doutor, Professor Permanente do Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia e Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR-BR.

Uma família de cisteína protease, chamada caspase, tem papel central nas fases de iniciação e execução da apoptose. Caspases são cisteinoproteases que possuem uma cisteína no sítio ativo e clivam os seus resíduos após o ácido aspártico, resultando na inativação funcional do substrato ou alterando sua ativação, seja por clivagem de um domínio inibitório na própria molécula ou por inativação de uma molécula inibitória⁶.

Este trabalho tem como objetivo: descrever a expressão citofotométrica quantitativa da caspase-3 no bócio colóide e no carcinoma papilífero da tireóide; comparar os achados da imunexpressão da caspase-3 entre eles.

MÉTODOS

O material de estudo foi constituído por 37 blocos de parafina, sendo 20 de bócio colóide e 17 de carcinoma papilífero da tireóide.

Os blocos foram cortados em micrótomo rotativo, com cortes histológicos de 5 micra de espessura, confeccionando-se duas lâminas. Uma para a validação do diagnóstico, corada por H/E e outra corada pela técnica imunistoquímica, para estudo da caspase-3. As lâminas foram submetidas à avaliação histopatológica por dois médicos patologistas para validação dos diagnósticos previamente estabelecidos.

Preparo para a análise com a técnica de imunistoquímica

A análise imunistoquímica teve duração de 48 horas.

As lâminas foram colocadas nas cubetas, para a realização sequencial de dois banhos de xilol por 10 minutos, dois de álcool 100% por três minutos e um de álcool 70% por três minutos e para finalizar dois banhos com água destilada, por um minuto.

Para recuperação antigênica, foi utilizada solução tampão composta de citrato de sódio (0,7 m/mol), ácido cítrico (0,6 m/mol) e 450 mL de água destilada colocada nos frascos contendo as lâminas, levados ao banho-maria até atingir a temperatura superior a 97°C por 20 minutos. Posteriormente foram deixadas à temperatura ambiente por 30 minutos para resfriamento e os frascos foram três vezes lavados em água corrente.

Para o bloqueio da peroxidase endógena, dois banhos de água oxigenada a 2% foram feitos por cinco minutos cada. Em seguida, as lâminas foram lavadas em água corrente e colocadas em frascos com tampão PBS (tampão fosfato salina) constituído de 5,52 g de fosfato dissódico monobásico, 22,7g de fosfato dissódico bibásico e 1000 mL de água destilada.

Para incubação das lâminas com anticorpo, inicialmente o frasco contendo o 1º anticorpo (caspase-3), foi agitado no aparelho vortex, objetivando-se a homogeneização. A solução deste anticorpo foi colocada nas lâminas e armazenadas na geladeira a 4°C, overnight.

Após 12 horas, as lâminas foram lavadas com água destilada, secadas individualmente e colocadas em tampão PBS, por cinco minutos. Após, foram secadas e alinhadas em bandeja de incubação, objetivando-se hidratar o tecido.

Na sequência, o 2º anticorpo (biotina) foi pipetado, fazendo a ligação entre o 1º (caspase-3) e a streptoavidina HRP, e esta à biotina, por 30 minutos de incubação. Para finalizar o processo, colocou-se uma gota do cromógeno (DAB), dióxido de amina-benzidina, que faz a ligação com a streptovidina.

Análise quantitativa da imunistoquímica

Este processo foi avaliado pelo SAMBA 4000® - Sistema de análise microscópica de busca automática). Utilizou-se o microscópio da marca Axioskop®.

O fluxo luminoso oriundo da lâmpada de xenônio era controlado por um potenciômetro capaz de avaliar com precisão a quantidade de luz. Este feixe atravessa o condensador, a lâmina histológica, a objetiva e então era separado em duas partes: uma via destinada à observação visual através da ocular do microscópio e outra de captação da imagem, pela câmara de vídeo, a qual era enviada ao monitor acoplado ao computador. A câmara de vídeo utilizada foi a DXC-970M3CCD® que padroniza as cores verde, azul e vermelha, de forma que o sistema trabalha com o mesmo nível de captação determinado.

Utilizou-se computador Pentium III®, com 16Mb RAM e disco rígido de 12 gigabytes, que realizou as funções de importação das imagens do microscópio e da câmara de vídeo, de execução de software IMMUNO® do sistema SAMBA 4000 e a transferência dos dados para impressão.

As imagens analógicas foram captadas através da câmera e transformadas em imagens numéricas. A análise objetivou transformar as imagens coradas pelo marcador em matriz numérica e foram calculados parâmetros matemáticos que permitiram a análise das imagens microscópicas. Estas imagens foram processadas pelo sistema SAMBA 4000 e digitalizadas em ponto de imagem (pixels).

A luz absorvida pelo tecido foi quantificada e expressada em escala de variações de níveis de cinza, que variava de 0 (preto) a 255 (branco). Este processo correspondia à numeração da imagem e envolvia duas etapas: geração de matriz em níveis de cinza e a transformação desta em matriz numérica binária.

Parâmetros analisados pelo sistema Samba 4000

O programa IMMUNO® foi utilizado para analisar duas variáveis que caracterizam quantitativamente as reações de coloração histoquímica: índice de marcação e densidade óptica média.

O índice de marcação caracteriza a porcentagem de área tecidual especificamente marcada pela prova imunistoquímica. A densidade óptica média reflete a intensidade de marcação.

Análise estatística

Para avaliação da associação entre as expressões do marcador foi estimado o coeficiente de correlação Spearman e para a comparação das duas doenças, em relação às variáveis quantitativas, foi usado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

RESULTADOS

Bócio colóide

A média do índice de marcagem nas 20 lâminas de bócio colóide foi de 40,82% e da densidade óptica de 50,03 (Tabela 1).

A frequência de normalidade apresentada pelo índice de marcagem no bócio colóide, preponderou nos intervalos de 25,1 a 50 (25%) e 50,1 a 75 (30%).

A frequência de normalidade apresentada pela densidade óptica no bócio colóide, preponderou nos intervalos de 75,1 a 100 (25%) e 50,1 a 75 (35%).

A figura 1 ilustra a expressão da caspase-3, pela coloração em castanho, em lâminas do bócio colóide.

Carcinoma papilífero da tireóide

A média do índice de marcagem nas 17 lâminas do carcinoma papilífero foi de 83,38% e da densidade óptica de 64,57 (Tabela 2).

A frequência de normalidade apresentada pelo índice de marcagem no carcinoma papilífero preponderou nos intervalos 80,1 a 90 (17,65%) e 90,1 a 100 (58,82%).

A frequência de normalidade apresentada pela densidade óptica, preponderou nos intervalos 50,1 a 60 (17,65%) e 60,1 a 70 (47,6%).

A figura 2 ilustra a expressão da caspase-3, pela coloração em castanho, em lâminas do carcinoma papilífero da tireóide.

Correlação do índice de marcagem da caspase-3 entre o bócio colóide e o carcinoma papilífero da tireóide

A correlação da média, mediana, valores mínimos, valores máximos e desvios- padrão, da expressão do

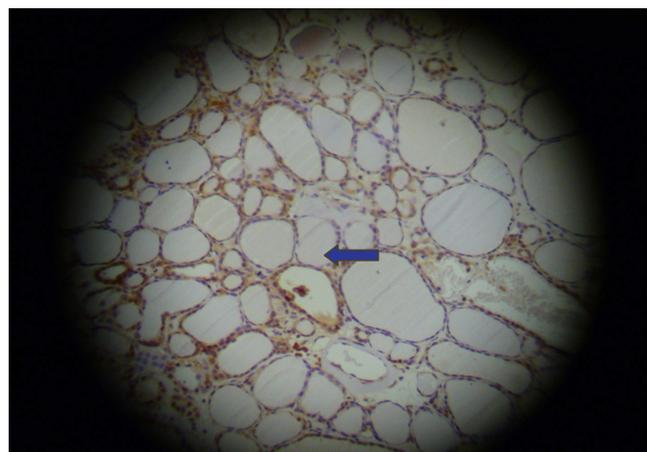


Figura 1 - Fotomicrografia, da lâmina do bócio colóide (aumento de 100x), com imunomarcagem para caspase-3, em castanho dourado.

Nota: Seta indica o citoplasma imunomarcado pela caspase-3.

Tabela 1 – Expressão quantitativa das variáveis pela caspase-3 para bócio colóide.

Número de Lâminas	Índice de Marcagem	Densidade Óptica
1	35,51%	65,71
2	46,72%	72,46
3	79,65%	79,59
4	31,50%	66,2
5	0,00%	0
6	63,13%	88,06
7	89,87%	99,24
8	49,92%	100,56
9	0,00%	0
10	0,00%	0
11	67,70%	60,47
12	13,98%	58,91
13	22,23%	31,34
14	17,44%	34,13
15	45,48%	75,86
16	71,92%	38,27
17	59,61%	71,32
18	51,74%	77,29
19	0,00%	0
20	70,09%	61,14
Média	40,82%	50,03

Tabela 2 – Expressão quantitativa das variáveis pela caspase-3 para carcinoma papilífero

Número de Lâminas	Índice de Marcagem	Densidade Óptica
1	76,82%	82,06
2	95,50%	65,39
3	92,21%	67,22
4	69,81%	68,49
5	98,32%	55,49
6	81,85%	41,53
7	98,56%	83,6
8	91,88%	57,82
9	94,84%	65,65
10	97,21%	77,93
11	73,04%	45,04
12	65,88%	53,38
13	93,22%	67,74
14	93,62%	66,06
15	81,21%	61,48
16	85,91%	68,55
17	95,470%	75,71
Média	83,38%	64,57

índice de marcagem pela caspase-3, entre o bócio colóide e o carcinoma papilífero da tireóide é demonstrada na tabela 3.

Correlação da densidade óptica da caspase-3 entre o bócio colóide e o carcinoma papilífero da tireóide

A correlação da média, mediana, valores mínimos, valores máximos e desvios- padrão da expressão da densidade óptica pela caspase-3 entre o bócio colóide e o carcinoma papilífero é demonstrada na tabela 4.

Correlação das variáveis da caspase-3 para cada doença

A correlação entre a densidade óptica e o índice de marcagem para a caspase-3, no bócio colóide, está demonstrada na figura 3.

A correlação entre a densidade óptica e o índice de marcagem para a caspase-3, no carcinoma papilífero, está demonstrada na figura 4.

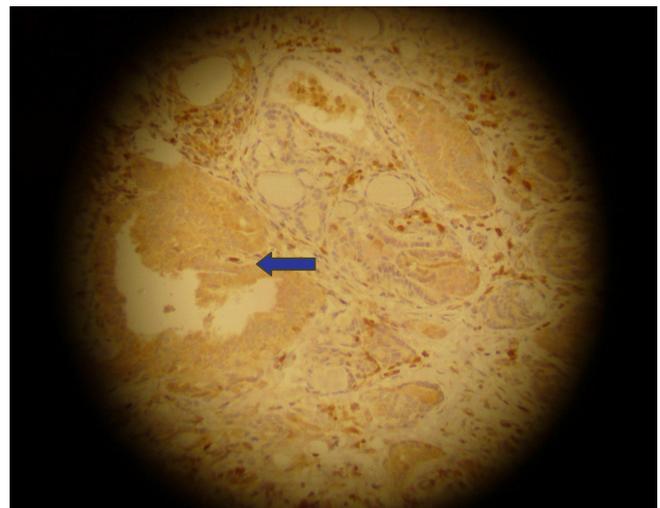


Figura 2 - Fotomicrografia, da lâmina do carcinoma papilífero da tireóide (aumento de 100x), com imunomarcagem para caspase-3, em castanho dourado.

Nota: Seta indica o citoplasma imunomarcado pela caspase-3.

Tabela 3 - Correlação do índice de marcagem pela caspase-3 entre o bócio colóide e o carcinoma papilífero

Índice de Marcagem	Bócio Colóide	Carcinoma Papilífero
Número de lâminas	20	17
Média	40,82%	87,37%
Mediana	46,10%	92,21%
Valor mínimo	0%	65,88%
Valor máximo	89,87%	98,56%
Desvio padrão	28,98+/- %	10,62+/- %
Valor do p		<0,001

Tabela 4 - Correlação da densidade óptica pela caspase-3 entre o bócio colóide e o carcinoma papilífero.

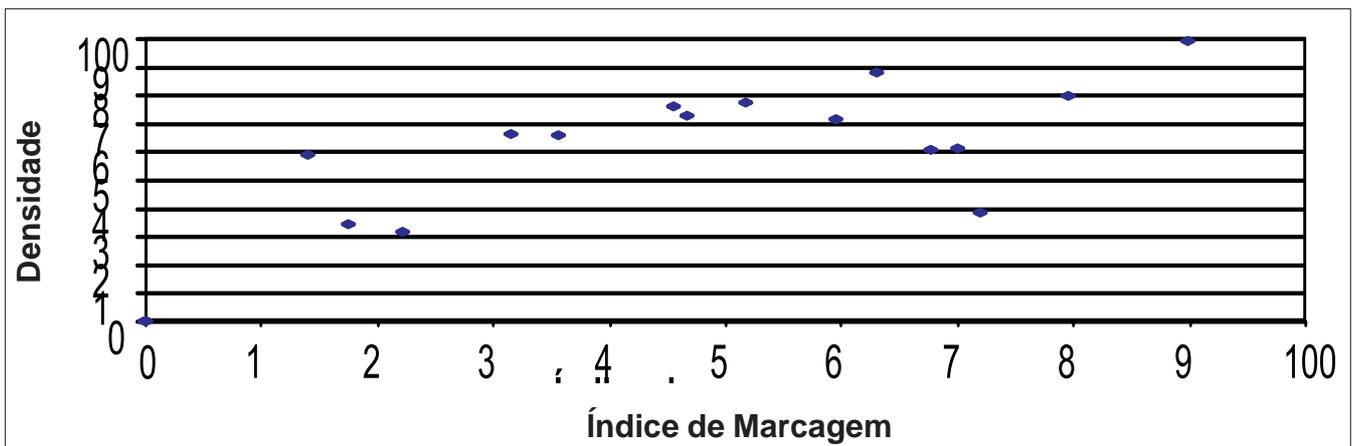
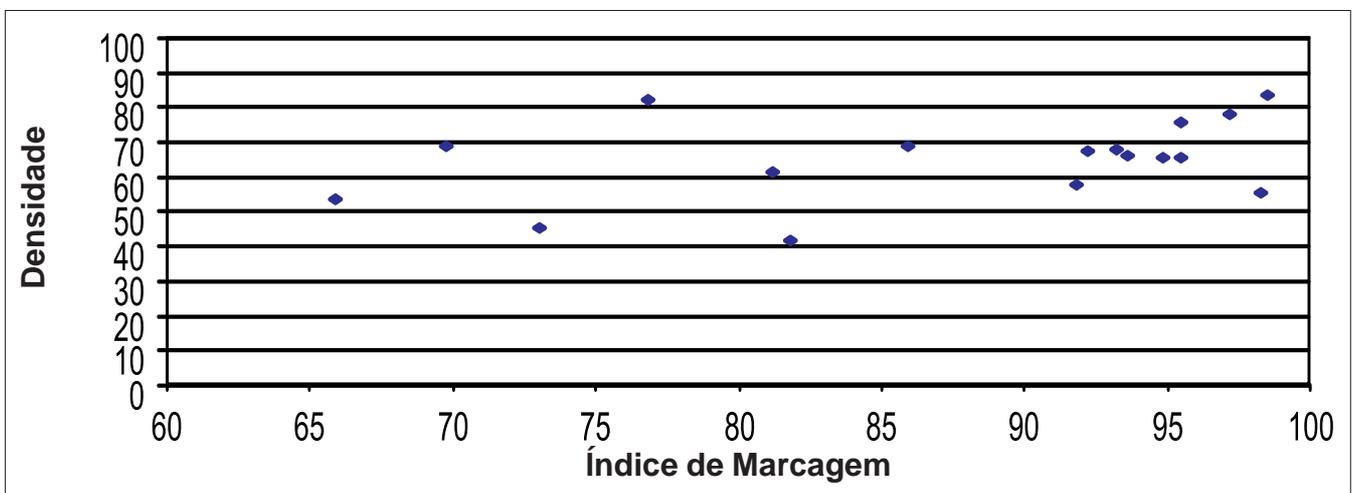
Densidade Óptica	Bócio Colóide	Carcinoma Papilífero
Número de lâminas	20	17
Média	54,03%	64,89%
Mediana	63,43%	66,06%
Valor mínimo	0%	41,53%
Valor máximo	100,56%	83,60%
Desvio padrão	33,18+/-	11,72+/-
Valor do p		0,598

DISCUSSÃO

Na análise da frequência de normalidade apresentada pelo índice marcagem e densidade óptica no bócio colóide observou-se que o padrão apresentado em ambos foi anormal, demonstrando-se, dessa forma, a variabilidade de respostas apoptóticas. Assim, o padrão de anormalidade apresentado nas duas variáveis utilizadas demonstra que a resposta à apoptose ocorre com um padrão não homogêneo, com variabilidade nas respostas apoptóticas,

conforme descrito por El May *et al.*⁷. Esses autores referem a apoptose e a necrose como processos intrínsecos no desenvolvimento do bócio.

Brix *et al.*⁸ relatam que o bócio colóide foi caracterizado por uma variação clínica, funcional e morfológica, sendo a razão de sua heterogeneidade desconhecida. Assim, o aumento do conhecimento das alterações moleculares pode ser usado como um objetivo adicional para diagnóstico e deve fornecer a base para novas estratégias terapêuticas.

**Figura 3** - Correlação das variáveis da caspase-3 no bócio colóide.**Figura 4** - Correlação das variáveis da caspase-3 no carcinoma papilífero.

Seguindo a análise do teste estatístico, houve a rejeição da hipótese nula ($p < 0,001$), ou seja, pode-se afirmar que para o bócio colóide existe a associação positiva e significativa entre o índice de marcagem e a densidade óptica pela caspase-3.

Thomas *et al.*⁹ descreveram o bócio colóide como um aumento da tireóide não associado ao hipertireoidismo ou hipotireoidismo e não resultante de processo inflamatório ou neoplasia. Isso corrobora o achado dos valores do índice de marcagem para a caspase-3 serem mais baixos quando comparados ao do carcinoma papilífero.

Na análise da frequência de normalidade apresentada pelo índice de marcagem e pela densidade óptica no carcinoma papilífero, observou-se que o padrão apresentado em ambos teve comportamento normal, fato esse que demonstra padrão homogêneo na sua resposta.

Neste tumor o coeficiente de correlação estimado entre o índice de marcagem e a densidade óptica da caspase-3 foi de 0,34; assim a análise estatística indicou a não rejeição da hipótese nula ($p = 0,117$). Portanto, não se pode afirmar que para o carcinoma papilífero exista associação entre o índice de marcagem e a densidade óptica da caspase-3.

Existe correlação positiva entre a apoptose e a proliferação celular, associando-se com a piora do prognóstico em vários tipos de carcinomas. Mader *et al.*¹⁰, por exemplo, relataram que a apoptose por meio de suas proteínas indutoras, como a caspase-3, mostrou correlação positiva entre a expressão das mesmas com o tamanho da neoplasia, a presença de metástase e, conseqüentemente, pior prognóstico.

Rath *et al.*¹¹ analisaram drogas anticâncer, que exerciam efeito citotóxico induzindo a apoptose, pela atividade da caspase-3 em células com carcinoma da tireóide, à semelhança de Spalletti-Cernia *et al.*¹² que descreveram

as Rnases como indutoras da apoptose no tumor de tireóide, associadas com a atividade de caspase-8 e caspase-9, seguido pela ativação da caspase-3, demonstrando assim a importância desta no processo apoptótico no câncer da tireóide e à semelhança de Soung *et al.*¹³ que relataram a observação de mutações nos carcinomas de diversos tecidos, como no gene CASP3 em tumores humanos, sugerindo a importância do gene que codifica a caspase-3 no processo cancerígeno.

A correlação da imunomarcagem pela caspase-3 através do percentual do índice de marcagem e a densidade óptica no bócio colóide e no carcinoma papilífero resultaram na diferença estatisticamente significativa entre o primeiro ($p < 0,001$) e a não diferença significativa quanto ao segundo ($p = 0,598$). Desta forma, pode-se afirmar que existe diferença significativa entre o bócio colóide e o carcinoma papilífero quanto ao índice de marcagem da caspase-3, os quais se apresentaram maiores nos carcinomas papilíferos da tireóide.

Correlacionando-se os dados estatísticos com a caspase-3, o estudo caracteriza que tanto o bócio colóide quanto o carcinoma papilífero da tireóide, apresentaram apoptose. Entretanto, a expressão no carcinoma é maior e mais homogênea do que no bócio, caracterizando maior grau de agressividade do carcinoma em relação ao bócio colóide. Este, por sua vez, apresentou comportamento heterogêneo e pouco proliferativo, demonstrando comportamento de baixa agressividade.

Com este estudo, pôde-se concluir que para o bócio colóide existe associação positiva e significativa entre as duas variáveis - índice de marcagem e a densidade óptica - da caspase-3, enquanto que para o carcinoma papilífero não existe associação entre elas. O estudo comparativo entre a análise quantitativa da caspase-3, demonstrou que a apoptose é mais evidente no carcinoma papilífero do que no bócio colóide.

A B S T R A C T

Objective: To describe quantitative cytophotometric expression of the marker caspase-3 in colloid goiter and in papillary carcinoma of the thyroid, comparing the immunexpression between them. **Methods:** An immunohistochemistry study has been made on the protein caspase-3 in 17 of paraffin blocks of papillary carcinoma of the thyroid and 20 cases of colloid goiter, using SAMBA 4000 ® (System of Microscopic Analysis of Automatic Search), aiming analysis of the two variables: marker index and optical density. **Results:** Statistic analysis indicated a significant difference for marker index between colloid goiter and papillary carcinoma, being this difference larger in the carcinoma. It hasn't been found significant difference in optical density. For colloid goiter, the estimated correlation coefficient between the marker index and optical density was 0,72, indicating the rejection of the null hypothesis ($p < 0,001$), affirming that positive and significant association exists between them. For the papillary carcinoma of the thyroid, the same correlation was 0,34 and so, it is not possible to affirm that there's an association between them. **Conclusion:** For colloid goiter there is a positive and significant association between the two variables - marker index and optical density -, while for the papillary carcinoma, this is not proved. The quantitative analysis for caspase-3 demonstrates that apoptosis is larger in the papillary carcinoma of the thyroid than in colloid goiter.

Key words: Papillary carcinoma. Thyroid. Colloid goiter. Caspase-3. Immunohistochemistry.

REFERÊNCIAS

1. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro AP, Vaisman M. [Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(4):503-9. Epub 2005 Oct 19.
2. Matsuo SE, Martins I, Leoni SG, Hajjar D, Ricarte-Filho JC, Ebina Kimura ET. Marcadores biológicos tireoideanos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48:115-25.
3. Bravo R, Frank R, Blundell PA, Macdonald-Bravo H. Cyclin/PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerase- α . *Nature.* 1987;326:515-7.
4. Aebersold R, Anderson L, Caprioli R, Druker B, Hartwell L, Smith R. Perspective: a program to improve protein biomarker discovery for cancer. *J Proteome Res.* 2005;4(4):1104-9.
5. Canevari AR, Rogatto RS. Câncer de cabeça e pescoço. In: Ferreira CG, Rocha JC. *Oncologia molecular.* São Paulo: Atheneu; 2004. p. 198-200.
6. Kumar S. Mechanisms mediating caspase activation in cell death. *Cell Death Differ.* 1999;6(11):1060-6.
7. El May MV, Zekri S, Boubaker, S, Ladgham A, El May A. Chronic iodine overload and apoptosis in cold nodules from endemic multinodular goiters. *Arch Inst Pasteur Tunis.* 2005;82(1-4):69-74.
8. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: a population-based twin study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(9):3071-5.
9. Thomas GA, Williams ED. A etiology of simple goiter. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1988;2(3):703-18.
10. Mader AMA, Patrício FRS, Rigueiro MP, Lourenço LG. Estudo clínico-patológico, da proliferação celular e da apoptose no adenocarcinoma gástrico da cárdia. *Arq Gastroenterol.* 2006;43(3): 184-90.
11. Rath GM, Schneider C, Dedieu S, Rothhut B, Soula-Rothhut M, Ghoneim C, Sid B, Morjani H, El Btaouri H, Martiny L. The C-terminal CD47/IAP-binding domain of thrombospondin-1 prevents camptothecin- and doxorubicin-induced apoptosis in human thyroid carcinoma cells. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1763(10): 1125-34.
12. Spalletti-Cernia D, Sorrentino R, Di Gaetano S, Arciello A, Garbi C, Piccoli R, D'Alessio G, Vecchio G, Laccetti P, Santoro M. Antineoplastic ribonucleases selectively kill thyroid carcinoma cells via caspase-mediated induction of apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6): 2900-7.
13. Soung YH, Lee JW, Kim SY, Park WS, Nam SW, Lee JY, Yoo NJ, Lee SH. Somatic mutations of CASP3 gene in human cancers. *Hum Genet.* 2004;115:112-5.

Recebido em 15/09/2009

Aceito para publicação em 17/11/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Souza LRQ, Ribas-Filho JM, Malafaia O, Czezczko NG, Ribas CAP, Souza GD, Marinho Júnior CH. Expressão citofotométrica da caspase-3 no carcinoma papilífero da tireoide e no bócio colóide. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2010; 37(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Luciana Rodrigues Queiroz de Souza

E-mail: ipem@evangelico.org.br

Cox-2 e sua associação com fatores prognósticos e resposta à quimioterapia primária em pacientes com câncer de mama

Cox-2 and its association with prognostic factors and response to primary chemotherapy in patients with breast cancer

RENATO DE LIMA ROZENOWICZ, ACBC-SP¹; ROBERTO EUZÉBIO DOS SANTOS²; MARIA ANTONIETA LONGO GALVÃO SILVA³; FABIO FRANCISCO OLIVEIRA RODRIGUES, TCBC-SP⁴; ANDRÉ LIMA DE OLIVEIRA⁵; LILIANE BARATELA ULSON⁶; VILMAR MARQUES OLIVEIRA⁷; TSUTOMU AOKI⁸

R E S U M O

Objetivo: Avaliar em pacientes com câncer de mama a expressão imunoistoquímica da cox-2 antes da quimioterapia primária com 5-fluorouracil, epirrubina e ciclofosfamida (FEC) e a associação desta com tamanho inicial do tumor, estado linfonodal, receptores hormonais, expressão da Her-2 e com a resposta clínica e anatomopatológica. **Métodos:** Estudo retrospectivo com 41 mulheres portadoras do diagnóstico histopatológico de carcinoma ductal de mama. Foram submetidas à quimioterapia primária com esquema FEC (5-fluorouracil, epirrubina e ciclofosfamida) na dosagem de 500mg/m², 75mg/m² e 500 mg/m², respectivamente. Os critérios de inclusão foram intervalo etário entre 30 e 70 anos, estadiamento II a IIIA, após comprovação da ausência de metástase, tumor primário de mama, único e unilateral, tipo histológico ductal invasivo e ausência de cardiopatia e gestação. Para avaliação da expressão da proteína Her 2 neu utilizaram-se anticorpos monoclonais de coelho. Para visibilizar a expressão da proteína cox-2 utilizaram-se anticorpos policlonais obtidos do soro de cabras. A avaliação da resposta clínica ao tratamento foi realizada por exame físico mensurando-se o maior eixo tumoral por paquímetro. As medidas foram realizadas à admissão e após os ciclos de quimioterapia primária. Após três sessões quimioterápicas com intervalos de 21 dias realizou-se o procedimento cirúrgico. Adotaram-se os critérios do RECIST. Após a operação foi avaliada a resposta anatomopatológica local, sendo considerada completa quando da ausência de neoplasia invasiva e do componente in situ. Na avaliação imunoistoquímica para os receptores de estrogênio utilizaram-se estrogen receptor NCL-ER6F11 e para progesterona, progesterone receptor, NCL-PGR-312 considerando positiva quando da coloração em 10% ou mais das células tumorais. **Resultados:** A distribuição segundo estadiamento clínico UICC verificaram-se seis no estágio IIA (14,6%), 22 no estágio IIB (53,6%) e 13 estágio IIIA (31,8%). A avaliação clínica inicial do maior eixo tumoral variou de 2,5 a 15 cm e mediana de 5 cm. Foram identificadas 14 pacientes (34,1%) com estado linfonodal negativo e 27 positivo (65,9%). Observou-se que 19 (46,3%) apresentavam-se no menacme e 22 (53,6%) na menopausa. **Conclusão:** Houve associação da expressão da cox-2 à fatores de pior prognóstico no câncer de mama como estado linfonodal positivo, receptores hormonais negativos e expressão da Her-2.

Descritores: Quimioterapia adjuvante. Neoplasias da mama.

INTRODUÇÃO

Estimam-se no Brasil 49.470 casos novos de câncer de mama com 9.170 óbitos no ano de 2008, a despeito dos avanços para rastreamento e tratamento desta enfermidade sua mortalidade aumentou 76% no período de 1970-2000, passando de 5,7 a cada 100.000 mulheres em 1979 para 10,15 a cada 100.000 mulheres em 2002¹.

A quimioterapia neoadjuvante apresenta como vantagens a possibilidade do estudo in vivo do

quimioterápico e o aumento das taxas de operação conservadora. Logo a busca por marcadores intrínsecos à agressividade tumoral além de proporcionar o encontro de novos fatores prognósticos torna-se útil no planejamento terapêutico. Neste contexto o estudo da ciclooxigenase-2 tem se mostrado relevante. Cox é a enzima de conversão do ácido araquidônico em prostaglandina H₂. Existe nos mamíferos em duas isoformas: cox-1 e cox-2, sendo a cox-2 uma proteína de 74kDa localizada no retículo endoplasmático e membrana nuclear, e expressada medi-

Trabalho realizado no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de São Paulo (DOGI-IMSCSP) - SP-BR.

1. Médico Assistente da Clínica de Oncologia Pélvica do DOGI da Irmandade da Santa Casa de São Paulo- SP-BR; 2. Chefe da Clínica de Oncologia Pélvica do DOGI da Irmandade da Santa Casa de São Paulo - SP-BR; 3. Professora assistente do Departamento de Anatomia-Patológica-FCMSCSP - SP-BR; 4. Médico Assistente da Clínica de Oncologia Pélvica do DOGI da Irmandade da Santa Casa de São Paulo- SP-BR; 5. Médico Assistente da Clínica de Ginecologia Geral do DOGI da Irmandade da Santa Casa de São Paulo- SP-BR; 6. Pós-Graduanda da FCMSCSP- SP-BR; 7. Médico Assistente da Clínica de Mastologia do DOGI da Irmandade da Santa Casa de São Paulo- SP-BR; 8. Diretor do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de São Paulo- SP-BR.

ante estímulos como resposta inflamatória e promotores tumorais².

Liu et al observaram em camundongos transgênicos com superexpressão da cox-2 o desenvolvimento de câncer de mama em 85% dos animais, sugerindo o envolvimento desta enzima na carcinogênese da glândula mamária³ além de outros estudos correlacionarem sua expressão com estímulos invasivos e metastáticos no câncer de mama⁴.

Este trabalho tem por objetivo avaliar a expressão imunoistoquímica da cox-2 e sua associação com tamanho tumoral, estado clínico linfonodal, receptores hormonais, expressão da Her-2 neu e com a resposta clínica e anatomopatológica à quimioterapia primária em mulheres portadoras de carcinoma ductal da mama estádios II ou III.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo baseado no banco de dados do Serviço de Quimioterapia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia (DOGI) da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSP). Foram avaliadas 41 mulheres atendidas no período de julho de 2004 a julho de 2006, com diagnóstico histopatológico de carcinoma ductal de mama.

Este grupo de pacientes, após biópsia incisional, foi submetido à quimioterapia primária com esquema FEC (5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida) na dosagem de 500mg/m², 75mg/m² e 500 mg/m², respectivamente. Os critérios de inclusão foram intervalo etário entre 30 e 70 anos, estadiamento II a IIIA segundo os critérios da UICC 6^a Edição, após comprovação da ausência de metástase (cintilografia óssea, radiografia do tórax, ultrasonografia de abdome e CA 15-3), tumor primário de mama, único e unilateral (avaliado por mamografia), tipo histológico ductal invasivo e ausência de cardiopatia e gestação.

Nesta casuística a idade variou entre 32 e 70 anos, com média de 49,9 anos, desvio-padrão de 10,25 e mediana de 50 anos. Sete (17,1%) pacientes encontravam-se no grupo menor que 40 anos; 27 (65,8%) entre 41 e 60 anos e sete (17,1%) acima de 60 anos.

Para a distribuição segundo estadiamento clínico UICC verificaram-se seis no estágio IIA (14,6%), 22 no estágio IIB (53,6%) e 13 estágio IIIA (31,8%).

A avaliação clínica inicial do maior eixo tumoral variou de 2,5 a 15 cm com média de 5,9 cm (desvio-padrão de 2,43 cm) e mediana de 5 cm, sendo que 19 pacientes (46,3%) apresentaram tumor maior que 5 cm e 22 (53,7%) menor ou igual a 5 cm. Foram identificados 14 pacientes (34,1%) com estado linfonodal negativo e 27 positivo (65,9%). Observou-se que 19 (46,3%) das pacientes apresentavam-se no menacme e 22 (53,6%) na menopausa.

Avaliação imunoistoquímica

O material da biópsia prévia ao tratamento quimioterápico foi fixado em solução tamponada de formaldeído a 10% e enviado para o Departamento de Ciências Patológicas da ISCMSP. A reação imunoistoquímica do presente estudo foi realizada conforme protocolo do Departamento de Anatomia Patológica da ISCMSP.

Para os receptores de estrogênio utilizaram-se estrogen receptor NCL-ER6F11 (Mouse Monoclonal Antibody Novocastra, Norwell, MA, USA, diluição: 1/55 overnight) e para progesterona, progesterone receptor, NCL-PGR-312 (Mouse Monoclonal Antibody Novocastra, Norwell, MA, USA, diluição: 1/100 overnight) considerando positiva quando da coloração em 10% ou mais das células tumorais.

Para avaliação da expressão da proteína Her 2 neu, na membrana citoplasmática das células neoplásicas, utilizaram-se anticorpos monoclonais de coelho (Dako Cop., Carpinteria, CA, USA) analisando conforme a avaliação proposta por Abreu e Lima *et al.*⁵.

Para visibilizar a expressão da proteína cox-2 utilizaram-se anticorpos policlonais obtidos do soro de cabras (3362-100 Biovision Research Products, diluição 1:70) sendo o controle positivo realizado em biópsias de tecido mamário com processo inflamatório. A análise da reação imunoistoquímica foi feita conforme o critério proposto por Ristimäki *et al.*⁶ baseado na intensidade de coloração do citoplasma e membrana celular, sendo considerada positiva quando da nota 2 ou 3.

Avaliação de resposta tumoral

A avaliação da resposta clínica ao tratamento foi realizada por exame físico mensurando-se o maior eixo tumoral por paquímetro. As medidas foram realizadas à admissão e após os ciclos de quimioterapia primária, pelo mesmo examinador, sendo anotadas em prontuário e no banco de dados do Serviço de Quimioterapia do DOGI. Após três sessões quimioterápicas com intervalos de 21 dias realizou-se o procedimento cirúrgico.

Adotaram-se os critérios do RECIST-Response Evaluation Criteria in Solid Tumors conforme proposto por Therrase *et al.*⁷ considerando-se como grupo respondedor as pacientes com resposta completa ou parcial, e como grupo não respondedor as pacientes com progressão de doença ou doença estável.

Após a operação foi avaliada a resposta anatomopatológica local, sendo considerada resposta completa quando da ausência de neoplasia invasiva e do componente *in situ*, conforme preconizado por Sataloff *et al.*⁸.

Análise estatística

Foi realizada no programa SPSS 15 for Windows, associando-se pelo teste exato de Fischer a expressão da cox-2 com as variáveis em estudo. Fixou-se em 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade para as variáveis analisadas.

RESULTADOS

Em relação aos receptores hormonais, 25 pacientes (60,98%) eram receptor estrogênico positivo e 24 (58,5%) receptor progesterona positivo. Pelo método imunistoquímico a expressão da Her 2 neu foi positiva em 17 pacientes (41,4%) e a da cox-2 em 23 (56,1%).

Após a quimioterapia neoadjuvante, o maior eixo tumoral variou de zero a 8,5 cm com média de 3,59 cm, desvio-padrão de 2,14 cm e mediana de 3,0 cm.

A resposta clínica baseada nos critérios RECIST apresentou a seguinte distribuição: 25 pacientes (60,98%) respondedoras e 16 (39,02%) não respondedoras. A avaliação anatomopatológica demonstrou resposta completa em cinco pacientes (12,19%) (Tabelas 1 e 2).

DISCUSSÃO

Torna-se oportuno o estudo da cox-2 e a sua associação com resposta à quimioterapia neoadjuvante no câncer de mama, posto que a identificação de biomarcadores de resposta proporcionará o encontro de um grupo ideal de pacientes, beneficiando-as com preservação mamária e menor toxicidade. Neste estudo observou-se a expressão da cox-2 em 56% da casuística indo ao encontro dos dados da literatura nos quais esta é expressa em torno de 40%⁹.

Não se encontrou correlação entre a expressão da cox-2 e tamanho inicial do tumor, divergindo da literatura onde evidencia-se associação de sua expressão com tumores maiores¹⁰.

Tabela 1 - Correlação entre a expressão da Cox-2 e fatores prognósticos nas 41 pacientes com carcinoma ductal invasivo submetidas à quimioterapia primária.

Cox-2	Diâmetro tumoral (cm)		p
	<5	>5	
Negativa (%)	7 (31,9)	11 (57,9)	p=0,12
Positiva (%)	15 (68,1)	8 (42,1)	
Cox-2	Linfonodos comprometidos clinicamente		p
	Negativo	Positivo	
Negativa (%)	10 (71,5)	8 (29,7)	p=0,019
Positiva (%)	4 (28,5)	19 (70,3)	
Cox-2	Receptor Estrogênico		p
	Negativo	Positivo	
Negativa (%)	4 (25)	14 (56)	p=0,050
Positiva (%)	12 (75)	11 (44)	
Cox-2	Receptor Progesterona		p
	Negativo	Positivo	
Negativa (%)	4 (23,6)	14 (59,4)	p=0,028
Positiva (%)	13 (76,4)	10 (41,6)	
Cox-2	Expressão da Her-2 neu		p
	Negativo	Positivo	
Negativa (%)	17 (70,8%)	1 (5,8%)	p=0,001
Positiva (%)	7 (29,2%)	16 (94,2%)	

Tabela 2 - Correlação entre a expressão da Cox-2, resposta clínica e resposta anatomopatológica nas 41 pacientes com carcinoma ductal invasivo submetidas à quimioterapia primária.

Cox-2	Resposta clínica (RECIST)		p
	Não respondedora	Respondedora	
Negativa (%)	10 (62,5)	8 (32)	p=0,10
Positiva (%)	6 (37,5)	17 (68)	
Cox-2	Resposta anatomopatológica		p
	Não respondedora	Respondedora	
Negativa (%)	16 (44,4)	2 (40,0)	p=0,85
Positiva (%)	20 (55,6)	3 (60,0)	

O estado linfonodal é um dos principais fatores prognósticos no carcinoma de mama, sua positividade confere risco de 35% para morte pela doença em cinco anos. Costa *et al.*¹¹ estudando 46 mulheres portuguesas tratadas na Universidade do Porto evidenciaram correlação entre a expressão da cox-2 no tumor e estado linfonodal positivo, convergindo com os dados da literatura^{6,8}. Obteve-se aqui associação positiva da cox-2 com estado linfonodal clínico positivo corroborando com os dados dos autores acima e com os de Grudzinski *et al.*¹² que, em nosso meio, verificaram associação positiva desta expressão com linfonodos axilares comprometidos. Estes dados enfatizam o provável papel da cox-2 nos mecanismos de linfoangiogênese com disseminação da doença, corroborando com achados *in vitro* da estimulação do VEGF-c pela cox-2¹³.

Quando da análise dos receptores hormonais em função da expressão da cox-2, observou-se relação inversa entre estas variáveis, achado este evidenciado por outros autores (6,10). McCarthy *et al.*¹⁴ também observaram, pela técnica de RT-PCR, correlação significativa entre expressão da cox-2 positiva e receptor hormonal negativo, denotando pior prognóstico, embora maior susceptibilidade à quimioterapia.

Um dos possíveis mecanismos que explica esta associação negativa foi proposta em estudo *in vitro* por Mendelson & Hardy¹⁵ que observaram por imunoprecipitação de cromatina (ChIP), em meio de cultura com progesterona, a inibição da transcrição do gene da cox-2 através do bloqueio da sub-unidade p65 da NF- κ B. Concluíram estes autores que ao interferir em sua expressão, o receptor de progesterona apresenta papel crucial no bloqueio da via de carcinogênese mamária mediada pela prostaglandina E2 e aromatase, corroborando com o estudo NSABP B-09 que demonstrou maior benefício do tamoxifeno em pacientes com tumores receptor progesteragênico positivo.

A relação entre a sinalização do Her-2 neu e a expressão da cox-2 é bem evidenciada na literatura, propondo-se modelo biológico no qual ocorre indução da cox-2 pela Her-2 via Ras/MAPK, havendo alça de retroalimentação positiva da cox-2 com a Her¹⁶. Evidenciou-se aqui a expressão da cox-2 em 94,2% do grupo

Her-2 positivo associação esta altamente significativa, dado semelhante aos da literatura¹⁷.

Os estudos referentes à associação da expressão da cox-2 com a resposta à quimioterapia primária são escassos, contudo existem evidências de que a expressão da cox-2 relaciona-se com resistência à quimioterapia. Em relação ao câncer de mama, Surowiak *et al.*¹⁸ analisando por imunistoquímica a expressão da cox-2 e da proteína de resistência à drogas, MDR-1, em 104 mulheres polonesas com carcinoma ductal submetidas à quimioterapia adjuvante, obtiveram associação estreita entre expressão da cox-2 e MDR-1. Além de evidenciarem menor resposta no grupo que a expressava, sugeriu que por mecanismos associados à MDR-1, a cox-2 possa relacionar-se com o efluxo intracelular dos antracíclicos promovendo resistência aos quimioterápicos.

Em pacientes portadores de carcinoma esofágico a expressão da cox-2 correlacionou-se com menor resposta à quimiorradioterapia neoadjuvante¹⁹ corroborando com Ferrandina *et al.*²⁰ que evidenciaram menor resposta à quimioterapia em neoplasia ginecológicas, demonstrando a quimiorresistência em tumores que expressam cox-2.

Obteve-se aqui a expressão da cox-2 em 68% do grupo respondedor e em 37,5% do grupo não respondedor; embora estes dados apresentem comportamento de correlação entre expressão da cox-2 e boa resposta à quimioterapia primária com FEC, não ocorreu associação estatística significativa. Em relação à resposta anatomopatológica não observou-se associação entre esta e a expressão da cox-2.

Embora não tenha havido associação com resposta à quimioterapia neoadjuvante, novas pesquisas sobre a cox-2 devem ser realizadas no intuito de se estabelecer seu verdadeiro papel como fator preditivo de resposta à quimioterapia em pacientes com câncer de mama.

Houve associação da expressão da cox-2 à fatores de pior prognóstico no câncer de mama como estado linfonodal positivo, receptores hormonais negativos e expressão da Her-2.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the immunohistochemical expression of cox-2 before primary chemotherapy with 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide (FEC) and its association with initial tumor size, lymph node status, hormone receptors, expression of HER2 and the clinical and pathological response in patients with breast cancer. **Methods:** We conducted a retrospective study with 41 women with histopathological diagnosis of ductal breast carcinoma. They underwent primary chemotherapy with FEC regimen (5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide) at 500mg/m², 75mg/m² and 500 mg/m², respectively. Inclusion criteria were age range between 30 and 70 years, stage II to IIIA, absence of metastasis, primary tumor of the breast, single, unilateral, with ductal invasion at histology and absence of heart disease and pregnancy. To evaluate the expression of HER2/neu protein we used rabbit monoclonal antibodies. To visualize the expression of cox-2 protein we used polyclonal antibodies obtained from goats' serum. The evaluation of clinical response to treatment was performed during physical examination by measuring the major tumor axis with a pachymeter. Measurements were taken at admission and after primary chemotherapy cycles. After three chemotherapy sessions at intervals of 21 days the surgical procedure was carried out. We adopted the criteria of RECIST. After the operation we evaluated

the local pathological response, which was considered complete when there was absence of invasive neoplasia and of the *in situ* component. In immunohistochemical assessing of estrogen receptors we used estrogen receptor NCL-ER6F11 and, for progesterone, progesterone receptor NCL-PGR-312, considering positive the staining of 10% or more tumor cells. **Results:** The distribution according to UICC clinical stage classified six patients in stage IIA (14.6%), 22 in stage IIB (53.6%) and 13 stage IIIA (31.8%). The initial clinical evaluation of the major tumor axis ranged from 2.5 to 15 cm and a median of 5 cm. We identified 14 patients (34.1%) with negative lymph node status, and 27 positive (65.9%). It was observed that 19 (46.3%) were in premenopause and 22 (53.6%) in menopause. **Conclusion:** There was an association of the expression of Cox-2 to the factors associated with poor prognosis in breast cancer, such as positive lymph node status, negative hormone receptors and HER2 expression.

Key words: Adjuvant chemotherapy. Breast cancer.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativa 2008: Incidência de câncer no Brasil. [internet]. Rio de Janeiro: INCA, 2007. 96p [Acesso em: 05 de maio de 2009]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa_incidencia_cancer_2008.pdf>
- Méric JB, Rottey S, Olausen K, Soria JC, Khayat D, Rixe O, et al. Cyclooxygenase-2 as a target for anticancer drug development. [Review] Crit Rev Oncol Hematol. 2006; 59:51-64. Epub 2006 Mar 13.
- Liu CH, Chang SH, Narko K, Trifan OC, Wu MT, Smith E, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. J Biol Chem. 2001; 276:18563-9.
- Stasinopoulos I, Mori N, Bhujwala Z. The malignant phenotype of breast cancer cells is reduced by cox-2 silencing. Neoplasia. 2008;10:1163-69.
- Abreu e Lima, M C; Gobbi, H; Gianotti Filho, O; Alvarenga, M. Lesões benignas não neoplásicas e neoplasias da mama. In: Bacchi, CE; Cardoso de Almeida, PC; Franco, M. Manual de padronização de laudos histopatológicos. 3ª. Edição São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia; 2005. p 265-6.
- Ristimäki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglund C, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. Cancer Res 2002; 62:632-5.
- Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumor assessment. Eur J Cancer. 2006; 42(8):1031-9.
- Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. J Am Coll Surg. 1995; 180:297-306.
- Half E, Tang XM, Gwyn K, Sahin A, Wathen K, Sinicrope FA. Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancer and adjacent ductal carcinoma *in situ*. Cancer Res. 2002; 62:1676-81.
- Denkert C, Winzer KJ, Müller BM, Weichert W, Pest S, Köbel M, et al. Elevated expression of cyclooxygenase-2 is a negative prognostic factor for disease free survival and overall survival in patients with breast carcinoma. Cancer. 2003; 97:2978-87.
- Costa C, Soares R, Reis-Filho JS, Leitão D, Amendoeira I, Schmitt FC. Cyclo-oxygenase 2 expression is associated with angiogenesis and lymph node metastasis in human breast cancer. J Clin Pathol. 2002; 55:429-34.
- Grudzinski M, Cambruzzi E, Lahude E, Savaris RF, Pedrini JL, Zettler CG. Expressão da COX-2 e CD115 no câncer de mama e sobrevida livre de doença. Rev Assoc Med Bras. 2006; 52:275-80.
- Timoshenko AV, Chakraborty C, Wagner GF, Lala PK. COX-2-mediated stimulation of the lymphangiogenic factor VEGF-C in human breast cancer. Br J Cancer. 2006; 94:1154-63.
- McCarthy K, Bustin SA, Ogunkolade B, Khalaf S, Laban CA, McVittie CJ, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) mRNA expression and hormone receptor status in breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2006; 32:707-9.
- Mendelson C, Hardy DB. Role of the progesterone receptor (PR) in the regulation of inflammatory response pathways and aromatase in the breast. J Steroid Biochem Mol Biol. 2006; 102:241-9.
- Benoit V, Relic B, Leval Xd X, Chariot A, Merville MP, Bours V. Regulation of HER-2 oncogene expression by cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2. Oncogene. 2004; 23:1631-5.
- Boland GP, Butt IS, Prasad R, Knox WF, Bundred NJ. COX-2 expression is associated with aggressive phenotype in ductal carcinoma *in situ*. Br J Cancer. 2004; 90:423-29.
- Surowiak P, Materna V, Matkowski R, Szczuraszek K, Kornafel J, Wojnar A, et al. Relationship between the expression of cyclooxygenase 2 and MDR1/P-glycoprotein in invasive breast cancer and their prognostic significance. Breast Cancer Res. 2007; 7:862-70.
- Yoshikawa R, Fujiwara Y, Koishi K, Kojima S, Matsumoto T, Yanagi H, Yamamura T, Nishigami T, Tsujimura T. Cyclooxygenase-2 expression after preoperative chemoradiation correlates with more frequent esophageal cancer recurrence. World J Gastroenterol, 2009 ; 28:2283-8.
- Ferrandina G, Ranelletti FO, Martinelli E, Paglia A, Zannoni GF, Scambia G. Cyclo-oxygenase-2 (Cox-2) expression and resistance to platinum versus platinum/paclitaxel containing chemotherapy in advanced ovarian cancer. BMC Cancer. 2006; 6:182.

Recebido em 13/08/2009

Aceito para publicação em 16/10/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Rozenowicz RL, Santos RE, Silva MALG, Rodrigues FFO, Oliveira AL, Ulson LB, Oliveira VM, Aoki T. Cox-2 e sua associação com fatores prognósticos e resposta à quimioterapia primária em pacientes com câncer de mama. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2010; 37(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Renato Rozenowicz

E-mail: rozenowicz.r@uol.com.br

Abordagem multidisciplinar de pacientes obesos mórbidos submetidos a tratamento cirúrgico pelo método da banda gástrica ajustável

Multidisciplinary approach to morbidly obese patients undergoing surgical treatment by adjustable gastric banding

DENIS PAJECKI, TCBC-SP¹; MARCIO C. MANCINI²; ALFREDO HALPERN³; BRUNO ZILBERSTEIN, TCBC-SP⁴; ARTUR B. GARRIDO JR, TCBC-SP⁴; IVAN CECCONELLO, TCBC-SP⁵

R E S U M O

Objetivo: Avaliar o resultado do tratamento cirúrgico de pacientes obesos mórbidos pelo método da BGA, acompanhados em ambulatório multidisciplinar. **Métodos:** Foram estudados 20 pacientes com IMC que variou de 36,6 a 72 kg/m² (X=47,51 +/- 6,1) e idade entre 36 a 60 anos, submetidos à colocação de BGA. As comorbidades encontradas no pré-operatório foram hipertensão arterial (nove), diabetes tipo II (quatro), apneia do sono grave (um), hipertrigliceridemia (quatro) e problemas ortopédicos graves (três). No seguimento pós-operatório os pacientes foram atendidos em ambulatório multidisciplinar (cirurgião, endocrinologista, psiquiatra e nutricionista). Nos primeiros seis meses, a orientação foi de visitas mensais para ajustes da banda e orientação nutricional. Após, as visitas ocorreram a cada dois ou três meses, conforme a necessidade. **Resultados:** O tempo cirúrgico variou de 40 a 180 minutos; o de internação de 1 a 10 dias (X = 36 horas). Duas pacientes necessitaram reintervenção cirúrgica por complicações tardias: uma rotação do portal e um deslizamento superior da banda. O tempo de seguimento variou de 28 a 36 meses. A perda de peso média foi de 29,26 kg +/- 8,8, ou 24,37% +/- 6,1 do peso inicial e 49,16% +/- 11,3 do excesso de peso. O IMC médio variou de 47,51 para 34,88. Houve melhora global das comorbidades, mais acentuada nos pacientes com maior perda de peso. **Conclusão:** Os resultados obtidos foram satisfatórios para a maioria dos pacientes nos quesitos perda de peso e melhora das comorbidades.

Descritores: Obesidade mórbida. Terapêutica. Cirurgia.

INTRODUÇÃO

A operação de colocação da banda gástrica ajustável por videolaparoscopia - BGA é método cirúrgico utilizado para tratamento da obesidade mórbida há quase duas décadas^{1,2}. Seu princípio de aplicação é condicionar a redução da ingestão alimentar a partir da criação de um mecanismo de ampulheta, dividindo o estômago, sem seccioná-lo, em duas câmaras: a primeira pequena, o receptáculo e a segunda, o restante do estômago, onde se procede a digestão. Haveria desta forma a ingestão de menor quantidade de alimentos, com sensação de saciedade precoce, que escoariam lentamente do receptáculo para o estômago.

As bandas gástricas surgiram no início dos anos 80 e eram feitas de materiais como Marlex e Dacron. Eram

colocadas por laparotomia e não eram ajustáveis. Já na metade da década, surgiram as primeiras bandas de silicone que traziam como novidade a possibilidade do ajuste, permitindo a calibração do diâmetro do anel³.

A partir 1991, o desenvolvimento de técnica de colocação da banda por videolaparoscopia deu grande impulso ao método, que se tornou o mais popular na Europa e na Austrália, chegando ao Brasil no final da década de 90.

Em metanálise, Buchwald *et al.*⁴ observaram que a perda de excesso de peso média (% PEP) no seguimento tardio dos pacientes submetidos ao método era de 47,5%, inferior à perda média observada com as operações de bypass gástrico (60,5%) ou com as derivações biliopancreáticas - DBP (70%). Em contrapartida, a mortalidade relacionada ao método foi

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo - SP-BR.

1. Doutor em Cirurgia da Disciplina do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo - SP-BR; 2. Médico Assistente - Doutor da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo - SP-BR; 3.

Professor Associado da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia - Departamento de Clínica Médica - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo - SP-BR; 4. Professor Associado da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo - Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo - SP-BR; 5.

Professor Titular da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo - SP-BR.

inferior (0,1% , 0,5% no bypass , 1,1% na derivação biliopancreática). Quanto o controle das principais comorbidades os resultados com a banda, bypass e DBP foram: 1) diabetes tipo 2 (80% x 91% x 75%); 2) hipertensão arterial (70% x 85% x 75%); 3) apneia do sono (95% x 80% x 85%) e 4) hipertrigliceridemia (- 55mg/dL x -95 mg/dL x -75mg/dL). Deve-se considerar o número reduzido de estudos com a DBP e um número expressivo de estudos bem controlados com a banda, analisados nesta metanálise.

Mais recentemente, o mesmo autor avaliou especificamente o controle da diabetes tipo 2, observando melhora ou resolução da doença em 55% dos pacientes operados pelo método, em seguimento tardio, inferior ao bypass e DBP⁵.

As vantagens desse, em relação a outros métodos cirúrgicos utilizados no tratamento da obesidade, são a possibilidade de ajuste progressivo, a fácil reversibilidade do método (salvo em situações de erosão da parede gástrica pela banda, quando há processo inflamatório local e aderências), a menor morbidade cirúrgica e o baixo risco de complicações nutricionais⁶.

Por outro lado, por se tratar de método puramente restritivo, é o que mais depende da adesão do paciente no seguimento de dieta no pós-operatório. Nesse sentido, pacientes comedores de doce, compulsivos e beliscadores, bem como aqueles com perfil mais depressivo e índices mais baixos de qualidade de vida (SF-36) tendem a ter resultados menos satisfatórios^{7,8}. Portanto, o acompanhamento pós-operatório em regime multidisciplinar (cirurgião, endocrinologista, psiquiatra ou psicóloga e nutricionista) é de grande importância na seleção e condução dos pacientes submetidos a esse método cirúrgico, interferindo positivamente no resultado de perda de peso⁹.

Avaliar o resultado do tratamento cirúrgico de pacientes obesos mórbidos pelo método da BGA, acompanhados em ambulatório multidisciplinar.

MÉTODOS

Foram estudados 20 pacientes (três homens e 17 mulheres), com idade variando de 22 a 60 anos, submetidos à colocação de BGA entre maio de 2005 e janeiro de 2006.

Foram incluídos pacientes com obesidade grau III (IMC > 40 kg/m²) ou grau II (IMC > 35 kg/m²) associada a pelo menos duas comorbidades. As identificadas nesta casuística estão listadas na tabela 1.

Em dois pacientes a escolha do método cirúrgico ocorreu por necessidades particulares: um paciente apresentava polipose adenomatosa familiar, colectomia prévia e polipose duodenal requerendo controle endoscópico e outra paciente com doença de Cushing, super-obesidade (IMC=62,2 kg/m²) e sem diagnóstico

etiológico, tinha na obesidade obstáculo à realização de ressonância magnética. Este último caso foi encaminhado pelo grupo da endocrinologia que assistia a paciente e o procedimento indicado após discussão aprofundada do caso.

Os outros 18 pacientes foram selecionados da lista de espera para cirurgia bariátrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que optaram pelo método após reunião explicativa sobre as diferenças com relação ao bypass gástrico e que se comprometeram com o seguimento multiprofissional.

Foram excluídos pacientes com operações gástricas prévias, portadores de hérnia hiatal maiores de 2,0 cm e aqueles com preferências por doces, avaliados por inquérito alimentar.

Todos os pacientes assinaram termo de consentimento aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CAPPesq) sob o número 1022-3.

Todos os pacientes foram submetidos à colocação da BGA, sob anestesia geral, por videolaparoscopia seguindo a mesma técnica cirúrgica (via pars flácida), tendo sido utilizados cinco portais de acesso à cavidade abdominal. O portal de ajuste da banda foi colocado na região pré-esternal em 10 pacientes e na região sub-costal esquerda em outros 10 pacientes. Em dois foi realizada colecistectomia concomitantemente, devido à presença de colelitíase.

Foram utilizadas bandas de duas marcas: Ethicon® em 10 pacientes e Silimed® em outros 10.

Todos os pacientes receberam antibiótico profilático (Cefoxitina 1,0g ev 6/6 horas) por 24 horas e heparina de baixo peso molecular (Clexane® 40 mg SC 1x ao dia) durante o período de internação.

No seguimento pós-operatório foram seguidos em ambulatório multidisciplinar. Nos primeiros seis meses, a orientação foi de visitas mensais para ajustes da banda e orientação nutricional. Após, as visitas ocorreram a cada dois ou três meses, conforme a necessidade.

O ajuste da banda é realizado por meio de infusão de solução fisiológica pelo portal de ajuste. Para tanto, foi utilizada seringa, agulha 30x7, ampola de solução fisiológica, luva de procedimento, gaze e álcool 70% para assepsia. O ajuste foi realizado sem controle radiológico, no próprio consultório, seguindo protocolo¹⁰ no qual se utiliza um diagrama para avaliar o grau de insuflação da ban-

Tabela 1 - Comorbidades identificadas nesta série.

Comorbidade	Nº de pacientes
Hipertensão arterial	9/20
Diabetes tipo II	4/20
Apnéia do sono grave	1/20
Dislipidemia (hipertrigliceridemia)	4/20
Problemas ortopédicos graves	3/20

da por meio da tolerância alimentar dos pacientes (Figura 1). A insuflação das bandas foi feita de maneira gradativa, com pequenos volumes de cada vez, que variaram dependendo da marca da BGA e dos sintomas do paciente, a fim de não provocar disfagia. Após o ajuste, era solicitada a ingestão de um copo de água para observar eventual presença de disfagia.

Atenção especial foi dada à dieta, com inquérito alimentar detalhado em cada consulta e orientação nutricional, feita por nutricionista, que recomendou dieta hipocalórica individualizada para cada paciente, visando déficit calórico diário de 600 a 1000 Kcal. A presença de sintomas como disfagia, vômitos, pirose, tosse, intolerância a alimentos sólidos (principalmente carne) e/ou preferência por líquidos, que determinam restrição demasiada (banda muito apertada), foram questionados em todas as consultas.

Adequação de medicação anti-hipertensiva, para diabetes e dirigidas a outras comorbidades foi avaliada pelo endocrinologista, para os pacientes que faziam uso, conforme variação dos parâmetros clínicos e laboratoriais.

Eventual necessidade de uso de medicações serotoninérgicas, tais como fluoxetina e sertralina, bem como de medicamentos antiobesidade como sibutramina e orlistate foi avaliada pelo endocrinologista e/ou psiquiatra da equipe.

RESULTADOS

O IMC pré-operatório variou de 36,6 a 72 Kg/m² (X=47,51 +/- 6,1). O tempo cirúrgico foi de 40 a 180 minutos. Nenhum paciente necessitou ficar em UTI no pós-operatório. O tempo de internação variou de 1 a 10 dias (X = 36 horas).

Uma paciente teve complicação pós-operatória nos primeiros 30 dias: TVP e IRA no pós-operatório (paciente que ficou internada por 10 dias). Duas necessitaram reintervenção cirúrgica por complicações tardias: uma rotação do portal (seis meses após a colocação) e um deslizamento superior da banda (um ano após). Esta mesma paciente quis que a banda fosse retirada um ano depois (dois anos após a colocação) por intolerância alimentar. Ela havia perdido 40% do peso e a banda foi retirada por videolaparoscopia, sem intercorrências.

O tempo de seguimento variou de 28 a 36 meses. Uma paciente perdeu-o após 12 meses (não voltou mais ao ambulatório), sendo excluída da análise final.

A perda de peso média foi de 29,26 Kg +/- 8,8, ou 24,37% +/- 6,1 do peso inicial e 49,16% +/- 11,3 do excesso de peso (calculado a partir da tabela Metropolitan). O IMC médio mudou de 47,51 para 34,88. A figura 2 mostra a evolução de peso de cada paciente e a figura 3 a evolução do IMC.

Em relação às comorbidades, dos quatro pacientes diabéticos, um parou de tomar qualquer medicação

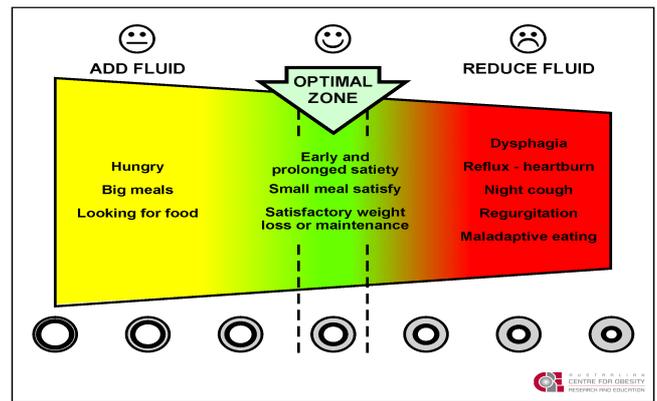


Figura 1 - Diagrama para orientar o grau de insuflação.

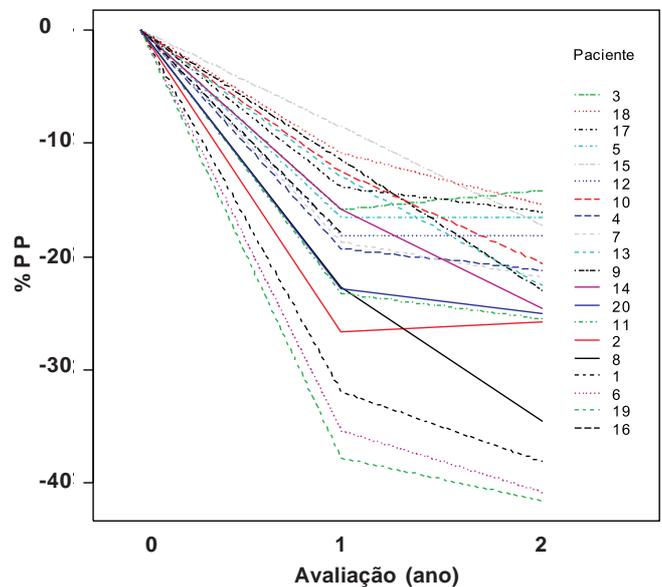


Figura 2 - Variação do peso em percentual.

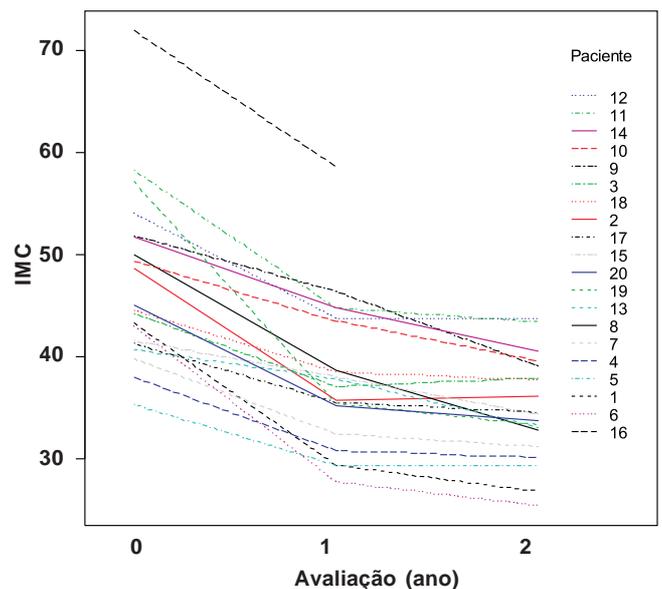


Figura 3 - Variação do IMC

e normalizou a HbA1c; dois tiveram redução significativa da HbA1c e da quantidade de medicação requerida; uma com pouca perda de peso (13% do peso inicial), não teve melhora da diabetes.

Dos nove pacientes com HAS, dois pararam de tomar medicação e sete continuaram, mas em doses menores daquelas utilizadas no pré-operatório.

Dos quatro portadores de hipertrigliceridemia, dois estão com os níveis de triglicérides normais (<150 mg/dL), um está com limítrofe (183 mg/dL) e um ainda com nível elevado, apesar da redução de 40% (212 mg/dL).

Uma paciente com amputação traumática de membro inferior foi encaminhada para colocação de prótese após perder 40 kg e duas pacientes com artrose grave de joelho estão aguardando operação para colocação de prótese de joelho, após terem perdido 32 e 25 Kg respectivamente.

Seis pacientes (30%) receberam drogas associadas para controle de compulsão alimentar (Fluoxetina ou Sibutramina).

DISCUSSÃO

Ainda não existe método de consenso para selecionar pacientes a fim de que sejam submetidos a um ou outro tipo de operação para tratamento de obesidade mórbida (restritiva, desabsortiva ou mista). Pelo contrário; na grande maioria das séries de pacientes operados, o método de escolha foi unicamente baseado na preferência da equipe¹¹.

Recentemente, evidências apontando os benefícios do desvio duodenal ou da estimulação ileal no controle da diabetes, como o que ocorre no bypass gástrico ou na DBP tem levado a indicação preferencial destas técnicas no tratamento de pacientes obesos e diabéticos^{12,13}.

A banda gástrica ajustável começou a ser utilizada em grande escala na Europa a partir do início dos anos 90(1). No Brasil, começou a ser utilizada no final daquela década, tornando-se o método de introdução de muitos cirurgiões na cirurgia bariátrica¹⁴. Entretanto, na maioria das séries, os resultados obtidos foram inferiores aos relatados pelos serviços europeus e australianos, onde o método chegou a representar 90% dos procedimentos cirúrgicos para tratamento da obesidade.

Alguns fatores podem ter contribuído com esta situação como índices de complicação cirúrgica mais elevados, má indicação da técnica, seguimento pós-operatório inadequado com alto índice de perda de seguimento e "competição" com o bypass, com expectativas irreais de resultados semelhantes no mesmo intervalo de tempo.

O fato é que ao longo do tempo o método foi sendo cada vez menos utilizado em nosso meio, representando menos de 3% dos procedimentos bariátricos realizados.

Por outro lado, mesmo após a introdução do bypass gástrico laparoscópico, a partir do ano 2000, a banda continua sendo método mais realizado em países como França¹⁵, Itália¹⁶, Alemanha¹⁷ e Austrália¹⁸. Os principais apelos pela utilização desse método são a baixa morbidade, a reversibilidade, o baixo índice de complicações nutricionais e a resolução satisfatória de co-morbidades, apesar da menor perda de peso.

Nos EUA, o método só passou a ser utilizado em protocolos clínicos monitorados pelo FDA a partir de 2001, após inúmeros estudos em animais e a análise de estudos clínicos internacionais que comprovaram a segurança do método. A partir de 2003 sua utilização foi liberada e hoje representa 35% das operações para tratamento da obesidade realizadas naquele país¹⁹.

A banda gástrica ajustável é um tratamento clínico-cirúrgico. Ou seja, ele se inicia com a colocação da banda, mas é a condução clínica no pós-operatório que vai determinar seu sucesso. Como e quando ajustar, orientação de dieta, identificação e tratamento de distúrbios alimentares e tratamento concomitante das co-morbidades são condutas aplicadas no consultório médico com base em parâmetros clínicos. A identificação e o tratamento precoce de eventuais complicações (deslizamento da banda, vazamento de líquido pelo sistema ou erosão da banda para dentro do estômago) são partes importantes do acompanhamento desses pacientes por clínicos e cirurgiões e é fundamental para que se obtenha os melhores resultados.

Neste estudo, procurou-se organizar um modelo de assistência que atendesse a esta necessidade. Na seleção de pacientes, incluiu-se aqueles que estavam na lista de espera para tratamento cirúrgico da obesidade e que voluntariamente se apresentaram para esse tipo de operação, após palestra explicativa. Foram excluídos os que se mostraram pouco comprometidos com o seguimento proposto (por meio de avaliação psicológica), os com dificuldade em vir ao hospital com a frequência necessária para os ajustes e os comedores de doce. Mesmo assim, ocorreram dois casos de perda de seguimento (10%). Não excluiu-se os pacientes diabéticos e os de IMC muito elevado para que a amostra fosse representativa do perfil de pacientes habitualmente atendidos e operados na instituição. Esses pacientes foram os que tiveram resultados piores (menor perda de peso, menor controle das comorbidades).

No período de seguimento, dois necessitaram reintervenção cirúrgica: uma com anestesia local para reposicionar o portal de ajuste que havia virado; e uma para reposicionamento da banda que havia deslizado. Não houve complicações cirúrgicas graves.

Os resultados obtidos foram considerados satisfatórios para a maioria dos pacientes, nos quesitos perda de peso e melhora das comorbidades e semelhantes aos relatados na literatura pelos principais centros de referência.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the outcome of the surgical treatment of morbidly obese patients by Adjustable Gastric Banding (ABG) followed in a multidisciplinary clinic. **Methods:** We studied 20 patients with BMI ranging from 36.6 to 72 kg/m² ($X = 47.51 \pm 6.1$) and aged between 36 to 60 years, undergoing placement of AGB. Preoperative comorbidities were hypertension (nine), type II diabetes (four), severe sleep apnea (one), hypertriglyceridemia (four) and severe orthopedic problems (three). In the post-operative period patients were followed at a multidisciplinary clinic (surgeon, endocrinologist, psychiatrist and nutritionist). In the first six months, the orientation was of monthly visits for band adjustments and nutritional counseling. After six months the visits occurred every two or three months, as needed. **Results:** The operative time ranged from 40 to 180 minutes; hospital stay varied from one to ten days ($X = 36$ hours). Two patients required surgical reintervention for late complications: a rotation of the portal and a band superior slippage. Follow-up ranged from 28 to 36 months. The average weight loss was 29.26 kg \pm 8.8, or 24.37% \pm 6.1 of the original weight and 49.16% \pm 11.3 overweight. The average BMI ranged from 47.51 to 34.88. There was global improvement of comorbidities, markedly in the patients with greater weight loss. **Conclusion:** The results were satisfactory for most patients on the variables weight loss and improvement of comorbidities.

Key words: Morbid obesity. Therapy. Surgery. Gastric Banding.

REFERÊNCIAS

- Catona A, Gossenberg M, La Manna A, Mussini G. Laparoscopic gastric banding: preliminary series. *Obes Surg* May;3 (2):207-209.
- Belachew M, Jacquet P, Lardinois F, Karler C. Vertical Banded Gastroplasty vs Adjustable Silicone Gastric Banding in the Treatment of Morbid Obesity: a Preliminary Report. *Obes Surg*. 1993 Aug;3(3):275-278.
- Kuzmak LI. A Review of Seven Years' Experience with Silicone Gastric Banding. *Obes Surg*. 1991 Dec;1(4):403-408.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004 Oct 13;292(14):1724-37.
- Buchwald H, Estok R, Fahrback K et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009; Mar 22(3):248-56.
- O'Brien PE, Dixon JB. Lap-band: outcomes and results. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2003 Aug;13(4):265-70.
- Dixon JB, O'Brien PE. Selecting the optimal patient for LAP-BAND placement. *Am J Surg*. 2002 Dec;184(6B):175-205.
- Colles SL, Dixon JB, O'Brien PE. Grazing and loss of control related to eating: two high-risk factors following bariatric surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Mar;16(3):615-22.
- Shen R, Dugay G, Rajaram K, Cabrera I, Siegel N, Ren CJ. Impact of patient follow-up on weight loss after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2004 Apr;14(4):514-9.
- Favretti F, O'Brien PE, Dixon JB. Patient management after LAP-BAND placement. *Am J Surg*. 2002 Dec;184(6B):385-415.
- Buchwald H, Williams SE. Bariatric surgery worldwide 2003. *Obes Surg*, 2004 Oct;14(9):1157-64.
- Dixon JB, Pories WJ, O'Brien PE, Schauer PR, Zimmet P. Surgery as an effective early intervention for diabetes: why the reluctance? *Diabetes Care*. 2005 Feb;28(2):472-4.
- Bikman BT, Zheng D, Pories WJ, Chapman W, Pender JR, Bowden RC, Reed MA, Cortright RN, Tapscott EB, Houmard JA, Tanner CJ, Lee J, Dohm GL. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;93(12):4656-63.
- Zilberstein B, Pajecki D et al. O tratamento cirúrgico da obesidade mórbida pelo método da banda gástrica ajustável: análise crítica. São Paulo: Frontis Editorial, 2004. p.245-50.
- Dargent J. The patient barrier to growth of bariatric surgery: another French paradox?. *Obes Surg* 2007 Mar;17(3):287-91.
- Morino M, Toppino M, Forestieri P, Angrisani L, Allaix ME, Scopinaro N. Mortality after bariatric surgery: analysis of 13,871 morbidly obese patients from a national registry. *Ann Surg*. 2007 Dec;246(6):1002-7.
- Stroh C, Birk D, Flade-Kuthe R, Frenken M, Herbig B, Höhne S, Köhler H, Lange V, Ludwig K, Matkowitz R, Meyer G, Meyer F, Pick P, Horbach T, Krause S, Schäfer L, Schlensak M, Shang E, Sonnenberg T, Susewind M, Voigt H, Weiner R, Wolff S, Lippert H, Wolf AM, Schmidt U, Manger T. A nationwide survey on bariatric surgery in Germany-results 2005-2007. *Obes Surg*. 2009 Jan;19(1):105-12.
- Brown W, Dixon JB, O'Brien P. Management of obesity – the role of surgery. *Aust Fam Physician* 2006 Aug;35(8):584-6.
- Buchwald H. Introduction and current status of bariatric procedures. *Surg Obes Relat Dis* 2008 May-Jun;4 (3 Suppl):S1-6.

Recebido em 23/06/2009

Aceito para publicação em 28/08/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Pajecki D, Mancini MC, Halpern A, Zilberstein B, Garrido Jr AB, Cecconello I. Abordagem multidisciplinar de pacientes obesos mórbidos submetidos a tratamento cirúrgico pelo método da banda gástrica ajustável. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2010; 37(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Denis Pajecki

E-mail: pajecki@netpoint.com.br

Avaliação das citocinas IL-10 e IL-13 como mediadores na progressão da fibrose de Symmers em portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica

Evaluation of the cytokines IL-10 and IL-13 as mediators in the progression of symmers fibrosis in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni

CARLOS TEIXEIRA BRANDT, TCBC-PE¹; MARIO RINO²; MAIRA GALDINO DA ROCHA PITTA³; JANINNE SIQUEIRA MUNIZ⁴; DIEGO DE OLIVEIRA SILVEIRA⁴; CÉLIA MARIA MACHADO BARBOSA DE CASTRO⁵

R E S U M O

Objetivo: Investigar os níveis de IL-10 e IL-13 no soro de portadores da esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica (EHE), avaliando o papel destas citocinas no desenvolvimento da fibrose hepática. **Métodos:** O estudo foi prospectivo e analítico, desenvolvido no Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, Laboratório de Imunologia Keizo Asami. Foram estudados três grupos: Grupo I - 25 portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica e não submetidos a tratamento cirúrgico; Grupo II - 30 submetidos à esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda; Grupo III - 33 indivíduos sem esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica ou qualquer outra doença ou agravo que comprometesse a reserva funcional hepática. As concentrações séricas de IL-10 e IL-13 foram obtidas pelo método ELISA. Considerando-se a natureza não paramétrica, todas as concentrações foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis. $p < 0,05$ foi usado para rejeição da hipótese de nulidade. **Resultados:** As médias das concentrações de IL-10, em ng/mL, no soro foram: GI $50,0 \pm 59,0$; GII $38,0 \pm 270$; GIII $38,0 \pm 20,0$. As concentrações de IL-13, em ng/mL, no soro dos pacientes foram respectivamente: GI $41,0 \pm 93,0$; GII $16,0 \pm 17,0$; GIII $18,0 \pm 34,0$. Não se observou diferença significativa entre as médias das concentrações de IL-10 e IL-13 entre os grupos de estudo ($p > 0,05$). **Conclusão:** As médias das concentrações séricas de IL-10 e IL-13 foram similares nos três grupos estudados, indicando que, possivelmente, estas citocinas no soro não estejam associadas aos diferentes graus de fibrose de Symmers nos pacientes.

Descritores: Esquistossomose mansoni. Baço. Esplenectomia. Interleucina-10. Interleucina-13.

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é doença que afeta cerca de 200 milhões de pessoas no mundo. No Brasil estima-se que haja seis milhões de portadores¹. A região nordeste é a que apresenta maior prevalência². Em Pernambuco, a maior prevalência encontra-se na Zona da Mata, com frequência variando de 10% a 50% de seus habitantes³.

A doença apresenta-se em várias formas clínicas, com 5% a 7% dos indivíduos desenvolvendo lesões graves no fígado e baço, na qual a fibrose representa um dos aspectos importantes da infecção pelo *Schistosoma mansoni* no homem⁴. A fibrose esquistossomótica é consequente de reação imunológica celular (granuloma) dirigida contra o ovo do parasita que se deposita no fígado. O granuloma recém formado é inflamatório e quando esta reação é mal controlada pelo organismo se torna

fibrótico. A formação do granuloma é mediada principalmente pelas células T CD4⁺, pelas células endoteliais, pelas plaquetas ativadas, pelos neutrófilos e pelos hepatócitos⁵. A fibrose acontece devido ao acúmulo de proteínas da matriz extracelular (MPEC), como por exemplo, a laminina, o colágeno e connectin no espaço porta, processo denominado de fibrose periportal (FPP)⁶. As MPECs são produzidas essencialmente pelas células hepáticas de Ito após sua diferenciação em miofibroblastos⁷. Em alguns pacientes o tecido fibroso pode ser substituído por tecido normal (fibrólise). Neste processo ocorre apoptose das células de Ito e aumento da atividade das metaloproteinases (enzimas que degradam as MPECs)⁸. Porém, em alguns pacientes pode haver desequilíbrio entre o processo de fibrogênese e a fibrólise e por consequência desenvolvimento da FPP no seu estado grave. Nestes pacientes, há acúmulo cada vez maior das MPECs, consequência da não apoptose das cé-

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital das Clínicas do Centro de Ciências da Saúde e no Laboratório de Imunopatologia Keizo Assami (LIKA) – Universidade Federal de Pernambuco.

1. Professor Titular de Cirurgia Pediátrica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.- UFPE- Recife – BR; 2. Mestrando em Cirurgia DO CCS- UFPE- Recife – BR; 3. Pós-Doutoranda do CNPq-PDJ, UFPE-USP- BR; 4. Bolsista de Iniciação Científica, CNPq, UFPE- Recife – BR; 5. Professora Adjunto em Medicina Tropical, CCS, UFPE- Recife – BR.

lulas de Ito, e acúmulo de tecido fibroso ao redor dos ramos intrahepático da veia porta⁵.

Vários estudos foram realizados a fim de determinar o papel de certas citocinas na regulação do processo de fibrogênese e fibrólise. Em modelos animais evidenciou-se que as citocinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) contribuem na formação do granuloma e ao desenvolvimento da fibrose⁹. Estas citocinas estimulam a multiplicação dos fibroblastos e a produção de MPECs¹⁰. O IFN- γ foi implicada na fibrólise, na qual atua inibindo a multiplicação dos miofibroblastos e a produção das MPECs⁸. No homem, estudos em regiões endêmicas para o *Schistosoma mansoni*, demonstram papel protetor do IFN- γ e agravante do TNF- α no controle da fibrose grave¹¹. Mostrou-se também que as citocinas IL-10, IL-5 e IL-13 são fortemente associadas com as formas graves de fibrose¹². Recentemente, foi evidenciado por análise multivariada, que IL-13 é a citocina mais fortemente associada ao desenvolvimento das formas grave de fibrose¹³. Estes estudos foram baseados na produção de citocinas no sobrenadante de cultura de PBMC (células mononucleares do sangue periférico) após estímulo com antígenos de ovos ou do verme de *S. mansoni*. Estudos recentes sugerem que as células T regulatórias (CD4⁺CD25⁺) produtoras de IL-10 possam interferir com imunidade protetora ao *Schistosoma*¹⁴.

Em face da implicação de IL-13 e IL-10 no desenvolvimento da fibrose de Symmers, este trabalho teve como objetivo avaliar o papel destas citocinas no desenvolvimento da fibrose hepática de portadores de esquistossomose mansônica. Desta forma, foram comparados os níveis de IL-10 e IL-13 no soro de portadores da esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica (EHE), em portadores de EHE submetidos à esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda e em pacientes sem EHE ou qualquer agravo à reserva funcional hepática.

MÉTODOS

O estudo foi prospectivo e analítico, desenvolvido no Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco e Laboratório de Imunologia Keizo Asami (LIKA). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde. Os voluntários da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Apenas após assinatura desse instrumento, portanto, os pacientes foram incluídos na investigação.

A coleta de sangue foi realizada por ocasião de exames complementares no próprio Hospital das Clínicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A população de estudo foi constituída de três grupos: Grupo I - 25 pacientes portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica (EHE), adultos de ambos os gêneros (16 do sexo feminino e nove do masculino), com idades variando entre 15 e 80 anos, e que não haviam sido submetidos a tratamento cirúrgico;

Grupo II - 30 portadores de EHE submetidos à esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda, adultos de ambos os sexos (19 do feminino e 11 do masculino), com idades variando entre 12 e 77 anos; Grupo III - 33 indivíduos sem EHE ou qualquer outra doença ou agravo que comprometesse a reserva funcional hepática, procedentes da mesma área endêmica e apresentando a mesma condição sócio-econômica, voluntários, adultos de ambos os sexos (25 do feminino e oito do masculino), com idades variando entre 13 e 40 anos (Figura 1 - A e B).

Os critérios de exclusão foram: pacientes com doenças hematológicas; indivíduos com antigenemia positiva para hepatites B e/ou C; pacientes com história de uso abusivo de bebidas alcoólicas e/ou com biópsia hepática com lesões sugestivas de doença hepática alcoólica; pacientes em uso de corticosteróides ou em tratamento com imunossupressores ou estimulantes do sistema imunológico durante o período do estudo.

As dosagens das citocinas foram feitas por coleta de amostras de 5mL de sangue periférico dos voluntários dos três grupos. O sangue foi distribuído em tubos secos para as interleucinas 10 e 13 no soro. Os materiais coletados foram centrifugados a 3000 rpm durante cinco minutos. Após centrifugação, os soros foram armazenados em tubos Eppendorf, plásticos e estéreis e estocados a -20 °C para posterior dosagem das interleucinas. As concentrações séricas de IL-10 e IL-13 foram obtidas utilizando o Kit Quantikine[®] respectivo (R&D systems).

Na análise dos resultados, os gráficos foram realizados no programa SPSS. Diferenças estatísticas entre os grupos foram analisadas através do software Jandel Sigma Stat versão 2.0. Considerando-se a natureza não paramétrica, todas as concentrações foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis. A significância estatística foi considerada, admitindo-se nível crítico de 5%, em todos os casos ($p < 0,05$) para rejeição da hipótese de nulidade.

RESULTADOS

Foram avaliados 25 portadores EHE (Grupo I - GI), 30 portadores de EHE submetidos à esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda (Grupo II - GII) e 33 pacientes, sem EHE ou qualquer agravo à reserva funcional hepática (Grupo III - GIII). As médias das concentrações de IL-10, em ng/mL, no soro, foram: GI 50,0 \pm 59,0; GII 38,0 \pm 27,0; GIII 38,0 \pm 20,0. Não se observou diferença significativa entre as médias das concentrações de IL-10 entre os grupos de estudo ($p > 0,05$) (Figura 2A). Quando se comparou as médias de IL-10 entre os Grupos I e II, não houve diferença entre as concentrações séricas desta citocina e a presença de fibrose de Symmers ($p > 0,05$).

As médias das concentrações de IL-13, em ng/mL, no soro dos pacientes foram respectivamente: GI 41,0 \pm 93,0; GII 16,0 \pm 17,0; GIII 18,0 \pm 34,0. Do mesmo que para IL-10, não se observou diferença significativa entre as

médias das concentrações de IL-13 entre os grupos estudados e também com a presença de fibrose de Symmers nos pacientes tratados ($p > 0,05$) (Figura 2B). Observou-se que a média das concentrações séricas de IL-13 no Grupo I (doente não tratado - EHE) tendeu a ser mais elevada, quando comparada isoladamente com as dos grupos controle (GIII) e tratado (GII). Igualmente, quando comparou-se as médias de IL-13 entre os grupos I e II, não houve associação desta citocina e a presença de fibrose de Symmers ($p > 0,05$).

Trabalhos realizados em zona de endemia mostram a existência de relação entre a exposição prolongada do parasita, a intensidade de infecção e a evolução para a forma grave de fibrose¹⁵. Todavia, outros estudos mostram que a gravidade da fibrose não se correlaciona sempre com os níveis de infecção, na qual se observa estágios avançados de fibrose em regiões de baixa transmissão¹⁶, ou então altos níveis de infecção em pacientes que não desenvolvem a fibrose¹⁷. Estes resultados podem ser explicados pelo fato da fibrose periportal ser doença crônica que se desenvolve após vários anos de exposição ao parasita. Ela foi diagnosticada no momento que os níveis de infecção estão baixos, mais pode ter sido em consequência do alto nível de infecção anos antes ao diagnóstico. Isso é confirmado pelo fato que 88,0 e 55,2% dos pacientes do Grupo I e II, respectivamente, terem idade acima de 40 anos (Figura 1B).

DISCUSSÃO

A esquistossomose hepatoesplênica é doença multifatorial, cujo desenvolvimento depende da interação de vários fatores ambientais e do hospedeiro. Os estudos genéticos demonstraram a existência de indivíduos resis-

tentes e susceptíveis à infecção por *S. mansoni*; também demonstraram que os mecanismos de proteção imune contra a infecção ou contra a forma hepática severa da doença são distintos. Desta forma, têm sido identificadas as vias imunológicas envolvidas na proteção e outras na agravamento da doença. Estes estudos podem informar as vias que devem ser usadas como alvos para vacinas, direcionando os ensaios a serem feitos com o objetivo de proteger o indivíduo da infecção. Alelos de susceptibilidade também podem ser usados para identificar os indivíduos que possuem alto risco/probabilidade de desenvolver a infecção na sua forma severa e estes indivíduos devem ser incluídos em esquema de vacinação ou protegidos regularmente com quimioterápicos.

Papel importante das interleucinas 10 e 13 no desenvolvimento da fibrose hepática foi mostrados em trabalhos realizados em camundongos, e em humanos tem sido alvo de estudos em todo o mundo^{18,19}. Porém, não foram detectadas diferenças significantes nas concentrações de IL-10 e IL-13 no soro dos portadores de EHE (Grupo I); de pacientes portadores de EHE submetidos à esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda (Grupo II) e de voluntários sem EHE ou qualquer outra doença ou agravo que compromettesse a reserva funcional hepática (Grupo III). Estudos adicionais devem ser realizados quantificando estas citocinas no sobrenadante de cultura após estímulos de PBMC com antígenos do ovo e do parasita *Schistosoma*. Assim como, quantificando-se a expressão dos genes IL10 e IL13 em biópsias hepáticas e em PBMC após estimulação com antígenos do parasita. Estudos de marcagem das diferentes populações de linfócitos por citometria em fluxo também devem ser realizados. Além de estudos incluindo outras citocinas que participam das vias Th1, Th2 e Th17.

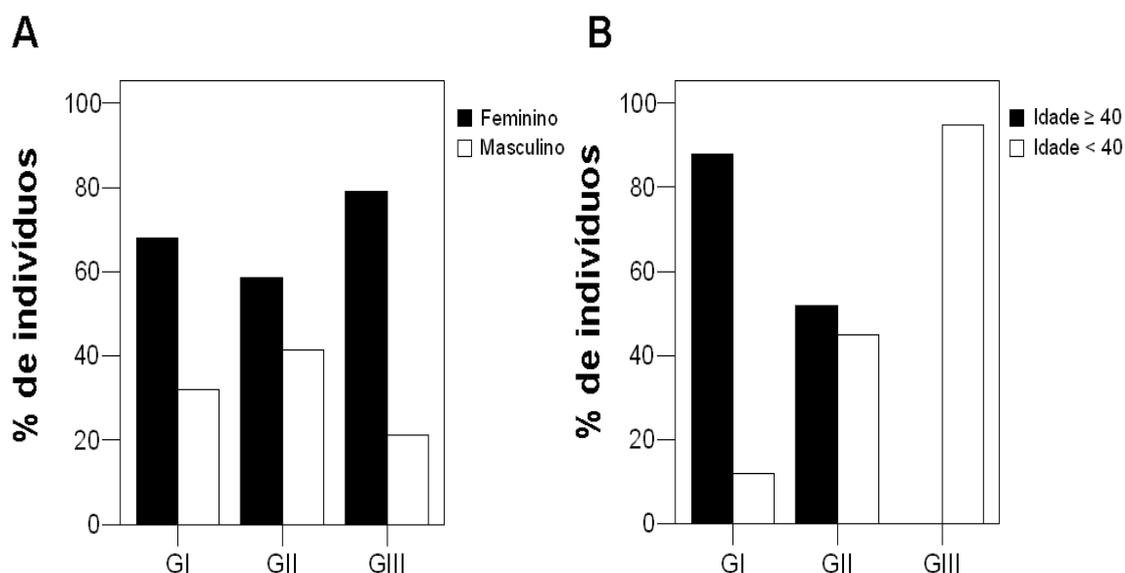


Figura 1 - Características da população de estudo: em A, percentual de indivíduos por sexo nos grupos de pacientes estudados; em B percentual de indivíduos com relação a idade em cada grupo.

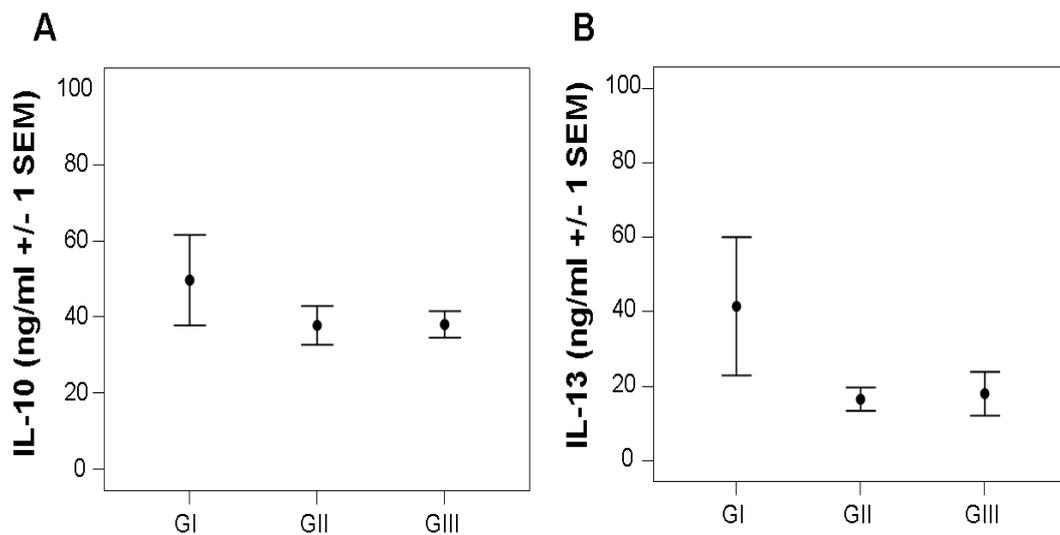


Figura 2 - Produção de IL-10 (A) e IL-13 (B) em pacientes dos Grupos I, II e III.

Trabalhos epidemiológicos realizados em zona de alta endemicidade mostram que os portadores de fibrose grave são mais frequentes em certas famílias, sugerindo a implicação de fatores hereditários no desenvolvimento desta doença. Com objetivo de encontrar o(s) gene(s) associado(s) à susceptibilidade/resistência a fibrose esquistossomótica, vários estudos genéticos vem sendo realizados. Foi encontrada associação entre os níveis de infecção e à região 5q31-q33²⁰, nesta região encontra-se o gene IL13. Polimorfismos na região promotora deste gene mostraram-se associados com frequência elevada de infecção²¹. Estudos em portadores de fibrose periportal grave, associada à hipertensão portal, detectou significativa associação das regiões 6q22-q23²² e 12q24²³ na susceptibilidade/ resistência a desenvolver este fenótipo. Polimorfismos nos genes IFNGR1 (6q22-q23), que codifica para a cadeia α do receptor IFN- γ ²² e IFNG (12q24)²³ também foram encontrados associados.

Um estudo genético recente, mostrou que o gene CTGF (Connective Tissue Growth Factor) está associado à

fibrose esquistossomótica. Este gene mostrou-se implicado em numerosas funções celulares: crescimento, proliferação, apoptose, adesão, migração, produção da matriz extracelular e na diferenciação²⁴, além de estar envolvido no mecanismo fibrótico de várias doenças, como pulmonar, cardíaca, hepática e na fibrose periportal da esquistossomose²⁵⁻²⁷. Estes estudos abrem novas perspectivas de diagnóstico, uma vez que as SNP evidenciadas neste gene poderão ser utilizadas em forma de kit, direcionado na detecção dos pacientes que apresentam predisposição genética para o desenvolvimento das formas graves de fibrose causada pelo parasita *Shistosoma*.

Neste contexto, fica claro, que estudos clínicos, imunológicos e genéticos são de grande importância para o desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico e novas abordagens terapêuticas.

Em conclusão, as médias das concentrações séricas de IL-10 e IL-13 foram similares nos três grupos estudados, indicando que, possivelmente, estas citocinas no soro não estejam associadas aos diferentes graus de fibrose de Symmers nos pacientes.

ABSTRACT

Objective: To investigate the serum levels of IL-10 and IL-13 in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni (HSM), evaluating the role of these cytokines in the development of hepatic fibrosis. **Methods:** The study was prospective and analytical, developed at the Department of Surgery, Federal University of Pernambuco, Keizo Asami Laboratory of Immunology. We studied three groups: Group I - 25 patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni who were not submitted to surgery; Group II - 30 individuals who underwent splenectomy and ligation of left gastric vein; Group III - 33 subjects without hepatosplenic schistosomiasis mansoni or any other disease or condition that could compromise the hepatic functional reserve. Serum concentrations of IL-10 and IL-13 were obtained through ELISA. Considering their non-parametric nature, all concentrations were analyzed by Kruskal-Wallis test, with $p < 0.05$ used to reject the null hypothesis. **Results:** The mean concentrations of IL-10 in ng/mL in serum were GI: 50.0 ± 59.0 ; GII: 38.0 ± 27.0 ; GIII: 38.0 ± 20.0 . Concentrations of IL-13 in ng/mL in the serum of patients were respectively: 41.0 ± 93.0 in GI, 16.0 ± 17.0 in GII and 18.0 ± 34.0 in GIII. There was no significant difference between the mean concentrations of IL-10 and IL-13 between the study groups ($p > 0.05$). **Conclusion:** The mean serum concentrations of IL-10 and IL-13 were similar in all three groups, indicating that possibly the presence of these cytokines in serum is not associated with different degrees of Symmers fibrosis in patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni.

Key words: Schistosomiasis mansoni, Spleen, Splenectomy, Interleukin-10, Interleukin-13.

REFERÊNCIAS

- WHO - World Health Organisation. <http://www.who.int/en/>. 2009;
- Amaral RS, Tauil PL, Lima DD and Engels D. An analysis of the impact of the Schistosomiasis Control Programme in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006;101 Suppl 1(79-85).
- Favre TC, Ximenes RA, Galvao AF, Pereira AP, Wanderlei TN, Barbosa CS and Pieri OS. Reliability of current estimates of schistosomiasis prevalence in the Rainforest Zone of the state of Pernambuco, Northeastern Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006;101 Suppl 1(73-8).
- Henri S, Chevillard C, Mergani A, Paris P, Gaudart J, Camilla C, Dessein H, Montero F, Elwali NE, Saeed OK, Magzoub M and Dessein AJ. Cytokine regulation of periportal fibrosis in humans infected with *Schistosoma mansoni*: IFN-gamma is associated with protection against fibrosis and TNF-alpha with aggravation of disease. J Immunol. 2002;169(2):929-36.
- Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. Mol Aspects Med. 2000;21(3):49-98.
- Ramadori G, Knittel T and Saile B. Fibrosis and altered matrix synthesis. Digestion. 1998;59(4):372-5.
- Pinzani M. Novel insights into the biology and physiology of the Ito cell. Pharmacol Ther. 1995;66(2):387-412.
- Tamai K, Ishikawa H, Mauviel A and Uitto J. Interferon-gamma coordinately upregulates matrix metalloprotease (MMP)-1 and MMP-3, but not tissue inhibitor of metalloproteases (TIMP), expression in cultured keratinocytes. J Invest Dermatol. 1995;104(3):384-90.
- Kaviratne M, Hesse M, Leusink M, Cheever AW, Davies SJ, McKerrow JH, Wakefield LM, Letterio JJ and Wynn TA. IL-13 activates a mechanism of tissue fibrosis that is completely TGF-beta independent. J Immunol. 2004;173(6):4020-9.
- Tiggelman AM, Boers W, Linthorst C, Sala M and Chamuleau RA. Collagen synthesis by human liver (myo)fibroblasts in culture: evidence for a regulatory role of IL-1 beta, IL-4, TGF beta and IFN gamma. J Hepatol. 1995;23(3):307-17.
- Booth M, Mwatha JK, Joseph S, Jones FM, Kadzo H, Ileri E, Kazibwe F, Kemijumbi J, Kariuki C, Kimani G, Ouma JH, Kabatereine NB, Vennervald BJ and Dunne DW. Periportal fibrosis in human *Schistosoma mansoni* infection is associated with low IL-10, low IFN-gamma, high TNF-alpha, or low RANTES, depending on age and gender. J Immunol. 2004;172(2):1295-303.
- de Jesus AR, Magalhaes A, Miranda DG, Miranda RG, Araujo MI, de Jesus AA, Silva A, Santana LB, Pearce E and Carvalho EM. Association of type 2 cytokines with hepatic fibrosis in human *Schistosoma mansoni* infection. Infect Immun. 2004;72(6):3391-7.
- Alves Oliveira LF, Moreno EC, Gazzinelli G, Martins-Filho OA, Silveira AM, Gazzinelli A, Malaquias LC, LoVerde P, Leite PM and Correa-Oliveira R. Cytokine production associated with periportal fibrosis during chronic schistosomiasis mansoni in humans. Infect Immun. 2006;74(2):1215-21.
- Watanabe K, Mwinzi PN, Black CL, Muok EM, Karanja DM, Secor WE and Colley DG. T regulatory cell levels decrease in people infected with *Schistosoma mansoni* on effective treatment. Am J Trop Med Hyg. 2007;77(4):676-82.
- Mohamed-Ali Q, Elwali NE, Abdelhameed AA, Mergani A, Rahoud S, Elagib KE, Saeed OK, Abel L, Magzoub MM and Dessein AJ. Susceptibility to periportal (Symmers) fibrosis in human schistosoma mansoni infections: evidence that intensity and duration of infection, gender, and inherited factors are critical in disease progression. J Infect Dis. 1999;180(4):1298-306.
- Mola PW, Farah IO, Kariuki TM, Nyindo M, Blanton RE and King CL. Cytokine control of the granulomatous response in *Schistosoma mansoni*-infected baboons: role of exposure and treatment. Infect Immun. 1999;67(12):6565-71.
- Dunn MA and Kamel R. Hepatic schistosomiasis. Hepatology. 1981;1(6):653-61.
- Fallon PG, Richardson EJ, McKenzie GJ and McKenzie AN. Schistosome infection of transgenic mice defines distinct and contrasting pathogenic roles for IL-4 and IL-13: IL-13 is a profibrotic agent. J Immunol. 2000;164(5):2585-91.
- Reiman RM, Thompson RW, Feng CG, Hari D, Knight R, Cheever AW, Rosenberg HF and Wynn TA. Interleukin-5 (IL-5) augments the progression of liver fibrosis by regulating IL-13 activity. Infect Immun. 2006;74(3):1471-9.
- Marquet S, Abel L, Hillaire D, Dessein H, Kalil J, Feingold J, Weissenbach J and Dessein AJ. Genetic localization of a locus controlling the intensity of infection by *Schistosoma mansoni* on chromosome 5q31-q33. Nat Genet. 1996;14(2):181-4.
- Kouriba B, Chevillard C, Bream JH, Argiro L, Dessein H, Arnaud V, Sangare L, Dabo A, Beavogui AH, Arama C, Traore HA, Doumbo O and Dessein A. Analysis of the 5q31-q33 locus shows an association between IL13-1055C/T IL-13-591A/G polymorphisms and *Schistosoma haematobium* infections. J Immunol. 2005;174(10):6274-81.
- Dessein AJ, Hillaire D, Elwali NE, Marquet S, Mohamed-Ali Q, Mirghani A, Henri S, Abdelhameed AA, Saeed OK, Magzoub MM and Abel L. Severe hepatic fibrosis in *Schistosoma mansoni* infection is controlled by a major locus that is closely linked to the interferon-gamma receptor gene. Am J Hum Genet. 1999;65(3):709-21.
- Chevillard C, Moukoko CE, Elwali NE, Bream JH, Kouriba B, Argiro L, Rahoud S, Mergani A, Henri S, Gaudart J, Mohamed-Ali Q, Young HA and Dessein AJ. IFN-gamma polymorphisms (IFN-gamma +2109 and IFN-gamma +3810) are associated with severe hepatic fibrosis in human hepatic schistosomiasis (*Schistosoma mansoni*). J Immunol. 2003;171(10):5596-601.
- Rachfal AW and Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in hepatic fibrosis. Hepatol Res. 2003;26(1):1-9.
- Bonniaud P, Martin G, Margetts PJ, Ask K, Robertson J, Gaudie J and Kolb M. Connective tissue growth factor is crucial to inducing a profibrotic environment in "fibrosis-resistant" BALB/c mouse lungs. Am J Respir Cell Mol Biol. 2004;31(5):510-6.
- Chen MM, Lam A, Abraham JA, Schreiner GF and Joly AH. CTGF expression is induced by TGF-beta in cardiac fibroblasts and cardiac myocytes: a potential role in heart fibrosis. J Mol Cell Cardiol. 2000;32(10):1805-19.
- Dessein A, Chevillard C, Arnaud V, Hou X, Hamdoun AA, Dessein H, He H, Abdelmaboud SA, Luo X, Li J, Varoquaux A, Mergani A, Abdelwahed M, Zhou J, Monis A, Pitta MG, Gasmelseed N, Cabantous S, Zhao Y, Prata A, Brandt C, Elwali NE, Argiro L and Li Y. Variants of CTGF are associated with hepatic fibrosis in Chinese, Sudanese, and Brazilians infected with schistosomes. J Exp Med. 2009;206(11):2321-8.

Recebido em 03/09/2009

Aceito para publicação em 08/12/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: CNPq

Como citar esse artigo:

Brandt CT, Rino M, Pitta MGR, Muniz JS, Silveira DO, Castro CMB. Avaliação das citocinas IL-10 e IL-13 como mediadores na progressão da fibrose de Symmers em portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2010; 37(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Carlos Teixeira Brandt

E-mail: carlosbrandt@bol.com.br

Expressão imunohistoquímica do marcador tumoral CD34 e P27 como fator prognóstico em adenocarcinoma de próstata clinicamente localizado após prostatectomia radical

Immunohistochemistry expression of tumor markers CD34 and P27 as a prognostic factor of clinically localized prostate adenocarcinoma after radical prostatectomy

AISSAR EDUARDO NASSIF, ACBC-PR¹; RENATO TÂMBARA FILHO²

R E S U M O

Objetivo: Analisar a expressão imunohistoquímica do marcador CD34 e p27, como fator prognóstico em pacientes com neoplasia de próstata localizada. **Métodos:** Análise de 100 casos de pacientes portadores de neoplasia prostática localizada submetida à cirurgia curativa. Realizou-se o preparo histológico habitual, seguido da reação imunohistoquímica para a detecção do acúmulo da proteína CD34 e p27 seguida de análise estatística. **Resultados:** Na avaliação do marcador P27 e na correlação com as variáveis, observou-se diferença significativa no escore de Gleason com expressão positiva (P27 positivo) relacionada com PSA médio mais baixo ($p=0,091$), escore de Gleason mais baixo ($p<0,0001$) e menor área de tumor no CD34 ($p=0,036$). Correlacionando-se o marcador CD34 na área tumoral observou-se quanto menor o CD34 positivo menor é o valor do PSA ($p<0,0001$), e menor é o escore de Gleason ($r=0,5726$; $p<0,0001$) e quanto maior o CD34 positivo maior é o estadiamento ($r=0,3305$; $p<0,0001$) e a chance de recidiva ($p=0,002$). Os pacientes com estadiamento mais alto, também tinham maior área CD34 positivo ($p<0,0001$). **Conclusão:** Os marcadores P27 e CD34 estão associados com os eventos próprios ao câncer de próstata; contudo, apenas o CD34 foi capaz de determinar a possibilidade de recidiva bioquímica.

Descritores: Prostatectomia. Neoplasias da próstata. Produtos do gene rex. Antígenos CD34.

INTRODUÇÃO

O câncer da próstata é a neoplasia maligna visceral mais comum em homens, e a incidência tende a aumentar nas próximas décadas com o aumento da expectativa de vida¹⁻³. Aproximadamente 543 mil novos casos são diagnosticados a cada ano no mundo. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer previu 49.530 casos novos em 2008, um número que corresponde a risco estimado de 52 novos casos para cada 100 mil homens, sendo o mais comum tumor não cutâneo que vem sendo diagnosticado em todas as regiões do país⁴.

Apesar do ganho de conhecimento epidemiológico e biomolecular no câncer de próstata não se pode prever quais pacientes irão desenvolver a doença clinicamente significativas e quais permanecerão com tumor confinado⁵⁻⁷. A detecção precoce do câncer de próstata com antígeno prostático específico (PSA) tem permitido a muitos pacientes a possibilidade de tratamento radical com intenção curativa. No entanto, até 30% dos pacientes sub-

metidos à prostatectomia radical para a doença clinicamente localizada experimentará recidiva bioquímica. Em alguns casos, recidiva bioquímica representa doença micro-metastática, não detectável antes da operação e quase sempre ainda não detectável no momento da recidiva do PSA⁶.

No câncer prostático, a análise histopatológica tem grande relevância clínica^{8,9}. Exames histológicos e sorológicos descrevem grande número de importantes alterações, permitindo o monitoramento da evolução da doença^{10,11}. No entanto, o método imunohistoquímico qualitativo demonstrou grande disparidade e variabilidade de resultados entre diferentes observadores^{1,12,13}. A fim de proporcionar escala numérica e reprodutível de padrões de marcação dos tecidos, aumentando a sensibilidade e análise de controle de qualidade, se tem procurado cada vez mais refinamentos tecnológicos utilizando métodos automatizados morfométricos¹⁴.

A busca de um fator prognóstico ideal no câncer de próstata, que inclua a decisão do paciente sobre o tipo

Este estudo foi desenvolvido no Programa de Pós-Graduação em Princípios de Cirurgia, Hospital de Clínicas / UFPR - Curitiba-PR-Brasil.

1. Doutor, Professor Adjunto de Cirurgia da Faculdade Ingá- Maringá/PR-BR; 2. Doutor, Professor Adjunto de Urologia do HC-UFPR - Curitiba/PR-BR.

de tratamento, tem sido um dos grandes desafios da medicina. Quando identificar-se as variáveis biológicas que ajudem a indicar a terapia adjuvante, isto provavelmente reduzirá as taxas de recorrência tumoral¹⁵⁻¹⁸. Muitos estudos têm demonstrado a importância de novos marcadores imunistoquímicos que possam, no futuro, ser utilizados como preditores do prognóstico e do desenvolvimento de tumoral^{11,12,15-18}.

Este trabalho tem por objetivo analisar a expressão imunistoquímica do marcador CD34 e p27, como fator prognóstico em pacientes com neoplasia de próstata localizada.

MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e está em conformidade com a legislação nacional e do Comitê Internacional sobre a harmonização das regras de boa prática clínica. (Res. 196/96 CNS-MS e ICH GCP).

Caracterização da amostra

Os pacientes foram identificados usando o banco de mais de 500 amostras de homens com câncer de próstata clinicamente localizado submetidos à prostatectomia radical e linfadenectomia pélvica entre janeiro de 2000 e dezembro de 2006. Depois de anônimos e excluindo os pacientes que receberam no pré-operatório inibidores de 5-alfa-redutase ou terapia neoadjuvante antiandrogênica, 100 pacientes foram selecionados. O seguimento médio foi de 36 meses.

Todos foram diagnosticados com adenocarcinoma da próstata, tipo acinar usual, com estágio clínico pré-operatório de T1c e T2c. A história clínica, exame físico geral e urológico e os exames laboratoriais (geral e específico de avaliação hematológica com PSA) foram sistematicamente analisados pelo mesmo observador.

A avaliação da ultrassonografia transretal e biópsia foram feitas pelo mesmo profissional. Uma biópsia transretal foi realizada de forma ampliada, com amostras da região lateral e na zona de transição, com 12 ou 14 amostras. Os pacientes foram submetidos a testes para estadiamento pré-operatório com cintilografia óssea, radiografia de tórax e tomografia computadorizada ou ressonância magnética da pelve, conforme a necessidade. Eles foram classificados de acordo com a atualização mais recente proposta pela União Internacional contra o Câncer, TNM. Após a confirmação do diagnóstico por biópsia, esperou-se de quatro a seis semanas para a operação. Os espécimes cirúrgicos foram colhidos e analisados no mesmo laboratório e esses blocos e relatórios foram revistos por um uropatologista.

Processamento histológico

Os espécimes cirúrgicos foram submetidos a cortes seriados, compreendendo as fatias com 0,5 cm de espessura em toda a glândula, e obedecer à rotina e ao protocolo. O material foi incluído em tinta nanquim para melhor identificação e avaliação das margens cirúrgicas. As fatias que representam cortes macroscópicos com micrótomo rotativo (American Optical Instruments ®) foram submetidas à inclusão em parafina para fazer cortes histológicos de 3 µm de espessura e corados com hematoxilina-eosina. Uma vez estabelecido o diagnóstico pelo patologista, então, áreas de tumor foram separados os blocos de parafina, a fim de ser estudado.

A lâmina com a melhor representação tumoral foi selecionada para estudo imunistoquímico. O microscópio utilizado foi uma marca Nikon ®, modelo Eclipse E-400. Todas as lâminas foram avaliadas pelo mesmo uropatologista.

Coloração imunistoquímica e avaliação microscópica

A graduação histológica foi estabelecida de acordo com os critérios de Gleason. A reação imunistoquímica foi preparada para detectar o acúmulo de CD34 e p27. Os cortes histológicos foram relavados e hidratados em concentrações decrescentes de etanol e lavado com água destilada. Foi colocado em solução de citrato (pH 6,0) e conduzido a forno de micro-ondas em temperatura médio-máximas de 15 minutos, depois de serem removidos e deixados em repouso à temperatura ambiente por 15 minutos. Depois de adicionar o material em solução tampão PBS (pH = 7,6) foram usados bloqueadores da peroxidase endógena; os cortes foram incubados em solução de peróxido de hidrogênio 3% em metanol por 30 minutos em temperatura ambiente.

Em seguida, procedeu-se a um ciclo de lavagem com água destilada e o material foi incubado por 30 minutos em solução contendo 4% de soro normal em PBS. A produção de anticorpos específicos (DO-7, Dako A / S, Dinamarca), foram preparadas com diluição 1:50 em PBS e incubadas com as secções de 12 horas em câmara úmida. Depois de um novo ciclo de lavagens, os cortes foram novamente colocados em câmara úmida para incubação de 30 minutos com o anticorpo secundário anti-mouse IgG biotina (Vectastain, Vector Lab., CA, EUA) diluído 1:600 em PBS. Depois outra rodada de lavagens, o material foi incubado em câmara úmida por 60 minutos com o complexo avidina/biotina (*Streptococcus* ABC, Vectastain, Vector Lab CA, E.U.A.) com diluição de 1:800 em PBS. A cor da reação de imunoperoxidase foi realizada por imersão, por oito minutos em solução contendo o cromógeno DAB (tetra-cloridrato de 3,5-diaminobenzidina) e peróxido de hidrogênio. Após a lavagem em água corrente, foi realizada contra a coloração com hematoxilina de Harris (Merck, Darmstadt, Alemanha) por dois minutos.

Cada grupo de seções foi submetido à análise e também foram incluídos controles positivos e negativos. A leitura da reação foi feita em microscópio óptico e foram observados os critérios de positividade para p27 utilizado por outros autores, sendo a percentagem mínima de neoplasia com 40% ou mais de células tumorais coradas por um campo de grande aumento (X400). O estudo patológico de círculos idênticos nas lâminas coradas pelo CD34+, garantem que as mesmas áreas foram contados em cada lâmina. O método de contagem foi a forma modificada pelo protocolo descrito por Weidner *et al.*¹⁹ a mesma área foi cercada na lâmina e nas outras consecutivas para ter certeza de que os vasos na mesma área foram contados. Em seguida, a contagem foi realizada em 10 campos separados, usando ampliação de 400X (microscópio Olympus® BH2). Todas as células endoteliais coradas ou do agrupamento de células foram contadas como um microvaso. Se dois ou mais focos positivos parecessem pertencer a um mesmo vaso, único e contínuo, eles eram contados como um microvaso. A MVD (densidade microvascular) contada foi definida como a soma das três maiores contagens.

Análise estatística

A correlação entre as expressões CD34 e p27 e as características clínico-patológicas foram avaliadas por testes paramétricos t de Student e não paramétrico Mann-Whitney; comparação entre duas proporções através do software Primer of Biostatistics, Chi - quadrado e exato de Fisher (Epi-Info). O nível de significância adotado foi menor que 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Avaliação demográfica

Foram avaliados 100 pacientes com câncer de próstata, com idade média de $63,7 \pm 6,8$ anos, variando de 44,0 a 75,0 anos com maior concentração para a faixa etária de 60 a 69 anos (58,0%). O PSA desses pacientes foi de $7,8 \pm 4,5$ ng/dl (mediana de 6,5) variando de 2,3 a 24,0 ng/dL, sendo que a maioria dos pacientes (70,0%)

tinha PSA variando entre 4,0 e 9,9 ng/dL. Foi observado maior proporção de escore de Gleason até 6 (72,0%); o estágio patológico predominante foi pT2c (65,0%)

Expressão do marcador P27

Com o marcador P27 foi observado, em geral, maior proporção de expressão positiva (60,0%) contra a negativa (40%) ($p < 0,0007$).

Na avaliação do P27 e na correlação com as variáveis observou-se diferença significativa no escore de Gleason, independente de conjunto de valores, onde pacientes com expressão positiva (P27 Positivo) apresentaram maior proporção de escore igual ou inferior a 6 ($p=0,015$). Na comparação das variáveis do marcador P27, foi observado que os pacientes com expressão positiva (P27 Positivo), também apresentaram PSA médio mais baixo ($p=0,091$), escore de Gleason mais baixo ($p < 0,0001$) e menor área de tumor no CD34 ($p=0,036$). (Tabela 1)

Expressão do marcador CD34

Correlacionou-se o CD34 na área tumoral e observou-se quanto menor o CD34 menor é o valor do PSA ($p < 0,0001$), menor o CD34 menor é o escore de Gleason ($r=0,5726$; $p < 0,0001$), indicando que quanto maior o CD34 maior é o estadiamento ($r=0,3305$; $p < 0,0001$) e a chance de recidiva ($p=0,002$). Os pacientes com estadiamento mais alto, também tinham maior área CD34 ($p < 0,0001$) (Tabela 2).

Correlação CD34 e P27

A análise de correlação demonstrou que os pacientes com expressão positiva para o P27 apresentaram menor área CD34 ($p=0,036$) (Tabela 3).

DISCUSSÃO

A proliferação celular e a progressiva aquisição do fenótipo especializado mostram processos de desenvolvimento que podem ser influenciados por uma série de variáveis, incluindo parâmetros físicos, componentes da matriz extracelular, moléculas de adesão celular e com-

Tabela 1 - Correlação dos dados em relação ao P27 em 100 pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata.

Dados	Correlação(r)	P	Significância
Estádio Patológico	+ 0,1367	0,175	NS
Escore de Gleason			
· Valor 1	- 0,2027	0,043	S
· Valor 2	- 0,2239	0,025	S
· Total	- 0,3000	0,002	S
Tempo de Follow-up (meses)	- 0,0235	0,816	NS
PSA (ng/dL)	- 0,1351	0,180	NS
Evolução do PSA (Cura / Recidiva)	- 0,0745	0,462	NS

Nota: Análise de correlação.

Tabela 2 - Correlação dos dados em relação ao CD34 e área tumoral.

Dados	Correlação(r)	P	Significância
Idade (anos)	- 0,0724	0,474	NS
PSA (ng/dL)	+ 0,6307	<0,0001	S
Escore de Gleason			
* Valor 1	+ 0,2153	0,031	S
* Valor 2	+ 0,5115	<0,0001	S
* Total	+ 0,5726	<0,0001	S
Estádio Patológico	+ 0,3305	<0,0001	S
Tempo de Follow-up (meses)	+ 0,1179	0,243	NS
CD34 - área normal	+ 0,1936	0,054	NS

Nota: Análise de correlação.

Tabela 3 - Estatística descritiva da evolução do PSA, estadiamento patológico, P27 em relação ao CD34 e área tumoral.

CD34 Área Tumor	Nº	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana	Valor de p ⁽¹⁾
PSA (ng/dl)						0,002	
* Cura	74	42,1	15,8	18,0	84,0	39,0	
* Recidiva	26	57,2	21,2	19,0	91,0	62,0	
Estadiamento							<0,0001 ⁽²⁾
* 1a	08	31,9	8,6	21,0	46,0	-	
* 2a	18	32,5	8,8	19,0	58,0	-	
* 2b	04	45,8	12,0	30,0	59,0	-	
* 2c	65	50,7	19,1	18,0	91,0	-	
* 3a / 3b	05	57,6	17,5	38,0	84,0	-	
* 3a	01	38,0	-	-	-	-	
* 3b	04	62,5	15,8	48,0	84,0	-	
Marcador P27							0,036
* Negativo	40	51,2	19,1	18,0	84,0	47,0	
* Positivo	60	42,7	17,4	19,0	91,0	39,0	

Nota: Desvio-padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana(1) Mann-Whitney; (2) Análise de variância (ANOVA one way).

plexos de junção entre as células da membrana apostas. O crescimento exponencial das células tumorais também requer suporte de vasos sanguíneos nutrientes²⁰. Ao nível celular o aparecimento de neovascularização aumenta o crescimento tumoral através de perfusão e efeitos parácrinos. Mostra-se que há maior densidade de microvasos no centro do tumor de próstata do que na periferia, sugerindo que os promotores angiogênicos têm maior atividade no centro do câncer^{20,21}.

De uma perspectiva clínica, a neovascularização permite aos tumores crescer e metastatizar, por isso que a angiogênese é fator importante na progressão e aumento na neoplasia sólida. Recentes estudos de bexiga, útero e colo do útero, melanoma e câncer de mama têm mostrado que a vascularização tumoral em neoplasias invasivas tem indicador muito significativo e preciso em prever prognóstico global e livre de recidiva^{20,22,23}.

A densidade de microvascular no câncer de próstata foi descrita em 1993²⁰. A primeira observação foi a significativa diferença em MVD (densidade de microvasos)

comparando as áreas benignas e áreas tumorais. Outros autores mostraram que a densidade microvascular em tumores de pacientes em quem a doença metastática se desenvolveu foi significativamente maior do que naqueles sem metástases^{24,25}. Na análise multivariada, a densidade microvascular foi um importante preditor de doença metastática e preditor independente de progressão da doença após prostatectomia radical^{20,22,26}. Sabe-se que a MDV está associada com a recorrência, mas não há um ponto de corte definido para esta avaliação^{24,26}. A biomarcador CD34 pode ser usado para quantificar a densidade microvascular do câncer de próstata e estratificar os pacientes que correm maior risco de recorrência após prostatectomia radical²⁰.

A importância da angiogênese no câncer de próstata está bem estabelecida. Muitos estudos têm demonstrado agora a sua correlação direta com escore de Gleason, estágio do tumor, progressão, metástase e sobrevivência²⁷⁻³¹. Além da MDV, há outros biomarcadores como VEGF, MMP-2, MMP-9, HIF-1 que estão associados com CD34,

estágio do tumor e grau de doença e sobrevida específica em pacientes com câncer de próstata^{20,22,24,32,33}.

O PSA sérico, o escore de Gleason e estágio clínico e patológico foram utilizados individualmente e em conjunto para melhorar a previsão de recidiva sorológica e clínica após prostatectomia radical³⁰. A MVD pode ser usada para prever com mais precisão o retorno em especial naqueles pacientes que são classificados como de risco intermediário de Gleason pré-operatório e estágio patológico^{20,30,33}. Neste estudo o biomarcador CD34 esteve associado significativamente com a contagem e grau nuclear, com a soma do escore de Gleason e estágio patológico, e a densidade microvascular (MVD) permaneceu significativa em prever a recorrência.

O gene P27, cujo produto protéico é um regulador negativo do ciclo celular, e um supressor tumoral potencial, pertence à família Cip/Kip inibidores da proteína quinase dependente de ciclina, que promovem diminuição na proliferação celular. Níveis baixos de P27 estão associados com pior prognóstico em pacientes com câncer de mama, câncer de cólon, astrocitoma cerebral, pulmão, carcinoma epidermóide oral, linfoma e câncer de ovário, e vem sendo considerado um dos marcadores mais promissores na próstata câncer³⁴⁻³⁸.

A baixa expressão do marcador P27 é considerada um preditor independente de mau prognóstico em câncer de próstata. Sua avaliação nas biópsias e amostras de espécimes de prostatectomia radical podem ajudar a distinguir entre doença potencialmente agressiva e potencialmente não-doença agressiva no rastreamento do câncer da próstata³⁹. Ela está associada a alterações na apoptose e na expressão de diferentes marcadores como: Caderinas, Ki-67, BCL-2, a expressão da proteína p53 na bexiga e da próstata, Akt/proteína quinase B, Skp2 (fase S proteína quinase), modificações nas histonas^{37,39,40}. Vários autores descreveram a correlação entre o P27 e parâmetros pré e pós-operatório como escore de Gleason, extensão extra capsular, envolvimento das vesículas seminais, gânglios linfáticos metástase pélvica, margens cirúrgicas positivas, a coexistência de neoplasia intra-epitelial prostática de alto grau, tamanho do tumor, o volume da próstata e níveis de PSA⁴¹⁻⁴⁴.

Além disso, está relacionado diretamente para prever maior risco de recorrência e sobrevida doença-

específica e é útil como um potencial alvo molecular para novos agentes sistêmico no câncer de próstata recorrente^{37,39,40,41,43}. Neste estudo observou-se correlação entre o marcador P27 e o escore de Gleason e os valores de PSA.

Roy *et al.*⁴³ analisando o papel dos inibidores da quinase dependente de ciclina, descreveu que a menor expressão da proteína P27 em tecidos de câncer de próstata é frequentemente associada com mau prognóstico, e os marcadores P21 e P27 mostraram maior densidade microvascular e sua expressão aumentada, tem funções compensatória em células de câncer de próstata avançado, e ablação ou para modulação de ambas as moléculas essencialmente aumentando o fenótipo agressivo carcinoma da próstata. Estes resultados são semelhantes aos encontrados neste trabalho, onde as principais áreas de MVD/CD34 estão associadas à menor expressão da proteína P27.

Aqui investigou-se o valor clínico preditivo da expressão alterada P27 e do CD34 em pacientes tratados de câncer de próstata localizado. Estes dados revelaram que a expressão alterada (negativa) do P27 é um evento biológico comum, que sugerem que eles podem ter papel na patogênese do câncer de próstata, e seu valor clínico preditivo parece limitado em comparação com a PSA e escore de Gleason. A observação de que a diminuição da expressão de P27 está alterada é comparável com os relatos publicados do P27 em outros grupos^{40,42,44}. Na presente análise, entretanto, não se observou a forte correlação entre a queda do P27 e expressão de resultados clínicos.

Os marcadores tumorais P27 e CD34 são comuns eventos biológicos no câncer de próstata, mas o P27 parece limitado em comparação com os fatores prognósticos-padrão. Por outro lado, a angiogênese pode ser clinicamente útil como fator prognóstico no carcinoma de próstata e a medida da densidade micro-vascular usando imunohistoquímica de CD34 é um fator prognóstico associado à sobrevida livre de recorrência na prostatectomia radical.

Os marcadores P27 e CD34 estão associados com os eventos próprios ao câncer de próstata; contudo, apenas o CD34 foi capaz de determinar a possibilidade de recidiva bioquímica.

A B S T R A C T

Objective: to analyze the immunohistochemical expression of P27 and CD34 markers as prognostic factors in patients with localized prostate cancer. **Methods:** analysis of 100 patients with localized prostate cancer submitted to curative surgery. We carried out the usual histological preparation, followed by immunohistochemistry to detect the accumulation of P27 and CD34 protein followed by statistical analysis. **Results:** in the evaluation of P27 marker and on the correlation with the variables we found significant difference in Gleason score with positive expression (positive P27) related to lower mean PSA ($p = 0.091$), lower Gleason score ($p < 0.0001$) and smaller tumor area in CD34 ($p = 0.036$). Regarding the CD34 marker at the tumor area, it was observed that the smaller the positive CD34, the lower the PSA value ($p < 0.0001$) and lower the Gleason score ($r = 0.5726$, $p < 0.0001$), and the higher the positive CD34, the higher the staging ($r = 0.3305$, $p < 0.0001$) and the chance of recurrence ($p = 0.002$). Patients with higher stage also displayed larger positive CD34 areas ($p < 0.0001$). **Conclusion:** the markers CD34 and P27 are associated with events specific to prostate cancer, however, only CD34 was able to determine the possibility of biochemical recurrence.

Key words: Prostatectomy. Neoplasms of the prostate. Rex gene products. CD34 antigens.

REFERÊNCIAS

1. Ercole B, Marietti SR, Fine J, Albertsen PC. Outcome following active surveillance of men with localized prostate cancer diagnosed in the prostate specific antigen era. *J Urol.* 2008;180(4):1336-9; discussion 1340-1. Epub 2008 Aug 15.
2. Kuo NW, Lin HC, Lee HC. Physician clinical experience and inappropriate prostate specific antigen screening: evidence from an Asian country. *J Urol.* 2008;180(5):1954-8; discussion 1958. Epub 2008 Sep 17.
3. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med.* 2008;148(6):435-48. Epub 2008 Feb 4. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2008;148(1):888.
4. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativa 2008 - Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2008.
5. Klein EA, Bianco F, Serio AM, Eastham JA, Kattan MW, Pontes JE, et al. Surgeon experience in strongly associated with biochemical recurrence after racial prostatectomy for all preoperative risk categories. *J Urol.* 2008;179(6):2212-7. Epub 2008 Apr 18.
6. Neal DE. Can we accurately identify men with low risk prostate cancer? *J Urol.* 2008;180(4):1217-18. Epub 2008 Aug 15.
7. Simone NL, Singh AK, Cowan JE, Soule BP, Carolli PR, Litwin MS. Pretreatment predictors of death from other causes in men with prostate cancer. *J Urol.* 2008; 180(6):2447-51; discussion 2451-2. Epub 2008 Oct 19.
8. Billis A, Guimarães MS, Freitas LLL, Meirelles L, Magna LA, Ferreira U. The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol.* 2008; 180(2):548-52; discussion 552-3. Epub 2008 Jun 11.
9. Liska J, Repiska V, Polak S, Varga I, Blasko M, Macejova D, et al. Prostate tumors-histological classification and molecular aspects of prostate tumorigenesis. *Endocr Regul.* 2007;41(1):45-57.
10. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate specific antigen working group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol.* 2008;179(6):2181-5; discussion 2185-6. Epub 2008 Apr 18.
11. Freedland SJ, Moul JW. Prostate specific antigen recurrence after definitive therapy. *J Urol.* 2007;177(6):1985-91.
12. Doganavsargil B, Simsir A, Boyacioglu H, Cal C, Hekimgli M. A comparison of p21 and p27 immunorexpression in benign glands, prostatic intraepithelial neoplasia and prostate adenocarcinoma. *BJU Int.* 2006;97(3):644-8.
13. Rhodes DR, Sanda MG, Otte AP, Chinnaiyan AM, Rubin MA. Multiplex biomarkers approach for determining risk of prostate-specific antigen-defined recurrence of prostate cancer. *J Nat Cancer Inst.* 2003;95(9):661-8.
14. Dhir R. Prostate cancer biobanking. *Curr Opin Urol.* 2008;18(3):309-14.
15. Concato J, Jaind D, Li WW, Risch HA, Uchio EM, Wells CK. Molecular markers and mortality in prostate cancer. *BJU Int.* 2007;100(6):1259-63. Epub 2007 Sep 10.
16. Grignon DJ, Caplan R, Sarkar FH, Lawton CA, Hammond EH, Pilepich MV, et al. p53 status and prognosis of locally advanced prostatic adenocarcinoma: a study based on RTOG 8610. *J Nat Cancer Inst.* 1997;89(2):158-65.
17. Jin S. p53. Autophagy and tumor suppression. *Autophagy.* 2005;1(3):171-3. Epub 2005 Oct 21.
18. Mohaptra S, Chu B, Zhao X, Pledger WJ. Accumulation of p53 and reductions in XIAP abundance promote the apoptosis of prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2005;65(17):7717-23.
19. Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol.* 1993; 143(2):401-9.
20. Bettencourt MC, Bauer JJ, Sesterhenn IA, Connelly RR, Moul JW. CD34 immunohistochemical assessment of angiogenesis as a prognostic marker for prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol.* 1998;160(2):459-65.
21. Bono AV, Celato N, Cova V, Salvadore M, Chinetti S, Novario R. Microvessel density in prostate carcinoma. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002;5(2):123-7.
22. Izawa JI, Dinney CP. The role of angiogenesis in prostate and other urologic cancer: a review. *CMAJ.* 2001;164(5):663-70.
23. Charlesworth PJ, Harris AL. Mechanisms of disease: angiogenesis in urologic malignancies. *Nat Clin Prac Urol.* 2006;3(3):157-69.
24. Taille A, Katz AE, Bagiella E, Buttyan R, Sharir S, Olsson CA, et al. Microvessel density as a predictor of PSA recurrence after radical prostatectomy. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(4):555-62.
25. Arakawa A, Soh S, Chakraborty S, Scardino PT, Wheeler TM. Prognostic significance of angiogenesis in clinically localized prostate cancer (staining for factor VIII-related antigen and CD34 antigen). *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1997;1(1):32-8.
26. Pang RW, Poon RT. Clinical implication of angiogenesis in cancers. *Vasc Heal Risk Manag.* 2006;2(2):97-108.
27. Hall MC, Troncoso P, Pollack A, Zhou HY, Zagars GK, Chung LW, et al. Significance of tumor angiogenesis in clinically localized prostate carcinoma treated with external beam radiotherapy. *Urology.* 1994;44(6):869-75.
28. Borre M, Offersen BV, Nerstrøm B, Overgaard J. Microvessel density predicts survival in prostate cancer patients subjected to watchful waiting. *Br J Cancer.* 1998; 78(7):940-4.
29. Halvorsen O, Haukaas S, Høisaeter P, Akslen LA. Independent prognostic importance of microvessel density in clinically localized prostate cancer. *Anticancer Res.* 2000;20(5C):3791-9.
30. Rubin MA, Buyyounouski M, Bagiella E, Sharir S, Neugut A, Benson M, et al. Microvessel density in prostate cancer: lack of correlation with tumor grade, pathologic stage, and clinical outcome. *Urology.* 1999;53(3):542-7.
31. Strohmeier D, Rössing C, Strauss F, Bauerfeind A, Kaufmann O, Loening S. Tumor angiogenesis is associated with progression after radical prostatectomy in pT2/pT3 prostate cancer. *Prostate.* 2000;42(1):26-33.
32. Gettman MT, Pacelli A, Slezak J, Bergstralh EJ, Blute M, Zincke H, Bostwick DG. Role of microvessel density in predicting recurrence in pathologic Stage T3 prostatic adenocarcinoma. *Urology.* 1999;54(3):479-85.
33. Krupski T, Petroni GR, Frierson HF Jr, Theodorescu JU. Microvessel density, p53, retinoblastoma, and chromogranin A immunohistochemistry as predictors of disease-specific survival following radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Urology.* 2000;55(5):743-9.
34. Barbareschi M. p27 expression, a cyclin dependent kinase inhibitor in breast carcinoma. *Adv Clin Path.* 1999;3(4):119-27.
35. Tsuchiya A, Zhang GJ, Kanno M. Prognostic impact of cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 in node-positive breast cancer. *J Surg Oncol.* 1999;70(4):230-4.
36. Catzavelos C, Tsao MS, DeBoer G, Bhattacharya N, Shepherd FA, Slingerland JM. Reduced expression of the cell cycle inhibitor p27Kip1 in non-small cell lung carcinoma: a prognostic factor independent of Ras. *Cancer Res.* 1999;59(3):684-8.
37. Vis AN, Noordzij MA, Fitoz K, Wildhagen MF, Schröder FH, van der Kwast TH. Prognostic value of cell cycle proteins p27 (kip1) and MIB-1, and the cell adhesion protein CD44s in surgically treated patients with prostate cancer. *J Urol.* 2000;164(6):2156-61.
38. Yang RM, Naitoh J, Murphy M, Wang HJ, Phillipson J, DeKernion JB, et al. Low p27 expression predicts poor disease-free survival in patients with prostate cancer. *J Urol.* 1998;159(3):941-5.
39. Yu DS. Apoptosis-related markers for predicting progression of prostate cancer. *J Chin Med Assoc.* 2007;70(1):3.
40. Nguyen PL, Lin DI, Lei J, Fiorentino M, Mueller E, Weinstein MH, et al. The impact of Skp2 overexpression on recurrence-free survival following radical prostatectomy. *Urol Oncol.* 2009 May 16. [Epub ahead of print]
41. Revelos K, Petraki C, Gregorakis A, Scorilas A, Papanastasiou P, Tenta R, Koutsilieris M. p27(kip1) and Ki-67 (MIB1) immunohistochemical expression in radical prostatectomy specimens of patients with clinically localized prostate cancer. *In Vivo.* 2005;19(5):911-20.

42. Zheng XY, Ding W, Xie LP, Chen ZD. [Correlation of Skp2 and P27kip1 protein expression and clinicopathological features of prostate cancer]. *Ai Zheng*. 2004; 23(2):215-8.
43. Roy S, Singh RP, Agarwal C, Siriwardana S, Sclafani R, Agarwal R. Downregulation of both p21/Cip1 and p27/Kip1 produces a more aggressive prostate cancer phenotype. *Cell Cycle*. 2008;7(12):1828-35. Epub 2008 Jun 30.
44. Drobnyak M, Melamed J, Taneja S, Melzer K, Wieczorek R, Levinson B, et al. Altered expression of p27 and Skp2 proteins in prostate cancer of African-American patients. *Clin Can Res*. 2003;9(7):2613-9.

Recebido em 29/07/2009

Aceito para publicação em 30/09/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: CAPES/CNPq

Como citar este artigo:

Nassif AE, Tâmbara Filho R. Expressão imunohistoquímica do marcador tumoral CD34 e p27 como fator prognóstico em adenocarcinoma de próstata clinicamente localizado após prostatectomia radical. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2010; 37(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Aissar Eduardo Nassif

E-mail: aenassif@gmail.com

Tratamento a laser das malformações vasculares venosas

Laser treatment of venous malformations

NERLAN T. G. DE CARVALHO¹; JURANDIR MARCONDES RIBAS-FILHO, TCBC-PR²; JOSE FERNANDO MACEDO, TCBC-PR¹; OSVALDO MALAFAIA, ECBC-PR²; WILSON MICHAELIS³; RODRIGO ALMEIDA COELHO MACEDO³

R E S U M O

Objetivo: Avaliar se o tratamento das malformações vasculares venosas congênitas realizado com o emprego da tecnologia laser oferece clareamento ou desaparecimento das lesões com elevado grau de satisfação informado pelos pacientes e observado pelo médico. **Métodos:** O estudo retrospectivo reuniu 26 pacientes, portadores de malformação vascular venosa, dos quais 73,07% eram do sexo feminino e que foram tratados com o aparelho PhotoDerm®. O tratamento das malformações vasculares necessitou uma média de 6,43 sessões, com intervalos de seis a oito semanas. Os pacientes incluídos neste estudo apresentavam pele tipo II (57,40%) e tipo III (42,30%), conforme classificação de Fitzpatrick. A idade média variou de 14 a 61 anos, com média de 36,70 anos. Os dados foram obtidos através do preenchimento de protocolo informado pelo paciente. **Resultados:** Foi informado elevado grau de satisfação (96,16%) e apenas um caso (3,84%) parcialmente satisfeito, considerando o clareamento ou desaparecimento das lesões. Houve desaparecimento das lesões avaliado pelo profissional médico em 80,76% dos casos e em 19,24% apenas clareamento. **Conclusão:** O tratamento das malformações vasculares venosas com o Photo-Derm® é seguro e eficiente tendo proporcionado elevado grau de satisfação dos pacientes assim como bons resultados em relação ao desaparecimento das lesões.

Descritores: Malformações vasculares. Terapia a laser.

INTRODUÇÃO

A palavra hemangioma provém de três radicais gregos: haema (sangue), angeion (vaso), oma (tumor). Portanto, significa "tumor formado por vasos sanguíneos", ou atualmente "tumor formado pela proliferação de vasos sanguíneos". As deformidades vasculares congênitas, chamadas genericamente hemangiomas, são formações anômalas resultantes de vícios ocorridos no desenvolvimento embrionário do sistema vascular. Dessa forma, tais deformidades diferem totalmente das formações vasculares que se desenvolvem nos tecidos de granulação, assim como das varicosidades dos membros inferiores decorrentes da dilatação das veias do sistema venoso superficial ou das neoplasias malignas do sistema vascular representadas pelos hemangiendoteliomas e hemangiosarcomas.

A angiogênese (do grego angeion – vaso + genesis – produção)¹, tem início a partir da terceira semana de desenvolvimento do embrião. Pontos do mesoderma extra-embriônico diferenciam-se em hemangioblastos. Ao se juntarem formam grupamentos denominados ilhotas de Wolf e Pander. Estas ilhotas vão sofrer processo de diferenciação progressiva onde as células que se situam na periferia (angioblastos) se achatam e vão delimitar uma cavidade – constituem o endotélio -, enquanto as que ocupam

posição central (hemocitoblastos) tornam-se esféricas e vão flutuar no líquido que se forma no interior da cavidade – constituem os primeiros elementos figurados.

A união dos angioblastos forma cordões que originam a rede capilar primitiva.

A interação desses fatores condiciona a formação de anomalia anatômica e estruturalmente polimorfa. As lesões podem ser superficiais, envolvendo pele e o tecido celular subcutâneo ou profundo atingindo massas musculares, ossos ou vísceras. Algumas vezes são localizadas e outras são difusas.

As malformações vasculares são assunto da maior relevância, pois acometem crianças, jovens e adultos. Seus portadores podem conviver com as lesões, em sua maioria benignas, mas alguns casos são de grande gravidade devido às suas implicações hemodinâmicas ou malignidade. O aspecto estético das lesões deve ser considerado, como de grande importância, pois muitas vezes acompanham-se de deformidades na face ou demais áreas do corpo. Esta situação causa constrangimento, interfere na auto-estima, limitando a vida dos pacientes.

O uso do laser na medicina iniciou-se na década de 60, com o laser de rubi, construído por Theodore Maiman² e gradualmente foi se firmando como uma alternativa no arsenal terapêutico do médico.

Trabalho realizado no Núcleo Integrado de Laser do Paraná e no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – HUEC - Curitiba, PR, Brasil.
1. Médico Angiologista do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 2. Doutor, Professor Permanente do Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 3. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

Este estudo tem como objetivo avaliar se o emprego da tecnologia laser oferece clareamento ou desaparecimento das lesões com elevado grau de satisfação informado pelos pacientes e observado pelo médico.

MÉTODOS

O trabalho foi realizado no Núcleo Integrado de Laser do Paraná e no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba – HUEC e foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Faculdade Evangélica do Paraná – FEPAR.

Foi estudo retrospectivo que reuniu 26 pacientes portadores de malformação vascular venosa, dos quais 20 (73,07%) eram do sexo feminino e seis do masculino (26,93%), com idade variando entre 14 e 61 anos (média de 36 anos e 7 meses). Todos foram tratados com laser de luz pulsada - PhotoDerm®. (Figura 1)

O tratamento das malformações vasculares necessitou em média 6,43 sessões, com intervalos de seis a oito semanas. Anestesia local com Xilocaina® 1% sem vasoconstritor ou compressa de gelo foi empregada para diminuir a dor local decorrente da aplicação do laser. Os dados referentes à identificação dos pacientes, tipo de pele e tipo de lesão são encontrados na tabela 1.



Figura 1 – Aparelho Photoderm® e Vasculight® usado na pesquisa.

Fonte: ESC Medical System Ltd./Sharplan, Yorkndam Industrial Park.

Tabela 1 – Identificação dos pacientes, tipo de pele, tipo de lesão.

Nº	Identificação	Idade	Tipo de pele	Tipo de lesão - Local
01	FG	22 a	III	Malform.venosa plana – face
02	ER	43 a	II	Malform.venosa plana – face
03	DC	45 a	III	Malform.venosa plana – face
04	ML	40 a	III	Malform.venosa – lago venoso, face
05	EM	53 a	III	Malform.venosa plana – rubi
06	BW	64 a	II	Malform.venosa – lago venoso,face
07	EZ	36 a	II	Malform.venosa plana – face
08	OJFR	30 a	III	Malform.venosa plana – face
09	CCM	21 a	II	Malform.venosa plana – face
10	LCOS	21 a	II	Malform.venosa – lago ven. Dedo
11	MIJS	32 a	II	Malform.venosa – lago ven. Dedo
12	CRS	14 a	II	Malform.venosa – lago ven. Dedo
13	LCB	49 a	II	Malform.venosa plana – perna
14	LMM	40 a	III	Malform.venosa plana – face
15	VLS	47 a	III	Malform.venosa plana – face
16	EBF	48 a	II	Malform.venosa plana – face
17	CDC	32 a	III	Malform.venosa plana – face
18	JML	51 a	III	Malform.venosa plana – face
19	CP	61 a	II	Malform.venosa plana – lábio
20	CRS	14 a	II	Malform.venosa plana – braço
21	RLK	53 a	III	Malform.venosa – lago venoso, face
22	ECS	48 a	III	Malform.venosa – lago venoso, face
23	FO	14 a	III	Malform.venosa – face
24	RFS	18 a	II	Malform.venosa plana – braço
25	SNS	19 a	II	Malform.venosa plana – face
26	PRC	20 a	II	Malform.venosa – lago venoso, dedo

A tabela 2 mostra o questionário para levantamento dos dados. A casuística constituiu-se de malformações venosas planas em sua maioria localizadas na face - 15 casos - e nos membros em cinco.

A classificação do tipo de pele baseou-se na proposta feita por Fitzpatrick³. Com o preenchimento do questionário, atribuindo pontos às respostas, padronizou-se valor que correspondia ao tipo de pele (Tabela 3).

Os pacientes portadores de pele tipo IV, V e VI não foram incluídos no tratamento, devido ao risco de queimaduras e perda de pigmento consequente da destruição dos melanócitos.

A luz pulsada intensa - Photoderm®, tem seu efeito atingindo planos diferentes, devido seu comprimento de ondas. Por este motivo as sessões de tratamento foram múltiplas. Variaram de duas a 17 sessões, dependendo da malformação, extensão e profundidade. A média nos tratamentos foi de 6,42 sessões/paciente.

Na análise dos resultados, a avaliação pessoal do paciente considerando o grau de satisfação em relação aos resultados esperados foram: satisfeitos, parcialmente satisfeitos e insatisfeitos.

A avaliação feita pelo profissional médico foi classificada em desaparecimento das lesões, clareamento e sem resultado.

RESULTADOS

Dos 26 pacientes tratados, 25 (96,16%) referiram estar satisfeitos, pois haviam observado diminuição ou desaparecimento da malformação. Um (3,84%) referiu o grau de satisfação como parcialmente satisfeito e nenhum relatou insatisfação com o tratamento. (Figuras 2 e 3)

A observação do médico quanto ao resultado revelou que em 21 casos (80,76%) houve desaparecimento das lesões, e que em cinco ocorreu somente o clareamento (19,24%).

DISCUSSÃO

As malformações vasculares não eram tratadas até 1667, devido a não existirem soluções esclerosantes. Naquele ano Tournay, citado por Macedo⁴, descreve a pri-

Tabela 2 – Questionário para levantamento dos dados.

Nome: _____
 Endereço: _____
 Data de Nascimento: ___/___/____ Idade: _____
 Cidade: _____ Estado: _____
 Fone: _____

CLASSIFICAÇÃO DO TIPO DE PELE (CLASSIFICAÇÃO DE FITZPATRICK):

TIPO I () TIPO II () TIPO III () TIPO IV ()

TIPO DE LESÃO:

Malformação venosa plana – face (vinho do porto) ()
 Malformação venosa plana – braço (vinho do porto) ()
 Malformação venosa – labio ()
 Malformação venosa – rubi ()
 Malformação venosa – lago venoso - face ()
 Malformação venosa – lago venoso – dedo ()

I) RESULTADO ESTÉTICO:

Desaparecimento SIM () NÃO () () %
 Clareamento SIM () NÃO () () %
 Sem Resultado SIM () NÃO () () %

II) RESULTADO PESSOAL:

Satisfeito SIM () NÃO ()
 Parcialmente Satisfeito SIM () NÃO ()
 Insatisfeito SIM () NÃO ()

DATA: ___/___/____ SESSÕES: ()

Acompanhamento com fotos: SIM () NÃO ()

Tabela 3 – Questionário para classificação do tipo de pele.**Disposição Genética**

Pontuação 0 1 2 3 4

Qual a cor dos seus olhos?

Azul claro, cinza, verde

Azul, cinza, Verde

Azul Castanho claro Castanho escuro preto

Qual a cor natural dos seus cabelos?

Ruivo Loiro Castanho loiro escuro Castanho escuro Preto

Qual a cor da sua pele em áreas não expostas ao sol?

Avermelhadas Muito clara Clara com tons de bege Castanha clara Castanha escura

Você tem sardas em áreas não expostas?

Muitas Algumas Poucas Ocasionalmente Nenhuma

Reação à exposição ao sol

Pontuação 0 1 2 3 4

O que acontece quando você fica muito tempo exposto ao sol?

Dolorido, Avermelhado, bolha, descasca

Bolha depois descasca

Queima algumas vezes descasca depois

Raramente queima

Nunca teve queimadura

Em que nível você fica bronzeado?

Raramente ou nunca

Bronzeado de cor clara

Razoavelmente Bronzeado

Bronzeia muito facilmente

Fica marrom rapidamente

Você fica marrom depois de várias horas de exposição?

Nunca

Raramente

Algumas vezes

Frequentemente

Sempre

Como a sua face reage ao sol?

Muito sensível

Sensível

Normal

Muito resistente

Nunca teve nenhum problema

Hábitos de Bronzeamento

Pontuação 0 1 2 3 4

Qual foi a última vez que você expôs seu corpo ao sol?

Há mais de três meses

Dois a três meses

Um a dois meses

Menos de um mês

Menos de duas semanas atrás

Você expôs ao sol a área a ser tratada?

Nunca

Quase nunca

Algumas vezes

Frequentemente

Sempre

Total de pontos para o seu tipo de pele

Fitzpatrick – tipo de pele

De 0 a 7

I

De 8 a 16

II

De 17 a 24

III

De 25 a 30

IV

Acima de 30

V

meira tentativa de realizar a trombose das veias por método químico feita por Elshotz, que utilizou um osso de frango, como se fosse uma agulha amarrada em uma bexiga de porco. Esta foi a primeira idéia da seringa e agulha, e ao usar planta medicinal chamada Tanchagem-Maior (Plantago Major,L), provocou flebite, e esclerosou a veia

responsável pela manutenção de úlcera varicosa levando à cicatrização.

Posteriormente foram empregados tratamentos locais – injeção de etanol, injeção de glicose hipertônica, injeção de Ethamolin® associado com glicose, injeção de morruato de sódio, injeção de aethoxysclerol^{5,6}, tratamen-

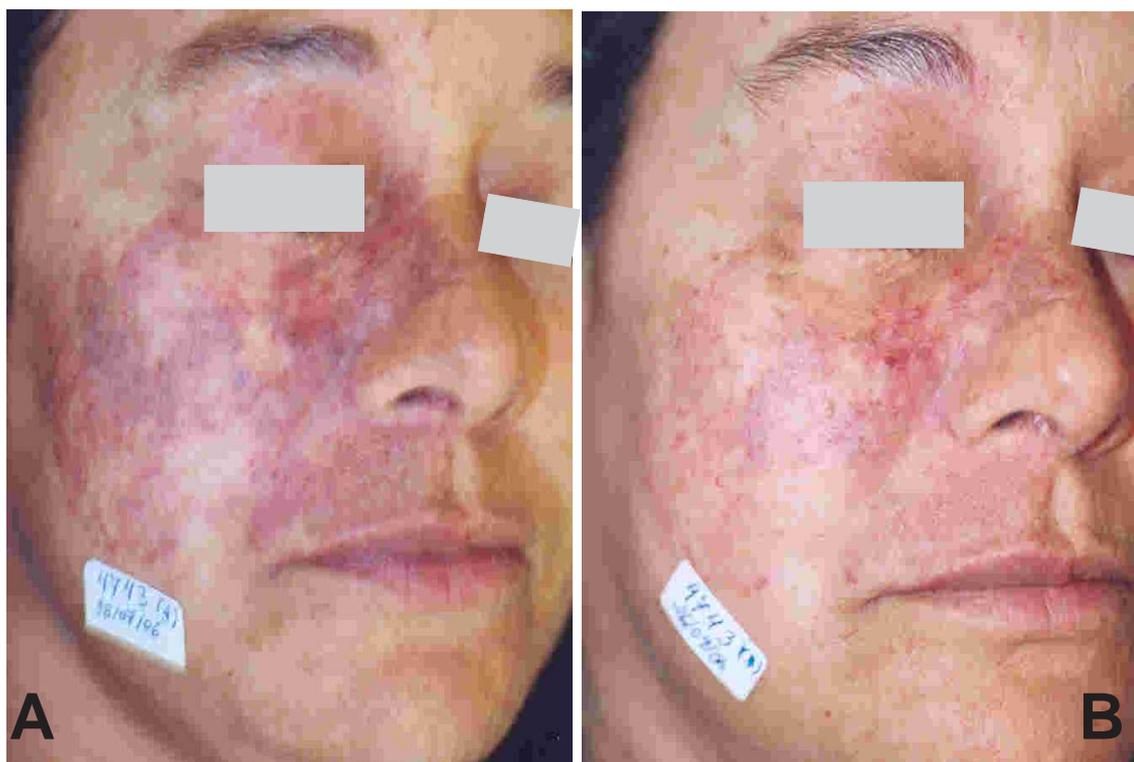


Figura 2 – Malformação venosa na face: em A pré-tratamento e em B pós-tratamento.

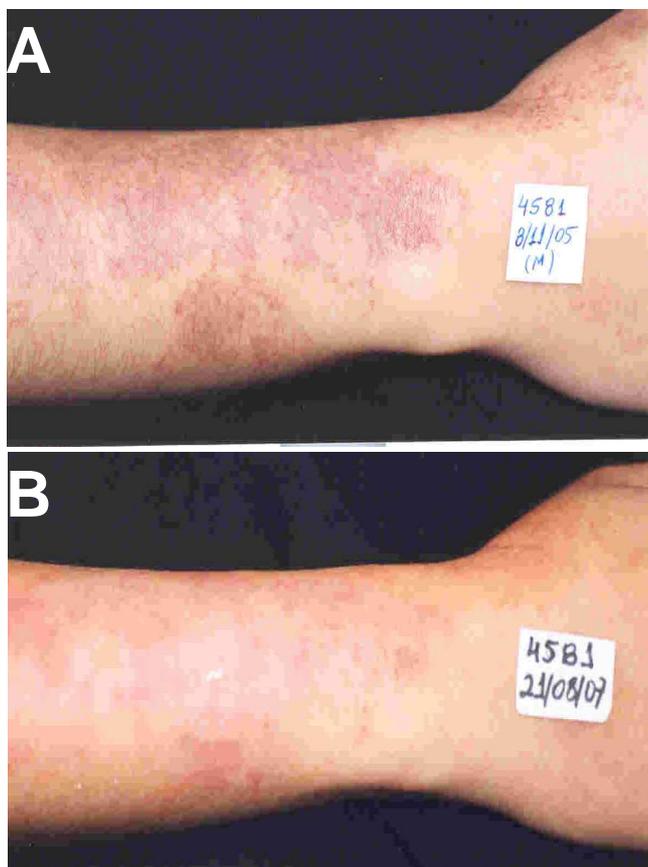


Figura 3 – Malformação venosa em antebraço: em A pré-tratamento e em B pós-tratamento.

tos sistêmicos – uso de corticosteróides sistêmicos, interferon^{5,6}, ou/e excisão cirúrgica, crioterapia, embolização arterial⁽⁴⁾ além do emprego de betaterapia.

Alguns destes métodos ainda são utilizados por falta de conhecimento ou elevado custo da nova tecnologia.

Os aparelhos de laser estão disponíveis no mercado brasileiro desde 1997. Lesões de pele e complicações decorrentes da sua utilização estão na dependência do treinamento, da habilidade, dos parâmetros utilizados e da técnica de manipulação.

Varios autores têm demonstrado bons resultados no tratamento das malformações vasculares⁷⁻⁹ sendo que Raulin *et al.*⁸ classifica o PhotoDerm® como padrão-ouro.

Goldman *et al.*¹⁰, no ano de 1998, relataram a ocorrência das malformações localizadas na face em 40% dos casos, e 35% nos membros. Ao contrário, no presente estudo constatou-se que a localização na face ocorreu em 57,70% das vezes, e nas extremidades em 19,23%. Os autores atribuíram a maior exposição da face associada à valorização do aspecto estético como justificativa para a maior procura.

Raulin *et al.*⁹ descrevem o uso de filtro cujo comprimento de onda é de 550 nm e fluência de energia variando de 25 a 40 j/cm². Em outro trabalho, o mesmo autor cita o emprego do filtro de 590 nm e fluência de 40 a 70 j/cm². Al Buainian *et al.*⁵ descrevem utilização do filtro 585 nm. Os pacientes aqui tratados utilizaram os parâmetros recomendados pelo programa do aparelho PhotoDerm® e

usaram os filtros 515, 550 e 570 nm e a energia empregada variou de 28 a 60 J/cm².

Raulin *et al.*^{7,8} atribuem ao tamanho dos filtros com área de 2,8 cm² um diferencial no tratamento com o PhotoDerm® por abranger área maior por disparo. No estudo realizado o menor número de disparos trouxe mais conforto ao paciente. Em outra publicação, o mesmo autor, relata que foram necessárias quatro sessões para chegar-se ao resultado. No presente trabalho a média de sessões foi de 6,42, ficando acima daqueles referidos.

Baseado na evolução das tecnologias, dos softwares, o uso rotineiro faz acreditar que o laser será cada vez melhor indicado e melhores resultados surgirão. É importante ressaltar que a formação do profissional na tecnologia e sua atualização minimizam sequelas inerentes ao método.

O tratamento das malformações vasculares venosas com o Photo-Derm® é seguro e eficiente tendo proporcionado elevado grau de satisfação dos pacientes assim como bons resultados em relação ao desaparecimento das lesões.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate whether treatment of venous congenital vascular malformations with the use of laser technology provides lightening or disappearance of lesions with a high degree of satisfaction reported by patients and observed by the physician. **Methods:** A retrospective study gathered 26 patients suffering from vascular malformation, of which 73.07% were female and were treated with the PhotoDerm® device. The treatment of vascular malformations needed an average of 6.43 sessions, with intervals of six to eight weeks. Patients included in this study had skin type II (57.40%) and type III (42.30%), according to the Fitzpatrick's classification. The mean age ranged from 14 to 61 years, averaging 36.70 years. Data were obtained through the completion of an informed protocol by the patient. **Results:** High satisfaction rates were reported (96.16%) and only one case (3.84%) was partially satisfied when considering lightening or disappearance of lesions. When evaluated by medical professionals, lesions disappeared in 80.76% and became lighter in 19.24%. **Conclusion:** The treatment of venous vascular malformations with Photo-Derm® is safe and effective as it offered a high degree of patient satisfaction and good results in the disappearance of the lesions.

Key words: Vascular malformations. Laser therapy.

REFERÊNCIAS

- Maffei FHA. Doenças vasculares periféricas. Rio de Janeiro: MEDSI, 1988. p. 791-827.
- Maiman TH. Stimulated optical radiation in ruby [letter]. *Nature*. 1960;187:493-4.
- Fitzpatrick TB. Soleil et peau. *J Med Esthet*. 1975;2:33-4.
- Macedo JF. Alterações morfológicas vasculares e cutâneas provocadas por solução de glicose hipertônica a 75% ou laser Nd:Yag de 1064 nm em coelhos [dissertação]. Curitiba (PR): Universidade Federal do Paraná; 2001.
- Al Buainian H, Verhaeghe E, Dierckxsens L, Naeyaert JM. Early treatment of hemangiomas with Lasers. *Dermatology*. 2003; 206(4):370-73.
- Garzon MC, Huang JT, Enjolras O, Frieden IJ. Vascular malformation: Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(3):353-70.
- Raulin C, Raulin SJ, Hellwig S, Schönemark MP. Treatment of benign venous with an intense light source (PhotoDerm®VL). *Eur J Dermatol*. 1997;7(4):279-82.
- Raulin C, Hellwig S, Schönemark MP. Treatment of nonresponding port-wine stain with a new pulsed light source (PhotoDerm®VL). *Lasers Surg Med*. 1997;21(2):203-8.
- Raulin C, Goldman MP, Weiss M, Weiss RA. Treatment of adult port-wine stains using intense pulsed light therapy (PhotoDerm VL): brief clinical report. *Dermatol Surg*. 1997; 23(7):594-97.
- Goldman MP. Escleroterapia: tratamento das veias varicosas e teleangiectasias dos membros inferiores. Rio de Janeiro: Interlivros; 1994. p. 334-65.

Recebido em 14/07/2009

Aceito para publicação em 12/09/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Carvalho NTG, Ribas-Filho JM, Macedo JF, Malafaia O, Michaelis W, Macedo RAC. Tratamento a laser das malformações vasculares venosas. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2010; 37(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Dr. Nerlan T. G. de Carvalho

E-mail: ipem@evangelico.org.br

Efeitos dos ácidos graxos sobre a regeneração hepática em ratos

Effects of fatty acids on liver regeneration in rats

JOSÉ ULISSES DE SOUZA MELO, TCBC-CE¹; JEFFERSON MENEZES VIANA SANTOS²; OSAMU DE SANDES KIMURA²; MANOEL MESSIAS CAMPOS JÚNIOR³; RADAMÉS BEZERRA MELO⁴; PAULO ROBERTO LEITÃO DE VASCONCELOS⁵

R E S U M O

Objetivo: Estudar os efeitos dos ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) ômega-3 e ômega-6 no estresse oxidativo e na regeneração hepática em ratos submetidos à hepatectomia parcial à 70% (HP, hepatectomia a 70%, hepatectomia parcial à Higgins-Anderson). **Métodos:** 72 ratos Wistar machos jovens foram aleatoriamente distribuídos em quatro grupos de mesmo tamanho: controle, parcialmente hepatectomizados, e parcialmente hepatectomizados com aporte diário intraperitoneal, por duas semanas, de ou ômega-3 ou ômega-6. Nos tempos 36h (T1), 168h (T2) e 336h (T3) pós-HP, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e glutatona reduzida (GSH) foram medidos no plasma e no tecido hepático, enquanto glicose e bilirrubina total foram aquilutados no sangue. A massa do fígado residual, nos mesmos tempos, foi o parâmetro utilizado para estimar a evolução da regeneração hepática. **Resultados:** PUFA ômega-3 inibiu a regeneração hepática e induziu redução na concentração de GSH hepático sete dias pós-HP. PUFA ômega-6, ao contrário, não mostrou efeito inibitório sobre a regeneração. Houve aumento da peroxidação lipídica tanto no sangue como no fígado com a administração de ômega-6. **Conclusão:** PUFA ômega-3 retardou a regeneração hepática pós-HP provavelmente por inibição do estresse oxidativo. PUFA ômega-6 aumentou as concentrações de TBARS no sangue e no fígado mas não alterou a evolução do processo regenerativo hepático.

Descritores: Regeneração hepática. Estresse oxidativo. Ácidos graxos. Peroxidação de lipídeos. Ratos.

INTRODUÇÃO

O fígado dos mamíferos possui notável capacidade de regeneração após dano tecidual, incluindo hepatectomia parcial¹. Após a ressecção dos dois maiores lobos do fígado do rato, lateral esquerdo e mediano (PH, hepatectomia parcial a 70%, hepatectomia parcial a Higgins-Anderson, hepatectomia parcial a 2/3), os lobos residuais, lateral direito e caudato, deflagram resposta essencialmente hiperplásica com regeneração de células e tecidos² que culminam, em 3 a 14 dias, na restauração do volume original da glândula²⁻⁴. Por outro lado, espécies reativas de oxigênio (ROS), substâncias antioxidantes e peroxidação lipídica (LPO) têm sido implicadas como influenciadoras nos mecanismos de controle do crescimento e da proliferação celular⁵⁻⁷. A administração de antioxidantes exógenos como alfa-tocoferol (vitamina E) e glutatona reduzida (GSH) retarda a evolução da regeneração hepática^{7,8}. Além disto, muitos estudos relatam que a gênese e/ou a formação dos radicais livres constituem importante fator no fenômeno da regeneração hepática, necessários ao seu natural desenvolvimento^{6,9}. PUFA ômega-3 e ômega-6 foram estudados em um clássico modelo ex-

perimental de hepatectomia parcial devido à Higgins e Anderson¹ para avaliar suas influências no estresse oxidativo e na regeneração hepática.

MÉTODOS

A pesquisa obedeceu às normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) da UFC sob o número protocolar 14/06 de 11 de Agosto de 2006.

Foram utilizados 72 ratos machos jovens (70+10 dias) da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus: var. albinus, Rodentia mammalia*), com massa entre 100 e 235g provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará e albergados, para o estudo, no biotério do LABCEX em gaiolas de polipropileno com tampa de aço inoxidável e piso forrado com maravalhas, deixando aproximadamente 250 cm² de área livre. Os animais foram mantidos em ciclos circadianos de claro-escuro, com 12 horas de luz com baixa intensidade e 12 horas de escuridão, tanto antes como após os procedimentos cirúrgicos e por todo o período da

Trabalho realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental (LABCEX) da Faculdade de Medicina da UFC, Fortaleza – CE – BR.

1. Doutor em Cirurgia pela Universidade Federal do Ceará (UFC) - Fortaleza – BR; 2. Médico pela UFC - Fortaleza – BR; 3. Residente em Cirurgia Geral do Hospital Geral de Fortaleza, CE - Fortaleza – BR; 4. Acadêmico de Odontologia da UFC - Fortaleza – BR; 5. Ph.D. pela Universidade de Oxford – England.

experimentação. As gaiolas foram higienizadas e os animais examinados cotidianamente. A temperatura ambiente foi mantida em $23\pm 4^\circ\text{C}$, a umidade relativa do ar entre 40 e 70% e foi livre o acesso à água e à ração balanceada própria para a espécie composta de 4% de lipídios, 21% de proteínas, 52% de carboidratos e o restante de resíduos não digeríveis (Guabi Nutrilabor®, Mogiana Alimentos, São Paulo, SP)

Os animais foram distribuídos ao acaso em quatro grupos de 18 ratos. O grupo 1 (G1) foi o grupo controle: os animais foram submetidos somente à laparotomia (sem HP) no tempo inicial T0. Todos os outros grupos foram submetidos à clássica hepatectomia parcial à 70% de Higgins-Anderson (HP) no tempo T0 e receberam diariamente, por 14 dias, pela via intraperitoneal (i.p), injeções de: Grupo 2 (G2) – NaCl 0,9% (salina), 0,1mL/kg; Grupo 3 (G3) – PUFA ômega-3 0, 1g/kg; Grupo 4 (G4) – PUFA ômega-6, 0,1g/kg.

Seis ratos anestesiados de cada grupo, tomados ao acaso, foram submetidos à hepatectomia complementar (HC) – exceto em G1, que foram submetidos à hepatectomia total (HT) – em cada um dos tempos 36h (T1), 168h (T2) e 336h (T3) após o procedimento inicial em T0. Nos tempos T1, T2 e T3 foram colhidas amostras de sangue e do tecido hepático residual. A coleta de sangue foi realizada, sob visão direta, por punção da veia cava abdominal, logo antes da hepatectomia parcial propriamente dita, ou da HT no G1. Todas as intervenções cirúrgicas foram realizadas sob anestesia inalatória de éter dietílico e a HP consistiu na exérese dos dois lobos anteriores do fígado do rato, como originalmente descrito por Higgins e Anderson¹, via laparotomia transversa oblíqua subcostal bilateral (incisão bilateral de Kocher) com aproximadamente 4cm de extensão. A glicemia e a bilirrubinemia serviram como parâmetros para avaliação do metabolismo hepático sob regeneração e as medidas do antioxidante GSH e das substâncias reativas ao ácido tibarbitúrico (TBARS), tanto hepático como sanguíneo, para mensurar o estresse oxidativo. Amostras do sangue coletado foram heparinizadas e, após 10 minutos de centrifugação (4.000 rotações/min), colocados em tubos de ensaio hermeticamente fechados, foram congelados em nitrogênio líquido a 70°C negativos para posterior preparação e análise. As amostras de tecido hepático foram, de modo idêntico, armazenadas e congeladas em tubos de ensaio. Ácido tiobarbitúrico (TBA) foi adquirido da Sigma Chemical Co., St. Louis, USA. TAP kit (TA-01) foi comprado da Oxford Biomedical Research (Oxford, MI, USA). Salina (NaCl 0,9%) foi obtida na Química Farmacêutica Gaspar Viana, Brasil, e Omegaven® (ômega-3) e Lipovenos® (ômega-6) foram comprados na Fresenius Kab Áustria GmbH, Austria.

Peroxidação lipídica (LPO) foi determinada pela medida do malondialdeído (MDA) enquanto substância reativa ao TBA¹⁰. Para determinação do GSH, calculou-se o teor dos grupos sulfidrílicos não protéicos pela técnica de Sedlak & Lindsay¹¹, D-glicose foi estimada segundo o mé-

todo de Slein como descrito por Vasconcelos¹² e o teor de bilirrubina total foi dosado via a modificação de Meites do procedimento de Mallory and Evelyn¹³. A regeneração hepática foi avaliada pelas medidas das massas dos fígados residuais dos ratos.

GraphPad Prism 4,0 (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, USA, www.graphpad.com) foi usado para análise computacional e estatística, com as comparações pelo Teste de Dunnett. A regeneração do tecido hepático pós-HP está representado por retas de regressão (interpolatrizes) obtidas pelo método dos mínimos quadrados que, após a assegurada distribuição do conjunto completo de grupos ser aproximadamente normal (não mostrado), as retas foram comparadas duas a duas pelo teste t de Student para coeficientes angulares (declividades). A significância estatística foi fixada em 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

A comparação entre G1 e G2 (Figura 1) representa “não-hepatectomia versus hepatectomia”.

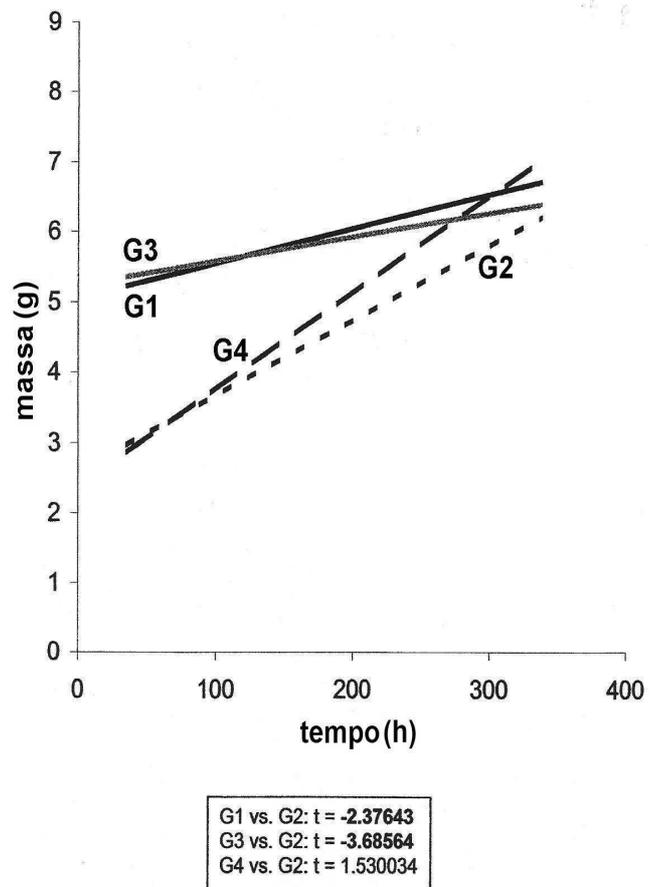


Figura 1 - Evolução dos Lobos Residuais Pós-HP. G1 = grupo laparotomizado (sem HP) = grupo controle; G2 = HP + salina; G3 = HP + ômega 3; G4 = HP + ômega 6. t teste de Student para coeficientes angulares de retas de regressão mostra estatisticamente significativa G1 x G2 e G3 x G4; $p < 0,05$ (valores de t em negrito).

A figura 2 mostra aumento estatisticamente significativo na concentração de GSH hepático no G2, no tempo T2. Idênticos crescimentos significativos ocorreram nos tempos T1 e T3 (não mostrados). Além disto, GSH hepático decresceu de modo estatisticamente significativo no G3, no tempo T2 (Figura 2), fatos que ocorreram também nos tempos T1 e T3 (não mostrados).

As concentrações de TBARS hepáticos apresentaram-se significativamente aumentadas ($P < 0,01$) em G4 (Figura 3), no tempo T2, mas tal crescimento também ocorreu no tempo T1 (não mostrado).

GSH plasmático pós-HP foi significativamente maior ($p < 0,01$) em G2 nos tempos T1 e T2 e em todos os tempos em G3. A figura 4 apresenta estes fatos no tempo T2.

Tanto G2 como G3 não possuem alterações significativas de TBARS plasmáticos pós-HP, mas o MDA mostrou-se com concentrações significativamente aumentadas em G4 nos tempos T1 e T2. A figura 5 exhibe esta verdade no tempo T2.

Hiperglicemia estatisticamente significativa ($p < 0,01$) ocorreu com os ratos de G2 nos tempos T2 e T3, enquanto significativa hipoglicemia ($p < 0,01$), em todos os tempos, foi evidenciada nos grupos G3 e G4. A figura 6 apresenta estes fatos no tempo T2.

Os níveis de bilirrubina total não se alteraram de modo significativo em qualquer dos grupos, em qualquer dos tempos (não mostrado).

DISCUSSÃO

Na figura 1 vê-se, através de retas de regressão (interpolatrizes), a evolução dos fígados residuais em cada grupo. Como esperado, o grupo G1 não apresentou comportamento regenerativo uma vez que sua reta de evolução da massa hepática é praticamente horizontal. De fato, os animais deste grupo não foram submetidos a qualquer intervenção cirúrgica hepática, nem submetidos ao aporte de qualquer droga. O coeficiente angular da reta G1 não é nula – é pequeno, mas positivo – provavelmente porque expressa o pequeno crescimento natural do fígado em ratos jovens. O grupo G2, ao contrário, exibe comportamento de regeneração agressivo, com a declividade de sua interpolatriz significativamente maior que G1 (Figura 1). É a regeneração hepática natural, sem drogas estimuladoras ou inibidoras.

G1 e G3 apresentaram coeficientes angulares muito próximos (Figura 1), informando que os crescimentos regenerativos nestes dois grupos (não-HP e HP+ ω 3) não são significativamente diferentes. Em outras palavras, a administração de PUFA ω 3 resultou em inibição do processo regenerativo do fígado, já que em G1 não há, a rigor, qualquer regeneração em curso. As declividades das retas interpolatrizes de G4 e G2, por outro lado, não

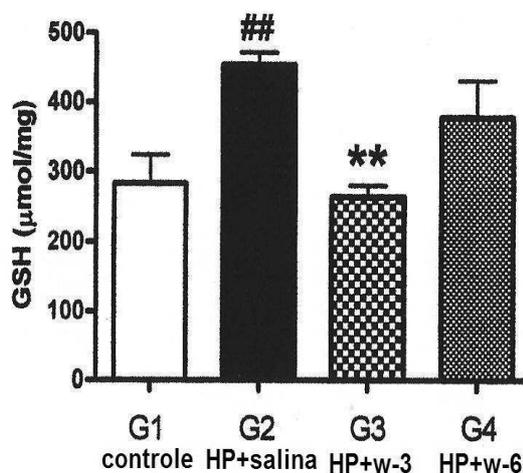


Figura 2 - GSH Hepático Pós-HP, T2 Estatisticamente significativa ($p < 0,01$) aumento de GSH em G2 - comparado com G1 - e uma significativa queda ($p < 0,01$) em G3 e sem alterações significativas em G4 - ambos comparados com G2.

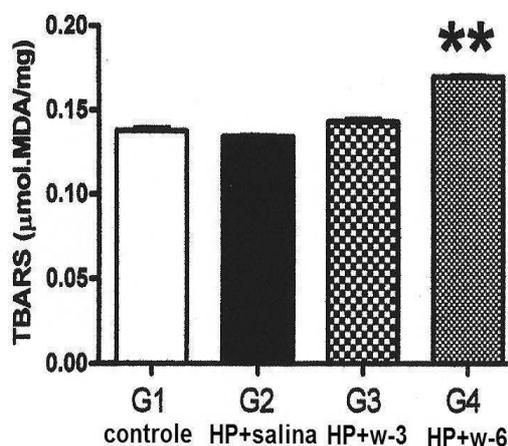


Figura 3 - TBARS Hepático Pós-HP, T2 Aumento estatisticamente significativo ($p < 0,01$) de TBARS em G4 - comparado a G2. Ausência de alterações significativas em G3 - comparado a G2 - e em G2 - comparado a G1.

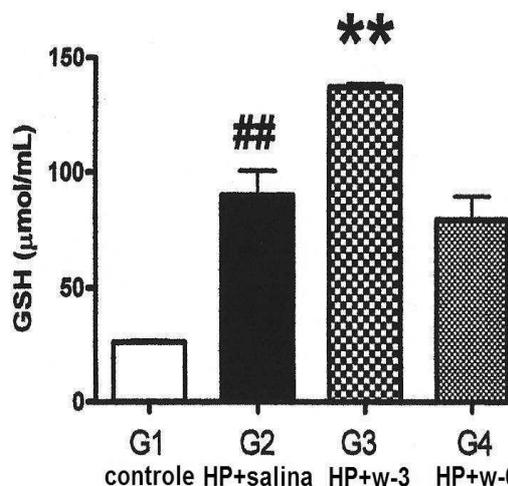


Figura 4 - GSH Plasmático Pós-HP, T2 Aumentos estatisticamente significativos ($p < 0,01$) em G2 - comparado com G1 - e em G3 - comparado com G2. Ausência de alterações significativas em G4 - comparado com G2.

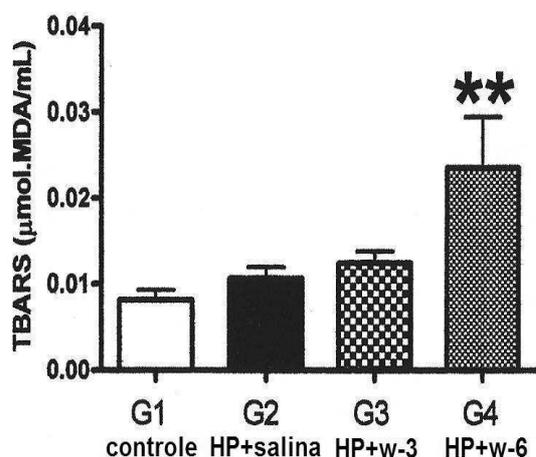


Figura 5 - TBARS Plasmático Pós-HP, T2 Ausência de alterações estatisticamente significantes em G2 comparado a G1 e em G3 comparado a G2. Aumento significativo de TBARS em G4 comparado a G2.

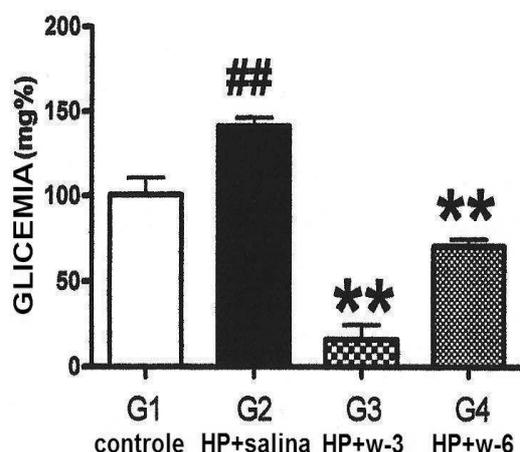


Figura 6 - GLICEMIA Pós-HP, T2 Estatisticamente significantes ($p < 0,01$) hiperglicemia em G4 - comparado a G1 - e hipoglicemia em G3 e G4, ambos comparados a G2.

são, de modo significativo, diferentes, o que em essência atesta que o aporte de PUFA ômega-6 (G4) não interfere, de modo significativo, com desenvolvimento natural da regeneração hepática (G2).

Hepatectomia parcial per se é relacionado com a formação de radicais livres^{14,15} e os animais somente hepatectomizados parcialmente (G2) mostraram tanto GSH plasmático como hepático aumentados (Figuras 4 e 2, respectivamente), o que pode ser entendido como uma tentativa de atenuar o estresse oxidativo gerado pela HP. Em geral, células reagem ao estresse oxidativo com concentração maior de GSH com a finalidade de inibir potencial lesão oxidativa. De fato, muitas pesquisas têm mostrado aumento na produção de radicais livre após hepatectomias parciais^{9,16,17}.

O presente estudo demonstra que o fenômeno da regeneração hepática foi significativamente reduzido após a infusão de ômega-3 (Figura 1, G3 comparado a G2)

e que, ao mesmo tempo, houve decréscimo de GSH hepático (Figura 2, G3 comparado a G2). PUFA ômega-3 funciona, assim, como fator antioxidante que inibe a regeneração do fígado do rato pós-HP. Corroborando com estes achados, vários pesquisadores têm mostrado que PUFA ômega-3 inibe a geração de radicais livres^{18,19} e, com relação ao processo regenerativo, muitos estudos atestam a importância da peroxidação lipídica (LPO)^{7,16,20}. Tais trabalhos são unânimes em apontar a gênese e a formação de radicais livres entre os proeminentes fatores para uma regeneração hepática fisiológica, natural^{6,9}. Além disto, a administração de antioxidante exógeno bloqueia a regeneração hepática^{5,6}. Por exemplo, a oferta exógena de vitamina E a ratos parcialmente hepatectomizados influencia negativamente a regeneração hepática⁷ e a administração de GSH obstrui a regeneração do fígado do rato⁸. Assim, PUFA ômega-3 exerce um fator inibitório sobre a regeneração hepática pós-HP em rato provavelmente através de suas propriedades antioxidativas.

Diferentemente de ômega-3, os resultados aqui obtidos mostram que a administração de PUFA ômega-6 não inibiu o processo regenerativo do fígado do rato e, uma vez que TABRS, tanto plasmático com hepático, aumentaram de forma significativa com a infusão de ômega-6 nos tempos T1 e T2 (Figuras 5 e 3, respectivamente), o presente estudo atesta que ômega-6 induz aumentada peroxidação lipídica e, no entanto, ômega-6 não interfere na evolução da regeneração hepática. Alguns estudos obtiveram resultados ainda mais concludentes e mostraram que ômega-6, além de aumentar o estresse oxidativo^{18,20}, incrementa a regeneração hepática do rato²⁰.

Os divergentes comportamentos de ômega-3 e ômega-6 no que se refere ao estresse oxidativo e à regeneração hepática, pode ser resumido do seguinte modo: enquanto ômega-3 inibe a regeneração hepática e funciona como um antioxidante, ômega-6 não interfere com a evolução do processo regenerativo hepático e tem propriedades pró-oxidantes.

Estudos epidemiológicos com a população esquimó da Groenlândia²¹, bem como investigações em nutrição clínica^{22,23} e pesquisas laboratoriais com citocinas e eicosanóides^{24,25}, têm mostrado que ômega-6 possui propriedades proinflamatórias enquanto ômega-3 exibe atividades anti-inflamatórias²⁶. Propriedades similares foram vistas aqui. Elas explicam as diferenças destes PUFA sobre a regeneração hepática.

Neoplasias malignas são exemplos vivos de grande proliferação celular tal como ocorre no fenômeno da regeneração hepática. Vários investigadores têm sugerido que ômega-3 funciona como supressor de células neoplásicas enquanto ômega-6 estimula a carcinogênese²⁷⁻²⁹. Existe evidência sugerindo que a incidência de carcinoma agressivo se correlaciona de modo direto com a ingestão de ômega-6³⁰ e, em contra-partida, há trabalho relatando diminuição da proliferação de células tumorais de cólon em ratos alimentados com óleo de peixe (ômega-3) quan-

do comparados com óleo de milho (ômega-6)³¹. Várias pesquisas, portanto, são conclusivas em apontar que dietas ricas em PUFA ômega-6 induzem crescimento tumoral (proliferação celular) enquanto que dietas com alto teor de PUFA ômega-3 mostram efeito inibitório³². Tais estudos estão em consonância com a presente pesquisa no que se refere à proliferação celular – a compensatória hiperplasia do processo regenerativo hepático: ômega-3 bloqueia, ômega-6 não.

Um grande número de trabalhos tem relatado que os lobos hepáticos residuais pós-hepatectomia, apesar do processo de regeneração em curso, mantêm todas as funções hepáticas necessárias para manter a homeostase orgânica em níveis normais^{3,33,34}. Em ratos parcialmente hepatectomizados, a concentração de insulina plasmática apresenta significativa diminuição^{35,36}, enquanto o nível de glucagon aumenta^{37,38}, o que provavelmente constitui parte da resposta homeostática que resulta, entre outras coisas, a glicemia sob adequado concentração³⁶. Tanto no grupo com aporte de ômega-3 como com infusão de ômega-6, a glicose plasmática apresentou valores significativamente diminuídos (Figura 6). Estas hipoglicemias são provavelmente consequências da ação dos lipídios sobre o mecanismo secretório de insulina. De fato, as pesquisas têm revelado que a secreção da insulina, diferentemente do que anteriormente se pensava, que seria dependente de forma única e essencial do estímulo da glicose, agora se torna cada vez mais nítido que é significativamente alterada pela interação do metabolismo da glicose e dos lipídios³⁹. Quando altos níveis de ácidos graxos livres circulantes em ratos em jejum por um dia são repentinamente diminuídos via infusão de um agente lipolítico (ácido nicotínico, por exemplo), um estímulo posterior de glicose para a secreção de insulina é totalmente inibido, mas se torna normal se a concentração de ácidos graxos livres é

mantida alta pela co-infusão de emulsão lipídica com heparina^{40,41}. Pesquisas clínicas mostram resultados idênticos com seres humanos com dois dias de jejum⁴². Ratos alimentados, desde que o nível de ácidos graxos livres circulantes seja baixo, a resposta da secreção de insulina após um estímulo de glicose é normal⁴⁰, mas aumento artificial na concentração de ácidos graxos livres circulantes resulta em dramático aumento da secreção de insulina após um estímulo de glicose⁴³. Além disto, a potência insulínica dos ácidos graxos tem correlação direta com o comprimento de suas cadeias e seus graus de saturação⁴¹. Presumivelmente, todos os animais dos grupos G3 e G4, nutridos diariamente com alimento próprio para espécie, mais infusão intraperitoneal artificial de PUFA ou ômega-3 ou ômega-6, apresentaram por consequência secreção mais alta de insulina e, portanto, hipoglicemia (Figura 6). Além disto, substâncias antioxidantes induzem maior ação da insulina⁴⁴, devido em parte à proteção das células beta das injúrias dos radicais livres⁴⁵. PUFA ômega-3, possuindo as duas propriedades, deveria, em tese, possuir potencial hipoglicêmico mais alto: de fato, os ratos do G3 apresentaram maior queda glicêmica.

A bilirrubina total plasmática não mostrou qualquer mudança significativa em todos os tempos. Pesquisas recentes atestam que a administração de óleo de peixe, ou de vitamina E ou de ácido eicosapentaenóico (EPA) não induzem qualquer alteração significativa nos testes de função hepática³⁴, fatos concordantes com o presente estudo sobre estresse oxidativo^{46,47}.

Assim, os presentes resultados experimentais corroboram com a hipótese de que o estresse oxidativo desempenha expressivo papel no fenômeno da regeneração hepática no rato após hepatectomia parcial, e que a influência dos ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 são distintas, tanto no estresse oxidativo como na própria regeneração.

A B S T R A C T

Objective: To study the effects of polyunsaturated fatty acids (PUFA) omega-3 and omega-6 in the oxidative stress and in liver regeneration in rats subjected to 70% partial hepatectomy (PH, 70% hepatectomy, Higgins-Anderson partial hepatectomy).

Methods: 72 young male Wistar rats were randomly divided into four equal-sized groups: control (G1), partially hepatectomized (G2), partially hepatectomized with two weeks daily intraperitoneal infusion of omega-3 (G3) and partially hepatectomized with two weeks daily intraperitoneal infusion of omega-6 (G4). In moments 36h (T1), 168h (T2) and 336h (T3) post-PH, thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and reduced glutathione (GSH) were measured in plasma and liver tissue, while glucose and total bilirubin were measured in blood. The mass of the residual liver in the same moments was the parameter used to estimate the evolution of liver regeneration. **Results:** omega-3 PUFA inhibited liver regeneration and induced reduction of hepatic GSH concentration seven days post-PH. Omega-6 PUFA, in contrast, showed no inhibitory effect on regeneration. There was an increase of lipid peroxidation both in blood and liver with administration of omega-6. **Conclusion:** Omega-3 PUFA retarded post-PH liver regeneration, probably through inhibition of oxidative stress. Omega-6 PUFA increased TBARS concentrations in blood and liver but did not alter the evolution of the liver regenerative process.

Key words: Liver Regeneration. Oxidative Stress. Fatty Acids. Lipid peroxidation. Rats.

REFERÊNCIAS

1. Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver: I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. Arch Path. 1931;12:186-202.
2. Steer CJ. Liver regeneration. FASEB J. 1995;9(14):1396-400.
3. Michalopoulos GK. Liver regeneration: molecular mechanisms of growth control. FASEB J. 1990;4(2):176-87.
4. Hockings PD, Roberts T, Campbell SP, Reid DG, Greenhill RW, Polley SR, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging

- quantification of rat liver regeneration after partial hepatectomy. *Toxicol Path.* 2002;30(5):606-10.
5. Van Noorden CJ. Effects of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid-enriched diets on lipid metabolism in periportal and pericentral compartments of female rat liver lobules and the consequences for cell proliferation after partial hepatectomy. *J Lipid Res.* 1995;36(8):1708-20.
 6. Nakatani T, Inouye M, Mirochnitchenko O. Overexpression of antioxidant enzymes in transgenic mice decreases cellular ploidy during liver regeneration. *Exp Cell Res.* 1997;236(1):137-46.
 7. Trejo-Solís C, Chagoya De Sánchez V, Aranda-Fraustro A, Sánchez-Sevilla L, Gómez-Ruiz C, Hernández-Muñoz R. Inhibitory effect of vitamin E administration on the progression of liver regeneration induced by partial hepatectomy in rats. *Lab Invest.* 2003;83(11):1669-79.
 8. Holocek M, Skopec F, Sprongl L. Influence of buthionine sulfoximine, S-adenosylmethionine and glutathione on liver regeneration following partial hepatectomy. *Arzneimittelforschung.* 2000;50(12):1093-8.
 9. Kurir TT, Markotiaë A, Kataliniaë V, Bozaniaë D, Cikes V, Zemunik T, et al. Effect of hyperbaric oxygenation on the regeneration of the liver after partial hepatectomy in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(8):1231-7. Epub 2004 Jul 20.
 10. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem.* 1978;86(1):271-8.
 11. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total protein-bound, non-protein sulphhydryl group in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem.* 1968;25:192-205.
 12. Slein *apud* Vasconcelos PRL. Hepatic metabolism during sepsis [dissertation]. England: Oxford University; 1987.
 13. Malloy HT, Evelyn KA. The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. *J Biol Chem.* 1937;119(2):481-90.
 14. Aguilar-Delfin I, López-Barrera F, Hernández-Muñoz R. Selective enhancement of lipid peroxidation in plasma membrane in two experimental models of liver regeneration: partial hepatectomy and acute CCl₄ administration. *Hepatology.* 1996;24(3):657-62.
 15. Carnovale CE, Scapini C, Alvarez ML, Favre C, Monti J, Carrillo MC. Nitric Oxide release and enhancement of lipid peroxidation in regenerating rat liver. *J Hepatol.* 2000;32(5):798-804.
 16. Guerrieri F, Vendemiale G, Grattagliano I, Cocco T, Pellicchia G, Altomare E. Mitochondrial oxidative alterations following partial hepatectomy. *Free Rad Biol Med.* 1999;26(1-2):34-41.
 17. Hernández-Muñoz R, Sánchez-Sevilla L, Martínez-Gómez A, Dent MA. Changes in mitochondrial adenine nucleotides and in permeability transition in two models of rat liver regeneration. *Hepatology.* 2003;37(4):842-51.
 18. Wu G, Meininger CJ. Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:61-86. Epub 2002 Jan 4.
 19. Takahashi M, Tsuboyama-Kasaoko N, Nakatani T, Ishii M, Tsutsumi S, Aburatani H, Ezaki O. Fish oil feeding alters liver gene expression to defend against PPAR α activation and ROS production. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;282(2):G338-48.
 20. Ok E, Yilmaz Z, Karaküçük I, Akgün H, Sahin H. Use of olive oil based emulsions as an alternative to soybean oil based emulsions in total parenteral nutrition and their effects on liver regeneration following hepatic resection in rats. *Ann Nutr Metab.* 2003;47(5):221-7.
 21. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand.* 1980;208(5):401-6.
 22. Wu D, Meydani SN. n-3 polyunsaturated fatty acids and immune function. *Proc Nutr Soc.* 1998;57(4):503-9.
 23. Harbig LS. Dietary n-6 and n-3 fatty acids in immunity and autoimmune disease. *Proc Nutr Soc.* 1998;57(4):555-62.
 24. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, Van der Meer JWM, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Eng J Med.* 1989;320(5):265-71.
 25. Engström K, Luostarinen R, Saldeen T. Whole blood production of thromboxane, prostacyclin, and leukotriene B₄ after dietary fish oil supplementation in man: effect of vitamin E. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1996;54(6):419-25.
 26. Azevedo RB, Silva LP, Lemos APC, Miyasaka CK, Lacava ZGM. Controle da resposta inflamatória por ácidos graxos. In: Curi R, Pompéia C, Miyasaka CK, Procópio J. Entendendo a gordura – Os ácidos graxos. 1^a ed. São Paulo: Manole; 2002. p. 379-91.
 27. Fritsche KL, Johnston PV. Effect of dietary alpha-linolenic acid on growth, metastasis, fatty acid profile and prostaglandin production of two murine mammary adenocarcinomas. *J Nutr.* 1990;120(12):1601-9.
 28. Rao CV, Simi B, Wynn TT, Garr K, Reddy B. Modulating effect of amount and types of dietary fats on colonic mucosal phospholipase A2 phosphatidylinositol-specific phospholipase C activities and cyclooxygenase metabolite formation during different stages of colon promotion in male F344 rats. *Cancer Res.* 1996;56(3):532-7.
 29. Rose DP. Effect of dietary fatty acids on breast and prostate cancers: evidence from in vitro experiments and animal studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(6 Suppl):1513S-22S.
 30. Falconer JS, Ross JA, Fearon KC, Hawkins RA, O'Riordain MG, Carter DC. Effect of eicosapentaenoic acid and other fatty acids on the growth in vitro of human pancreatic cancer cell lines. *Br J Cancer.* 1994;69(5):826-32.
 31. Woutersen RA, Appel MJ, van garderen-Hoetmer A, Wijnands MV. Dietary fat and carcinogenesis. *Mutat Res.* 1999;443(1-2):111-27.
 32. Lima MMR, Moreira NX, Santos BMA, Mancini Filho J, Fernandes LC. Ácidos graxos e câncer. In: Curi R, Pompéia C, Miyasaka CK, Procópio J. Entendendo a gordura – Os ácidos graxos. 1^a ed. São Paulo: Manole; 2002. p. 523-36.
 33. Anderson WR, Zieve L, Lindblad S. Ultrastructural study of hepatic regeneration following one-lobe, two-lobe, and subtotal hepatectomy in the rat. *Exp Pathol.* 1990; 38(1):61-72.
 34. Kirimlioglu V, Kirimlioglu H, Yilmaz S, Ozgor D, Coban S, Karadag N, Yologlu S. Effect of fish oil, olive oil, and vitamin E on liver pathology, cell proliferation, and antioxidant defense system in rats subject to partial hepatectomy. *Transplant Proc.* 2006;38(2):564-7.
 35. Bucher NRL, Swaffield MN. Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic action of insulin and glucagon. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975;72(3):1157-60.
 36. Michalopoulos G, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science.* 1997;276(5309):60-6.
 37. Bucher NRL, Patel U, Cohen S. Hormonal factors concerned with liver regeneration. In: Porter R, Whelan J. Hepatotropic factors – CIBA Foundation Symposium. Amsterdam: Elsevier; 1978.
 38. Petenusci SO, Freitas TC, Roselino ES, Migliorini RH. Glucose homeostasis during the early stages of liver regeneration in fasted rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1983; 61(3):222-8.
 39. Martins EF, Carpinelli AR. Ácidos graxos e secreção de insulina. In: Curi R, Pompéia C, Miyasaka CK, Procópio J. Entendendo a gordura – Os ácidos graxos. 1^a ed. São Paulo: Manole; 2002. p. 271-86.
 40. Stein DT, Esser V, Stevenson BE, Lane KE, Whiteside JH, Daniels MB, et al. Essentiality of circulating fatty acids for glucose-stimulated insulin secretion in fasted rats. *J Clin Invest.* 1996;97(12):2728-35.
 41. Stein DT, Stevenson BE, Chester MW, Basit M, Daniels MB, Turley SD, McGarry JD. The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation. *J Clin Invest.* 1997;100(2):398-403.
 42. Dobbins RL, Chester MW, Stevenson BE, Daniels MB, Stein DT, McGarry JD. A fatty acid-dependent step is critically important for both glucose- and non-glucose-stimulated insulin secretion. *J Clin Invest.* 1998;101(11):2370-6.
 43. Dobbins RL, Szczepaniak LS, Myhill J, Tamura Y, Uchino H, Giacca A, McGarry JD. The composition of dietary fat directly influences glucose-stimulated insulin secretion in rats. *Diabetes.* 2002;51(6):1825-33.

44. Koksall C, Bozkurt AK, Cangel U, Ustundag N, Konukoğlu D, Musellim B, Sayin AG. Attenuation of ischemia/reperfusion injury by N-acetylcysteine in a rat hind limb model. *J Surg Res.* 2003;111(2):236-9.
45. Facchini FS, Humphreys MH, DoNascimento CA, Abbasi F, Reaven GM. Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxides, carotenoids, and tocopherols. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):776-9.
46. Greca FH, Biondo-Simões MLP, Martins VDM, Araújo FH, Milano JB. Os ácidos graxos de cadeia curta na cicatrização de anastomoses colônicas: estudo experimental em ratos. *Rev Col Bras Cir.* 2003;30(4):268-74.
47. Branco AL, Campos ACL, Ferreira M, Ferreira M, Andriguetto PC, Sakamoto DG, Trubian PS, Matias JEF. Regeneração hepática em ratos submetidos à hepatectomia parcial: efeito da desnutrição protéica e da renutrição pré-operatória. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2006;19(4):159-66.

Recebido em 04/08/2009

Aceito para publicação em 08/10/2009

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Melo JUS, Santos JMV, Kimura OS, Campos Júnior MM, Melo RB, Vasconcelos PRL. Efeitos dos ácidos graxos sobre a regeneração hepática em ratos. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2010; 37(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Dr. Ulisses S. Melo

E-mail: dr.ulisses@netbandalarga.com.br

Avaliação do uso tópico do metronidazol no processo de cicatrização de feridas: um estudo experimental

Evaluation of topical metronidazole in the healing wounds process: an experimental study

LILIAN CRISTINE TEIXEIRA TRINDADE¹; MARIA DE LOURDES PESSOLE BIONDO-SIMÕES, TCBC-PR²; CLÁUDIA PARAGUAÇU PUPO SAMPAIO³; ROGÉRIO ESTEVAM FARIAS⁴; RODRIGO JARDIM PIERIN⁵; MIGUEL CHOMISKI NETTO⁵

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a ação do metronidazol em solução a 4%, tópico, em feridas com cicatrização por segunda intenção em ratos. **Métodos:** Fez-se feridas circulares com dois centímetros de diâmetro no dorso de ratos e estudou-se a cicatrização em 3, 7, 14 e 21 dias. A contração da ferida e a epitelização periférica foram avaliadas por planimetria digital e os miofibroblastos pela imunistoquímica com α -SMA. **Resultados:** Não houve diferença entre os grupos em relação à contração ferida. Nas feridas tratadas com metronidazol a epitelização periférica precoce foi evidente no 3º dia ($p < 0,001$) e não houve diferenças nos demais períodos. No grupo controle, o número de miofibroblastos foi maior no 7º dia ($p = 0,003$) e no 14º dia ($p = 0,001$), e no grupo experimento, foi sugestivamente maior no 3º dia ($p = 0,06$). **Conclusão:** O metronidazol, solução a 4%, na dose de 50mg/kg/dia, aplicado de forma tópica nas feridas com cicatrização por segunda intenção, facilita a epitelização periférica precoce, não interfere na contração da ferida e atrasa o aparecimento dos miofibroblastos.

Descritores: Metronidazol. Cicatrização de feridas. Fibroblastos. Ratos.

INTRODUÇÃO

Autores referem que indivíduos idosos apresentam resposta mais lenta do processo de cicatrização de feridas e alto risco de ruptura da pele com aparecimento de lesões ulceradas, sendo as úlceras crônicas de membros inferiores geradoras de aposentadorias precoces¹ e a segunda causa de afastamento do trabalho².

Na maioria das instituições públicas há escassez de recursos para atender a grande demanda da população de baixa renda, que evolui por consequência com afecções de maior gravidade. Para controlar os custos, as instituições privadas e seguradoras estão estabelecendo critérios cada vez mais rígidos para autorizar a utilização de recursos e tecnologias sofisticadas³.

Ashford *et al.* relatam pela primeira vez, em 1984, o uso do metronidazol oral para o controle do odor fétido de lesões neoplásicas ulceradas⁴. Atualmente o metronidazol tópico é recomendado em feridas oncológicas com esta mesma finalidade, pois seu mecanismo de ação ocorre sobre as bactérias anaeróbicas responsáveis pela produção de ácidos voláteis, causadores do odor, sem as reações adversas do uso oral⁵⁻⁷.

Trindade Neto *et al.*⁸ descreveram o uso do metronidazol gel a 0,5% tópico em caso de rosácea granulomatosa com bom resultado e referiram que o metronidazol gel tem sido usado com sucesso em casos de rosácea leve a moderada, mantendo os pacientes em remissão.

Há poucas pesquisas sobre o emprego do metronidazol tópico em feridas benignas em cicatrização por segunda intenção, apesar de ser medicação de baixo custo, de manuseio simples e de fácil acesso à população em geral, podendo devolver ao paciente a independência no seu autocuidado.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a ação do metronidazol em solução a 4% tópico, em feridas com cicatrização por segunda intenção, em ratos, analisando a epitelização, a contração da ferida e a correlação com os miofibroblastos.

MÉTODOS

O projeto deste estudo foi submetido ao Comitê de Ética no Uso de Animais da Pontifícia Universidade

Trabalho desenvolvido no Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR) - Curitiba - PR - BR.

1. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da PUC-PR - BR; 2. Professora Titular de Metodologia Científica da PUC-PR - Curitiba - PR - BR; 3. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da PUC-PR - Curitiba - PR - BR; 4. Doutor em Patologia pela Universidade Federal Fluminense - Niterói - RJ - BR; 5. Acadêmico de Medicina da PUC-PR - Curitiba - PR - BR.

Católica do Paraná e aprovado sob nº 232, tendo obedecido às orientações da Lei Federal nº 6.638 e as recomendações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Foram utilizados 80 ratos machos (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*), da linhagem Wistar, adultos jovens com idade de 90 dias e com peso entre 184,28g e 255,56g. Foram mantidos em gaiolas apropriadas para a espécie, em condições ambientais controladas com ciclo claro/escuro de 12 horas e temperatura de $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Tiveram livre acesso à água e à ração padrão para a espécie.

Os animais foram aleatoriamente divididos em dois grupos, controle (GC) e experimento (GE), e avaliados com 3, 7, 14 e 21 dias após a lesão na pele. Foram anestesiados com 0,1 mL/100g de peso do animal de uma mistura de 1 mL de ketamina (50mg) com 1 mL de xilazina 2% (20 mg) por via intramuscular na porção posterior da coxa direita. Foi tricotomizada, na região dorsal de cada animal, uma área de aproximadamente 24 cm². Foram feitas a anti-sepsia com PVPI e a delimitação da área operatória com campo esterilizado fenestrado, realizada a demarcação na pele por rotação da borda cortante de demarcador metálico (punch) com dois centímetros de diâmetro e foi efetuada a ressecção do segmento de pele circular demarcada pelo punch, até expor a fáscia muscular dorsal⁹.

Os ratos do grupo controle tiveram as feridas limpas com solução fisiológica 0,9%, e em seguida ocluídas com gaze seca no pós-operatório. Os ratos do grupo experimento tiveram as feridas limpas igualmente às do grupo controle, e logo após a limpeza, aplicado curativo com gaze embebida em metronidazol solução (benzoilmetronidazol) 40 mg/mL (4%) em veículo q.s.p., sendo que a ferida permaneceu ocluída por 24 horas. Nos demais dias do estudo, todos os animais tiveram as feridas limpas com solução de NaCl 0,9% e o grupo experimento, após a limpeza, recebeu sobre a ferida a dose de 0,3mL de metronidazol solução a 4%, correspondendo a 12,5mg/dia, com frequência de uma vez ao dia.

Os animais foram mantidos em gaiolas separadas, após a recuperação anestésica, e colocadas em prateleiras à igual distância da fonte de luz, recebendo água e ração balanceada ad libitum.

Completados três dias de tratamento 10 animais de cada grupo sofreram eutanásia com dose letal de tiopental sódico intra-peritoneal (120mg/Kg). O mesmo processo ocorreu no 7^o, 14^o e 21^o dia.

Cada animal foi colocado sobre prancha cirúrgica e fotografado por câmera digital, modelo Cyber-Shot P71, Sony®, resolução de 3.2M pixels, mantida em tripé a uma distância constante de 34 cm, logo após a realização da ferida e após a eutanásia no 3^o, 7^o, 14^o e 21^o dia. A imagem obtida foi importada para o programa de computador VeV MD-measurement Documentation®, para avaliar a contração da ferida por planimetria digital. Para o

cálculo da área real, foi utilizado como referência um quadrado de 2x2 cm, material fornecido pelo fabricante do programa, junto ao lado direito da ferida, no momento da fotografia, que auxiliou na conversão da imagem eletrônica para a medida em centímetros.

Após a avaliação da contração, as feridas foram ressecadas com margem de um centímetro de pele íntegra em torno da lesão, com profundidade até a musculatura dorsal do rato. O segmento ressecado foi estendido sobre papel filtro e fixado em formol a 10% por 24 horas e submetido ao preparo histopatológico convencional. Para avaliar a presença de miofibroblastos nas feridas cortes histológicos foram submetidos à técnica de imunistoquímica sob método tissue array com o anticorpo anti- α -SMA, com leitura de 10 campos por corte histológico.

Foi efetuada coleta de material por meio de swab para cultura das feridas dos ratos dos grupos controle e experimento que sofreram eutanásia no 14^o dia. Este procedimento ocorreu em dois momentos, após a limpeza das feridas com solução de NaCl 0,9% no dia 0 e no 14^o dia antes da eutanásia. O resultado foi avaliado pelo teste exato de Fisher.

Para a comparação dos grupos controle e experimento avaliados em cada momento de sacrifício, foi usado o teste t de Student para amostras independentes. Para a comparação dos momentos de eutanásia restritos a cada um dos grupos controle e experimento, foi usada a análise de variância com um fator (ANOVA). A condição de normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilks. Variáveis que não apresentaram essa condição foram submetidas à transformação, neste caso raiz quadrada. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os cálculos foram realizados usando o programa computacional Statistica® v.7.

RESULTADOS

Houve o óbito de um animal por acidente anestésico.

Na avaliação macroscópica das feridas não se observou hemorragia ou presença de secreção purulenta em nenhuma, nos dois grupos, durante todo o processo de avaliação. No terceiro dia se tornou evidente a maior epitelização periférica no grupo experimento, enquanto era discreta no grupo controle. No 21^o dia apenas um animal do grupo experimento apresentava ferida completamente epitelizada, no grupo controle todos os animais apresentavam feridas com epitelização incompleta.

A área periférica de re-epitelização, avaliada com a planimetria digital, com 7, 14 e 21 dias não mostrou diferenças significantes, porém no 3^o dia houve diferença ($p < 0,001$), demonstrando precocidade na re-epitelização no grupo experimento (Figura 1).

Na análise da contração das feridas observou-se que as áreas das feridas diminuíram significativamente com

o decorrer do tempo no grupo controle ($p < 0,001$) e experimento ($p < 0,001$). Entretanto, quando ambos os grupos foram comparados entre si, as médias foram similares nos quatro períodos avaliados (Figura 2).

A imunoistoquímica demonstrou maior número de miofibroblastos nas feridas do grupo controle na avaliação do 7º e do 14º dia, com diferença significativa ($p < 0,003$ e $p < 0,001$). No 3º dia não houve diferença, e no 21º dia a diferença não foi significativa, porém foi sugestiva ($p = 0,06$) de haver maior quantidade de miofibroblastos no grupo experimento (Figura 3).

As culturas realizadas com 0 e 14 dias demonstraram não haver diferença significativa ($p = 1$) em relação à presença de bactérias nas feridas nos dois momentos analisados (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Os autores que fizeram trabalhos experimentais em ratos com ferida com cicatrização por segunda intenção, Prasad *et al.*¹⁰ e Rao *et al.*¹¹ com o uso do metronidazol por via oral, e Rao *et al.*¹² com o uso da medicação por via tópica, referiram que houve aumento significativo da epitelização nas feridas dos grupos experimentos, porém este parâmetro foi avaliado, nos três trabalhos, pelo número de dias necessários para a epitelização completa da ferida.

A epitelização, neste estudo, mostrou-se mais precoce no grupo experimento ($p < 0,001$). Entretanto nas avaliações mais tardias não houve diferença entre as feridas dos dois grupos. O metronidazol provavelmente facilita a epitelização inicial, quando usado de forma tópica, na dose de 50 mg/kg/dia

Sobre a contração da ferida aberta no dorso do animal, avaliada por planimetria, Prasad *et al.*¹⁰ e Rao *et al.*¹² referiram aumento da contração com o uso do metronidazol oral, na dose de 160 mg/kg/dia e 180 mg/kg/dia, respectivamente. Borden *et al.*¹³ que fizeram uso de metronidazol intraperitoneal na dose de 20 mg/kg/dia, não encontraram diferença significativa na contração da ferida aberta.

No presente trabalho, observou-se que as feridas dos dois grupos diminuíram sua área de modo

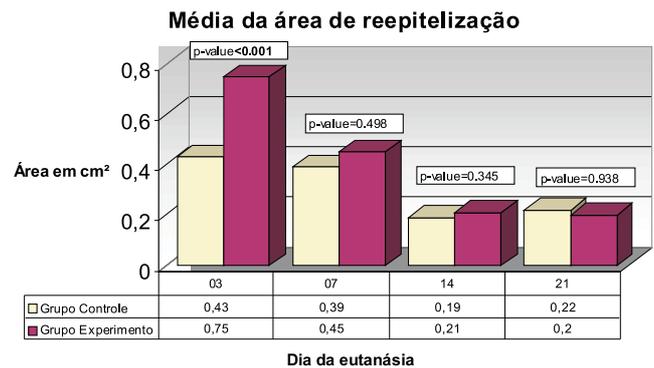


Figura 1 - Área de reepitelização (cm²).

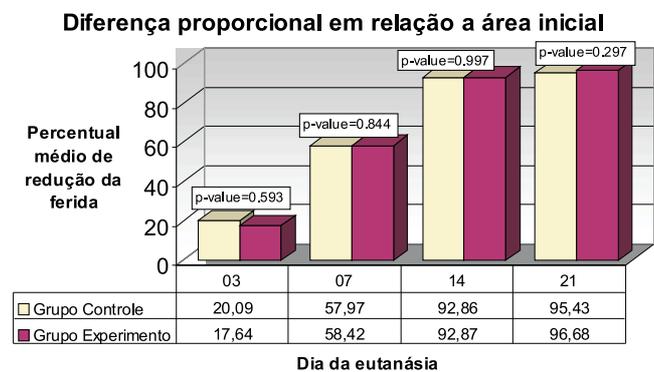


Figura 2 - Porcentagem de contração das áreas das feridas nos quatro tempos estudados.

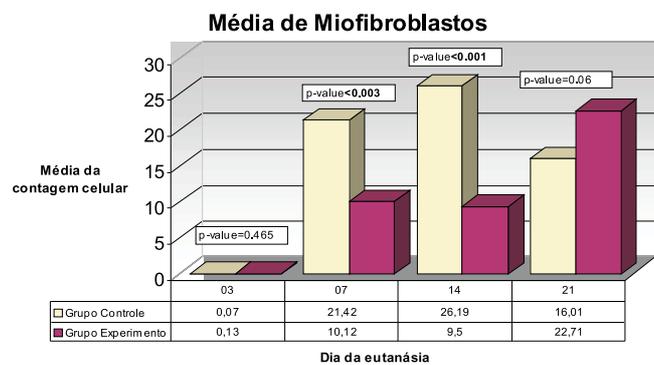


Figura 3 - Média do número de miofibroblastos nas feridas dos grupos controle e experimento.

Tabela 1 - Presença de bactérias nas feridas dos ratos nos dias zero e quatorze.

Bactéria	Dia 0		Dia 14	
	Grupo Controle	Grupo Experimento	Grupo Controle	Grupo Controle
Ausente	9 90,00%	9 90,00%	1 10,00%	9 90,00%
Presente	1 10,00%	1 10,00%	9 90,00%	1 10,00%
Total	10	10	10	10

Valor de $p = 1$ (Teste exato de Fisher, $p < 0,05$).

significante com o evoluir do tempo. Porém quando os grupos foram comparados entre si, não houve diferença em nenhum dos momentos, demonstrando que o metronidazol na dose de 50mg/kg/dia, em uso tópico, não interfere na contração da ferida com cicatrização por segunda intenção, repetindo o resultado de Borden *et al.* apesar de que as vias de administração não foram as mesmas.

No que diz respeito aos miofibroblastos, Grinnell¹⁴ por meio de análise de marcadores do citoesqueleto, e Darby, Skalli e Gabbiani¹⁵ com imunofluorescência marcada com anticorpos para detectar todas as isoformas de actina, afirmaram que estas células são provenientes dos fibroblastos que migraram para ferida.

Masur *et al.*¹⁶ e Grinnell¹⁴ referiram que o fator de crescimento transformador-beta (TGF- β) age como promotor da diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos.

Hinz *et al.*¹⁷ conseguiram aumentar a expressão da α -SMA de fibroblastos de subcutâneo de ratos cultivados em substrato de silicone e matriz colágena, tratandos com TGF- β , demonstrando a ação efetiva deste fator sobre a atividade contrátil dos fibroblastos.

O TGF- β além da ação sobre a diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos, age sobre os queratinócitos, a deposição da matriz, a proliferação de fibroblastos e a angiogênese^{3,18}.

No atual estudo houve baixa quantidade de miofibroblastos nas feridas dos animais do grupo experimento nos períodos de 3, 7 e 14 dias, aventando uma possível ação deletéria do metronidazol sobre o TGF- β . Porém este mesmo fator age sobre os queratinócitos responsáveis pela epitelização, e nesta pesquisa o metronidazol apresentou efeito benéfico no que se refere à epitelização inicial avaliada no 3º dia, sugerindo que esta medicação não interfere na ação deste fator de crescimento.

Darby, Skalli e Gabbiani¹⁵ demonstraram que os miofibroblastos só apareceram no 6º dia de avaliação das feridas, e estavam positivamente presentes nas feridas do 12º ao 15º dia. Do 15º ao 20º dia houve declínio intenso da presença dos miofibroblastos, e no 30º dia já não havia nenhuma destas células nas feridas. Estes autores enfatizaram que a primeira fase de contração da ferida é independente dos miofibroblastos.

Berry *et al.*¹⁹ referiram que houve contração efetiva das feridas amplas na ausência de alta densidade de miofibroblastos. Sugeriram que a unidade contrátil possa ser a organização que os fibroblastos realizam das fibrilas colágenas finas na fibra colágena espessa, e a compactação do tecido conjuntivo dentro do tecido de granulação, retraindo a derme e o tecido adiposo ao redor da ferida.

Autores referem que a tensão mecânica existente na matriz extracelular na ferida seria a responsável pela manutenção da presença dos miofibroblastos^{20,21}.

No presente experimento, não houve correlação entre a presença efetiva dos miofibroblastos na lesão e a contração macroscópica da ferida, pois mesmo havendo

diferença significativa dos miofibroblastos, no 7º e 14º dia a favor do grupo controle ($p=0,003$ e $p=0,001$), e no 21º dia sugestivamente maior no grupo experimento ($p=0,06$), nestes mesmos períodos não houve diferenças significantes na contração das feridas na comparação entre os grupos ($p=0,844$, $p=0,997$ e $p=0,297$).

Houve presença mínima de miofibroblastos nas feridas dos grupos controle e experimento no 3º dia, compatível com os achados descritos por Darby, Skalli e Gabbiani¹⁴. Nas feridas dos grupos experimento, no 7º e 14º dia, havia menor quantidade de miofibroblastos em relação aos grupos controle, divergindo destes autores. Contudo, o metronidazol não inibiu o aparecimento dos miofibroblastos na ferida. Isto foi demonstrado no 21º dia, em que a quantidade destas células é sugestivamente maior no grupo experimento ($p=0,06$). Uma amostra maior de feridas poderia confirmar este resultado ou afastá-lo de forma definitiva.

Darby, Skalli e Gabbiani¹⁵ referiram que os fatores que influenciam a expressão da α -SMA nos fibroblastos são desconhecidos. Nas células musculares lisas, a α -SMA pode ser modulada por componentes extracelulares tais como proteoglicanas e heparina, e citocinas como α -interferon. A heparina produz aumento da expressão da α -SMA e o α -interferon diminuição da mesma. Os autores referiram não saber se estas observações se aplicam aos fibroblastos.

Estes mesmos autores investigaram o mecanismo de desaparecimento das células fibroblásticas quando o tecido de granulação evoluiu para cicatriz. Observaram figuras apoptóticas nos fibroblastos e nas células endoteliais entre o 20º e o 25º dia da lesão, sugerindo haver morte programada destas células nos casos de cicatrização de feridas.

Moulin *et al.*²² investigaram a influência dos miofibroblastos na diferenciação e crescimento dos queratinócitos usando um modelo de pele humana *in vitro*. Demonstraram que a presença dos miofibroblastos e/ou ausência de fibroblastos retardaram a re-epitelização, porém quando os fibroblastos estavam presentes a epitelização completa ocorreu no período de 7 a 10 dias.

Na atual pesquisa, talvez o metronidazol solução a 4% tópico tenha apresentado ação direta sobre os fibroblastos, impedindo a expressão inicial da α -SMA, estimulando o crescimento dos queratinócitos e favorecendo a maior re-epitelização que ocorreu no grupo experimento no terceiro dia. Provavelmente tenha atrasado o fenômeno apoptótico dos fibroblastos que ocorre ao redor do 20º dia. Este fenômeno apoptótico foi observado por Darby, Skalli e Gabbiani¹⁵, no período entre o 20º e o 25º dia da pesquisa realizada por estes autores. Esta suposição justificaria os eventos ocorridos no 7º e 14º dia do atual trabalho com o metronidazol, quando as feridas dos grupos experimento apresentaram menor quantidade de miofibroblastos em relação aos grupos controle.

O mecanismo pelo qual o metronidazol atrasa a modificação dos fibroblastos em miofibroblastos ainda necessita ser esclarecido.

Os resultados das culturas realizadas neste estudo sugerem que talvez o metronidazol tópico não interfira na colonização normal das feridas abertas, não sendo este o mecanismo de ação sobre as feridas com cicatrização por segunda intenção.

O metronidazol solução a 4%, na dose de 50mg/kg/dia, aplicado de forma tópica, nas feridas com cicatrização por segunda intenção em ratos, facilita a epitelização periférica precoce, não interfere na contração da ferida e atrasa o aparecimento dos miofibroblastos.

A B S T R A C T

Objective: To assess the efficacy of topical a 4% metronidazole solution in wounds healing by secondary intention in rats. **Methods:** We made circular wounds two inches in diameter at the back of rats and studied healing at 3, 7, 14 and 21 days. The wound contraction and epithelialization were assessed by peripheral digital planimetry and myofibroblasts by immunohistochemistry with α -SMA. **Results:** There was no difference between groups regarding wound contraction. In wounds treated with metronidazole peripheral epithelialization was evident early on day 3 ($p < 0.001$) and there were no differences in other periods. In the control group, the number of myofibroblasts was higher on day 7 ($p = 0.003$) and day 14 ($p = 0.001$) and in the experimental group it was suggestively higher on day 3 ($p = 0.06$). **Conclusion:** Metronidazole 4% solution at a dose of 50 mg/kg applied topically to wounds healing by secondary intention facilitates early peripheral epithelialization, does not interfere with wound contraction and delays the appearance of myofibroblasts.

Key words: metronidazole. Wound healing. Fibroblasts. Rats.

REFERÊNCIAS

- Santos MJ, Vianna LAC, Gamba MA. Avaliação da eficácia da pomada de própolis em portadores de feridas crônicas. *Acta Paul Enferm* 2007; 20(2): 199-204.
- Ereno D. Curativo de Borracha. *Revista Pesquisa Fapesp* [serial on the Internet]. 2003 [cited 2009 Apr 26]. Disponível em, URL: <http://revistapesquisa.fapesp.br/index.php?art=2191&bd=1&pg=3&lg=..>
- Mandelbaun SH, Di Santis EP, Mandelbaun MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares. *An Bras Dermatol* 2003; 78(4): 393-410.
- Ashford R, Plant G, Maher J, Teare L. Double-blind trial of metronidazole in malodorous ulcerating tumours. *Lancet*. 1984;1(8388):1232-3.
- Poletti NAA, Caliri MHL, Simão CDST, Juliani KB, Tácito VE. Feridas malignas: uma revisão de literatura. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48(3):411-7.
- Kalinski C, Schnepf M, Laboy D, Hernandez L, Nusbaum J, McGrinder B, Comfort C., Alvarez OM. Effectiveness of a topical formulation containing metronidazole for wound odor and exudate control. *Wounds* [serial online] 2005 [cited 2005 Apr 01]; 1(4). Disponível em: URL: <http://www.woundsresearch.com/article/3950>.
- Paul JC, Pieper BA. Topical metronidazole for the treatment of wound odor: a review of the literature. *Ostomy Wound Manage* 2008; 54(3):18-27.
- Trindade Neto PB, Rocha KB, Lima JB, Nunes JCS, Silva ACO. Rosácea granulomatosa: relato de caso – enfoque terapêutico. *An Bras Dermatol* 2006; 81(5 Supl 3):S320-3.
- Branco-Neto MLC, Ribas-Filho JM, Malafaia O, Oliveira-Filho MA, Czezko NG, Aoki S, Cunha R, Fonseca VR, Teixeira HM, Aguiar LRF. Avaliação do extrato hidroalcoólico de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) no processo de cicatrização de feridas em pele de ratos. *Acta Cir Bras* 2006; Supl 2:15-20. Disponível em, URL: <http://www.scielo.br/pdf/acb/v21s2/32158.pdf>
- Prasad D, Rao CM. Wound healing profiles of ketorolac, metronidazole and tinidazole administered post-surgically. *Indian J Exp Biol* 1995; 33(11):845-7.
- Rao CM, Gosh A, Raghothama C, Bairy KL. Does metronidazole reduce lipid peroxidation in burn injuries to promote healing? *Burns* 2002; 28(5):427-9.
- Rao CM, George KM, Bairy KL, Somayaji SN. An appraisal of the healing profiles of oral and external (GEL) metronidazole on partial thickness burn wounds. *Indian J Pharmacol* 2000; 32(5):282-7.
- Borden EB, Sammartano RJ, Dembe C, Boley SJ. The effect of metronidazole on wound healing in rats. *Surgery* 1985; 97(3):331-6.
- Grinnell F. Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction. *J Cell Biol* 1994; 124(4): 401-4.
- Darby I, Skalli O, Gabbiani G. Alpha-Smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing. *Lab Invest* 1990; 63(1):21-9.
- Masur SK, Dewal HS, Dinh TT, Erenburg DI, Petridou S. Myofibroblasts differentiate from fibroblasts when plated at low density. *J Cell Biol*. 1996; 93(9):4219-23.
- Hinz B, Celetta G, Tomasek JJ, Gabbiani G, Chaponnier C. Alpha-smooth muscle actin expression upregulates fibroblast contractile activity. *Mol Biol Cell* 2001; 12(9):2730-41.
- Amadeu TP, Coulomb B, Desmouliere A, Alto Costa AM. Cutaneous wound healing: myofibroblastic differentiation and in vitro models. *Int J Low Extrem Wounds* 2003; 2(2):60-8.
- Berry DP, Harding KG, Stanton MR, Jasani B, Ehrlich HP. Human wound contraction: collagen organization, fibroblasts, and myofibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 1998 Jul; 102(1):124-31.
- Hinz B, Mastrangelo D, Iselin CE, Chaponnier C, Gabbiani G. Mechanical tension controls granulation tissue contractile activity and myofibroblast differentiation. *Am J Pathol* 2001; 159(3):1009-20.
- Hinz B, Gabbiani G. Mechanisms of force generation and transmission by myofibroblasts. *Curr Opin Biotechnol* 2003; 14(5):538-46.

22. Moulin V, Auger FA, Garrel D, Germain L. Role of wound healing myofibroblasts on re-epithelialization of human skin. *Burns* 2000; 26(1):3-12.

Recebido em 28/08/2009

Aceito para publicação em 31/10/2009

Conflito de interesse: Nenhum

Fonte de financiamento: Nenhuma

Como citar esse artigo:

Trindade LCT, Biondo-Simões MLP, Sampaio CPP, Farias RE, Pierin RJ, Netto MC. Avaliação do uso tópico do metronidazol no processo de cicatrização de feridas: um estudo experimental. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2010; 37(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Lilian Cristine Teixeira Trindade

E-mail: l.trindade@puccpr.br

Efetividade do uso combinado de filme de ácido lático e tela de polipropileno na formação de aderências intraperitoneal – um modelo experimental em ratos

Effectiveness of the combined use of lactic acid film and polypropylene mesh in the formation of intraperitoneal adhesions - an experimental model in rats

MARCELO BENTACOR LONTRA¹; ANDRÉ VICENTE BIGOLIN²; RICARDO GONÇALVES DA COSTA³; JOÃO VICENTE GROSSI¹; PRISCILA SCALCO¹; SÉRGIO ROLL, TCBC-SP⁴; LEANDRO TOTTI CAVAZZOLA, TCBC-RS⁵

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a eficácia do uso de um biomaterial de ácido lático (SurgiWrap®) como protetor de tela de polipropileno (Marlex®) em relação à formação de aderências intraperitoneais em ratos. **Método:** Quarenta ratos Wistar formaram os grupos a seguir: Grupo 0 (Sham) – apenas laparotomia; Grupo I – tela de polipropileno; Grupo II – tela de polipropileno protegida por filme de ácido lático. Estes animais foram operados com laparotomia e colocação das telas no fechamento. Após 21 dias foram sacrificados para análise aderencial quanto ao tipo (0 a 3), porcentagem de área acometida e força necessária para rompimento. **Resultados:** O Grupo 0 não apresentou aderências intraperitoneais. Em relação à classificação foi evidenciado a maior prevalência de aderências tipo 3 em ambos os grupos. Quanto à força para ruptura aderencial o Grupo 1 obteve média de 1,58 N e o Grupo 2 de 1,23 N. A tela foi envolvida por aderências em mais de 50% da área de sua superfície em 87% no Grupo 1 e 84% no Grupo 2. Por diferentes métodos estatísticos constatou-se que não houve diferença significativa entre os grupos nas variáveis estudadas. **Conclusão:** A utilização do combinado tela de polipropileno e bioprotetor de ácido lático demonstrou índices semelhantes em relação à formação de aderências intraperitoneais quando comparada ao uso individual da mesma tela.

Descritores: Ratos Wistar. Hérnia. Hérnia ventral. Peritônio.

INTRODUÇÃO

O uso de telas sintéticas para correção de defeitos na parede abdominal alterou significativamente a conduta frente ao tratamento das hérnias. Por permitir reparo livre de tensão, o uso de próteses tem reduzido as taxas de recorrência de mais de 50% para menos de 24%^{1,2}.

A tela de polipropileno é comumente utilizada na correção de hérnias da parede abdominal. Possui boa resistência tênsil e causa reação inflamatória pronunciada e persistente. A associação destas características ao fato de possuir estrutura macroporosa permite que a prótese seja englobada por tecido fibroso cicatricial resultando em reparo mais consistente^{1,3,4}.

Contudo as mesmas características que conferem a este material sua capacidade de incorporação também induzem à formação de aderências². Estas são resultados comuns ao processo cicatricial pós-cirúrgico, mas

que podem levar à complicações graves como fístulas e obstrução intestinal^{1,5}.

A prevenção da formação de aderências é busca constante do cirurgião dedicado ao trabalho com hérnias da parede abdominal⁶. O revestimento da tela com materiais protetores tem sido sugerido para esta finalidade. Este material deve demonstrar poucas reações adversas e complicações, incluindo ausência de reação de corpo estranho ou inflamação, ser de simples uso e manuseio e ser absorvido espontaneamente^{7,8}. Numerosas substâncias, permanentes ou biodegradáveis, têm sido interpostas formando uma barreira antiaderente entre vísceras e tela/peritônio.

O SurgiWrap® (Mast Biosurgery AG Corporate) é uma barreira anti-adesiva de filme bioabsorvível que é utilizada para minimizar o crescimento de tecidos cicatriciais e prevenir a formação de aderências em tecidos adjacentes. Esse material pode ser utilizado individualmente ou

Trabalho realizado Universidade Luterana do Brasil (ULBRA) – Canoas – RS-BR.

1. Médicos formados pela Universidade Luterana do Brasil (ULBRA) – Canoas – RS-BR; 2. Acadêmico de Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA) - Canoas – RS-BR; 3. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre – RS-BR; 4. Professor Doutor do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia Minimamente Invasiva da Universidade Positivo - Curitiba – PR; 5. Pós-Doutor pela Case Western Reserve University – Cleveland.

em conjunto com materiais de sutura. O implante protege e mantém a estabilidade dos tecidos durante o processo de cicatrização e é subseqüentemente absorvido pelo corpo^{9,10}.

MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul de acordo com as regras estabelecidas pela universidade para pesquisa experimental com animais de laboratório. O consentimento ético foi fornecido pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição.

Os animais receberam água e alimentação indicada para roedores ad libitum. Foram mantidos em cativeiro apropriado com a densidade populacional de cinco animais por gaiola. Trata-se de pesquisa experimental com ratas albinas da espécie Wistar que foram acondicionadas de acordo com protocolos padronizados para pesquisa. Uma amostra de 40 animais com peso aproximado de 200g foi utilizada na confecção randomizada dos grupos a seguir: Grupo 0 (n=5) que foi submetido à laparotomia mediana e fechamento primário da parede abdominal, denominado "Sham Operation"; Grupo 1 (n=15) com fixação intraperitoneal de uma tela de Polipropileno (Marlex®) 2X2cm; Grupo 2 (n=20) com fixação intraperitoneal de uma tela de Polipropileno (Marlex®) associada a uma proteção com filme de ácido lático SurgiWrap® de 2,5X3cm (Figura 1).

Procedimento cirúrgico

Todos os animais foram anestesiados através de aplicação intramuscular de xilasina (0,1 mL da solução a 2% diluído em 0,2 mL soro fisiológico 0,9%) na dose de 5mg/kg e quetamina (0,35 mL da solução a 50mg/mL) na dose de 50mg/kg.

Após terem alcançado plano anestésico foi realizada tricotomia abdominal e antisepsia do campo operatório com solução alcoólica de clorexidina 2%. Os animais foram operados conforme técnica padrão mantendo as particularidades do grupo a que pertenciam.

Uma incisão laparotômica mediana de 3 à 4 cm foi realizada em todos os animais, com deslocamento do espaço subcutâneo e abertura da cavidade peritoneal na linha alba. Nos animais do Grupo 0, foi imediatamente realizado o fechamento da parede abdominal por sutura com fio prolene® 3-0. Nos Grupos 1 e 2 o procedimento cirúrgico seguiu-se respectivamente com a fixação da tela de Marlex® de 2x2cm ou da tela de Marlex® de 2x2cm associada a um filme protetor SurgiWrap® de 2,5x2,5cm. A fixação do implante foi iniciada pela ancoragem com pontos de prolene® 4-0 transfixantes na parede abdominal, inicialmente no canto superior e inferior de um lado e após do lado contralateral, respeitando padrões equidistantes aos primeiros. Após fixação do implante nos

quatro pontos de reparo, foi realizada a síntese da parede abdominal e da pele com fio prolene® 3-0 (Figura 2).

Terminado o procedimento todos os animais foram hidratados por aplicação subcutânea com 5 mL de soro fisiológico a 0,9% e passaram por período de recuperação em ambiente separado e aquecido. Quando bem despertados, foram devolvidos à suas gaiolas.

Análise e obtenção dos dados

Após 21 dias, todos os animais foram sacrificados para análise. Foi realizada nova tricotomia abdominal e uma segunda incisão em forma de U compreendeu toda a parede abdominal. Esta foi reparada em dois pontos e erguida avaliando-se o percentual de tela envolvida em processo aderencial e o tipo de víscera envolvida. Após isso a força de adesão foi graduada em uma escala de 0 a 3, sendo que: 0 - ausência de adesões; 1 - aderências finas e de fácil liberação; 2 - aderências que necessitam de dis-

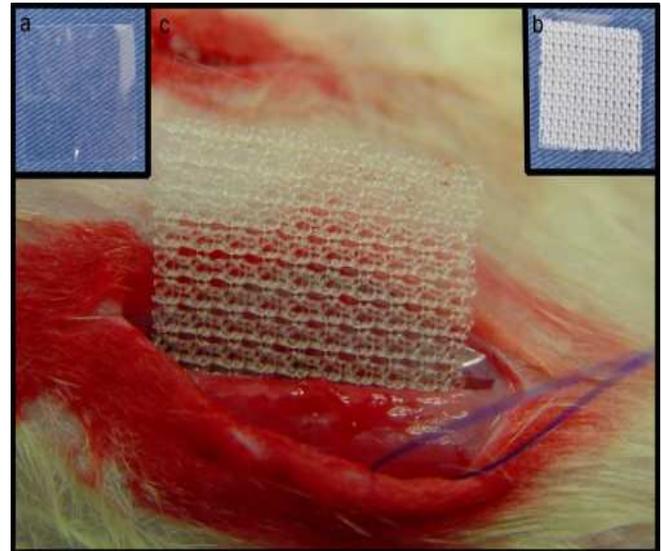


Figura 1 - a) SurgiWrap®; b) Tela de Marlex® sobre SurgiWrap®; c) Fixação da tela de Marlex® protegida com SurgiWrap® intraperitoneal.

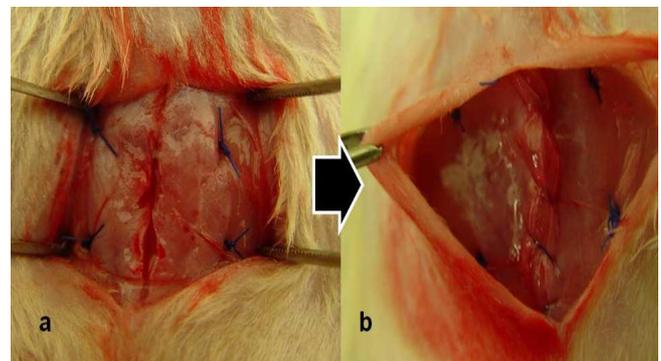


Figura 2 - a) Fixação intraperitoneal da tela com quatro pontos de ancoragem; b) fechamento da parede abdominal após fixação da tela no espaço intraperitoneal.

secção romba para a liberação; 3 - aderências firmes onde a lise da aderência só pode ser feita com aplicação de força importante, ocorrendo lesão parcial ou total da víscera envolvida.

Em outra etapa, um reparo foi colocado na víscera envolvida no processo aderencial e um dinamômetro milimetrado de 5N foi utilizado para avaliar a força necessária para ruptura da aderência. Os animais sacrificados foram descartados conforme protocolo da instituição.

Quanto à análise dos dados, foi utilizado, para as variáveis com resultados definidos o teste Kruskal-Wallis; para a análise das variáveis nominais foi realizado o teste qui-quadrado; e para a análise das variáveis contínuas foi utilizado o teste ANOVA. Foi definido como estatisticamente significativo aquelas amostras que, quando comparadas, apresentaram $p < 0,01$ para medida de magnitude das diferenças. O programa estatístico utilizado foi o SPSS (Statistical Package for Social Science) versão 12.0 foi utilizado para os cálculos.

RESULTADOS

Obteve-se mortalidade de 5% ($n=2$). A causa da perda destes animais foi referida a complicações anestésicas.

Em relação aos animais do Grupo 0, nenhum apresentou aderências na parede abdominal (Figura 3). Foi observada a deiscência parcial da sutura abdominal em dois animais.

Em relação aos animais randomizados para o Grupo 1 todos apresentaram aderências. Apenas um animal apresentou infecção de ferida operatória, e a estrutura mais comumente envolvida no processo aderencial foi o grande omento. Um caso apresentou aderência firme do intestino delgado à tela de polipropileno, e a tração resultou em ruptura do segmento intestinal. (Figura 4).

Em relação aos animais randomizados para o Grupo 2, um morreu em decorrência do ato anestésico. Todos animais sobreviventes apresentaram aderências (Figura 5). Nenhum animal teve complicações de ferida operatória, entretanto, em dois houve a perda da fixação e o deslocamento do SurgiWrap®. As vísceras mais comumente envolvidas no processo aderencial foram o grande omento (100%, $n=19$), o fígado (21,05%, $n=4$) e o intestino delgado (5,26%, $n=1$).

A tabela 1 demonstra os achados nos Grupos 1 e 2 com relação ao tipo de aderência, força necessária para ruptura e porcentagem de animais que continham acometimento da área da tela maior que 50%.

A análise da comparação entre os grupos, no que diz respeito ao tipo de aderência, evidenciou pelo teste de Kruskal-Wallis que os Grupos 1 e 2 são estatisticamente semelhantes.

Da mesma forma que na gravidade das aderências, o número de casos em que o percentual de tela envolvida no processo aderencial era maior do que 50% foi semelhante nos Grupos 1 e 2 (87% e 84%), evidenciado através do teste do Qui-quadrado.

Por fim, a comparação da força de ruptura de aderências também se comportou de forma similar à descrita anteriormente, ou seja, os Grupos 1 e 2 não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre si, através do teste ANOVA (Figura 6).

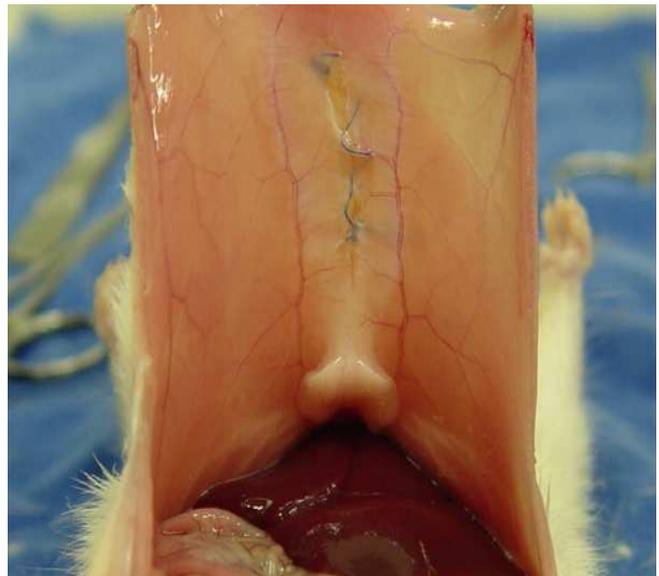


Figura 3 - Exemplo do Grupo 0 evidenciando ausência de formação de aderências intraperitoneais.

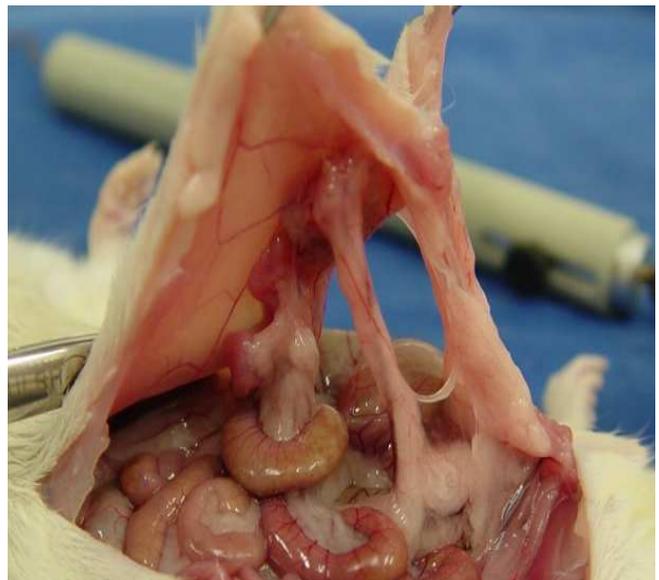


Figura 4 - Exemplo do Grupo 1 evidenciando a formação de aderências intraperitoneais. Pode-se observar o acometimento de alças de intestino delgado no terço superior da tela.

DISCUSSÃO

A tela ideal para a herniorrafia da parede abdominal deve possuir características não-tóxicas e não imunogênicas além de adequada resistência tênsil. Sendo assim a tela deve ser eficaz em manter o equilíbrio entre fatores inversamente proporcionais relacionados ao desfecho ideal de pouco estímulo aderencial e a manutenção da integridade do reparo^{16,17}.

A tela de polipropileno apresenta boa integração ao defeito da parede além de mínima degradação após sua fixação. Contudo, algumas barreiras são impostas ao seu uso deliberado, como por exemplo, a formação de aderências e subsequente obstrução intestinal e fístula¹⁸.

Com a tendência atual da herniorrafia laparoscópica, aumentou o temor da incidência de complicações pela implantação intra-abdominal da prótese, promovendo contato direto com as vísceras. Portanto, órgãos abdominais traumatizados pelo procedimento podem ser expostos à prótese e causar as possíveis complicações decorrentes das aderências. Assim a utilização de materiais que minimizem a formação de aderências pode influenciar diretamente na redução da morbidade dos pacientes submetidos à herniorrafia da parede abdominal⁵.

Recentemente telas de polipropileno compostas com uma barreira antiaderente em sua face visceral, têm sido introduzidas no meio cirúrgico. O objetivo da barreira protetora é manter a superfície visceral da tela suficientemente separada das vísceras enquanto o processo de cicatrização ocorre na face parietal da prótese¹. Barreiras mecânicas entre os tecidos danificados e a prótese têm sido estudadas com resultados satisfatórios. Pesquisas experimentais e ensaios clínicos mostram que alguns materiais reduzem as aderências abdominais¹⁹⁻²¹.

O SurgiWrap® é um filme de ácido polilático com uso amplamente difundido nas áreas da neurocirurgia e cirurgia ortopédica, onde seu uso é baseado na sua capacidade absorviva e baixa formação aderencial^{9,22-24}. Em um modelo neurocirúrgico, o filme de ácido lático demonstrou criar um plano de dissecação e redução das aderências

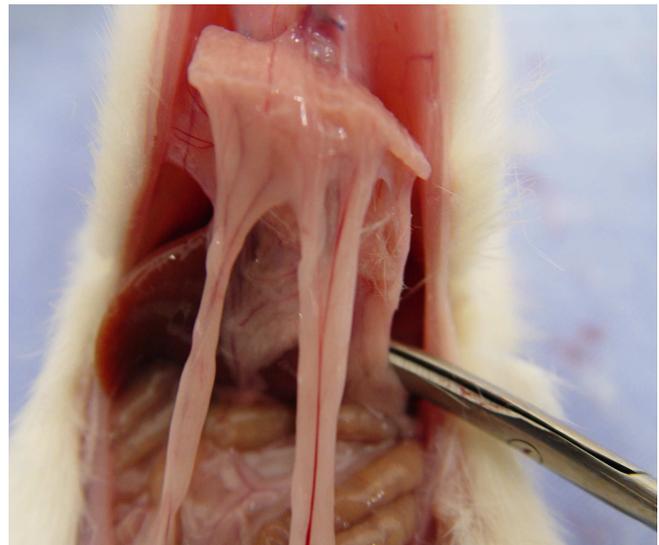


Figura 5 - Análise do processo aderencial em exemplar pertencente ao Grupo 2.

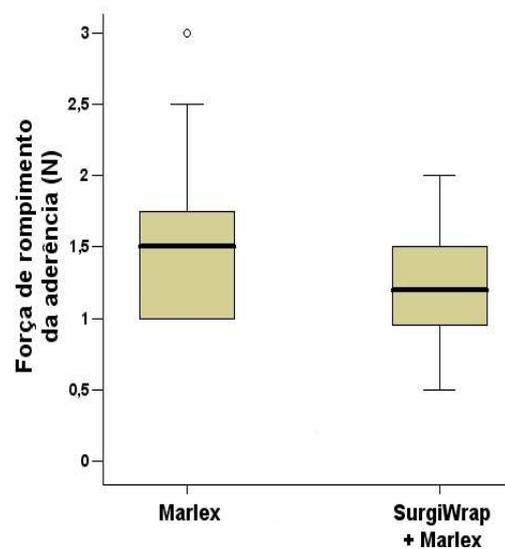


Figura 6 - Comparação da força (N) necessária para ruptura das aderências conforme os grupos estudados: Marlex corresponde ao Grupo 1 e SurgiWrap + Marlex ao grupo 2.

Tabela 1- Diferenças entre os grupos estudados conforme as variáveis de análise do processo aderencial intraperitoneal.

	Grupo 1 (n=15)	Grupo 2 (n=19)
Tipos de Aderência		
Tipo 0	0%	0%
Tipo 1	13,33%	0%
Tipo 2	33,33%	42,1%
Tipo 3	53,33%	57,90%
Força para ruptura		
Média	1,58N	1,23N
DP	0,719N	0,432N.
Moda	1,5N	1,0N
Mediana	1,5N	1,2N
Área de acometimento >50%	87%	84%

teciduais à dura-máter¹⁰. Embora não seja conhecido como o filme de ácido lático afeta a coagulação, a epiteliação e a fibrinólise que são cruciais na formação de aderências, a eficácia do material parece ser alcançada pela interposição entre superfícies lesadas durante o período crítico da formação de aderências²⁵. As qualidades únicas do SurgiWrap® que o faz apropriado para o uso abdominal são derivados de suas características físicas. É um material flexível que não dobra ou amassa, é relativamente forte e pode ser fixado com sutura sem causar dano a sua estrutura. O uso do filme de ácido lático é associado com redução de 42,1% das taxas de aderência além de diminuir sua gravidade⁹. Diversos materiais têm sido testados em modelos experimentais para avaliação da sua capacidade de prevenção do processo aderencial^{6,26}.

A tela de polipropileno demonstra-se mais propensa à formação de aderências quando comparada com a de politetrafluoretileno expandido (PTFe)¹³. Mesmo assim Martín-Cartes et al. puderam evidenciar que o uso de um material isolante (hialuronidase) pode ser capaz de reduzir o grau de aderências inclusive quando esta tela é utilizada²⁷. Diferentemente destes resultados, o presente estudo evidenciou o insucesso do SurgiWrap® como barreira anti-aderente junto a tela de polipropileno, pois todos os animais randomizados para o Grupo 2 apresentaram aderências. Além disso, o envolvimento do grande omento (100%, n=19), do fígado (21,05%, n=4) e do intestino delgado (5,26%, n=1) permite inferir que esse material gerou processo aderencial mais intenso. O acometimento

de mais de 50% da superfície de tela em 84% do Grupo 2 e o achado de 100% de aderências do tipo 2 e 3 na amostra deste grupo demonstram que o filme de ácido lático não agiu da forma esperada.

Assim os achados relatados diferem dos encontrados nas publicações sobre o uso desse material. Entretanto, não há descrição dentro dos limites da literatura revisada de estudos que evidenciem a associação da tela de polipropileno e o filme de ácido lático. Estes resultados levantam a hipótese de que, embora o SurgiWrap® funcione de forma eficaz quando utilizado individualmente, o mesmo pode não ocorrer quando associado a tela de polipropileno.

A busca pelo aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e implementação de materiais na cirurgia das hérnias da parede abdominal se justificam por caráter de prevalência da doença e importância das complicações. O presente estudo não foi o primeiro a aplicar com sucesso este modelo experimental de avaliação do processo aderencial intraperitoneal após implante de telas. A técnica cirúrgica e o formato de avaliação e classificação das aderências demonstrou-se de fácil aplicabilidade e possibilitou a análise pertinente do material avaliado¹³⁻¹⁵.

Dessa forma, frente aos resultados evidenciados é possível concluir que o uso do filme de ácido lático (SurgiWrap®) como barreira anti-aderente à tela de polipropileno, utilizando o conjunto Tela/SurgiWrap®, mostrou índices semelhantes aos do uso individual da tela quando fixados de forma intraperitoneal em modelo animal.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the efficacy of a lactic acid biomaterial (SurgiWrap®) as a protector of the polypropylene mesh (Marlex®) regarding the formation of intraperitoneal adhesions in rats. **Methods:** Forty Wistar rats formed the following groups: Group 0 (Sham) - only laparotomy; Group I - polypropylene mesh; Group II - polypropylene mesh protected by a film of lactic acid. These animals were submitted to laparotomy and placement (or not) of the meshes at closing. After 21 days they were sacrificed for analysis of the adhesion type (0-3), percentage of affected area and strength needed to rupture. **Results:** Group 0 showed no intraperitoneal adhesions. Regarding classification, type 3 adhesions had the highest prevalence in both groups 1 and 2. As for the strength to break adhesions, Group 1 had an average of 1.58 N and Group 2, 1.23 N. The mesh was surrounded by adhesions in more than 50% of their surface area in 87% of Group 1 subjects and in 84% of Group 2 individuals. Through different statistical methods we found that there was no significant difference between groups for both variables. **Conclusion:** The combined use of polypropylene mesh and lactic acid bioprotector showed similar results in relation to intraperitoneal adhesion formation when compared to the sole use of the same mesh.

Key words: Wistar rats. Hernia. Ventral hernia. Peritoneum.

REFERÊNCIAS

1. Van 't Riet M, de Vos van Steenwijk PJ, Bonthuis F, Marquet RL, Steyerberg EW, Jeekel J, et al. Prevention of adhesion to prosthetic mesh: comparison of different barriers using an incisional hernia model. *Ann Surg.* 2003; 237(1):123-8.
2. Dinsmore RC, Calton WC Jr, Harvey SB, Blaney MW. Prevention of adhesions to polypropylene mesh in a traumatized bowel model. *J Am Coll Surg.* 2000;191(2):131-6.
3. Hooker GD, Taylor BM, Driman DK. Prevention of adhesion formation with use of sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane in a rat model of ventral hernia repair with polypropylene mesh - a randomized, controlled study. *Surgery.* 1999;125(2):211-6.
4. Butler CE, Prieto VG. Reduction of adhesions with composite AlloDerm/polypropylene mesh implants for abdominal wall reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(2):464-73.
5. Alimoglu O, Akcakaya A, Sahin M, Unlu Y, Ozkan OV, Sanli E, et al. Prevention of adhesion formations following repair of abdominal wall defects with prosthetic materials (an experimental study). *Hepatogastroenterology.* 2003;50(51):725-8.

6. Zong X, Li S, Chen E, Garlick B, Kim KS, Fang D, et al. Prevention of postsurgery-induced abdominal adhesions by electrospun bioabsorbable nanofibrous poly(lactide-co-glycolide)-based membranes. *Ann Surg.* 2004;240(5):910-5.
7. de Virgilio C, Elbassir M, Hidalgo A, Schaber B, French S, Amin S, et al. Fibrin glue reduces the severity of intra-abdominal adhesions in a rat model. *Am J Surg.* 1999;178(6):577-80.
8. Takeuchi H, Toyonari Y, Mitsuhashi N, Kuwabara Y. Effect of fibrin glue on postsurgical adhesions after uterine or ovarian surgery in rabbits. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997;23(5):479-84.
9. Avital S, Bollinger TJ, Wilkinson JD, Marchetti F, Hellinger MD, Sands LR. Preventing intra-abdominal adhesions with poly(lactic acid) film: an animal study. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(1):153-7.
10. Welch WC, Thomas KA, Cornwall GB, Gerszten PC, Toth JM, Nemoto EM, et al. Use of polylactide resorbable film as an adhesion barrier. *J Neurosurg.* 2002;97(4 Suppl):413-22.
11. Nagler A, Rivkind AI, Raphael J, Levi-Schaffer F, Genina O, Lavelin I, et al. Halofuginone—an inhibitor of collagen type I synthesis—prevents postoperative formation of abdominal adhesions. *Ann Surg.* 1998;227(4):575-82.
12. Aliabadi-Wahle S, Choe EA, Jacob-Labarre J, Flint LM, Ferrara JJ. Evaluation of a novel synthetic material for closure of large abdominal wall defects. *Surgery.* 1996;119(2):141-5.
13. Konarzewski NS, Bigolin A, Montes J, Lambert B, Kist C, Grossi JV, et al. Evaluation of intraperitoneal adhesions associated with the double layer mesh PTFE/polypropylene in the ventral hernia repair – an experimental study in rats. *Bras J Video-Sur.* 2009;2(1):2-10.
14. Costa RG, Lontra MB, Scalco P, Cavazzola LT, Gurski RR. Poly(lactic acid) film versus acellular porcine small intestinal submucosa mesh in peritoneal adhesion formation in rats. *Acta Cir Bras.* 2009;24(2):128-35.
15. Scalco PP, Costa RG, Lontra MB, Jotz GP, Marques FB, Cavazzola LT. Comparação entre a tela de submucosa intestinal suína acelular (Surgisis®) e a tela de polipropileno (Marlex®) na formação de aderências peritoneais - estudo experimental em ratos. *Revista da AMRIGS, Porto Alegre.* 2008;52(3):197-203.
16. Bellón JM, García-Carranza A, Jurado F, García-Honduvilla N, Carrera-San Martín A, Buján J. Peritoneal regeneration after implant of a composite prosthesis in the abdominal wall. *World J Surg.* 2001;25(2):147-52.
17. Gonzalez R, Rodeheaver GT, Moody DL, Foresman PA, Ramshaw BJ. Resistance to adhesion formation: a comparative study of treated and untreated mesh products placed in the abdominal cavity. *Hernia.* 2004;8(3):213-9. Epub 2004 Mar 18.
18. Conze J, Rosch R, Klinge U, Weiss C, Anurov M, Titkova S, et al. Polypropylene in the intra-abdominal position: influence of pore size and surface area. *Hernia.* 2004;8(4):365-72.
19. Becker JM, Dayton MT, Fazio VW, Beck DE, Stryker SJ, Wexner SD, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a sodium hyaluronate-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *J Am Coll Surg.* 1996;183(4):297-306.
20. Buckenmaier CC 3rd, Pusateri AE, Harris RA, Hetz SP. Comparison of antiadhesive treatments using an objective rat model. *Am Surg.* 1999;65(3):274-82.
21. Haney AF, Doty E. Expanded-polytetrafluoroethylene but not oxidized regenerated cellulose prevents adhesion formation and reformation in a mouse uterine horn model of surgical injury. *Fertil Steril.* 1993; 60(3):550-8.
22. Claes LE, Ignatius AA, Rehm KE, Scholz C. New bioresorbable pin for the reduction of small bony fragments: design, mechanical properties and in vitro degradation. *Biomaterials.* 1996;17(16):1621-6.
23. Bessho K, Iizuka T, Murakami K. A bioabsorbable poly-L-lactide miniplate and screw system for osteosynthesis in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55(9):941-5; discussion 945-6.
24. Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, Leonard F. Polylactic acid for surgical implants. *Arch Surg.* 1966;93(5):839-43.
25. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, Chegini N, diZerega GS, et al. Adhesions: pathogenesis and prevention-panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl.* 1997;(577):56-62.
26. Rodgers K, Cohn D, Hotoveloy A, Pines E, Diamond MP, DiZerega G. Evaluation of polyethylene glycol/poly(lactic acid) films in the prevention of adhesions in the rabbit adhesion formation and reformation sidewall models. *Fertil Steril.* 1998;69(3):403-8.
27. Martín-Cartes J, Morales-Conde S, Suárez-Grau J, López-Bernal F, Bustos-Jiménez M, Cadet-Dussort H, et al. Use of hyaluronidase cream to prevent peritoneal adhesions in laparoscopic ventral hernia repair by means of intraperitoneal mesh fixation using spiral tacks. *Surg Endosc.* 2008;22(3):631-4.

Recebido em 23/07/2009

Aceito para publicação em 18/09/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Lontra MB, Bigolin AV, Costa RG, Grossi JV, Scalco P, Roll S, Cavazzola LT. Efetividade do uso combinado de filme de ácido láctico e tela de polipropileno na formação de aderências intraperitoneal – um modelo experimental em ratos. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2010; 37(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

André Vicente Bigolin

E-mail: andre_bigolin@yahoo.com.br

Planejamento pré-operatório em hepatectomias

Hepatectomy preoperative planning

FÁBIO COLAGROSSI PAES-BARBOSA, ACBC¹; FÁBIO GONÇALVES FERREIRA, TCBC²; LUIZ ARNALDO SZUTAN, TCBC³

R E S U M O

Hepatectomia pode combinar desde a captação pequeno tumor periférico para operações de grande porte como trisegmentectomia ou ressecções central. Os pacientes podem ser saudáveis, com doença hepática localizada ou cirróticos com alto risco operatório. A avaliação pré-operatória do risco de insuficiência hepática pós-operatório é fundamental para determinar o procedimento cirúrgico adequado. A natureza da doença hepática, a sua gravidade e a operação realizada devem ser considerados para correta preparação pré-operatória. A ressecção hepática deve ser avaliada em relação ao parênquima residual, especialmente em cirróticos, pacientes com hipertensão portal e grandes ressecções. O racional para a utilização de volumetria hepática é medida pelo cirurgião. Child-Pugh, MELD e retenção de verde de indocianina são medidas de avaliação da função do fígado que pode ser usado em hepatectomia pré-operatório. Extremo cuidado deve ser tomado em relação à possibilidade de complicações infecciosas com alta morbidade e mortalidade no período pós-operatório. Vários centros estão desenvolvendo a cirurgia de fígado no mundo, com diminuição do número de complicações. O desenvolvimento da técnica cirúrgica, anestesia, doenças infecciosas, oncologia, terapia intensiva, possível ressecção em pacientes considerados inoperáveis no passado, irão proporcionar melhores resultados no futuro.

Descritores: Hepatectomia. Insuficiência hepática. Cirrose hepática. Medição de Risco.

INTRODUÇÃO

As operações sobre o fígado vêm se desenvolvendo a partir da segunda metade do século XX¹. A descrição de hepatectomia direita em 1952 por Lortat-Jacob deu início à cirurgia hepática moderna². Com a melhora na técnica cirúrgica, das drogas anestésicas e da terapia intensiva foi possível a realização de ressecções hepáticas complexas com morbi-mortalidade muito baixas. As hepatectomias podem corresponder desde à pequenas enucleações de tumores periféricos até grandes operações como as trisegmentectomias ou ressecções centrais. Os doentes variam entre saudáveis e com doença localizada até hepatopatas graves com grande risco operatório¹.

Operações realizadas em pacientes com reserva funcional hepática reduzida podem apresentar altos índices de morbi-mortalidade. Garrison *et al.*, em 1984 mostraram que 10% dos pacientes com doença hepática avançada seriam submetidos a algum tipo de tratamento cirúrgico diferente do transplante nos dois anos finais de suas vidas¹. A infecção pós-operatória e subsequente sepse continua a ser complicação frequente após hepatectomias (4% a 20%), com impacto significativo na mortalidade pós-operatória chegando até 40% das causas de óbito^{3,4}.

O acesso pré-operatório ao risco de falência hepática no pós-operatório é fundamental para determina-

ção do procedimento cirúrgico apropriado⁵. Uma inadequada reserva funcional hepática no parênquima remanescente leva a impossibilidade de regeneração e progressão para falência hepática. Nenhum método único é capaz de prever limites seguros de ressecção⁶.

A melhor seleção dos pacientes é o que mais contribuiu para melhora na sobrevida de hepatectomias. A identificação cuidadosa dos fatores de risco gerais do doente, da reserva funcional hepática e do volume do parênquima remanescente são essenciais para prevenção da insuficiência hepática pós-hepatectomia e melhora nos índices de morbi-mortalidade⁷.

Avaliação da função hepática

A classificação de Chil-Turcotte-Pugh (CTP) é a forma mais simples. Até mesmo pequenas ressecções hepáticas não são possíveis na maioria dos pacientes CTP B e C. Porém, alguns estudos sugerem que métodos tradicionais para estimar a reserva funcional hepática como o escore de CTP mostraram-se limitados na prática clínica^{8,9}.

Quanto aos portadores de carcinoma colorretal, 50% desenvolvem metástase hepática. Insuficiência hepática pode ocorrer quando a extensão do tumor necessitar de grande ressecção ou quando o paciente foi submetido à quimioterapia prévia^{10,11}. A oclusão da veia porta pode ser a melhor maneira de aumentar a reserva funcio-

Trabalho realizado na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

1. Médico Assistente do Serviço de Transplante de Fígado da Santa Casa de São Paulo - São Paulo - SP-BR; 2. Médico Assistente do Grupo de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal da Santa Casa de São Paulo - São Paulo - SP-BR; 3. Chefe do Grupo de Cirurgia do Fígado e Hipertensão Portal da Santa Casa de São Paulo - São Paulo - SP-BR.

nal hepática pela hipertrofia do lobo contra-lateral. A cintilografia com tecnécio 99 marcado com análogo de asialoglicoproteína (99m-Tc-GSA) é atualmente a melhor maneira de se documentar essa hipertrofia compensatória¹². Entretanto, os cirurgiões necessitam de testes simples para avaliar a função hepática.

Recentemente, exames de imagem têm sido utilizados para estimar o volume do fígado como a tomografia computadorizada (TC), ultrassonografia (USG) e a ressonância nuclear magnética (RNM). Dados mostrados por estas técnicas, demonstram que a reserva funcional hepática está relacionada com o volume hepático⁵. Através de informações da TC a cirrose hepática também pode ser analisada e classificada em graus. Esses graus foram significativamente correlacionados ao prognóstico. Rong *et al.*, em 2007, combinaram esta graduação com a análise volumétrica do fígado para prever a reserva funcional hepática após hepatectomias ainda no pré-operatório⁵.

Vauthey *et al.* (2000)¹³ mediram o volume do fígado através de TC helicoidal e demonstraram sérias complicações pós-operatórias quando o fígado remanescente apresenta menos de 25% do volume inicial. Normalmente o fígado pode tolerar uma trisegmentectomia com ressecção do lobo caudado, que resulta em redução de até 80% do volume hepático. Por outro lado, fígados cirróticos não toleram pequenas ressecções hepáticas¹⁴.

A maneira racional para se utilizar a volumetria hepática é ter o volume hepático mensurado pelo próprio cirurgião. Alguns autores realizam essa medida com o uso do photoshop em computadores pessoais. Infelizmente, softwares de análises de imagem são ligados aos radiologistas com pouco acesso ao cirurgião. A programação operatória deve ser conhecida por quem analisará as imagens para prever o volume do remanescente hepático. Os softwares de volumetria por TC são caros e pouco disponíveis¹⁵. Um programa gratuito para análise de imagem chamado "ImageJ" está disponível para os cirurgiões. Estudos para demonstrar a acurácia do "ImageJ" para análise do volume hepático pela TC em computadores pessoais em pacientes submetidos a grandes hepatectomias por metástase colorretal foram realizados com sucesso¹⁶.

Preparação pré-operatória

Para correta preparação pré-operatória, deve-se levar em consideração a natureza da doença hepática, sua gravidade e o tipo de operação a ser realizada¹⁷.

As ressecções hepáticas devem ser avaliadas quanto ao parênquima residual, especialmente em cirróticos e pacientes com hipertensão portal. A ausência de hipertensão portal (gradiente na veia hepática menor que 10 mmHg) e concentração sérica normal de bilirrubina se mostraram os melhores preditores de bom prognóstico pós-operatório com sobrevida de cinco anos de 70% nesses pacientes. Por outro lado, alterações no gradiente de pressão da veia hepática e elevação de bilirrubinas foram asso-

ciadas com sobrevida de cinco anos de 30% após hepatectomias independente da classificação de CTP¹⁸.

Após avaliação pré-operatória cuidadosa, cirróticos CTP A podem ser submetidos à operações eletivas. Porém, cirróticos CTP B não devem ter ressecções hepáticas ou operações cardíacas, mas, podem realizar outras após otimização de sua condição clínica. Quanto aos cirróticos CTP C não é recomendada a realização de nenhum tipo de procedimento cirúrgico.

A escala MELD (Model for End Stage Liver Disease) utiliza os valores de bilirrubina, creatinina e INR. Pode ser utilizada como parâmetro pré-operatório. Uma vantagem é o fato de ser escala contínua, que pode ser realizada repetidamente. Ao ser reduzida, indica compensação do paciente, podendo-se então recomendar realização de procedimento cirúrgico quando o MELD está abaixo de 10. Quando a escala MELD estiver entre 10 e 15, deve-se ter cautela para realizar operações, que devem ser indicadas somente em casos estritamente necessários. Porém, em doentes com MELD acima de 15, procedimentos cirúrgicos são contra-indicados. A presença de hipertensão portal (varizes de esôfago, ascite, esplenomegalia com plaquetopenia) deve ser avaliada, pois é fator preditor de pior prognóstico que os critérios de CTP em pacientes submetidos à ressecções hepáticas¹⁹.

Em um estudo prospectivo foram analisados 55 pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC). Quarenta e seis eram CPT A e 9 B. O volume hepático foi medido através de TC com contraste em duas fases com cortes de 10 mm. Foi calculada a porcentagem de fígado remanescente. A cirrose hepática na área sem tumor foi dividida em quatro graus de acordo com a TC: grau 0 - densidade homogênea, sem distorção na forma, baço de tamanho moderado (índice até 300) e ausência de sinais de hipertensão portal; grau 1 - densidade heterogênea, alterações na forma do fígado com atrofia (fissura hepática até 1,5 cm), especialmente segmento 4, índice esplênico 300-600 e dois a três sinais de hipertensão portal; grau 2 - nódulos de regeneração, fígado atrofiado (fissura hepática > 1,5 cm), índice esplênico acima de 600 e dois a quatro sinais de hipertensão portal com moderada ascite (menos de 2 cm); grau 3 - maior número de nódulos de regeneração, fígado muito atrofiado (fissura > 2 cm) mais de quatro sinais de hipertensão portal, ascite volumosa (>2 cm). Quanto maior o grau da cirrose avaliado pela TC e quanto menor a PRH (porcentagem do remanescente hepático) maior a probabilidade de morte após a hepatectomia. O erro foi de 2,6% entre o cálculo da PRH no pré-operatório pela TC e o encontrado no pós-operatório.⁵ Tu *et al.* (2007) desenharam método para analisar a distribuição da sobrevida em relação à PRH e grau de cirrose pela TC juntos e encontraram uma linha oblíqua que pode ser usada como preditor de sobrevida baseado nesses dois parâmetros. Essa linha sugere que 40% de PRH é seguro em fígado grau 0 mas não menos de 90% de PRH pode ser deixado em cirróticos grau 3. É método não invasivo, barato e facilmente aplicável⁵.

Volumetria hepática

A reserva funcional hepática é altamente relacionada à quantidade e qualidade das células hepáticas. O volume hepático e sua forma refletem essa condição^{20,21}. Muitos pesquisadores afirmam que quanto maior a ressecção hepática, maior a chance de insuficiência no pós-operatório. Por outro lado, quanto menor a ressecção, maior a chance de recorrência tumoral. É muito difícil prever o volume do remanescente hepático, assim como é muito difícil estimar o volume ressecado durante a operação²². No momento não há consenso sobre qual é o volume hepático remanescente necessário para se evitar insuficiência hepática. Muitos estudos^{20,23,24} são focados no volume ressecado, porém deve-se levar em consideração não somente a quantidade de fígado remanescente como também sua qualidade. O estudo de Tu *et al.* de 2007 não encontrou diferença entre o volume de fígado ressecado, mas sim entre a PRH⁵.

A ressecção de 50% tem sido utilizada como segura, porém, observou-se que mesmo pequenos tumores ressecados podem levar à insuficiência hepática, enquanto a ressecção de grandes tumores podem apresentar longa sobrevida^{25,26}. Isso sugere que a PRH não deve ser a mesma nos diferentes graus de cirrose. Deve-se combinar esses dois parâmetros para determinar qual o tamanho seguro da hepatectomia.

A volumetria hepática mostra-se como forma fiel e segura quando grandes ressecções são mandatórias. A maneira racional para se utilizar a volumetria hepática é ter o volume hepático mensurado pelo próprio cirurgião.

Lu *et al.* (2004) realizam essa medida com o uso do photoshop em computadores pessoais. Utilizou-se o photoshop 5.0, Windows 98, câmera digital 1,31 megapixels ou um scanner Acer 620UT para digitalizar as imagens. A TC com e sem contraste foi digitalizada pela câmera digital ou scanner em formato JPEG em cortes de 10 mm. As áreas contendo o fígado e o tumor foram delineadas. Foi aberto o histograma na imagem e medidos os pixels da área específica. Após criar-se área de 1 cm² o valor dos pixels dessa área foi copiado e colocado no Excel. Comparando-se 10 volumes hepáticos realizados por esse método e por volumetria por TC, houve concordância entre os grupos. Três lobos direitos calculados por esse método foram coincidentes com as peças operatórias após hepatectomia direita, com variação de 5%¹⁵.

Outro estudo utiliza um programa de computador (ImageJ) para realização de volumetria pelo próprio cirurgião. Foram escolhidos 70 pacientes submetidos a major hepatectomias (três ou mais segmentos) para metástase colorretal. TC em quatro fases em CD foram realizadas. Após a ressecção, a peça era medida e pesada para comparação. A fase portal foi utilizada para medir o plano de ressecção. Foram escolhidas três áreas de interesse: área hepática total, área da metástase, área de ressecção. As áreas de metástases e área a ser ressecada foram delineadas manualmente e calculadas pelo programa. Toda análise

levou de 25 a 28 minutos. Os resultados mostraram que o ImageJ foi capaz de reproduzir o volume hepático. Para pacientes referenciados, que já possuem TC em CD, o ImageJ elimina a necessidade de nova TC para cálculo da volumetria. Pode ser realizada pelo cirurgião, sem necessidade de radiologista. O ImageJ pode ser utilizado para cálculo de volumetria hepática, é gratuito e traz a volumetria para o computador pessoal do cirurgião, independente do suporte do radiologista¹⁶.

Segundo estudos, o mínimo de fígado remanescente para adequada função hepática para ressecções em metástases colorretais foi de 25% a 30%^{10,11,27}. É sabido que fígados cirróticos, esteatóticos e pós-quimioterapia suportam apenas ressecções menores^{27,28}. Estudos recentes utilizam combinação de volumetria hepática por TC com testes funcionais como o verde de indocianina e cintilografia^{29,30}. O valor preditivo da retenção do verde de indocianina é aumentado se o volume do fígado remanescente for mensurado por TC no pré-operatório de hepatectomias³¹.

Insuficiência hepática pós-operatória

Em um estudo com 158 pacientes cirúrgicos, 111 submetidos à ressecção hepática, foram realizadas provas de função hepática como CTP, retenção do verde de indocianina em 15 minutos, total de receptores hepáticos e o volume do parênquima hepático e foram comparados entre pacientes com e sem sinais de falência hepática no pós-operatório. A regressão logística multivariável mostrou apenas o número de receptores hepáticos remanescentes como um significativo parâmetro para insuficiência hepática no pós-operatório³².

Para Fan (2000) o clearance do verde de indocianina é o teste de maior acurácia para reserva funcional hepática. Retenção do verde de 14% em 15 minutos é limite seguro para major hepatectomias em cirróticos. Até 60% do fígado pode ser ressecado com segurança. Esteatose e idade do paciente também afetam a reserva funcional hepática e são fatores de risco em hepatectomias⁷.

Kanzler *et al.* (2007) afirmam que em cirróticos, somente pacientes Child A com bilirrubinas normais e sem hipertensão portal, devem ser candidatos à ressecções hepáticas⁶. Para Yamagiwa *et al.*, (1997) as operações eletivas são possíveis em pacientes Child A, operações com pouca perda sanguínea são possíveis em pacientes Child B, porém em Child C apenas casos de emergência devem ser operados. Os limites para procedimento cirúrgico em cirróticos são: verde de indocianina e" 0.04/min, bilirrubina d" 3mg/dL, AP > 50% e R15 e" 40%³³. Segundo Pisani AC *et al.*, o Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE III) foi superior ao Child-Pugh para prognóstico de sobrevida em cirróticos submetidos a hepatectomias³⁴.

Um estudo com 466 pacientes hepatectomizados por CHC em cirróticos foi realizado com o objetivo de criar algoritmo para ressecção hepática segura baseado em fatores de falência hepática irreversível (FHI) no pós-operatório

rio. O índice geral de FHI foi de 4,9%. MELD (<9, 9-10 e >10) e a extensão da hepatectomia foram fatores significantes. Meld <9 mostrou FHI de 0,4%, Meld 9-10 1,2% para menos de um segmento ressecado, 5,1% para um ou dois segmentos e 11,1% para três ou mais segmentos ressecados. Nessa faixa de MELD, Na >140 estiveram em menor risco. Para Na<140, com ressecção de um segmento a FHI foi de 2,5% e um ou + segmentos de 5%. Em pacientes com Meld >10 houve índice de 15% de FHI em todas as hepatectomias. Chegaram à conclusão que um algoritmo simples, baseado no MELD e Na pode indicar o máximo tolerado na extensão da hepatectomia para CHC em cirróticos³⁵.

O MELD foi criado para refletir a reserva hepatocelular em cirróticos. Um estudo dividiu pacientes operados por CHC em dois grupos: grupo A com 21 pacientes sem cirrose e grupo B com 25 pacientes com cirrose. Oitenta e seis por cento dos pacientes do grupo A foram submetidos a major hepatectomias e 40% no grupo B. A morbidade e mortalidade foram de 24% e 4,8% no grupo A e 64% e 20% no B. Valores de MELD no pré-operatório, pós-operatório e delta MELD no grupo A foram respectivamente 7, 13, e 5 e no grupo B foram 9,6, 16,8 e 7,2. No grupo A, o MELD não foi preditivo de complicações, apesar do grande número de major hepatectomias. No grupo B, MELD maior ou igual a nove foi associado a maior morbimortalidade (84% x 41%). A mortalidade foi significativamente maior em MELD maior ou igual a 15. Concluíram que o MELD do pré-operatório falhou em prever complicações pós-operatórias após hepatectomias para CHC em não-cirróticos, sendo fator preditivo em cirróticos³⁶.

Extensão da ressecção

O número de segmentos ressecados tem profundo impacto sobre a morbimortalidade. O índice de complicações foi de 32% e mortalidade de menos de 1% com zero ou um segmento ressecado progredindo até 75% de complicações e 7,8% de mortalidade em pacientes com ressecção de seis segmentos. Em pacientes com três ou mais segmentos ressecados houve o dobro da mortalidade quando era associado outro procedimento cirúrgico complexo, de 3% para 6%. A perda sanguínea estimada durante a operação e o número de segmentos ressecados foram os únicos preditores de maior morbidade e mortalidade. Pacientes submetidos à ressecções de menos de três segmentos não tiveram aumento no número de transfusões ou mortalidade se um outro procedimento complexo fosse realizado; por outro lado, quando outro procedimento foi realizado juntamente com ressecção de três ou mais segmentos houve aumento da perda sanguínea, transfusões, morbidade e mortalidade. A presença de icterícia e trombocitopenia durante a operação representaram maior risco de óbito durante as ressecções hepáticas².

Belghiti *et al.* (2002) analisaram 747 hepatectomias e concluíram que o único preditor independente de mortalidade operatória em pacientes não cirróticos

foi a realização de procedimento extra-hepático concomitante³.

Complicações infecciosas

Jarnagin *et al.* (2002) mostraram taxa de complicações de 45% após hepatectomias, sendo metade delas infecciosas. As infecções mais comuns foram relacionadas com o fígado e as vias biliares, seguidas de perto pelas pulmonares. A complicação mais comum foi a presença de coleção peri-hepática. A taxa de mortalidade foi de 3,1%. As infecções representaram 42% das causas de morte².

Associação tão alta entre infecção e mortalidade após hepatectomias traz questionamentos a respeito da participação do fígado na homeostase do paciente e no funcionamento da resposta imune contra micro-organismo de trato gastrointestinal, especialmente em idosos³⁷.

Em 207 hepatectomias realizadas, Garwood *et al.*⁴¹ (2004) obtiveram índice de infecção de 3,3% com mortalidade de 33% nos infectados. As complicações infecciosas foram responsáveis por 25% das mortes nas hepatectomias, em contrapartida, representaram 9% das causas de óbito nas operações gerais. O maior número de infecções foi encontrado em ressecções por colangiocarcinoma e trauma. As infecções aumentaram o tempo de internação em média em seis dias e o uso de antibióticos em 11 dias com acréscimo nos custos de US\$ 55.000 por paciente infectado. Os com infecção pós-hepatectomia eram em média cinco anos mais velhos e os que foram a óbito em consequência da infecção tinham cerca de 15 anos a mais. O número de comorbidades também foi maior nos pacientes infectados. O único exame laboratorial associado à infecção pós-operatória foi a albumina. Em relação ao procedimento cirúrgico, os únicos fatores que aumentaram o risco de infecção foram a extensão e o tempo do procedimento. Dois terços dos pacientes infectados foram submetidos à ressecção de pelo menos três segmentos. O aumento da cavidade residual pode servir de sítio para infecção, além do maior tecido desvitalizado e maior chance de fístula biliar^{38,39}. O tempo cirúrgico acima de seis horas também foi relacionado com maior chance de infecção⁴⁰. O sítio mais frequente foi intra-abdominal, seguido dos casos de pneumonia. Os germes mais prevalentes em infecções pós-hepatectomias foram os gram-negativos entéricos e os cocos gram-positivos, sendo o *Enterobacter sp.* e *Enterococcus sp.* os maiores causadores de bacteremia após ressecções hepáticas. Nos pacientes que foram a óbito, o germe mais encontrado foi o *Staphylococcus sp.* metilina-resistente. As infecções fúngicas por *Candida albicans* foram encontradas com frequência nas culturas. Todas as classes de antibióticos foram utilizadas, sem diferença entre eles⁴¹.

Segundo Kobayashi e Tanimura (2001) as cefalosporinas de terceira e quarta gerações e os carbapenêmicos devem ser os antibióticos de escolha devido à gravidade das infecções e ao risco de desenvolvi-

mento de infecções pós-operatórias. As bactérias mais comumente identificadas são as *Pseudomonas*, MRSA e *Enterococcus*. Tratamento empírico deve ser realizado com carbapenêmicos associado à vancomicina ou teicoplanina na suspeita desses agentes⁴². Os pacientes infectados que foram a óbito pós-hepatectomias tiveram início da antibioticoterapia com atraso de 5,3 dias em média em relação aos que sobreviveram⁴¹.

Os avanços da segunda metade do século XX impulsionaram a cirurgia hepática moderna. Cada vez mais centros desenvolvem-se na cirurgia do fígado pelo mundo, com um número de complicações decrescentes. Estudos continuam sendo feitos em relação à técnica cirúrgica, anestesia, infectologia, oncologia e terapia intensiva, que possibilitam ressecções em doentes tidos como inoperáveis no passado e proporcionarão resultados cada vez melhores.

A B S T R A C T

Hepatectomy can comprise excision of peripheral tumors as well as major surgeries like trisegmentectomies or central resections. Patients can be healthy, have localized liver disease or possess a cirrhotic liver with high operative risk. The preoperative evaluation of the risk of postoperative liver failure is critical in determining the appropriate surgical procedure. The nature of liver disease, its severity and the operation to be performed should be considered for correct preparation. Liver resection should be evaluated in relation to residual parenchyma, especially in cirrhotic patients, subjects with portal hypertension and when large resections are needed. The surgeon should assess the rationale for the use of hepatic volumetry. Child-Pugh, MELD and retention of indocyanine green are measures for assessing liver function that can be used prior to hepatectomy. Extreme care should be taken regarding the possibility of infectious complications with high morbidity and mortality in the postoperative period. Several centers are developing liver surgery in the world, reducing the number of complications. The development of surgical technique, anesthesia, infectious diseases, oncology, intensive care, possible resection in patients deemed inoperable in the past, will deliver improved results in the future.

Key words: *Hepatectomy. Hepatic Failure. Cirrhosis. Risk Assessment.*

REFERÊNCIAS

- Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984;199:648–55.
- Jarnagin WR. Improvement in Perioperative outcome after Hepatic resection. *Ann Surg* 2002;236(4):397-407.
- Belgheti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38-46.
- Shigetani H, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, Kanai M, Nimura Y. Bacteremia after hepatectomy: an analysis of a single center, 10-year experience with 407 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2002;387(1):17-24.
- Tu R, Xia LP, Yu AL, Wu L. Assessment of hepatic functional reserve by cirrhosis grading and liver volume measurement using CT. *World J Gastroenterol* 2007;13(29):3956-61.
- Kanzler S, Teufel A, Galle PR. Liver function test to predict hepatic failure after liver resection-expensive and without clinical relevance? *Zentralbl Chir* 2007;132(4):267-73.
- Fan ST. Methods and related drawbacks in the estimation of surgical risks in cirrhotic patients undergoing hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 2002;49(43):17-20.
- Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *Am J Surg* 2005;190:87-97.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-49.
- Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 2005;54(2):289–96.
- Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, Tuorto S, Blumgart LH, Fong Y. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7(3):325–30.
- Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004;84(2):355-73.
- Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, Hicks M, Alsfasser G, Lauwers G, Hawkins IF, Caridi J. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000; 127: 512-519
- Tanaka A, Yamaoka Y. Hepatic resection: perioperative course and management. *Ann Ital Chir* 1997;68(6):759-65.
- Lu Y, Wu Z, Liu C, Wang HH. Hepatic volumetry with photoshop in personal computer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004;3(1):82-5.
- Dello AWGS, van Dam RM, Slangen JGJ, van de Poll CGM, Bemelmans HAM, Greve WMJW. Liver volumetry plug and play: do it yourself with ImageJ. *World J Surg* 2007; 31:2215–21.
- Hanje AJ, Patel T. Preoperative evaluation of patients with liver disease. *Gastrol Hepatol* 2007;4(5):266-76.
- Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, Visa J, Bru C, Rodés J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111(10):1018–22.
- Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2005;42(5):1208-36.
- Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, Tuorto S, Blumgart LH, Fong Y. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:325-30.
- Lu LG, Zeng MD, Wan MB, Li CZ, Mao YM, Li JQ, Qiu DK, Cao AP, Ye J, Cai X, Chen CW, Wang JY, Wu SM, Zhu JS, Zhou XQ. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. *World J Gastroenterol* 2003;9:2574-78.
- Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, Nemr RA, Vauthey JN. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery* 2004;135:404-10.

23. Schiano TD, Bodian C, Schwartz ME, Glajchen N, Min AD. Accuracy and significance of computed tomographic scan assessment of hepatic volume in patients undergoing liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:545-50.
24. Wigmore SJ, Redhead DN, Yan XJ, Casey J, Madhavan K, Dejong CH, Currie EJ, Garden OJ. Virtual hepatic resection using three-dimensional reconstruction of helical computed tomography angioprotograms. *Ann Surg* 2001;233:221-26.
25. Horigome H, Nomura T, Nakao H, Saso K, Takahashi Y, Akita S, Sobue S, Mizuno Y, Nojiri S, Hirose A, Masuko K, Murasaki G, Fujino N, Nakahara R, Ichikawa T, Itoh M. Treatment of solitary small hepatocellular carcinoma: consideration of hepatic functional reserve and mode of recurrence. *Hepatogastroenterology* 2000;47:507-11.
26. Capussotti L, Muratore A, Amisano M, Massucco P, Polastri R, Bouzari H. Liver resection for large-size hepatocellular carcinomas in 47 non-cirrhotic patients-no mortality long-term survival. *Hepatogastroenterology* 2006;53:768-72.
27. Yigitler C, Farges O, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Abdalla EK, Belghiti J. The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transpl* 2003;9(9):S18-S25.
28. Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig J, Nagorney DM. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 1998;2(3):292-98.
29. Satoh K, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Wakabayashi H, Ohkawa M. ^{99m}Tc-GSA liver dynamic SPECT for the preoperative assessment of hepatectomy. *Ann Nucl Med* 2003;17(1):61-67.
30. Bennink RJ, Dinant S, Erdogan D, Heijnen BH, Straatsburg IH, van Vliet AK, van Gulik TM. Preoperative assessment of postoperative remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy. *J Nucl Med* 2004;45(6):965-71.
31. Lauterburg BH. Assessment of liver function prior to hepatic resection. *Swiss Surg* 1999;5(3):92-6.
32. Kokudo N, Vera DR, Tada K, Koizumi M, Seki M, Matsubara T, Ohta H, Yamaguchi T, Takahashi T, Nakajima T, Muto T. Predictors of successful hepatic resection: prognostic usefulness of hepatic asialoglycoprotein receptor analysis. *World J Surg* 2002;26(11):1342-7.
33. Yamagiwa K, Kawarada Y. Preoperative estimation of liver injury and operative risk. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1997;98(8):658-62.
34. Pisani AC, Cordovana A, Pinto A, Spina GP. Surgery in the cirrhotic patient. Prognosis and risk factors. *Minerva Chir* 2000;55(11):771-8.
35. Cescon M, Cucchetti A, Grazi GL, Ferrero A, Viganò L, Ercolani G. Indication of the extent of hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis by a simple algorithm based on preoperative variables. *Arch Surg* 2009;144(1):57-63.
36. Teh SH, Sheppard BC, Schwartz J, Orloff SL. Model for End-stage Liver Disease score fails to predict perioperative outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis. *Am J Surg* 2008;195(5):697-701.
37. D'Amico D, Cillo U. Impact of severe infections on the outcome of major liver surgery: a pathophysiologic and clinical analysis. *J Chemother* 1999;11(6):513-7.
38. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999;229:322-30.
39. Nagimo M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, Kanai M, Nimura Y. Complications of hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2001;25:1277-83.
40. Imamura H, Seyama Y, Kokundo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003;138:1198-206.
41. Garwood RA, Sawyer RG, Thompson L, Adams RB. Infectious Complications After Hepatic Resection. *The American Surgeon* 2004;70:787-92.
42. Kobayashi Y, Tanimura H. Guidelines for adequate antibiotic prophylaxis after hepatic, biliary, and pancreatic surgery. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2001;102(12):851-5.

Recebido em 08/05/2009

Aceito para publicação em 15/07/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Paes-Barbosa FC, Ferreira FG, Szutan LA. Planejamento pré-operatório em hepatectomias. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2010; 37(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Fábio Colagrossi Paes-Barbosa

E-mail: fabiocpb@hotmail.com

Nova técnica para o fechamento dinâmico da parede abdominal

New technique for dynamic closure of the abdominal wall

FABIO KAMAMOTO¹; BERNARDO NOGUEIRA BATISTA²; FLAVIO TOKESHI³

R E S U M O

Os avanços nos cuidados com o paciente traumatizado e com infecções abdominais graves são responsáveis por um número crescente de peritoneostomias. O manejo desta entidade é complexo e várias técnicas foram descritas para seu tratamento. Recentemente foi introduzido na literatura o conceito de fechamento dinâmico da parede abdominal, com elevadas taxas de sucesso. O objetivo deste trabalho é de servir como nota prévia de uma nova abordagem para o tratamento das peritoneostomias, desenvolvida no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. Trata-se de um procedimento simples e de baixo custo, facilmente realizado por cirurgião geral. O procedimento também foi utilizado como reforço em fechamentos abdominais tensos, de maneira profilática. O procedimento é descrito em detalhes, assim como os resultados nos primeiros pacientes. Apesar de promissora, refinamentos técnicos e estudos complementares são necessários para a validação da técnica.

Descritores: Peritoneostomia. Hernia abdominal. Síndrome compartimental abdominal.

INTRODUÇÃO

Os avanços no tratamento da síndrome compartimental abdominal bem como as técnicas de damage control têm colaborado para importante ganho de sobrevida em pacientes vítimas de traumas e infecções abdominais graves¹⁻³. Criaram, no entanto, um problema de difícil manejo: com a redução da mortalidade desses doentes, as peritoneostomias aparecem como entidade cada vez mais frequente, e seu fechamento adequado é grande desafio para os cirurgiões. Apresenta-se nesse trabalho uma nova proposta para o manejo dessa entidade, desenvolvida no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

MÉTODOS

A técnica tem como objetivo o fechamento primário da cavidade abdominal, abrangendo todas as camadas de sua parede. Para tanto, inicia-se pelo isolamento do conteúdo abdominal através da sutura com o peritônio parietal íntegro de uma película protetora (bolsa de solução fisiológica aberta). A seguir, realizam-se orifícios puntiformes no eixo longitudinal da ferida operatória, transfixando todas as camadas da parede abdominal. Adota-se intervalo de 2,5 cm entre as perfurações, e distância de aproximadamente 4 cm da borda da ferida. Através desses orifícios pas-

savam-se sondas de nelaton 14F perpendicularmente à ferida, unindo as duas bordas da incisão, de modo que as extremidades exteriorizassem-se na pele. Fixaram-se as duas extremidades de cada sonda com clampes plásticos, aplicando alguma tensão à ferida (Figura 1).

Seis pacientes foram submetidos ao fechamento da parede abdominal utilizando a técnica descrita. Em quatro foi possível o fechamento primário da cavidade abdominal com grande tensão na linha de sutura. Optou-se, portanto, por aplicar a técnica como profilaxia de complicações, distribuindo a tensão por toda a espessura da parede e por todo o sentido crânio-caudal da ferida. Os outros dois pacientes já apresentavam peritoneostomias decorrentes de complicação de laparotomias prévias. Nestes casos, a cada dois ou três dias as sondas eram tracionadas e os clampes reposicionados até que se alcançasse tensão adequada ou o paciente referisse dor (o que ocorresse primeiro). O procedimento era repetido até a reaproximação das bordas da ferida, buscando dessa maneira o fechamento dinâmico do defeito. Após cerca de três semanas realizou-se o fechamento definitivo da parede sem tensão e retiraram-se as sondas.

RESULTADOS

Nos quatro pacientes submetidos ao fechamento primário com aplicação da técnica como profilaxia de

Trabalho realizado no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo – São Paulo – SP-BR.

1. Médico Assistente do Departamento de Cirurgia do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo – São Paulo – SP-BR; 2. Médico Residente da Disciplina de Cirurgia Plástica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo – SP-BR; 3. Médico Assistente do Departamento de Cirurgia do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - São Paulo – SP-BR.

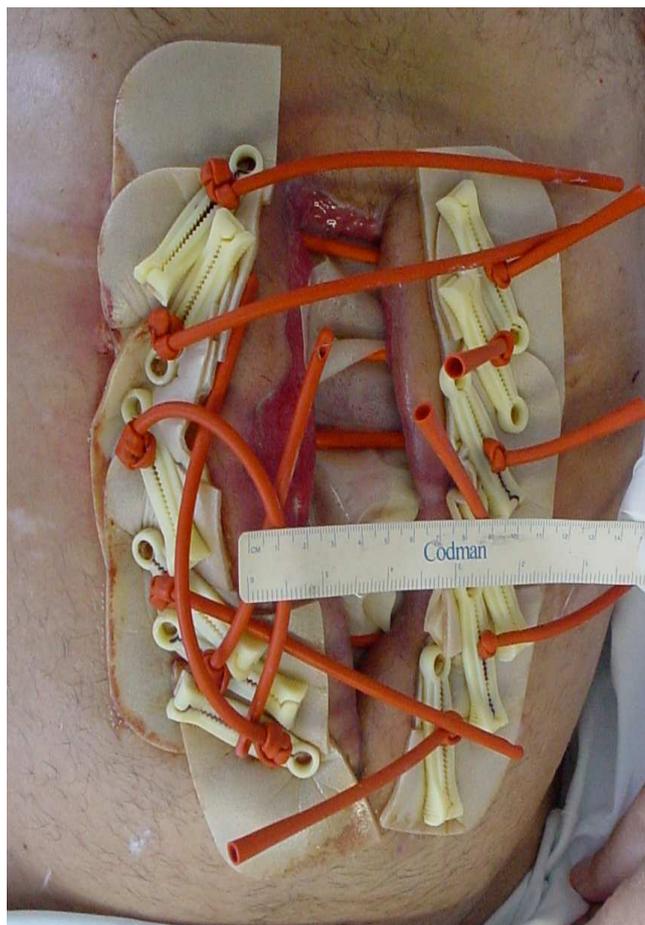


Figura 1 – Foto mostrando o aspecto final do procedimento no qual as sondas de nelaton 14F são passadas por orifícios puntiformes na parede abdominal, permitindo a distribuição da força tensil ao longo de toda a ferida.

deiscência, não foram observadas complicações na ferida operatória. Nos dois casos em que se procurava o fechamento de um abdome aberto, o resultado foi alcançado com sucesso em um dos pacientes. O outro paciente evoluiu com ruptura da parede nos pontos de inserção de três das seis sondas instaladas devido ao excesso de tensão aplicado no pós-operatório.

DISCUSSÃO

A técnica de fechamento dinâmico parece ser um instrumento promissor no fechamento da parede abdominal após peritoneostomias, assim como profilaxia eficaz em suturas que apresentem grande tensão na parede abdominal.

Habitualmente, quando se depara com sutura tensa, o cirurgião geral lança mão de pontos com fio inabsorvível grosso, captonado, em plano total. Embora os dados não tenham sido medidos de maneira objetiva, observou-se que os pacientes submetidos ao procedimento descrito referiram dor menor no pós-operatório com controle medicamentoso mais eficiente.

No que diz respeito ao tratamento definitivo das peritoneostomias, esta técnica permite fechamento completo da parede abdominal, abrangendo todos os seus planos, restaurando sua anatomia normal e restituindo todas as funções de contenção e resistência da parede muscular, sem gerar novos fatores de morbidade para o doente, fatos que a tornam superior às técnicas de fechamento com substitutos autólogos, xenólogos ou sintéticos (telas e retalhos)⁴. Outros estudos na literatura reforçam a idéia de que as técnicas de fechamento progressivo (dinâmico) da parede abdominal são efetivas na obtenção de uma parede abdominal continente^{1,5}.

A B S T R A C T

Advances in care of trauma patients and severe abdominal infections are responsible for an increasing number of laparostomies. The management of this entity is complex and several techniques have been described for its treatment. Recently the concept of dynamic closure of the abdominal wall was introduced in the literature with high success rates. The objective of this report is to serve as a foreword for a new approach for the treatment of laparostomy developed at the University Hospital of the University of São Paulo. This is a simple and low cost method, easily performed by a general surgeon. The procedure was also used prophylactically as reinforcement in tight abdominal closures. It is described in detail as well as the results in the first patients. Although promising, refinements and further studies are needed to validate the technique.

Key words: Laparostomy. Abdominal hernia. Abdominal compartment syndrome.

REFERÊNCIAS

1. Cothren CC, Moore EE, Johnson JL, Moore JB, Burch JM. One hundred percent fascial approximation with sequential abdominal closure of the open abdomen. *Am J Surg.* 2006;192(2):238-42.
2. de Costa A. Making a virtue of necessity: managing the open abdomen. *ANZ J Surg.* 2006;76(5):356-63.
3. Hultman CS, Pratt B, Cairns BA, McPhail L, Rutherford EJ, Rich PB, et al. Multidisciplinary approach to abdominal wall reconstruction after decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome. *Ann Plast Surg.* 2005;54(3):269-75; discussion 275.
4. Rutherford EJ, Skeete DA, Brasel KJ. Management of the patient with an open abdomen: techniques in temporary and definitive closure. *Curr Probl Surg.* 2004;41(10): 821-76.

5. Jernigan TW, Fabian TC, Croce MA, Moore N, Pritchard FE, Minard G, et al. Staged management of giant abdominal wall defects acute and long-term results. *Ann Surg.* 2003;238(3):349-55; discussion 355-7.

Recebido em 20/05/2010

Aceito para publicação em 20/07/2010

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Kamamoto F, Batista BN, Tokeshi F. Nova técnica para o fechamento dinâmico da parede abdominal. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2010; 37(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Bernardo Nogueira Batista

E-mail: bernardonb@uol.com.br

Hemipelvectomy externa ampliada para tratar adenocarcinoma de sigmóide

Extended external hemipelvectomy for sigmoid adenocarcinoma treatment

RODRIGO RIBAS DIAS DOS REIS, TCBC-SP¹; LUCIANE SCHIAVINATTO²; MÁRIO LUIS TELLES³; ADRIANA ELIZA BRASIL MOREIRA⁴; JOÃO PAULO AGUIAR JORDÃO MAINARDI⁵

INTRODUÇÃO

Os adenocarcinomas colon-retais são tumores essencialmente cirúrgicos, nos quais as ressecções ampliadas (RA), em pacientes com doença localmente avançada exclusiva, são justificáveis em termos de sobrevida, desde que se consiga margens livres. Devido à rápida evolução desfavorável e a impossibilidade de resolver clinicamente a fístula e o abscesso transtumoral, nos sentimos motivados a tentar uma ressecção extremamente rara e curativa. Há escritores de poucos relatos na literatura de uma operação tão radical para tratar tumores colon-retais nos a escrever este relato de caso.

RELATO DO CASO

Paciente com 68 anos, internado por suposto abscesso de partes moles em flanco esquerdo, necrose de pele e grande quantidade de material purulento. Emagreceu sete quilos em dois meses.

Paciente prostrado, com flexão autóloga da coxa esquerda, edema importante de membro inferior esquerdo (MIE). Pulsos arteriais normais. Presença de grande massa abdominal abaulando a parede hipogástrica, fixa, de 16 cm, com dor à palpação e descompressão brusca negativa. Houve piora do hemograma (desvio à esquerda) no quinto dia de internação, apesar dos antibióticos: Ceftriaxona e Clindamicina (IV). Evoluiu rapidamente para fascíte necrosante (Síndrome de Fournier) no sétimo dia.

A tomografia de abdome total mostrava massa tumoral abdominal invadindo: parede pélvica esquerda (osso íntegro), os dois músculos retos do abdome no terço inferior e com enfisema subcutâneo, sugestivo de tumor de reto-sigmóide localmente avançado e fistulizado. Sem ascite, nódulos hepáticos ou hidronefrose (Figura 1). A retosigmoidoscopia evidenciou lesão exofítica, ulcerada, a 38 cm da borda anal. Realizado

biópsias que comprovou adenocarcinoma grau II de sigmóide.

O paciente autorizou colostomia e/ou amputação interílio-abdominal (AIIA) esquerda ampliada (hemipelvectomy externa ampliada). Não tolerou preparo intestinal.

A laparotomia exploradora, para definir ressecabilidade, com incisão oblíqua esquerda adequada para ser transformada em hemipelvectomy externa, se necessário, mostrou lesão tumoral sigmoideana invadindo vasos ilíacos, íleo proximal, parede anterior e pelve esquerda, sem focos peritonias. O ureter esquerdo e bexiga estavam livres. Realizado retosigmoidectomia à Hartmann monobloco com delgado (12cm), vasos ilíacos comuns esquerdos (ligados abaixo da bifurcação da Aorta), todo o membro e a pelve esquerda (Figura 2), pele, fístula, músculos retos abdominais distais e peritônio do quadrante inferior esquerdo da cavidade, tudo em monobloco. Reconstrução com retalho músculo-fasciocutâneo glúteo, clássico da AIIA, associado a retalho de peritônio e de epíplon para isolar as alças intestinais da tela de Marlex de polipropileno de 25 X 15 cm. Enteroentero anastomose latero-lateral para reconstrução de intestino delgado, colostomia esquerda e dreno túbulo-laminar.

O paciente evoluiu bem, sem transfusão sanguínea, em procedimento de sete horas. Não necessitou UTI. Aceitou a dieta precocemente. Teve alta no 16º pós-operatório por razões sociais. O exame anátomo-patológico (pT4pNopMx, estadió clínico II), confirmou adenocarcinoma com a invasão das estruturas adjacentes. Foram encontrados somente 12 linfonodos na peça, sem comprometimento tumoral. Invasão perineural(-), Linfática(-) e vascular(-). Margens livres.

Paciente não tolerou adjuvância quimioterápica com 5-Fluoracil e leucovorim por toxicidade (diarréia, desidratação, hipocalcemia e internação) nos dois ciclos realizados. Está livre de doença há três anos e dois meses e não deseja reconstrução de trânsito.

Trabalho realizado na Santa Casa de Piracicaba- SP-BR.

1. Cirurgião Oncológico da Santa Casa de Piracicaba- SP-BR; 2. Residente de Cirurgia Plástica da PUC Campinas – SP-BR; 3. Ortopedista da Santa Casa de Piracicaba – SP-BR; 4. Cirurgiã de Cabeça e Pescoço da Santa Casa de Piracicaba – SP-BR; 5. Cirurgião Geral e Torácico formado pela Unicamp – SP-BR.

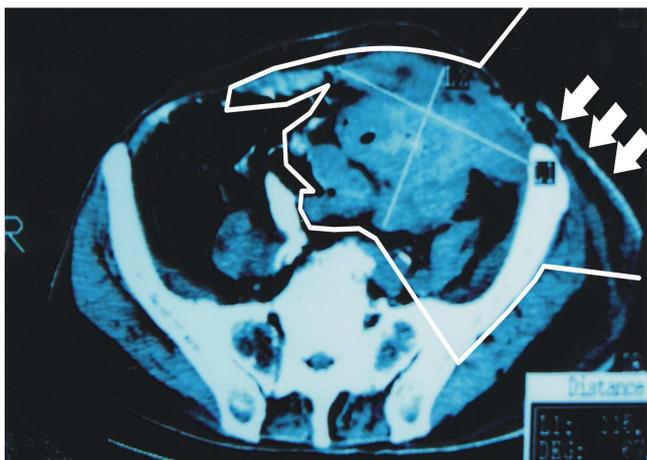


Figura 1 - Setas mostram enfisema subcutâneo da fístula e a linha mostra o nível de ressecção, incluindo pelve esquerda, vísceras e músculos retos abdominais.

DISCUSSÃO

A hemipelvectomy externa ou amputação interfúlio-abdominal trata-se da amputação de um dos membros inferiores monobloco com toda a hemipelve, que é seccionada próximo à articulação sacro-ílica. O procedimento é classicamente usado no tratamento cirúrgico de grandes tumores ósseos ou sarcomas de partes moles da pelve.

Os artigos que discutem sobrevida em ressecções ampliadas (RA) colon-retais normalmente usam o estadiamento de Dukes modificado por Gunderson-Sosin¹⁻²: B3 (T4No) e C3 (T4N1-2). No passado, a RA em monobloco foi sugerida por Moynihan em 1926, e teve sua aplicabilidade estatisticamente comprovada por Sugarbacker em 1946² com 56% de sobrevida livre de doença em cinco anos.

Aproximadamente 5 a 10% das neoplasias colon-retais (NCR) são localmente avançadas e podem exigir RA¹⁻⁴. As RA curativas (B3 e C3) são seguras e com sobrevida similar às ressecções curativas tradicionais (B2=T3N0 e C2=T3N1-2)¹⁻⁴, sendo o status linfonodal o maior fator prognóstico²⁻⁴. A ressecção multivisceral é uma decisão tomada no intra-operatório, sendo que a aderência a estruturas ou órgãos vizinhos pode ser somente inflamatória¹⁻⁴. A dissecação para desfazer aderências do tumor (mesmo para obter congelação), é formalmente contra-indicada, sendo fator de mal prognóstico, piorando muito a sobrevida¹⁻⁴. A invasão comprovada por anátomo-patológico varia de 50% a 75%²⁻⁴.

O primeiro relato de hemipelvectomy associada à ressecção de tumor colon-retal é de 1997⁵.

O segmento colônico que mais frequentemente está associado à invasão de estruturas adjacentes é o sigmóide^{1-2,4}. Os órgãos mais comumente invadidos pelo cólon são justamente delgado e parede abdominal³.

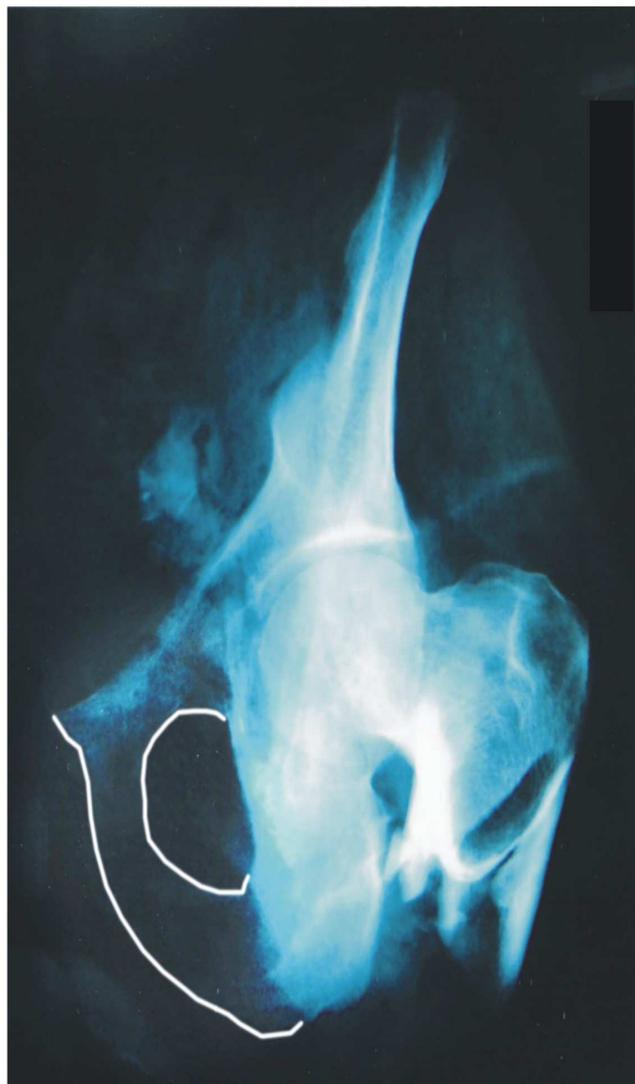


Figura 2 - Raio X da peça com secção do fêmur na altura do trocânter e com realce digital didático no ramo isquiopúbico.

A morbimortalidade em RA colon-retais é maior que nas ressecções tradicionais, variando de 20% a 42% de complicações³⁻⁴ e com mortalidade de 5% a 10% após a década de 80³⁻⁴. Tumores de reto tratados com exenterações pélvicas totais podem atingir morbimortalidade de 50% e 11%, respectivamente.

Os dados referentes a sobrevida em cinco anos de RA colon-retais são muito variáveis devido à heterogeneidade dos estadiamentos e das adjuvâncias. A sobrevida global em cinco anos de RA completas de tumores colon-retais localmente avançados, quando avaliados separadamente giram em torno de 44% a 62% para B3 e 0% a 38% para C3¹⁻³.

Os estudos são quase todos retrospectivos¹⁻³, com sobrevida global em cinco anos em torno de 50%⁴ e com altas taxas de complicações³, por isso não se recomenda RA para casos paliativos⁵, porém é necessário avaliar a relação custo-benefício em cada caso.

A B S T R A C T

Surgery is the most effective way of treating a locally advanced colorectal carcinoma and an extended en bloc resection is necessary to achieve the best overall survival rate. In this rare case, a multi-visceral resection was performed along with the entire lower left limb and left iliac bone for a sigmoid carcinoma. The T4N0M0 (B3) tumor involved the left iliac vessels, left pelvic wall, small bowel and both rectus muscles, besides presenting with a skin fistula. A Hartmann colostomy was also performed. Chemotherapy was interrupted because of toxicity. The patient is free of disease after 38 months. There are very few cases that describe an extended hemipelvectomy as part of a colorectal carcinoma treatment.

Key words: *Colorectal neoplasms. Hemipelvectomy. Adenocarcinoma. Colon, sigmoid.*

REFERÊNCIAS

1. Heslov SF, Frost DB. Extended resection for primary colorectal carcinoma involving adjacent organs or structures. *Cancer* 1988;62(8):1637-40.
2. Rowe VL, Frost DB, Huang S. Extended resection for locally advanced colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 1997;4(2):131-6.
3. Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez SE, De la Barrera MG, Zeferino M, Labastida S. Multivisceral resection for colon cancer. *J Surg Oncol.* 2002;80(2):100-4
4. Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg.* 2002;235(2):217-25.
5. Lopes A, Rossi BM, Ferreira FO. Internal hemipelvectomy in the treatment of recurrent carcinoma of the colon: report of a case. *Dis Colon Rectum.* 1997; 40(12):1504-7.

Recebido em 20/08/2006

Aceito para publicação em 22/10/2006

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Reis RRD, Schiavinatto L, Telles ML, Mainardi JPAJ. Hemipelvectomy externa ampliada para tratar adenocarcinoma de sigmóide. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2010; 37(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para Correspondência:

Rodrigo Ribas Dias dos Reis

E-mail: rodrix@bol.com.br

Tricobezoar gástrico - relato de caso

Gastric trichobezoar – case report

ADAUTO BOTELHO MEGALE, TCBC-MG¹; MARCELO ZINI MEGALE²; THIAGO AUGUSTO RUBINI MIRANDA³; DANIEL DE OLIVEIRA NETO BARBOSA⁴; DANIEL LACATIVA NOGUEIRA LOURENÇO⁵

INTRODUÇÃO

Bezoares são corpos estranhos impactados no trato digestivo, resultantes da ingestão e acúmulo desses, acometendo principalmente o estômago¹.

No sexo feminino, 90% são tricobezoares, resultantes geralmente da tricotilomania^{2,3}. Além do mais, são causadores de diversos distúrbios digestivos, devendo ser considerados como diferenciais à diversas síndromes, mesmo sendo relativamente raros⁴. Descreve-se um caso de tricobezoar gástrico.

RELATO DO CASO

S.S.M, 25 anos, sexo feminino, encaminhada devido a presença de massa abdominal palpável, sendo indagada a hipótese diagnóstica de esplenomegalia. A paciente referiu história de cólicas intestinais, flatulência e evacuação de fezes líquidas e escuras, várias vezes ao dia, alternada com episódios de constipação, há mais ou menos quatro meses. Evoluiu com epigastralgia progressiva, em aperto, de moderada intensidade, com melhora pelo uso de antiespasmódicos. Informa, ainda, tricofagia iniciada há dez anos, ingerindo fios de cabelo “compulsivamente e inconscientemente”, bem como ansiedade e compulsão alimentar.

Ao exame físico apresentava sobrepeso, alopecia traumática em região occipital, massa à palpação abdominal, a cinco dedos do rebordo costal esquerdo, relativamente fixa, endurecida, indolor à palpação, limites imprecisos, seguindo em direção ao epigástrico.

Os exames hematológicos e bioquímicos não demonstraram nenhuma alteração. A tomografia computadorizada com contraste do abdômen superior revelou conteúdo hipodenso, heterogêneo na região gástrica; fígado, baço e pâncreas com contornos e coeficientes de atenuação normais; ausência de líquido livre na cavidade abdominal (Figura 1).

Tendo sido realizado a hipótese de tricobezoar, a paciente foi submetida a gastrotomia anterior sendo extraído volumoso tricobezoar, moldando o estômago, com

1.010 gramas e 25 centímetros de comprimento (Figura 2). Pela inspeção da mucosa gástrica não foi encontrada nenhuma lesão. Evoluindo sem intercorrências no pós-ope-



Figura 1 - Tricobezoar em Tomografia Computadorizada: massa intraluminal heterogênea contendo bolsão de ar com distensão do estômago.



Figura 2 - Volumoso Tricobezoar Gástrico moldando o estômago medindo 25 cm em seu maior diâmetro.

Trabalho foi realizado no Hospital Pedro Sanches em Poços de Caldas, MG-BR.

1. Cirurgião Geral do Hospital Pedro Sanches - Poços de Caldas, MG-BR; 2. Médico Neurologista; 3. Médico Cardiologista; 4. Estagiário em Cardiologia no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo – São Paulo – SP; 5. Residente de Radiologia na Faculdade de Medicina de Itajubá – MG-BR.

ratório, recebeu alta no 4º PO sendo encaminhada ao serviço de Psiquiatria. Retornou três meses após a operação referindo melhora dos sintomas intestinais e ganho ponderal de 5 kg.

DISCUSSÃO

Embora o tricobezoar seja geralmente associado a uma psicopatia, advindos de transtornos de ansiedade crônicos ao retardo mental, alterações psicológicas nem sempre estão evidentes. Contudo, a presença de alopecia, halitose, tricofagia e distúrbios psiquiátricos estão presentes em 9 % dos casos.

Os sinais e sintomas são vagos e insidiosos, podendo até ser assintomático. Frequentemente há: epigastria (70,2%), massa epigástrica (70%), náuseas e vômitos (64%), hematemesa (61%), perda de peso (38%), diarreia ou constipação (32%)⁵. A presença dos sintomas depende da elasticidade do estômago, do tamanho do bezoar e da aparição ou não de complicações mecânicas e/ou traumáticas.

Os exames de imagem são de grande valia para o diagnóstico. A radiografia simples de abdome tem pequena especificidade, pois mostra somente uma massa

epigástrica heterogênea. O exame contrastado de trato digestivo alto, indicado para a diferenciação de massas abdominais, é mais valioso e específico mostrando uma massa gástrica intraluminal móvel, heterogênea e aerada⁴. A endoscopia digestiva é o exame de maior especificidade e sensibilidade, capaz de visualizar diretamente a massa e estabelecer a natureza do bezoar, no entanto, é incapaz de definir anatomicamente sua extensão⁴. A tomografia é o exame de imagem mais preciso para demonstrar os bezoares, caracterizados como uma massa concêntrica heterogênea aerada com captação periférica de contraste².

Os métodos conservadores para o tratamento do tricobezoar nem sempre são possíveis (remoção endoscópica e utilização de soluções enzimáticas), pois oferecem riscos acessórios de perfuração gástrica e obstrução intestinal^{4,1}. Assim sendo, o tratamento cirúrgico é o mais eficaz e, por isso, dominante, levando a remoção direta da massa principalmente através de gastrotomia anterior longitudinal⁴. Devido à possibilidade da existência de uma associação entre tricobezoares e distúrbios psiquiátricos é necessário o encaminhamento de todos os pacientes para o serviço de Neuropsiquiatria para acompanhamento, com o objetivo de evitar recidivas ou a substituição da tricotilomania por outros distúrbios compulsivos substitutivos⁴.

A B S T R A C T

Bezoars are foreign bodies impacted in the digestive tract resulting of their ingestion and accumulation, involving mainly the stomach. The most common types are phytobezoars, containing vegetables, fiber and seed and the trichobezoar, made of hair. The present case is the description of a 25-year-old female with nonspecific dyspeptic symptoms associated to intestinal habit change. The diagnosis was suggested by Computerized Tomography in association with clinical history – initially omitted by the patient – of trichophagia for 10 years. Treatment consisted of Anterior Gastrotomy and remotion of the bezoar.

Key words: Foreign body, Trichophagia, Gastric Trichobezoar.

REFERÊNCIAS

1. Spadella CT, Saad-Hossne R, Saad LHC. Tricobezoar gástrico: relato de caso e revisão de literatura. *Acta Cir Bras.* 1998;13(2):154-7.
2. Castro LP, Coelho LGV. Divertículos, vólculos, dilatação gástrica aguda, corpos estranhos (bezoares), infecções crônicas e outras doenças raras. In: Bicalho AS editor. *Gastroenterologia.* 1ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2004. p. 524-5.
3. Miranda CHD, Coelho LGV. Divertículos, vólculos, dilatação aguda, corpos estranhos (bezoares), rotura gástrica e Crohn. In: Dani R, editor. *Gastroenterologia essencial.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 185-6.
4. Jesus LE, Novelli RJM. Tricobezoares. *Rev Col Bras Cir.* 2005; 32(3):157-9.
5. De Bakey M, Ochsner A. Bezoars and concretions: a comprehensive review of the literature with an analysis of 303 collected cases and presentation of 8 additional cases. *Surgery.* 1939;5(1):132-60.

Recebido em 25/08/2006

Aceito para publicação em 20/10/2006

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Megale AB, Megale MZ, Miranda TAR, Barbosa DON, Lourenço DLN. Tricobezoar gástrico - relato de caso. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2010; 37(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Adauto Botelho Megale

E-mail: mzmegale@yahoo.com.br

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, órgão oficial do CBC, é publicada bimestralmente em um único volume anual, e se propõe à divulgação de artigos de todas as especialidades cirúrgicas, que contribuam para o seu ensino, desenvolvimento e integração nacional.

Os artigos publicados na Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões seguem os requisitos uniformes recomendados pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (www.icmje.org), e são submetidos à avaliação por pares (peer review). A Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editor (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos, em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação os artigos de pesquisas clínicas que tenham recebido um número de identificação em um dos registros de ensaios clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

O Conselho de Revisores (encarregado do peer-review) recebe os textos de forma anônima e decide por sua publicação. No caso de ocorrência de conflito de pareceres, o Diretor de Publicações avalia a necessidade de um novo parecer. Artigos recusados são devolvidos aos autores. Somente serão submetidos à avaliação os trabalhos que estiverem dentro das normas para publicação na Revista. Os artigos aprovados poderão sofrer alterações de ordem editorial, desde que não alterem o mérito do trabalho.

INFORMAÇÕES GERAIS

A Revista do CBC avalia artigos para publicação em português, inglês ou espanhol que sigam as Normas para Manuscritos Submetidos às Revistas Biomédicas, elaborados e publicadas pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE www.icmje.org) traduzidas como Conselho Internacional de Editores de Revistas Médicas (CIERM Rev Col Bras Cir. 2008;35(6):425-41) ou de artigo no site da Revista do CBC (www.revistadocbc.org.br) com as seguintes características:

► **Editorial:** É o artigo inicial de um periódico, geralmente a respeito de assunto atual solicitado a autor de reconhecida capacidade técnica e científica.

► **Artigo Original:** É o relato completo de investigação clínica ou experimental com resultados positivos ou negativos. Deve ser constituído de Resumo, Introdução, Método, Resultados, Discussão, Abstract e Referências, limitadas ao máximo de 30 procurando incluir sempre que possível artigos de autores nacionais e periódicos nacionais

O título deve ser redigido em português, em inglês ou espanhol (quando o trabalho for enviado nesta língua). Deve conter o máximo de informações, o mínimo de palavras e não deve conter abreviatura. Deve ser acompanhado do(s) nome(s) completo(s) do(s) autor(es) seguido do(s) nome(s) da(s) instituição(ões) onde o trabalho foi realizado. Se for multicêntrico, informar em números arábicos a procedência de cada um dos autores em relação às instituições referidas. Os autores deverão enviar junto ao seu nome somente um título e aquele que melhor represente sua atividade acadêmica.

O resumo deve ter no máximo 250 palavras e estruturado da seguinte maneira: objetivo, método, resultados, conclusões e descritores na forma referida pelo DeCS (<http://decs.bvs.br>). Podem ser citados até cinco descritores. O abstract também deve conter até 250 palavras e ser estruturado da seguinte maneira: objective, methods, results, conclusion e keywords (<http://decs.bvs.br>).

► **Artigo de Revisão:** O Conselho Editorial incentiva a publicação de matéria de grande interesse para as especialidades cirúrgicas contendo análise sintética e crítica relevante e não meramente uma descrição cronológica da literatura. Deve ter uma introdução com descrição dos motivos que levaram à redação do artigo, os critérios de busca, seguido de texto ordenado em títulos e subtítulos de acordo com complexidade do assunto, resumo e abstract não estruturados. Quando couber, ao final poderão existir conclusões, opiniões dos autores resumizando o referido no texto da revisão. Deve conter no máximo 15 páginas e 45 referências.

► **Nota Prévia:** Constitui observação clínica original, ou descrição de inovações técnicas, apresentada de maneira concisa, de preferência não excedendo a 500 palavras, cinco referências, duas ilustrações e abstract não estruturado. Permite-se três autores.

► **Relato de Caso:** Descrição de casos clínicos de interesse geral seja pela raridade na literatura médica ou pela forma de apresentação não usual do mesmo. Não deve exceder a 600 palavras e não necessita resumo, apenas abstract não estruturado, cinco referências e duas ilustrações. Número de autores até cinco.

► **Cartas ao Editor:** Comentários científicos ou controvérsias com relação aos artigos publicados na Revista do CBC. Em geral tais cartas são enviadas ao autor principal do artigo em pauta para resposta e ambas as cartas são publicadas no mesmo número da Revista, não sendo permitido réplica.

► **Comunicação Científica:** Conteúdo que aborde a forma da apresentação da comunicação científica, investigando os problemas existentes e propondo soluções. Por suas características, essa Seção poderá ser multiprofissional e multidisciplinar, recebendo contribuições de médicos, cirurgiões e não-cirurgiões e de outros profissionais das mais variadas áreas.

► **Nota Técnica:** Informação sobre determinada operação ou procedimento de importância na prática cirúrgica. O original não deve ultrapassar seis páginas incluídas as fotos e referências se necessário. É artigo com formato livre, com resumo e abstract.

► **Ensino:** Conteúdo que aborde o ensino da cirurgia na graduação e na pós-graduação com formato livre. Resumo e abstract não estruturados.

► **Bioética na cirurgia:** discussão dos aspectos bioéticos na cirurgia. O conteúdo deverá abordar os dilemas bioéticos existentes no desempenho da atividade cirúrgica. Formato livre. Resumo e abstract não estruturados.

FORMA E ESTILO

► **Texto:** A forma textual dos manuscritos apresentados para publicação devem ser inéditos e enviados na forma digital (Word Doc), espaço duplo e corpo de letra arial, tamanho 12. As imagens deverão ser encaminhadas separadas no formato JPG, GIF, TIF e referido no texto o local de inserção. Os artigos devem ser concisos e redigidos em português, inglês ou espanhol. As abreviaturas devem ser em menor número possível e limitadas aos termos mencionados repetitivamente, desde que não alterem o entendimento do texto, e devem ser definidas a partir da sua primeira utilização.

► **Referências:** Devem ser predominantemente de trabalhos publicados nos cinco últimos anos não esquecendo de incluir autores e revistas nacionais, restringindo-se aos referidos no texto, em ordem de citação, numeradas consecutivamente e apresentadas conforme as normas de Vancouver (Normas para Manuscritos Submetidos às Revistas Biomédicas - ICMJE www.icmje.org - CIERM Rev Col Bras Cir. 2008;35(6):425-41 - www.revistadocbc.org.br). Não serão aceitas como referências anais de congressos, comunicações pessoais. Citações de livros e teses devem ser desestimuladas. Os autores do artigo são responsáveis pela veracidade das referências.

► **Agradecimentos:** Devem ser feitos às pessoas que contribuíram de forma importante para a sua realização.

TABELAS E FIGURAS (Máximo permitido 6 no total)

Devem ser numeradas com algarismos arábicos, encabeçadas por suas legendas com uma ou duas sentenças, explicações dos símbolos no rodapé. Cite as tabelas no texto em ordem numérica incluindo apenas dados necessários à compreensão de pontos importantes do texto. Os dados apresentados não devem ser repetidos em gráficos. A montagem das tabelas deve seguir as normas supracitadas de Vancouver.

São consideradas figuras todos as fotografias, gráficos, quadros e desenhos. Todas as figuras devem ser referidas no texto, sendo numeradas consecutivamente por algarismos arábicos e devem ser acompanhadas de legendas descritivas.

Os autores que desejarem publicar figuras coloridas em seus artigos poderão fazê-lo a um custo de R\$ 650,00 para uma figura por página. Figuras adicionais na mesma página sairão por R\$ 150,00 cada. O pagamento será efetuado através de boleto bancário, enviado ao autor principal quando da aprovação do artigo para publicação.

CONDIÇÕES OBRIGATÓRIAS (LEIA COM ATENÇÃO)

Fica expresso que, com a remessa eletrônica, o(s) autor(es) concorda(m) com as seguintes premissas: 1) que no artigo não há conflito de interesse, cumprindo o que diz a Resolução do CFM nº.1595/2000 que impede a publicação de trabalhos e matérias com fins promocionais de produtos e/ou equipamentos médicos; 2) citar a fonte financiadora, se houver; 3) que o trabalho foi submetido a CEP que o aprovou colocando no texto o número com que foi aprovado; 4) que todos os autores concendem os direitos autorais e autorizam o artigo em alterações no texto enviado para que ele seja padronizado no formato linguístico da Revista do CBC, podendo remover redundâncias, retirar tabelas e/ou figuras que forem consideradas não necessárias ao bom entendimento do texto, desde que não altere seu sentido. Caso haja discordâncias dos autores quanto às estas premissas, deverão eles escrever carta deixando explícito o ponto em que discordam e a Revista do CBC terá então necessidade de analisar se o artigo pode ser encaminhado para publicação ou devolvido aos autores. Caso haja conflito de interesse ele deve ser citado com o texto: "O(s) autores (s) (nominá-los) receberam suporte financeiro da empresa privada (mencionar o nome) para a realização deste estudo". Quando houver fonte financiadora de fomento a pesquisa ela deverá ser citada.

A responsabilidade de conceitos ou asserções emitidos em trabalhos e anúncios publicados na Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões cabe inteiramente ao(s) autor (es) e aos anunciantes. Não serão aceitos trabalhos já publicados ou simultaneamente enviados para avaliação em outros periódicos.

Endereço para contato:

Rua Visconde de Silva, 52 - 3º andar
Botafogo - 22271-090 Rio de Janeiro - RJ - Brasil
Tel.: (21) 2138-0659 (Dna. Ruth)

Site: <http://www.revistadocbc.org.br>

Endereço para envio dos manuscritos:

E-mail: revistacbc@cbc.org.br