SUMÁRIO / CONTENTS

Rev Col Bras Cir 2012; 39(2)

EDITORIAL

Disfunção miccional – doença funcional e social
Miccional dysfunction – functional and social disease
Lisieux Eyer de Jesus 085

ARTIGOS ORIGINAIS

Avaliação imunoistoquímica dos receptores de estrogênio e progesterona no câncer de mama, pré e pós-quimioterapia neoadjuvante
Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptors of pre and post-neoadjuvant chemotherapy for breast cancer
Jan Pawel Andrade Pachnicki; Nicolau Gregori Czeczko; Filipe Tuon; Tereza Santos Cavalcanti; Andressa Bressan Malafaia; Ana Maria Tuleski 086

Análise epidemiológica e emprego do teste rápido da urease em pacientes com úlcera péptica perfurada
Epidemiological analysis and use of rapid urease test in patients with perforated peptic ulcers
Jairo Júnior Casali; Orli Franzon; Nicolau Fernandes Kruel; Bruno Duarte Neves 093

Reconstrução cirúrgica da estenose cicatricial de vias biliares pós-colecistectomia
Surgical reconstruction of post-cholecistectomy cicatricial biliary stenosis
Aderivaldo Coelho de Andrade 099

Emprego do escore *MELD* para a predição da sobrevivência pós-transplante hepático
Employment of meld score for the prediction of survival after liver transplantation
Thales Paulo Batista; Bernardo David Sabat; Paulo Sérgio Vieira de Melo; Luiz Eduardo Correia Miranda; Olival Cirilo Lucena da Fonseca-Neto; Américo Gusmão Amorim; Cláudio Moura Lacerda 105

O emprego do cateter duplo J diminui as complicações na ureterolitotomia retroperitoneoscópica
The use of double-J catheter decreases complications of retroperitoneoscopic ureterolithotomy
Alexandre Cavalheiro Cavalli; Renato Tambara Filho; Luiz Edison Slongo; Rafael Cavalheiro Cavalli; Luiz Carlos de Almeida Rocha 112

Avaliação dos resultados de intervenção após mudanças realizadas nos cuidados peri-operatórios em pacientes submetidos a operações abdominais eletivas
Evaluation of changes made in the peri-operative care in patients submitted to elective abdominal surgery
Mayra da Rosa Martins Walczewski; Ariane Zanetta Justino; Eduardo André Bracci Walczewski; Tatiane Coan 119

Avaliação da capilaroscopia usando Endotelina-1 como um marcador de ativação endotelial na lesão microvascular e úlceras cutâneas
Evaluation of the capillaroscopy using endothelin-1 as a marker of endothelial activation in microvascular injury and cutaneous ulcerations
Thiago Michaelis; Marianne Andretta; Carolina Albers; Thelma Larocca Skare; Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas; Luciana Bugmann Moreira 126

Efeitos da remoção da túnica adventícia da aorta descendente em suínos
Effects of removal of the adventitia of the descending aorta and structural alterations in the tunica media in pigs
Almondi Fagundes; Adamastor Humberto Pereira; Rose Karina Corrêa; Marília Teresa de Oliveira; Rubens Rodriguez 133

Avaliação do número de células caliciformes nas criptas da mucosa colônica com e sem trânsito intestinal
Evaluation of the number of goblet cells in crypts of the colonic mucosa with and without fecal transit
Rodrigo de Oliveira Mello; Camila Morais Gonçalves da Silva; Fábio Piovezan Fonte; Daniele Luchinitz Ferraz Silva; José Aires Pereira; Nelson Fontana Margarido; Carlos Augusto Real Martinez 139

REVISÃO

Formas digestivas da doença de Chagas e carcinogênese: um estudo de associação
Digestive forms of Chagas disease and carcinogenesis: a study of association
Caio Eduardo Gullo; Cássia Fernanda Estofolete; Cristiane Damas Gil; Adriana Borgonovi Christiano; João Gomes Netinho 146

NOTA TÉCNICA

Ossificação heterotópica em saco herniário incisional
Heterotopic ossification in incisional hernia sac
Renato Miranda de Melo; Edson Tadeu de Mendonça; Ernesto Quaresma Mendonça; Mateus Quaresma Mendonça 151

ENSINO

Tolerância, coragem e compaixão: virtudes cardinais do cirurgião
Tolerance, courage and compassion: cardinal virtues of the surgeon
Cleber Soares Júnior; Carlos Augusto Gomes; Rodrigo de Oliveira Peixoto; Fernanda Pardo de Toledo Piza Soares 155

TELEMEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA (TBE-CITE)

Apendicite aguda não complicada em adultos: tratamento cirúrgico ou clínico?
Not complicated acute apencicitis in adults: clinical or surgical treatment?
Elcio Shiyoiti Hirano; Bruno Monteiro Tavares Pereira; Joaquim Murray Bustorff-Silva; Sandro Rizoli; Bartolomeu Nascimento Jr; Gustavo Pereira Fraga 159

RELATO DE CASO

Carcinoma de células de Merkel em extremidade inferior
Merkel cell carcinoma in lower end
Marcelo Wilson Rocha Almeida; Catiucia Carneiro Lopes; Hiram Larangeira de Almeida Junior; Luis Eugênio Costa 165

CARTAS AO EDITOR

Evaluation of pulmonary function in patients submitted to reduction mammaplasty
Miss KE Carney; Mr. OC Iwuchkuwu 168

Avaliação da qualidade da produção cientifica brasileira: Devemos criar uma política de cotas?
Petrônio Generoso Thomaz; Giovana Muramoto 169

Revista do Colégio Brasileiro de
Cirurgiões

Órgão Oficial do Colégio Brasileiro de Cirurgiões

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- HOSPHEL- SP-BR
ADAMASTOR HUMBERTO PEREIRA- TCBC-RS- UFRS-BR
ADEMAR LOPES – TCBC-SP – UMG-SP-BR
ALBERTO GOLDENBERG – TCBC-SP- UNIFESP- BR
ALBERTO SCHANAIDER – TCBC-RJ - UFRJ-BR
ALDO DA CUNHA MEDEIROS- TCBC-RN-UFRN-BR
ALESSANDRO BERSCH OSVALDT – TCBC-RS- UFRGS-BR
ÁLVARO ANTONIO BANDEIRA FERRAZ – TCBC-PE -UFPE-BR
ANDY PETROIANU- TCBC-MG - UFMG-BR
ANGELITA HABR-GAMA – TCBC-SP- USP-BR
ANTONIO JOSÉ GONÇALVES – TCBC-SP - FCMSCSP-BR
ANTONIO NOCCHI KALIL – TCBC-RS - UFCSPA-BR
ANTONIO PEDRO FLORES AUGE - SP - FCMSCSP-BR
ARTHUR BELARMINO GARRIDO JUNIOR – TCBC-SP - USP-BR
AUGUSTO DIOGO FILHO – TCBC-MG- UFU-BR
CARLOS ALBERTO MALHEIROS- TCBC- SP-FCMSC-SP-BR
CLEBER DARIO KRUEL – TCBC-RS - UFRGS-BR
DAN LINETZKY WAITZBERG – TCBC-SP- USP-BR
DANILO NAGIB SALOMÃO PAULO – TCBC-ES- EMESCAM-BR
DIOGO FRANCO – TCBC-RJ- UFRJ-BR
DJALMA JOSE FAGUNDES – TCBC-SP- UNIFESP-BR
EDMUND CHADA BARACAT – TCBC – SP- UNIFESP-BR
EDNA FRASSON DE SOUZA MONTERO – TCBC-SP- UNIFESP-BR
EDUARDO CREMA – TCBC-MG- UFTM-UBERABA-MG-BR
FABIO BISCEGLI JATENE- TCBC-SP- USP-BR
FRANCISCO SÉRGIO PINHEIRO REGADAS-TCBC-CE-UFCE-BR
FERNANDO QUINTANILHA RIBEIRO – SP- FCMSC-SP-BR
GASPAR DE JESUS LOPES FILHO –TCBC-SP – UNIFESP
GUILHERME PINTO BRAVO NETO, TCBC-RJ- UFRJ-BR
GUSTAVO PEREIRA FRAGA – TCBC-SP- UNICAMP - BR
HAMILTON PETRY DE SOUZA – TCBC-RS- PUCRS-BR
IVAN CECCONELLO – TCBC-SP- USP-BR
JOÃO GILBERTO MAKSOUD- ECBC-SP- USP-BR
JOÃO GILBERTO MAKSOUD FILHO- USP-BR
JOAQUIM RIBEIRO FILHO – TCBC-RJ-UFRJ-BR
JOSÉ IVAN DE ANDRADE- TCBC-SP- FMRP- SP-BR
JOSÉ EDUARDO DE AGUILAR-NASCIMENTO – TCBC –MT- UFMT-BR
JOSÉ EDUARDO P. MONTEIRO DA CUNHA – ECBC-SP- USP-BR
JÚLIO CEZAR WIERDERKEHR- TCBC-PR- UFPR-BR
JÚLIO CEZAR UILI COELHO- TCBC-PR - UFPR-BR
LISIEUX EYER DE JESUS- TCBC-RJ- UFF-BR
LUCIANO ALVES FAVORITO- TCBC-RJ- UERJ-BR
LUIS CARLOS FEITOSA TAJRA- TCBC-PI- UFPI-BR
LUIZ CARLOS VON BAHTEN- TCBC-PR- UFPR-BR
LUÍS FELIPE DA SILVA, TCBC-RJ - UFRJ - BR
MANOEL XIMENES NETO- ECBC-DF - UNB-DF-BR
MANUEL DOMINGOS DA CRUZ GONÇALVES – TCBC-RJ- UFRJ-BR
MARIA DE LOURDES P. BIONDO SIMOES – TCBC-PR – PUCPR-BR
MARCEL C. C. MACHADO – TCBC-SP- USP-BR
MARCEL A. C. MACHADO – TCBC-SP- USP-BR
NELSON ADAMI ANDREOLLO – TCBC-SP - UNICAMP-SP-BR
NELSON FONTANA MARGARIDO – TCBC-SP - USP-BR
MAURO DE SOUZA LEITE PINHO – TCBC-SC - HOSPITAL MUNICIPAL SÃO JOSÉ- SC-BR
ORLANDO JORGE MARTINS TORRES- TCBC-MA- UFMA - BR
OSVALDO MALAFAIA – TCBC-PR- UFPR-BR
OSMAR AVANZI – SP - FCMSC-SP-BR
PAULO FRANCISCO GUERREIRO CARDOSO – ACBC-RS- FFFCMPA-BR
PAULO GONÇALVES DE OLIVEIRA – TCBC-DF- UNB-DF-BR
PAULO LEITÃO DE VASCONCELOS – CE- UFC- BR
PAULO ROBERTO SAVASSI ROCHA – TCBC-MG- UFMG-BR
RAUL CUTAIT – TCBC-SP- USP-BR
RICHARD RICACHENEVSKY GURSKI – TCBC-RS- UFRGS-BR
RODRIGO ALTENFELDER SILVA – TCBC-SP- FCMSC-SP-BR
RUFFO DE FREITAS JÚNIOR- TCBC-GO- UFGO-BR
RUY GARCIA MARQUES – TCBC-RJ - UERJ –BR
RUI HADDAD – TCBC-RJ- UFRJ-BR
SÉRGIO MIES - TCBC-SP- USP- BR
SILVIA CRISTINE SOLDÁ- TCBC-SP- FCMSC-SP-BR
TALITA ROMERO FRANCO- ECBC-RJ- UFRJ-BR
WILLIAM ABRÃO SAAD- ECBC-SP- USP -BR

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

Disfunção miccional – doença funcional e social

Miccional dysfunction – functional and social disease

Lisieux Eyer de Jesus, TCBC RJ
T-CIPE. Cirurgião e Urologista Pediátrico Hospital Universitário Antônio Pedro, UFF e Hospital Federal dos Servidores do Estado.

A incidência de disfunção miccional, incluindo adultos e crianças, é assustadoramente alta e parece estar em ascensão. Autores norteamericanos sugerem que até 1/5 da população pediátrica é afetada. As cifras são ainda maiores para as mulheres após a menopausa e homens, em processo de envelhecimento, acima dos 65 anos.

Alguns dados evidenciam que uma história de disfunção miccional na infância está relacionada a uma maior incidência de queixas de incontinência urinária entre mulheres adultas que consultam ginecologistas, ainda que os sintomas da infância tenham sido controlados anteriormente. Tudo sugere que as mudanças hormonais determinadas pela puberdade e menopausa possam ser determinantes para a expressão clínica dos distúrbios miccionais em pacientes do sexo feminino. Nos homens, as doenças prostáticas confluem com as doenças funcionais para causar uma prevalência alta de distúrbios de função miccional.

Além das consequências nosológicas imediatas, principalmente as decorrentes das infecções urinárias de repetição e do refluxo vesicoureteral sintomático, sobretudo em crianças, é importantíssimo reconhecer as implicações sociais da doença. Entre as crianças acometidas pela incontinência, urge-incontinência e micção de alta frequência erguem-se barreiras sociais na escola e dificuldades no convívio familiar e extrafamiliar. As longas viagens de carro são impraticáveis, estadas na casa de outras crianças, assustadoras. A intimidação e o estigma podem ser suficientes para dar margem a distúrbios de comportamento, auto-exclusão social e problemas escolares.

Para tornar as coisas ainda piores, a crença popular afirma que as disfunções miccionais da criança são secundárias à problemas comportamentais ou educacionais, e, frequentemente, dá margem aos tratamentos psicológicos insuficientes sem um tratamento urológico simultâneo (porque estamos diante de um distúrbio funcional neuro-fisiológico) ou punições "educativas". Os problemas comportamentais nessas crianças, realmente comuns, estão frequentemente ligados a distúrbios neuropsiquiátricos de base, em especial a Desordem por Déficit de Atenção com Hiperatividade (DDAH), ou são secundários aos problemas sociais determinados pela doença neuro-urológica. Eles vêm depois ou associados ao problema urológico, não como causa da disfunção.

Na população idosa um corolário raramente reconhecido das síndromes de disfunção miccional, representadas, em sua maioria, por bexiga hiperativa e síndromes de urgência e urge-incontinência é um aumento de frequência de fraturas por quedas acidentais causadas pela extrema pressa do paciente em encontrar um banheiro próximo. Dados de literatura internacional relacionam diretamente síndromes disfuncionais com a incidência de fraturas na população idosa.

O tratamento das disfunções miccionais pode ser bastante difícil. Os anticolinérgicos, linha mestra do tratamento, têm resposta insatisfatória em cerca de 30% da população tratada e um índice alto de efeitos colaterais. A necessidade de uso crônico de medicação e a alta incidência de paraefeitos extremamente desconfortáveis para o paciente induzem a uma frequência desproporcional de abandono terapêutico. Os custos da medicação são significativos, em especial com relação aos derivados anticolinérgicos mais novos no mercado, associados a uma menor incidência de efeitos colaterais e de abandono terapêutico. Os métodos não farmacológicos ainda têm uso restrito, seja por uma popularidade ainda limitada no Brasil (caso das técnicas de eletroestimulação) ou pelas dificuldades técnicas e logísticas envolvidas (por exemplo, com as técnicas fisioterapêuticas de *biofeedback*).

Temos feito progressos, há grupos brasileiros de pesquisadores responsáveis por inovações importantes nesse campo, seja para estudo da epidemiologia do problema no Brasil, seja para o diagnóstico, por exemplo a descrição pioneira das técnicas de ultrasonografia dinâmica pelo grupo da Universidade Federal de Minas Gerais[1] e seja para a terapêutica, por exemplo as colaborações dos grupos do Rio de Janeiro, São Paulo e Bahia a respeito de técnicas de eletroestimulação terapêutica em crianças, publicadas pela primeira vez no Brasil nesta revista [2].

A disfunção miccional é uma das doenças do século e precisa ser desmistificada. Na criança, precisa perder o rótulo de doença comportamental, psicológica ou autolimitada. No adulto precisa ser reconhecida como um fator de alta morbidade e gerador de altos custos, na forma de fraturas e dispositivos de controle de incontinência. E esta é uma tarefa para todos os médicos, enquanto educadores em saúde da população.

REFERÊNCIAS

1. Filgueiras MF, Lima EM, Sanchez TM, Goulart EM, Menezes AC, Pires CR. Bladder dysfunction: diagnosis with dynamic US. Radiology. 2003;227(2):340-4.
2. Jesus LE, Nery K. O uso da neuromodulação no tratamento das disfunções de eliminações. Rev Col Bras Cir. 2007;34(6):392-7.

Avaliação imunoistoquímica dos receptores de estrogênio e progesterona no câncer de mama, pré e pós-quimioterapia neoadjuvante

Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptors of pre and post-neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

Jan Pawel Andrade Pachnicki[1]; Nicolau Gregori Czeczko,TCBC-PR[2]; Filipe Tuon[2] ; Tereza Santos Cavalcanti[1] ; Andressa Bressan Malafaia[1]; Ana Maria Tuleski[3]

RESUMO

Objetivo: Avaliar a imunoexpressão dos receptores de estrogênio e progesterona em biópsias e peças cirúrgicas de pacientes com câncer de mama pré e pós-quimioterapia neoadjuvante e correlacionar suas alterações com o padrão de resposta à quimioterapia e diagnóstico de menopausa. **Métodos:** Selecionaram-se 47 pacientes com diagnóstico histopatológico de carcinoma primário de mama localmente avançado. Para cada paciente existiam dois blocos: o espécime da biópsia e o da ressecção cirúrgica. A partir destes blocos foi avaliada a expressão dos receptores hormonais por imunoistoquímica com a técnica da streptoavidina-biotina-imunoperoxidase e anticorpos primários anti-RE e anti-RP. A análise estatística utilizou o teste paramétrico t de *Student* e o não-paramétrico exato de Fisher, com nível de significância de 5%. **Resultados:** Das 47 pacientes, 30 apresentavam imunoexpressão positiva dos receptores hormonais. Observou-se redução significativa tanto nos níveis de receptor de estrogênio e progesterona quanto em sua imunoexpressão. Em 53,3% observaram-se mudanças nos níveis expressos de receptor de estrogênio, 56,6% em receptor de progesterona, 26,6% na imunoexpressão do receptor de estrogênio e 33,3% na imunoexpressão do receptor de progesterona. Não foi encontrada significância estatística ao correlacionar-se a influência da resposta à quimioterapia e do diagnóstico de menopausa nas pacientes com a variação na expressão dos receptores hormonais. **Conclusão:** A quimioterapia neoadjuvante alterou significativamente a imunoexpressão dos receptores hormonais nas pacientes da amostra, reduzindo sua positividade nas células tumorais.

Descritores: Imunoistoquímica. Receptores estrogênicos. Receptores de progesterona. Neoplasias da mama. Terapia neoadjuvante.

INTRODUÇÃO

Em todo o mundo números cada vez maiores de pacientes estão sendo diagnosticadas com câncer de mama invasor e muito está sendo feito no desenvolvimento de drogas e aperfeiçoamento de operações direcionadas às características individuais de cada paciente. A expansão do conhecimento, em conjunto com a implementação destas novas técnicas, enriquece a pesquisa médica em busca de novas perspectivas.

Um dos maiores desafios para o estudo e tratamento do carcinoma de mama é a resolução da heterogeneidade tumoral característica destes carcinomas. Até o final da década passada as pacientes que tinham esse diagnóstico eram tratadas como tendo doenças semelhantes, conduta baseada principalmente em classificação morfológica que impossibilitava justificar por que os casos com um mesmo diagnóstico e estadiamento podiam ter desfechos marcadamente diferentes.

Nos últimos anos tem-se observado grande evolução no tratamento convencional desse tumor. Estratégias multidisciplinares foram desenvolvidas, baseadas em evidências clínicas e laboratoriais, indicando a natureza sistêmica da doença, já no momento do diagnóstico.

A abordagem cirúrgica evoluiu para procedimentos menos mutilantes, uma vez que a extensão da retirada do tumor demonstrou exercer pouca influência no prognóstico. Operações conservadoras associadas ao tratamento radioterápico tornaram-se eficientes no controle da doença local. A quimioterapia e a hormonioterapia mostraram ser complementos importantes para as manifestações sistêmicas, diminuindo o risco de recidiva e morte.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

1. Mestre do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 2. Professor permanente do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 3. Acadêmica de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

Em 2005, Comitê de Consenso em Tratamentos Adjuvantes para Câncer de Mama em Fase Inicial recomendou que a primeira consideração na seleção do tipo fosse a responsividade endócrina. O reconhecimento deste fato aumentou a relevância da avaliação patológica quanto às informações biológicas.

Por essa razão o receptor de estrogênio tem sido o indicador prognóstico mais intensamente estudado até hoje. Vários autores declararam haver relação positiva entre receptor de estrogênio, maior intervalo livre de doença e melhor sobrevida das pacientes. Os receptores de estrogênio e progesterona são atualmente os fatores preditivos mais utilizados para escolha do tratamento hormonal[1].

A quimioterapia neoadjuvante é, também, frequentemente utilizada no tratamento do câncer de mama, com a finalidade de reduzir o tamanho tumoral e estimar a sensibilidade ao quimioterápico. No entanto, o efeito dela na expressão de receptor de estrogênio, receptor de progesterona e HER-2 permanece incerto[2]. Mudanças na expressão destes marcadores biológicos durante a quimioterapia neoadjuvante podem influenciar a decisão clínica em terapias adjuvantes hormonais e moleculares[3].

O câncer de mama caracteriza-se por constituição celular heterogênea, o que lhe faculta a possibilidade de respostas diferentes à quimioterapia nos diferentes clones celulares dentro do mesmo tumor. Essa heterogeneidade pode ser apontada como uma das razões da resposta negativa à terapia endócrina em pacientes com receptor de estrogênio positivo[4].

Este trabalho tem como objetivo avaliar a imunoexpressão dos receptores de estrogênio e progesterona analisando biópsias e peças cirúrgicas de pacientes com câncer de mama pré e pós-quimioterapia neoadjuvante e correlacionar suas alterações com o padrão de resposta à quimioterapia e diagnóstico de menopausa.

MÉTODOS

Com base na análise de prontuários e blocos de parafina de 47 pacientes, com diagnóstico histopatológico de carcinoma primário de mama estádio III, independente de seu tipo histológico, foram coletados dados para avaliação.

Este estudo foi realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba e no Instituto de Pesquisas Médicas – IPEM – do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba / Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba.

Como critérios de inclusão, todas as pacientes haviam sido submetidas à *core-biopsy* ou biópsia cirúrgica, com posterior quimioterapia neoadjuvante e tratamento cirúrgico individualizado (operação conservadora ou radical). O esquema quimioterápico utilizado para todas as pacientes selecionadas consistiu de três ciclos com ciclofosfamida – 600mg/m^2, adriamicina – 60mg/m^2 e 5-fluorouracil 600mg/m^2, seguidos de três ciclos com docetaxel – 100mg/m^2, com intervalo de 21 dias.

Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de metástases, mudando o estádio clínico inicialmente marcado; tratamento neoadjuvante com esquema quimioterápico diferente do protocolo estabelecido; ausência de tumor residual para análise da imunoexpressão dos receptores hormonais como resultado do tratamento quimioterápico (resposta completa).

Para posterior comparação intergrupos, a amostra foi dividida quanto ao padrão de resposta à quimioterapia e quanto ao diagnóstico de menopausa. Não se utilizou o tipo histológico do tumor para fins de comparação da imunoexpressão dos receptores hormonais. Foi realizada confirmação diagnóstica e análise qualitativa dos blocos, sendo excluídos os que tinham defeitos de fixação, contaminação por fungos, alto percentual de necrose ou diagnóstico inconclusivo.

Na padronização da resposta à quimioterapia utilizou-se o sistema proposto pela União Internacional de Controle do Câncer[5], dividindo a amostra em dois grupos: a) presença de resposta (resposta completa com desaparecimento completo do tumor ou resposta parcial com diminuição maior que 50% do tumor); b) ausência de resposta (doença estável com diminuição menor que 50%, aumento do tumor inferior a 25% ou progressão de doença com aumento tumoral acima de 25%).

No diagnóstico de menopausa utilizou-se o proposto pela Organização Mundial de Saúde, dividindo a amostra em dois grupos: a) pré-menopausa (ciclos menstruais, regulares ou não, com intervalos inferiores a 12 meses); b) pós-menopausa (ausência de ciclos menstruais por um período igual ou superior a 12 meses).

A expressão dos receptores de estrogênio e progesterona foi avaliada com o auxílio da técnica imunoistoquímica da streptoavidina-biotina-imunoperoxidase e anticorpos primários anti-RE (Dako, M7047; 1/30) e anti-RP (Novocastra, NCL-, 1/40). Todas estas etapas foram feitas com a utilização de controles positivos, tecidos de carcinoma de mama com padrão de revelação já conhecido para receptor de estrogênio e progesterona.

Prontas para avaliação e leitura, as lâminas eram encaminhadas para serem analisadas por dois patologistas, sem o conhecimento prévio do diagnóstico, para classificarem quanto à responsividade endócrina[6].

Os resultados foram tabulados em planilhas, constituindo-se em um banco de dados a ser submetido à análise estatística. Na comparação das peças histológicas utilizou-se o teste paramétrico t de Student. Foi utilizado o teste não-paramétrico exato de Fisher na comparação dos grupos relacionados às comparações entre as alterações

encontradas e o padrão de resposta à quimioterapia ou ao diagnóstico de menopausa. Para variáveis de avaliação das pacientes, pré e pós-quimioterapia neoadjuvante, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de imunoexpressão positiva dos receptores hormonais na biópsia é igual a esta probabilidade na peça cirúrgica versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. O nível de significância utilizado foi de 5%.

RESULTADOS

As pacientes tinham em média 50 anos de idade, sendo que 24 (51%) encontravam-se na pré-menopausa e 23 (49%), na pós-menopausa.

Com relação à resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante, 28 (59,5%) apresentaram resposta parcial e 19 (40,5%) ausência de resposta com a terapia proposta; 12 (25,5%) foram classificadas como doença estável e sete (15%) com progressão da doença.

Dezessete pacientes (36%) apresentavam imunoexpressão negativa do receptor de estrogênio na biópsia diagnóstica. O mesmo número não apresentava imunoexpressão do receptor de progesterona. Nessas pacientes não foi observada mudanças na expressão dos receptores hormonais.

Trinta pacientes apresentavam imunoexpressão positiva dos receptores hormonais. Destas, 16 pacientes (53,3%) tinham diminuição na expressão dos receptores de estrogênio e 17 (56,6%), nos receptores de progesterona. Houve negativação da imunoexpressão dos receptores de estrogênio e progesterona em 26,6% (n=8) e 33,3% (n=10), respectivamente.

Quando pareadas e comparadas pelo teste t de Student, as expressões dos receptores hormonais pré e pós-quimioterapia neoadjuvante mostraram redução significativa nos níveis de receptor de estrogênio (p<0,0001) e de progesterona (p<0,0001). Notou-se também redução em sua imunoexpressão, com p=0,0035 para as alterações em receptor de estrogênio e p=0,001, para receptor de progesterona.

Ao analisar-se comparativamente a presença ou ausência de resposta à quimioterapia neoadjuvante, ou seja, a diminuição efetiva do tamanho tumoral, com a variação na expressão dos receptores hormonais, não se encontrou significância estatística (p=0,7631) relacionada às mudanças ocorridas na imunoexpressão do receptor de estrogênio, e igualmente (p= 0,7588) em relação ao receptor de progesterona (teste exato de Fisher) (Tabelas 1 e 2).

Com relação ao diagnóstico de pré e pós-menopausa, quando comparado com as alterações na expressão dos receptores hormonais, também não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes (p=0,2270) relacionadas às mudanças ocorridas na imunoexpressão do receptor de estrogênio, e igualmente (p=0,3715) em relação ao receptor de progesterona (teste exato de Fisher) (Tabelas 3 e 4).

DISCUSSÃO

Com relação aos aspectos clínico-patológicos do grupo de estudo, não se consideraram as diferenças na

Tabela 1 - Mudanças na imunoexpressão do receptor de estrogênio em relação ao padrão de resposta à quimioterapia neoadjuvante.

Expressão do Receptor de Estrogênio	Padrão de Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante		Total
	Presença de Resposta	Ausência de Resposta	
Alterada	9	7	16
Inalterada	19	12	31
Total	28	19	47
Exato de Fisher	P = 0,7631		

Tabela 2 - Mudanças na imunoexpressão do receptor de progesterona em relação ao padrão de resposta à quimioterapia neoadjuvante.

Expressão do Receptor de Progesterona	Padrão de Resposta à Quimioterapia Neoadjuvante		Total
	Presença de Resposta	Ausência de Resposta	
Alterada	11	6	17
Inalterada	17	13	30
Total	28	19	47
Exato de Fisher	p = 0,7588		

Tabela 3 - Mudanças na imunoexpressão do receptor de estrogênio em relação ao diagnóstico de menopausa.

Expressão do Receptor de Estrogênio	Diagnóstico de Menopausa		Total
	Pré-menopausa	Pós-menopausa	
Alterada	6	10	16
Inalterada	18	13	31
Total	24	23	47
Exato de Fisher	p=0,2270		

Tabela 4 - Mudanças na imunoexpressão do receptor de progesterona em relação ao diagnóstico de menopausa.

Expressão do Receptor de Progesterona	Diagnóstico de Menopausa		Total
	Pré-menopausa	Pós-menopausa	
Alterada	7	10	17
Inalterada	17	13	30
Total	24	23	47
Exato de Fisher	p=0,3715		

classificação histológica dos tumores de mama que compuseram a amostra: adenocarcinoma ductal e lobular de mama. Entendeu-se que os carcinomas mamários apresentam-se em amplo espectro não somente morfológico, mas, sobretudo, clínico e evolutivo. Expressam grande heterogeneidade no que se refere à apresentação clínica, comportamento biológico e resposta ao arsenal terapêutico, independentemente da classificação histológica[7].

Para a determinação dos níveis de receptores hormonais nos carcinomas de mama utilizou-se a imunoistoquímica que permite a identificação destes receptores em sede intranuclear e determinação quantitativa. Esta técnica caracteriza-se por elevada sensibilidade. Contudo, deve-se ressaltar que a avaliação quantitativa do resultado imunoistoquímico está condicionada a numerosos fatores intrínsecos ao próprio método: escolha do antissoro específico, diluição a ser utilizada, eficácia do procedimento de recuperação da antigenicidade tissular, escolha do sistema de detecção, tempo e temperatura de incubação.

A heterogeneidade apresentada por pacientes diagnosticadas com câncer de mama localmente avançado leva a um vasto regime de tratamentos[8]. Vários fatores são, portanto, importantes na avaliação anatomo-patológica dos carcinomas mamários, todos visando guiar o médico assistente quanto às opções de tratamento e ao prognóstico. Receptores hormonais, expressão de HER-2 e grau histológico tumoral estão entre estes fatores, que são mais comumente utilizados na prática clínica. Com o crescimento do uso da quimioterapia neoadjuvante chegou-se à questão de quais efeitos ela teria[9].

A influência dos quimioterápicos no fenótipo dos carcinomas de mama tem sido alvo de estudos por vários autores há cerca de três décadas. A equação de Gompertz mostra que à medida que o tumor cresce aumenta o tempo de duplicação do seu volume, isto é, haveria lentidão no crescimento exponencial. Como os quimioterápicos interagem com as células mitoticamente ativas, há menor potencial de morte celular nas massas maiores que, por sua vez, apresentam menores frações de crescimento. Portanto, há um período inicial, no crescimento do tumor, durante o qual a cura é possível com quimioterápicos. Esses serão ineficazes nos estádios mais tardios[4].

Uma resposta patológica completa após quimioterapia neoadjuvante implica na ausência de doença residual, invasiva ou in situ e está correlacionado com prolongados intervalos livre de doença e sobrevida global. Revisão de diversos estudos randomizados de quimioterapia neoadjuvante em câncer de mama operável reportou taxa de resposta entre 49% e 94%, com reação patológica completa de 4% a 34%[8]. Durante a formação da amostra para esta pesquisa encontrou-se que, de acordo com os dados encontrados na literatura, 28% das pacientes apresentaram resposta patológica completa, critério de exclusão para a análise proposta.

Uma vez que a atuação dos quimioterápicos está estritamente ligada ao ciclo celular, os estudos dos marcadores de proliferação celular poderiam demonstrar alterações sob ação da quimioterapia[4]. Esta compreensão quanto à resposta tumoral ao tratamento com certeza influencia a utilização, em adjuvância, de estratégias terapêuticas mais efetivas[10].

O presente estudo demonstrou que 26,6% das mulheres estudadas cuja biópsia demonstrava ser receptor de estrogênio positivo, apresentavam receptor de estrogênio negativo na peça cirúrgica, e 33,3%, cuja biópsia denota-

va expressão positiva de receptor de progesterona, apresentavam receptor de progesterona negativo no espécime cirúrgico. A diminuição da imunoexpressão pós-quimioterapia neoadjuvante de ambos os receptores hormonais apresentou significância estatística. Quando a amostra foi subdividida em grupos relacionados à resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante, ou seja, diminuição do tamanho tumoral e ao diagnóstico de menopausa nas pacientes, não se observaram diferenças estatísticas na correlação entre estes grupos e as modificações ocorridas na imunoexpressão dos receptores hormonais.

A literatura traz artigos conflitantes no que diz respeito ao potencial de mudanças na imunoexpressão dos receptores de estrogênio e progesterona após tratamento sistêmico primário ou quimioterapia neoadjuvante.

A indução de menopausa como resultado da terapia foi postulada como um possível mecanismo para a diminuição de expressão de receptor de estrogênio. Contudo, também foi observado que a ocorrência dela não influenciaria na imunoexpressão de receptor de progesterona[11]. Em relação ao estado menstrual, encontrou-se importante redução dos valores de receptor de estrogênio nas pacientes na pré-menopausa. O carcinoma mamário em mulheres jovens mostra altos índices de proliferação (tumores indiferenciados). A falência ovariana precoce nas pacientes jovens e a consequente redução estrogênica se responsabilizariam por alguns dos efeitos do tratamento como a redução dos níveis de receptor de estrogênio. Quando se avaliou o comportamento dos receptores de progesterona, observou-se que houve aumento significante após a quimioterapia em pacientes na pós-menopausa. Nessas pacientes os níveis de receptor de estrogênio pós-quimioterapia mantiveram-se altos, o que justifica por si o aumento proporcional dos valores do receptor de progesterona. Katzenellenbogen e Norman[12], em 1990, já haviam demonstrado que o receptor de progesterona, frequentemente considerado sob regulação extrínseca, é regulado também por outros hormônios, como a insulina e o IGF-1, dentre outros. De fato, demonstrou-se que a concentração dos receptores de IGF-1 em células de câncer mamário correlaciona-se linearmente com os níveis dos receptores de estrogênio e progesterona, sugerindo haver ação endócrina, parácrina e autócrina na estimulação do crescimento tumoral e nos índices do próprio receptor de progesterona[4].

Choi e Lee[13] relataram que os espécimes tumorais para avaliação histológica e de marcadores tumorais devem ser obtidos antes da quimioterapia neoadjuvante. Ela pode ter influência na expressão de marcadores prognósticos de tumores de mama localmente avançados, influenciando assim, tanto o prognóstico e tomada de decisão quanto o tratamento adjuvante sistêmico.

Outras séries não mantém o conceito de que a imunoexpressão dos receptores hormonais pode mudar após a administração de quimioterapia pré-operatória. Em seu artigo, Hensel *et al.*[14] compararam um grupo de 25 pacientes que receberam tratamento neoadjuvante a um grupo controle de 30 pacientes que não recebeu nenhuma terapia pré-operatória. Não foram observadas diferenças significativas entre os espécimes de biópsia e ressecção no que diz respeito à expressão de receptor hormonal. Raras pacientes em ambos os grupos mostraram aumento ou diminuição na expressão desses receptores, elas não atingiram significância estatística[14].

Existem, entretanto, muitos conflitos acerca das alterações na imunoexpressão do receptor de progesterona após quimioterapia neoadjuvante, variando de 0% a 63,2%[2]. Rody et al.[15] observaram a maior perda de expressão gênica deste receptor, após quimioterapia neoadjuvante em análise por microarranjo (63%)[15].

Tudo leva a crer que a quimioterapia neoadjuvante não causa resistência subsequente à quimioterapia ou hormonioterapia, porque o receptor de estrogênio permanece como o melhor preditor de resposta à terapia endócrina e a imunoexpressão deste receptor não apresenta mudança significativa[2].

Também foi reportado a não ocorrência de mudanças significativas em receptor de estrogênio e progesterona[5,16,17]. Como estas mudanças podem ter impacto direto no tratamento, sugere-se que o ensaio imunoistoquímico seja necessário antes e depois da quimioterapia neoadjuvante em pacientes com câncer de mama[18].

A imunoexpressão dos receptores de estrogênio e progesterona pós-quimioterapia neoadjuvante apresentou diminuição significativa. Fazem-se necessários, porém, novos estudos imunoistoquímicos com outros marcadores biológicos, criando-se um painel imunoistoquímico e definindo-se padrão de modificações ocorridas após o tratamento quimioterápico neoadjuvante.

Como já muitas vezes citado na literatura mundial, deve-se atentar para o fato de que o câncer de mama é heterogêneo. As pacientes apresentam diferentes estádios de desenvolvimento da doença, além da alta variabilidade inerente ao tumor, mostrando distintas taxas de crescimento tumoral, padrão de metástase e outras características biológicas. Assim, o resultado de determinado tratamento pode variar de uma paciente para outra. Não se sabe se alterações observadas após a quimioterapia neoadjuvante são apenas alterações do fenótipo celular ou se traduzem a expressão de novos clones neoplásicos. Porém, se as células do câncer alteram sua aparência durante a quimioterapia primária, deve-se dar atenção para a necessidade de adaptar-se nossa estratégia de tratamento e obter-se melhores resultados.

Em conclusão, a quimioterapia neoadjuvante no câncer da mama: diminuiu significativamente a imunoexpressão dos receptores de estrogênio nas peças cirúrgicas; diminuiu significativamente a imunoexpressão dos receptores de progesterona nas peças cirúrgicas; a resposta ao tratamento quimioterápico, traduzida pela alteração no tamanho tumoral, não influenciou

significativamente as alterações ocorridas na imunoexpressão dos receptores de estrogênio e progesterona; não houve correlação significativa entre as pacientes em pré e pós-menopausa e as alterações ocorridas na imunoexpressão dos receptores de estrogênio e progesterona

ABSTRACT

Objective: *To evaluate the immunoexpression of estrogen and progesterone receptors in biopsies and surgical specimens of patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy and to correlate their changes with the pattern of response to chemotherapy and diagnosis of menopause.* ***Methods***: *We selected 47 patients with histological diagnosis of locally advanced primary breast carcinoma. For each patient there were two blocks: the biopsy specimen and surgical resection one. From these blocks hormone receptor expression was assessed by immunohistochemistry using the technique of streptoavidin-biotin-immunoperoxidase and anti-ER and anti-PR primary antibodies. The statistical analysis used the Student's t test and the nonparametric Fisher's exact test, with significance level of 5%.* ***Results***: *Of the 47 patients, 30 showed positive immunostaining for hormone receptors. There was significant reduction in the levels of both estrogen and progesterone receptors and in their immunoreactivity. In 53.3% we observed changes in levels of estrogen receptor expression, 56.6% in the progesterone receptor, 26.6% in the immunoexpression of estrogen receptor immunoreactivity and 33.3% in the immunoreactivity of the progesterone receptor. There was no statistical correlation between the influence of the response to chemotherapy and the diagnosis of menopause in women with variation in the expression of hormone receptors.* ***Conclusion***: *Neoadjuvant chemotherapy has significantly altered hormone receptor immunoreactivity in patients in the sample, reducing its positivity in tumor cells.*

Key words: *Immunohistochemistry. Receptors, estrogen. Receptors, progesterone. Neoadjuvant therapy.*

REFERÊNCIAS

1. Orvieto E, Viale G. Receptores dos hormônios esteroides. In: Veronesi U. Mastologia Oncológica. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p. 267-71.
2. Kasami M, Uematsu T, Honda M, Yabuzaki T, Sanuki J, Uchida Y, et al. Comparison of estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2 status in breast cancer pre- and post-neoadjuvant chemotherapy. Breast. 2008;17(5):523-7.
3. Shimizu C, Ando M, Kouno T, Katsumata N, Fujiwara Y. Current trends and controversies over pre-operative chemotherapy for women with operable breast cancer. Jpn J Clin Oncol. 2007;37(1):1-8.
4. Depes DB, Souza MA, Ribalta JCL, Alves MTS, Kemp C, Lima GR. Alterações na expressão do antígeno nuclear de proliferação celular e dos receptores de estrogênio e de progesterona provocadas pela quimioterapia primária no carcinoma de mama. Rev Bras Ginecol Obst. 2003;25(8):545-52.
5. Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. Br J Cancer. 2003;88(3):406-12.
6. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; 10th St. Gallen conference. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. Ann Oncol. 2007;18(7):1133-44. Erratum in: Ann Oncol. 2007;18(11):1917.
7. Coradini D, Daidone MG. Biomolecular prognostic factors in breast cancer. Curr Opin Obstet Gynecol. 2004;16(1):49-55.
8. Nolen BM, Marks JR, Ta'san S, Rand A, Luong TM, Wang Y, et al. Serum biomarker profiles and response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. Breast Cancer Res. 2008;10(3):R45.
9. Adams AL, Eltoum I, Krontiras H, Wang W, Chhieng DC. The effect of neoadjuvant chemotherapy on histologic grade, hormone receptor status, and HER2/neu status in breast carcinoma. Breast J. 2008;14(2):141-6.
10. Ellis MJ, Tao Y, Luo J, A'Hern R, Evans DB, Bhatnagar AS, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. J Natl Cancer Inst. 2008;100(19):1380-8.
11. Taucher S, Rudas M, Gnant M, Thomanek K, Dubsky P, Roka S, et al. Sequential steroid hormone receptor measurements in primary breast cancer with and without intervening primary chemotherapy. Endocr Relat Cancer. 2003;10(1):91-8.
12. Katzenellenbogen BS, Norman MJ. Multihormonal regulation of the progesterone receptor in MCF-7 human breast cancer cells: interrelationships among insulin/insulin-like growth factor-I, serum, and estrogen. Endocrinology. 1990;126(2):891-8.
13. Choi UJ, Lee KM. The changes of the histologic and biologic markers induced by neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. J Breast Cancer. 2009;12(1):41-6.
14. Hensel M, Schneeweiss A, Sinn HP, Egerer G, Kornacker M, Solomayer E, et al. Stem cell dose and tumorbiologic parameters as prognostic markers for patients with metastatic breast cancer undergoing high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell support. Stem Cells. 2002;20(1):32-40.
15. Rody A, Karn T, Gätje R, Kourtis K, Minckwitz G, Loibl S, et al. Gene expression profiles of breast cancer obtained from core cut biopsies before neoadjuvant docetaxel, adriamycin, and cyclophoshamide chemotherapy correlate with routine prognostic markers and could be used to identify predictive signatures. Zentralbl Gynakol. 2006;128(2):76-81.
16. Burcombe RJ, Makris A, Richman PI, Daley FM, Noble S, Pittam M, et al. Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. Br J Cancer. 2005;92(1):147-55.
17. Bao H, Yu D, Wang J, Qiu T, Yang J, Wang L. Predictive value of serum anti-p53 antibodies, carcino-embryonic antigen, carbohydrate antigen 15-3, estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor-2 in taxane-based and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer patients. Anticancer Drugs. 2008;19(3):317-23.

18. Ha GW, Youn HJ, Jung SH. The effect of neoadjuvant chemotherapy on the biological prognostic markers in breast cancer patients. J Korean Surg Soc. 2008;74(6):412-7.

Recebido em 21/06/2011
Aceito para publicação em 29/08/2011
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhum

Como citar este artigo:
Pachnicki JPA, Czeczko NG, Tuon F, Cavalcanti TS, Malafaia AB, Tuleski AM. Avaliação imunoistoquímica dos receptores de estrogênio e progesterona no câncer de mama, pré e pós-quimioterapia neoadjuvante. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2012; 39(2). Disponível em URL: http://www.scielo.br/rcbc

Endereço para correspondência:
Nicolau Gregori Czeczko
E-mail: ngczeczko@gmail.com

Análise epidemiológica e emprego do teste rápido da urease em pacientes com úlcera péptica perfurada

Epidemiological analysis and use of rapid urease test in patients with perforated peptic ulcers

Jairo Júnior Casali, ACBC-SC[1]; Orli Franzon, TCBC-SC[2]; Nicolau Fernandes Kruel ECBC-SC [3]; Bruno Duarte Neves[1]

R E S U M O

Objetivo: Analisar o perfil epidemiológico de pacientes com úlcera péptica gastroduodenal perfurada e verificar se a presença do *H. pylori* nas secreções peritoneais e intraluminais desses pacientes pode ser avaliada pelo teste rápido da urease. **Métodos:** Realizou-se estudo prospectivo, transversal, descritivo, com dados de pacientes atendidos em um hospital de abrangência regional, em portadores de úlcera péptica perfurada. Coletou-se, no transoperatório, amostras de líquido peritoneal (na proximidade da perfuração) e da secreção intraluminal, sendo encaminhadas para cultura e teste rápido de urease. **Resultados:** Quatorze pacientes foram analisados. A média etária foi 41,06 anos, todos homens, brancos (71,4%), tabagistas (57,2%), IMC < 30 (85,7%), com história prévia de dispepsia (78,6%). Sorologia para *H. pylori* foi positiva em 84,6% dos casos. O teste rápido da urease foi positivo em 78,6% das amostras do tubo digestivo e em 42,8% das amostras da cavidade peritoneal; 41,6% foram positivos em ambos os locais, 50% somente na cavidade digestiva e 8,4% exclusivamente na cavidade peritoneal. Dos 11 pacientes com sorologia positiva para *H. pylori* 100% apresentaram positividade em pelo menos um dos sítios pesquisados. **Conclusão:** Verificou-se que a incidência foi menor que a esperada. Há associação significativa entre a infecção pelo *H. pylori* e a ocorrência de perfuração. A presença deste patógeno pode ser avaliada tanto pela sorologia quanto pela realização do teste rápido da urease do fluido coletado na cavidade peritoneal e na luz gástrica/duodenal.

Descritores: Úlcera péptica. Úlcera péptica perfurada. Epidemiologia. Urease. Helicobacter pylori.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas a incidência da doença ulcerosa péptica declinou no mundo ocidental. Entretanto, com incidência variando de 2 a 10/100.000, permanece como problema de saúde pública na sociedade moderna. A faixa de idade predominante na qual a úlcera duodenal ocorre é entre 20 e 50 anos, enquanto que a gástrica é mais comum em paciente com mais de 50 anos[1].

As complicações mais importantes relacionadas à doença ulcerosa péptica são: hemorragia, observada clinicamente em 15-20% dos casos, e perfuração, em 7%, com incidência de 7 a 10/100.000 pessoas por ano – variável entre os países e mesmo entre regiões de um mesmo país[2]. A mortalidade anual relacionada à doença ulcerosa é baixa, sendo ela consequente à complicações em pacientes com comorbidades ou do tratamento cirúrgico. Por outro lado, a morbidade dessa afecção tem sido reportada como entre 25% e 89%, com custos elevados[3]. Entre os pacientes com úlcera duodenal, 6% a 11% apresentam perfuração e, entre aqueles com úlcera gástrica, 2% a 5% perfuram.

O tratamento clínico da doença ulcerosa péptica mudou muito desde 1970. Os avanços incluem a introdução de antagonistas de receptores H_2, inibidores de bomba de próton, terapias de erradicação do *Helicobacter pylori* e abordagens endoscópicas para o tratamento de úlcera hemorrágica[4]. Nesse contexto, a incidência de operações eletivas para o tratamento da doença ulcerosa péptica declinou. Estudo realizado em um hospital-escola de Tóquio mostrou que 80% das operações por úlceras pépticas foram indicadas no tratamento de emergência da perfuração duodenal, sem notar declínio na indicação deste tipo de operação.

Assim, o objetivo deste estudo foi analisar o perfil epidemiológico dos pacientes com úlcera péptica perfurada atendidos no serviço de Cirurgia Geral em um hospital de nível terciário, avaliando-se se o *H. pylori* nas secre-

Trabalho realizado no Programa de Residência Médica em Cirurgia Geral, no Hospital Regional Homero de Miranda Gomes, em São José, SC, Brasil.

1. Cirurgião Geral. Ex- Residente do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Regional Homero de Miranda Gomes, São José, SC-BR; 2. Professor da Faculdade de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL- SC –BR; 3. Chefe do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Regional Homero de Miranda Gomes, São José, SC -BR.

ções peritoneais e intraluminais pode ser reconhecido por meio do teste rápido da urease e influenciar no manejo terapêutico pós-operatório.

MÉTODOS

Realizou-se estudo prospectivo, transversal, descritivo, avaliando-se os dados de pacientes atendidos no Setor de Emergência Cirúrgica do Hospital Regional Homero de Miranda Gomes de São José (HRHMG), no período de fevereiro de 2009 a julho de 2010, com quadro de abdome agudo perfurativo. Este estudo teve a avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do hospital e foi aprovado sob o protocolo 017-09. Todos os pacientes foram informados sobre os objetivos e métodos da análise e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ainda no período pré-operatório.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com diagnóstico pré ou transoperatório de úlcera gástrica e/ou duodenal perfurada. Pacientes com outras causas de abdome agudo ou de pneumoperitônio foram excluídos.

A padronização da coleta de dados se deu da seguinte forma: no transoperatório, após o inventário da cavidade, foram coletadas duas amostras de líquido peritoneal (na proximidade da perfuração da úlcera) e outras duas amostras de líquido intraluminal, desde que tecnicamente viável, através do orifício ulceroso. Uma amostra de cada região (cavidade peritoneal e cavidade gástrica/duodenal) foi encaminhada para cultura e bacterioscopia e as outras duas imediatamente injetadas em frascos com solução de urease pré-formada (Uretest®, Laborclin Laboratório Farmacêutico Ltda, Pinhais/PR), devidamente identificados e encaminhados para refrigeração entre 2-8° Celsius. Outros dados avaliados no transoperatório foram a localização da úlcera, a técnica cirúrgica empregada para o tratamento e a realização ou não de biópsia do sítio ulceroso.

No pós-operatório, antes da alta hospitalar, foram coletados outras informações, preenchendo uma base de dados, a respeito de idade, sexo, cor, tabagismo, etilismo, uso prévio de anti-inflamatórios não-esteroides (AINE), índice de massa corporal, história prévia de dispepsia, tempo de duração da peritonite pré-operatória (considerando o momento de início da dor como marco inicial), método de diagnóstico que indicou a laparotomia, resultados do teste rápido da urease (TRU) para as duas amostras, resultados da cultura das duas amostras e sorologia para *Helicobacter pylori* (por método de quimioluminescência).

Utilizou-se o número total de consultas e lapatoromias daquele período para o cálculo das proporções da doença em questão em relação às demais. Centro de Estudos Sidnei Jorge Sandin do HRHMG.

RESULTADOS

Quatorze pacientes foram incluídos no estudo. A média de idade dos pacientes foi de 41,0 ± 13,1 anos. A faixa etária dos 20 aos 40 anos foi a de maior incidência de úlceras cloridopépticas perfuradas, correspondendo a 50% dos casos (Tabela 1). Pacientes que se denominavam brancos predominaram sobre os não-brancos. Houve equilíbrio entre os três fatores de risco avaliados: história de tabagismo, de etilismo e uso crônico de AINE. A prevalência de tabagismo entre os pacientes foi 57,2%, com distribuição igual relacionada ao sítio da perfuração e de etilismo de 35,7%. Dos pacientes analisados, 42,8% referiram o uso crônico de AINE nos 12 meses anteriores ao desfecho.

Tabela 1 - Perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de úlcera péptica perfurada operados.

Perfil		n	%	Média e Desvio Padrão
Idade	< 20 anos	1	7,1	41,06 (DP = 13,1)
	20-40 anos	6	42,9	
	> 40 anos	7	50	
Sexo	Masculino	14	100	-
	Feminino	0	0	-
Cor	Branca	10	71,4	-
	Não Branca	4	28,6	-
IMC	< 30	12	85,7	-
	> 30	2	14,3	-
História de Tabagismo	Presente	8	57,2	-
	Ausente	6	42,8	-
História de Etilismo	Presente	5	35,7	-
	Ausente	9	64,3	-
Uso de AINE	Presente	6	42,8	-
	Ausente	8	57,2	-

IMC: Índice de massa corporal; AINE: anti-inflamatório não-esteroidal

Predominaram pacientes com IMC < 30 com queixas dispépticas prévias, especialmente naqueles com sorologia para *H. pylori* positiva. Neste grupo de pacientes, 54,6% se declararam tabagistas, 45,4% etilistas e 45,4% referiram uso crônico de AINE. O tempo de peritonite pré-operatória, definido como período entre o início da dor e o ato cirúrgico, foi menor que 24 horas em 85,6% dos casos, distribuindo-se igualmente em tempo inferior à 12 horas e tempo entre 12 e 24 horas (Tabela 2).

Em 78,6% das vezes a laparotomia foi indicada baseada em dados clínicos associados à radiografia convencional. A tomografia computadorizada e o exame clínico isolado foram definitivos nesta indicação em 7,1% e 14,3% dos casos, respectivamente.

A sorologia para *H. pylori* foi positiva em 84,6% das vezes, considerando-se que um paciente não teve a coleta feita. O TRU foi positivo em 78,6% das amostras do tubo digestivo, e, em somente 42,8% das amostras da cavidade peritoneal (Tabela 3). Já, com relação à cultura, não houve crescimento bacteriano em nenhuma das amostras gastroduodenais e em somente uma do peritônio. Dos pacientes com anticorpos presentes contra *H. pylori*, 81,8% apresentaram também positividade para TRU na cavidade gastroduodenal e 54,5% no peritônio livre.

A comparação dentro grupo de pacientes positivos para o TRU em pelo menos um dos locais (n=12) pesquisados mostrou o seguinte aspecto: 41,6% apresentaram positividade em ambos os sítios, 50% exclusivamente na amostra da cavidade digestiva e 8,4% exclusivamente na cavidade peritoneal. Considerando-se os 11 pacientes que apresentaram sorologia positiva para *H. pylori*, 100% também tiveram o TRU positivo em pelo menos um dos sítios pesquisados (45,5% exclusivamente no estômago/duodeno, 9% exclusivamente na cavidade peritoneal e 45,5% em ambos).

Os locais mais frequentes de perfuração foram a região pré-pilórica (28,6%) e duodenal (57,2%). A média etária dos pacientes com úlceras gástricas foi 41,6 anos e daqueles com úlcera duodenal 43,6 anos. Notou-se, ainda, sorologia positiva para *H. pylori* em 66,6% dos pacientes com localização gástrica e em 100% dos com localização duodenal da perfuração (Tabela 4).

DISCUSSÃO

A incidência anual de úlceras pépticas perfuradas varia entre 7 e 10 casos/100.000 habitantes[1]. Conside-

Tabela 2 - Distribuição da frequência dos dados relacionados ao período pré-operatório em pacientes submetidos à laparotomia por úlcera péptica perfurada.

Variáveis no pré-operatório		n	%
História de dispepsia	Presente	11	78,6
	Ausente	3	21,4
Tempo de peritonite pré-operatória*	<12h	6	42,8
	12-24h	6	42,8
	>24h	2	14,4
Método diagnóstico definitivo**	Radiografia convencional	11	78,6
	Tomografia computadorizada	1	7,1
	Anamnese + exame clínico	2	14,3

** Definido como o tempo entre o início da dor e o início do ato cirúrgico.*
*** Método que foi decisivo na indicação da laparotomia.*

Tabela 3 - Resultados da investigação para a presença de *Helicobacter pylori* por diferentes métodos.

Teste para *Helicobacter pylori*	Resultado	n	%
TRU - amostra cavidade peritoneal	Positiva	6	42,8
	Negativa	8	57,2
TRU - amostra cavidade gástrica e duodenal	Positiva	11	78,6
	Negativa	3	21,4
Cultura para *H.pylori* - amostra cavidade peritoneal	Positiva	1	7,1
	Negativa	13	92,9
Cultura para *H.pylori* - amostra cavidade gástrica e duodenal	Positiva	0	0
	Negativa	14	100
Sorologia para *H. Pylori**	Positiva	11	84,6
	Negativa	2	15,4

TRU = teste rápido da uréase; *****missing *= 1 (paciente que não teve sorologia coletada).*

Tabela 4 - Distribuição dos dados relacionados ao período transoperatório e à localização do sítio ulceroso.

Variantes	Resultado	n	%
Localização da úlcera	Gástrica - corpo	1	7,1
	Gástrica - antro	1	7,1
	Gástrica - pré-pilórica	4	28,6
	Duodenal	8	57,2
Tratamento cirúrgico da úlcera	Omentoplastia à Graham	13	92,9
	Omentoplastia à Madden	1	7,1
	Gastrectomia / Vagotomia	0	0
Biópsia da úlcera	Úlcera gástrica		
	Realizada	4	66,6
	Não realizada	2	33,3
	Úlcera duodenal		
	Realizada	0	0
	Não Realizada	8	100

rando a perspectiva do IBGE para a população da região metropolitana de Florianópolis para 2009-2010 – que aponta montante de aproximadamente 1 milhão de habitantes –, este estudo apresenta a incidência levemente abaixo da esperada para a doença (14 casos em 18 meses). Entretanto, é importante ressaltar que os pacientes com o quadro dispõem de outros quatro serviços de emergência na Grande Florianópolis, o que distribui os indivíduos de acordo com sua territorialidade. Soma-se a isso a análise de alguns autores da necessidade de reavaliar-se esta estimativa já consagrada, visto que a incidência da doença ulcerosa péptica como um todo está em franco declínio[1-6].

A média de idade dos pacientes foi 41 anos, com maior pico de incidência em indivíduos acima de 40[1]. Entretanto, a média etária dos pacientes com perfuração gástrica foi 41,6 anos e com perfuração duodenal de 43,6 anos, o que apresenta um dado novo, visto que sabidamente as úlceras duodenais incidem em pacientes mais jovens, em comparação às outras, porém, são estatisticamente significativos.

A incidência exclusiva em indivíduos do sexo masculino nesta série, é fato que não encontrou paralelo em outros estudos ou séries relacionadas, embora haja largo predomínio de casos em homens[1-3,6,7]. Isso pode ser explicado pelo curto período de coleta de dados, associado à maior exposição aos fatores de risco, como o fumo e o alcoolismo. Some-se a isso o fato que homens com doença ulcerosa péptica apresentam complicações em faixas etárias mais precoces, ao passo que mulheres as apresentam comumente na sexta e sétima décadas de vida[3].

A associação da ocorrência de doença ulcerosa péptica com a cor da pele é um fator ainda pouco estudado. Nesta casuística, houve prevalência de indivíduos leucodérmicos (71,4%). Indivíduos brancos e negros, de diferentes regiões de um mesmo país, apresentam incidências diferentes[6]. Vale ressaltar que o Brasil é um país de população miscigenada, com mais de um terço da população composta por mistura de raças, o que frustra considerações étnicas.

O tabagismo, o etilismo, a história de úlcera péptica e especialmente o uso de drogas anti-inflamatórias são considerados fatores de risco independentes para complicações da doença ulcerosa[8]. Uma forte correlação entre o uso de tabaco e a ocorrência de úlcera péptica e suas complicações foi mostrada em outros estudos[2,3,7]. O seu consumo aumenta em dez vezes o risco de perfuração e em três a mortalidade, quando perfura[3,9]. O mecanismo dessa influência provavelmente ocorre pela redução dos fatores protetores da mucosa gástrica e retardo da cicatrização de úlceras já instaladas. As drogas AINE e corticosteroides atuam a favor da doença ulcerosa e da perfuração, e este risco é independente e diretamente proporcional à dose diária ingerida.

Embora não se tenha encontrado ligação direta entre o consumo de álcool e úlceras pépticas, evidencia-se, no entanto, frequência maior em pessoas que têm cirrose hepática, doença associada ao consumo excessivo de álcool[2,5]. Entre os nossos pacientes 35,7% se declararam etilistas, especialmente aqueles com úlceras duodenais.

A úlcera péptica perfurada geralmente apresenta como um abdome agudo perfurativo e o tempo de peritonite tem relação com a gravidade do quadro[2,4]. O risco de morte pós-operatória e de complicações está relacionado à duração da perfuração[3]. Um retardo de mais de 24 horas na intervenção cirúrgica aumenta em 6,5 vezes a letalidade e em 3,4 vezes a morbidade [3]. Não houve nenhum caso de óbito nos nossos pacientes .

Embora o papel do *H. pylori* na patogênese da doença ulcerosa péptica não complicada tenha sido definitivamente estabelecido, a relação precisa entre o organismo e as complicações da úlcera ainda não foram suficientemente estudadas[8,10]. Em extensa revisão da literatura sobre o assunto, Gisbert afirma que a média de prevalência da infecção pelo bacilo em pacientes com úlcera péptica

perfurada foi 68,1%, considerando 19 séries de todo o mundo, em total de 1169 pacientes. Este estudo encontrou prevalência acima desta média (84,6%)[8].

Dois genes da bactéria que têm sido associados à úlcera péptica perfurada são o gene associado à citotoxina (cagA) e o gene da citotoxina vacuolizante (vacA)[1]. O primeiro está relacionado ao aumento da virulência e o segundo pelo desenvolvimento de uma citotoxina que causa injúria à célula epitelial e ao sistema imune.

O método usado pelos autores para identificação da bactéria variou entre sorologia, pesquisa de anticorpos por ELISA, PCR para pesquisa de DNA e endoscopia digestiva no pós-operatório com biópsia da mucosa e realização de TRU. A tentativa de identificar a presença de *H. pylori* no ato cirúrgico por meio de biópsia duodenal ou antral foi frustrada em razão das dificuldades técnicas encontradas para se obter amostra[5]. Cogitou-se que a coleta de fluidos, tecnicamente mais exequível, poderia suplantar essa dificuldade. A hipótese também se sustenta em estudos, como o de Osbek, entre outros, que mostrou claramente que a *H. pylori* é uma bactéria extracelular, presente no muco gástrico[10].

O TRU é um dos testes mais utilizados na prática clínica ambulatorial dada sua praticidade, rapidez (média de 30 minutos para análise) e baixo custo[8,9]. Apresenta sensibilidade de até 98% e especificidade de 93% a 98%, Brandi *et al*. mostraram em estudo italiano que outras bactérias, como o *Staphylococcus capitis urealiticum* em pacientes hipoclorídricos apresentam atividade de urease similar ao *H. pylori*, falseando a positividade do teste, o que leva a questionar a sua confiabilidade[9].

No presente estudo, a sorologia se prestou como teste padrão para identificar a infecção e parâmetro de comparação com o TRU dos fluidos coletados no transoperatório. Todos os pacientes que apresentaram sorologia positiva tiveram, pelo menos, uma das amostras positivas. Isso leva a crer que o uso do teste rápido no transoperatório pode ser útil em definir qual paciente está infectado e deverá receber terapia de erradicação a fim de evitar recidiva, desde que coletado em, pelo menos, dois sítios diferentes. Porém o TRU, em sítios isolados (peritoneal ou intragástrico), não se mostrou igualmente significativo em confirmar a infecção, embora 78% das amostras gástricas/duodenais tenham positivado. Talvez a causa para menor ocorrência de TRU positiva no peritônio seja a menor densidade da bactéria neste local ou algum outro fator como o bloqueio pelo omento, que, dada a sua capacidade imunológica, afetaria a amostragem[11,12].

O fechamento primário com interposição de um patch de omento sobre a perfuração tem sido o procedimento mais executado, desde sua popularização por Graham, em 1937[3,13,14]. No intuito de reduzir o alto índice de recidiva ulcerosa pós-omentoplastia, estabeleceu-se a erradicação do *Helicobacter pylori* no pós-operatório desses pacientes. O ensaio clínico de Enders *et al.*, com 104 pacientes com úlcera péptica perfurada, tratados pela técnica de Graham, mostrou que após um ano de seguimento, 95% dos pacientes tratados com erradicação de *H. pylori* e livres de drogas anti-inflamatórias estavam livres de recorrência da doença[7,15].

Este estudo tem importantes limitações que merecem ser avaliadas. Devido ao curto período de coleta de dados e em razão da reduzida incidência da doença nos últimos tempos na população da amostra, o número de casos avaliados é considerado pequeno o que prejudica análises com maior significância estatística. Entretanto, a distribuição das frequências e a sua correlação com estudos de fonte confiável fornece-nos importante parâmetro para inferir hipóteses e conhecer o perfil dos pacientes. Outro fator que se mostrou importante ao longo do estudo, embora não esteja no delineamento, é a necessidade de se correlacionarem dados epidemiológicos com mais desfechos no pós-operatório, dando um maior poder de análise.

Em conclusão, pode-se afirmar que a presença de *H. pylori* deve ser avaliada em todo paciente com úlcera péptica perfurada e que a bactéria deve ser erradicada naqueles infectados.

ABSTRACT

Objective: *To analyze the epidemiological profile of patients with gastroduodenal ulcer perforation and verify if the presence of H. pylori in the peritoneal and intraluminal secretions of these patients can be assessed by rapid urease test.* ***Methods***: *We conducted a prospective, descriptive, cross-sectional study with data from patients in a hospital at a regional level, in patients with peptic ulcer. During surgery, we collected peritoneal fluid samples (in the vicinity of the perforation) and intraluminal secretion, sending them for culture and rapid urease test.* ***Results***: *Fourteen patients were analyzed. The average age was 41.06 years, all men, Whites (71.4%), smokers (57.2%), BMI <30 (85.7%), with a history of dyspepsia (78.6%). Serology for H. pylori was positive in 84.6% of cases. The rapid urease test was positive in 78.6% of the samples of the digestive tract and 42.8% of samples from the peritoneal cavity; 41.6% were positive at both sites, 50% only in the digestive cavity and 8.4% only in the peritoneal cavity. Of the 11 patients with positive serology for H. pylori, 100% were positive in at least one of the sites surveyed.* ***Conclusion***: *It was found that the incidence was lower than expected. There is significant association between infection with H. pylori and the occurrence of perforation. The presence of this pathogen can be assessed both by serology and by the realization of the rapid urease test from fluid collected in the peritoneal cavity and the gastric / duodenal lumen.*

Key words: *Peptic ulcer. Peptic ulcer perforation. Epidemiology. Urease. Helicobacter pylori.*

REFERÊNCIAS

1. Komen NA, Bertleff MJ, van Doorn LJ, Lange JF, de Graaf PW. Helicobacter genotyping and detection in peropetative lavage fluid in patients with perforated peptic ulcer. J Gastrintest Surg. 2008;12(3):555-60.
2. Diogo Filho A, Vasconcelos FL, Rocha HLOG. Avaliação de úlceras cloridro-pépticas gastroduodenais perfuradas em pacientes atendidos no serviço de urgência de um hospital universitário, Rev med Minas Gerais. 2003;13(4):234-9.
3. Kocer B, Surmeli S, Solak C, Unal B, Bozkurt B, Yildirim O, et al. Factors affecting mortality and morbidity in patients with peptic ulcer perforation. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(4):565-70.
4. Wang, YR, Richter JE, Dempsey DT. Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States, 1993 to 2006. Ann Surg. 2010;251(1):51-8.
5. Sebastian M, Chandran VP, Elashaal YI, Sim AJ. Helicobacter pylori infection in perforated peptic ulcer disease. Br J Surg, 1995; 82(3):360-2.
6. Petroianu A, Silva SV, Alberti LR. Mudanças nos padrões epidemiológicos das úlceras pépticas nos últimos 20 anos. rbm. 2002; 59(9):667-9.
7. Ng EK, Lam YH, Sung JJ, Yung MY, To KF, Chan AC, et al. Eradication of Helicobacter pylori prevents recurrence of ulcer after simple closure of duodenal ulcer perforation: randomized controlled trial. Ann Surg. 2000;231(2):153-8.
8. Gisbert J, Pajares M. Helicobacter pylori infection and perforated peptic ulcer prevalence of infection and role of antimicrobial treatment. Helicobacter. 2003;8(3):159-67.
9. Brandi G, Biavati B, Calabrese C, Granata M, Nannetti A, Mattarelli P, et al. Urease-positive bacteria other than Helicobacter pylori in human gastric juice and mucosa. Am J Gastroenterol. 2006;101(8):1756-61.
10. Ozbek A, Ozbek E, Dursun H, Kalkan Y, Demirci T. Can Helicobacter pylori invade human gastric mucosa?: an in vivo study using electron microscopy, Immunohistochemical methods, and real-time polymerase chain reaction. J Clin Gastroenterol. 2010;44(6):416-22.
11. Rezende Neto JB, Silva AL. Avaliação da resistência de suturas duodenais com ou sem omentoplastia pediculada: estudo experimental em ratas. Acta Cir Bras. [internet]. 1999 Set [acessado em 2010 Ago. 12]; 14(3): disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-86501999000300007&lng=en. http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86501999000300007.
12. Shan YS, Hsu HP, Hsieh YH, Sy EF, Lee JC, Lin PW. Significance of intraoperative peritoneal culture of fungus in perforated peptic ulcer. Br J Surg. 2003;90(10):1215-9.
13. Stabile RE. Redefining the role of surgery for perforated duodenal ulcer in the Helicobacter pylori era. Ann Surg. 2000;231(2):159-60.
14. Saul C, Teixeira CR, Pereira-Lima JC, Torresini RJS. Redução da prevalência de úlcera duodenal: um estudo brasileiro (análise retrospectiva na última década: 1996-2005). Arq gastroenterol. 2007;44(4):320-4.
15. Kumar D. Sinha AN. Helicobacter pylori infection delays ulcer healing in patients operated on for perforated duodenal ulcer. Indian J Gastroenterol. 2002;21(1):19-22.

Recebido em 10/06/2011
Aceito para publicação em 10/08/2011
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhum

Como citar este artigo:
Casali JJ, Frazon O, Kruel NF, Neves BD. Análise epidemiológica e emprego do teste rápido da uréase em pacientes vítimas de úlcera péptica perfurada. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2012; 39(2). Disponível em URL: http://www.scielo.br/rcbc

Endereço para correspondência:
Jairo Júnior Casali
E-mail: jairo.junior@terra.com.br

Reconstrução cirúrgica da estenose cicatricial de vias biliares pós-colecistectomia

Surgical reconstruction of post-cholecistectomy cicatricial biliary stenosis

Aderivaldo Coelho de Andrade,TCBC-PI[1]

R E S U M O

Objetivo: Avaliar uma série de casos de estenose cicatricial de vias biliares pós-colecistectomia submetidos à reconstrução cirúrgica. **Métodos:** Foi realizado estudo retrospectivo de 27 pacientes submetidos à reconstrução cirúrgica da via biliar por estenose cicatricial. O tipo de colecistectomia que resultou na lesão, idade e sexo, sinais e sintomas, o momento do diagnóstico, se precoce ou tardio, presença de cirurgias prévias na tentativa de reconstruir a árvore biliar, classificação das estenoses, e tipo de operação empregada para o tratamento da injúria foram analisados. **Resultados:** Vinte e seis lesões ocorreram durante laparotomia e uma durante vídeolaparoscopia. Dezesseis pacientes (59%) tiveram as lesões diagnosticadas no transoperatório ou nos primeiros dias de pós-operatório, sete (26%) dos quais já submetidos à reoperação no hospital de origem, evoluindo mal; nove pacientes desse grupo (33%) não tinham reoperação. Onze pacientes (41%) apresentaram a forma clássica de estenose cicatricial, sem acidentes transoperatórios aparentes, com desenvolvimento de obstrução biliar tardia. Todos os pacientes foram submetidos à anastomose hepático-jejunal em "Y" de Roux, sendo que em dois casos os ductos hepáticos direito e esquerdo foram implantados separadamente na alça exclusa de jejuno. Vinte e seis pacientes (96,3%) evoluíram bem inicialmente, um paciente teve fístula biliar e foi a óbito. Uma paciente com bom resultado inicial apresentou recidiva da anastomose, cirrose secundária e está aguardando transplante hepático. **Conclusão:** A maioria das lesões foi diagnosticada durante a colecistectomia ou nos primeiros dias de pós-operatório, sete pacientes já tinham sido operados na tentativa de reconstruir o trato biliar. A hepaticojejunostomia em "Y" de Roux empregada mostrou-se segura e efetiva em recanalizar a via biliar a curto e longo prazos.

Descritores: Colecistectomia. Constrição patológica. Ductos biliares. Complicações pós-operatórias. Ferimentos e lesões.

INTRODUÇÃO

Após a primeira colecistectomia realizada por Langenbuch em 1882, na Alemanha, as complicações biliares passaram a fazer parte da rotina dos cirurgiões, sendo a estenose uma das mais graves e temidas dessas complicações. Concomitante ao avanço na área cirúrgica e ao número cada vez maior de colecistectomias realizadas, os problemas surgiram em número crescente. Finalmente, na década de 1980, considerava-se que o número de lesões biliares pós-colecistectomias incidia em 0,2% dos operados, sendo a estenose cicatricial um desses problemas[1].

Com a realização da primeira colecistectomia vídeolaparoscópica, em 1987, por Mouret, na França, e sua rápida e ampla divulgação, a ponto de em poucos anos a vídeolaparoscopia ter substituído a laparotomia no tratamento da colelitíase, o índice de injúrias biliares pós-cirúrgicas aumentou[1-6], sendo que nas primeiras estatísticas o percentual era de 0,8%, embora em alguns relatos tenham sido apresentados resultados de até 2,2%[1]. Atualmente fala-se em 0,5%, sendo que muitos autores apresentam resultados melhores, semelhantes ao da colecistectomia por laparotomia (0,2%), entretanto há o viés estatístico nesses resultados, pois alguns pacientes não podem ser operados por vídeo ou têm sua operação convertida para a forma convencional, e assim o resultado real da vídeocirurgia não pode ser totalmente avaliado.

O desenvolvimento do reparo das lesões operatórias do trato biliar processou-se paralelamente com o progresso da cirurgia abdominal no final do Século XIX e por todo o Século XX, fazendo parte da rotina do cirurgião biliar em centros especializados, sendo que após o grande número de complicações relacionadas à vídeocirurgia houve um novo aumento no interesse sobre o tema, não só na maneira de se prevenir os acidentes, mas também na correção dos mesmos[1].

O objetivo deste trabalho é estudar uma série de casos de estenoses cicatriciais de vias biliares, sua condução terapêutica e evolução, enfatizando a importância dessa grave complicação relacionada à colecistectomia.

Trabalho Realizado na Clínica Cirúrgica do Hospital Getúlio Vargas – Universidade Federal do Piauí – UFPI - PI-BR.
1. Cirurgião Geral do Hospital Getúlio Vargas - UFPI –PI-BR.

MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente 27 pacientes submetidos à reconstrução cirúrgica da via biliar devido à estenose cicatricial pós-colecistectomia, no período compreendido entre setembro de 2001 e outubro de 2011, na Clínica Cirúrgica do Hospital Getúlio Vargas (HGV).

Todos os pacientes com sinais e sintomas de estenose biliar, estáveis clinicamente, foram incluídos no estudo. Foram excluídos os pacientes com quadro abdominal agudo, com peritonite, que necessitaram de tratamento cirúrgico de emergência. Foram analisados dados relativos ao tipo de operação que ocasionou a lesão, idade e sexo, sinais e sintomas, o momento do diagnóstico do estreitamento, se precoce ou tardio, presença de cirurgias prévias na tentativa de reconstruir a via biliar, classificação das estenoses e o tipo de operação empregada para o tratamento da injúria.

RESULTADOS

A colecistectomia por laparotomia foi a operação inicial em 26 pacientes, e a vídeolaparoscopia em um. O doente mais jovem tinha 20 anos de idade e o mais velho, 77; a média etária foi 41 anos.

Cinco pacientes eram homens (11%%) e 22 mulheres (89%). Icterícia, colúria, acolia fecal e prurido estavam presentes em 26 casos . Uma das pacientes apresentava-se sem a clássica sintomatologia obstrutiva devido ao extravasamento da bile por uma fístula bíliocutânea.

O diagnóstico da lesão da via biliar principal foi feito no transoperatório em três pacientes e o cirurgião realizou a correção cirúrgica imediata. Após a boa evolução inicial todos os pacientes apresentaram icterícia, prurido e episódios de febre em um, três e seis meses, respectivamente. Treze pacientes apresentaram icterícia progressiva já nos primeiros dias de pós-operatório. Quatro foram reoperados no próprio Serviço de origem, sendo que três tiveram uma boa evolução, mas, após quatro meses, dois pacientes tornaram-se sintomáticos, com icterícia progressiva, prurido, colúria e acolia fecal. O outro ficou assintomático, mas, após um ano, passou a apresentar episódios de colangite, controlados com uso de antibióticos e dilatação da anastomose hepático-duodenal por via endoscópica, quando, finalmente, após 12 anos, desenvolveu estenose completa não dilatável. A paciente com hepático-jejunostomia em alça simples, não-exclusa, látero-lateral, evoluiu mal desde o início, sendo encaminhada com quadro de fístula biliar. Os outros nove pacientes desse grupo foram encaminhados ao nosso Serviço sem tentativa de cirurgia reconstrutora. Entre aqueles com reoperação para correção da lesão biliar no hospital de origem, três apresentavam anastomoses hepático-duodenais, duas hepático-jejunostomias em "Y" de Roux término-laterais e uma látero-lateral, bem como, uma hepático-jejunostomia em alça simples, não-exclusa, e todas evoluíram mal. Dentre esses havia uma paciente já submetida a quatro operações prévias, sendo a última uma hepático-duodenostomia, e outra paciente com três intervenções cirúrgicas prévias, sendo a última uma hepático-jejunostomia término-lateral em "Y" de Roux (Tabela 1).

Do total de 27 pacientes, 11 tiveram a forma clássica de estenose cicatricial, onde não houve acidentes transoperatórios, entretanto, após período assintomático, que variou de três a 12 meses, apresentaram icterícia progressiva, colúria, acolia fecal e prurido, sugestivos de obstrução biliar. Em todos os 27 casos, diante da história clínica, foi realizada a colângio-ressonância que confirmou a estenose com dilatação à montante (Figura 1). Exames laboratoriais revelaram padrão colestático: hiperbilirrubinemia com predomínio da bilirrubina direta, níveis elevados de fosfatase alcalina e tempo de protrombina prolongado. Um dos pacientes foi admitido com cateter trans-hepático direito drenando a via biliar, sendo que o mesmo havia realizado colangiografia percutânea durante a colocação do cateter, contrastando somente o lobo direito, não havendo comunicação com o lobo esquerdo do fígado. A ressonância mostrou os ductos hepáticos direito e esquerdo sem comunicação (Bismuth IV).

Quanto à classificação idealizada por Bismuth: três pacientes (11%) eram do tipo I; 15 (55,5%) do tipo II; sete (26%) tipo III e dois (7,5%) tipo IV (Tabela 2). Independente da gravidade da lesão sugerida pelo exame de imagem procedeu-se à cirurgia, sempre com o mesmo plano de reconstruir a via biliar anastomosando-a ao jejuno em "Y" de Roux. Todos os pacientes foram submetidos eletivamente à anastomose hepático-jejunal em "Y" de

Tabela 1 - Tipos de reoperações realizadas no hospital de origem na tentativa de reconstruir a via biliar.

Cirurgia realizada	n	%
Nenhuma reoperação	20	74
Hepaticoduodenostomia	3	11,1
Hepaticojejunostomia em Y de Roux término-lateral	2	7,5
Hepaticojejunostomia em Y de Roux latero-lateral	1	3,7
Hepaticojejunostomia em alça simples	1	3,7
Total	27	100

Figura 1 - *Colângio-ressonância mostrando a via biliar intra-hepática, sem visualização da via extra-hepática. Esta paciente já tinha sido submetida a três cirurgias prévias, sendo a última uma hepaticojejunostomia em Y de Roux que obstruiu, obrigando a uma reoperação.*

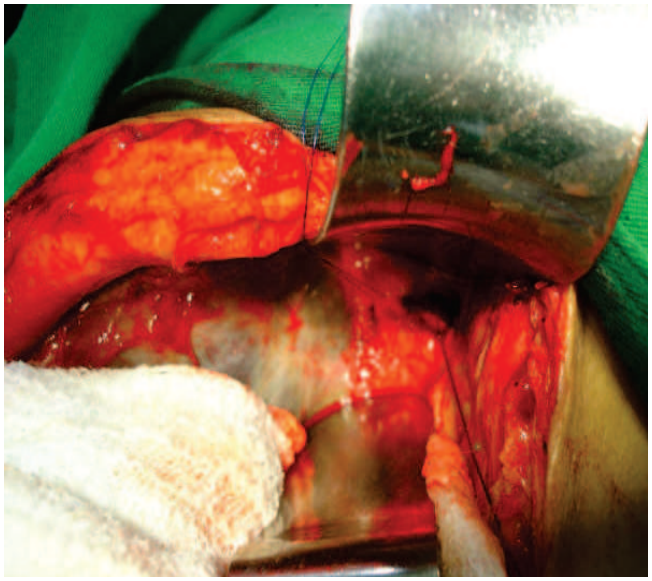

Figura 2 - *Visão na cirurgia da pequena abertura do ducto hepático direito e da abertura ampliada do ducto hepático esquerdo.*

Roux, sendo que em dois deles (7,5%) os ductos hepáticos direito e esquerdo foram implantados separadamente no jejuno (Figura 2).

Entre os 27 doentes operados, 25 (92,6%) tiveram boa evolução inicial, sem complicações precoces relacionadas às anastomoses. Duas pacientes tiveram evolução inicial problemática. Uma paciente apresentou fístula pós-operatória orientada pelo dreno, evoluindo bem, com fechamento espontâneo após dez dias; a outra teve evolução inicial ruim, apresentando fístula biliar de alto débito desde o pós-operatório imediato, tendo sido reoperada tardiamente no quarto dia, com reanastomose colângio-entérica adequada, entretanto a paciente evoluiu com grave insuficiência respiratória decorrente de septicemia, com óbito subsequente no quinto dia pós-operatório. No geral 26 pacientes (96,3%) tiveram alta hospitalar em boas condições. Três deles voltaram a apresentar icterícia obstrutiva em longo prazo. Um devido à obstrução por aderências na alça exclusa, realizou-se a lise de aderências, sendo que a anastomose foi avaliada e estava normal; o segundo, devido a uma semioclusão ileal por linfonodomegalias decorrente de uma paracoccidioidomicose abdominal, uma micose sistêmica presente no Norte do Brasil. À laparotomia foi realizada ileocolectomia direita com linfonodomegalia, pois havia a suspeita de carcinoma intestinal, sendo que a anastomose bíliodigestiva estava pérvia. O histopatológico revelou paracoccidioidomicose. A outra doente tinha passado de três operações prévias. Apresentou boa evolução inicial após reimplantação dos ductos hepáticos direito e esquerdo à alça de jejuno, com regressão da sintomatologia, entretanto, a partir do terceiro mês, apresentou episódios de icterícia, alternados com melhora clínica. Em virtude do agravamento do quadro foi submetida à dilatação da estenose por radiologia intervencionista, sem sucesso. Evoluiu com icterícia persistente, estando, no momento, clinicamente estável à custa de dreno biliar direito trans-hepático, aguardando transplante hepático. O caso em questão foi reavaliado e considerado que provavelmente esta paciente já fôra operada com quadro de cirrose biliar secundária em desenvolvimento, uma vez que foi admitida após seis meses do quadro de estenose estar bem estabelecido, tempo suficiente para o processo de cirrotização ter sido iniciado. Durante a reoperação os ductos foram identificados e reimplantados no jejuno, sendo que as anastomoses, especialmente a do ducto esquerdo, eram amplas, no entanto, após excelente evolução inicial, desenvolveu re-estenose três meses após a cirurgia. Esta evolução é totalmente diferente dos outros pacientes, inclusive daqueles que a anastomose não ficou tão ampla. Acreditamos que o quadro fibrótico de cirrotização biliar secundária já tivesse em desenvolvimento e não reverteu após a drenagem adequada ter sido feita. Consequentemente a fibrose progrediu e levou à re-estenose das anastomoses, com agra-

Tabela 2 - Distribuição dos casos (27 pacientes) segundo classificação de Bismuth para estenose de via biliar.

Classificação de Bismuth	n	%
Tipo I	3	11
Tipo II	15	55,5
Tipo III	7	26
Tipo IV	2	7,5
Total	27	100

vamento do quadro de cirrose biliar e insuficiência hepática. Seis meses após a reconstrução biliar e consideradas falhas as tentativas de dilatação por radiologia foi encaminhada ao Serviço de Transplante Hepático.

No grupo de 26 pacientes, exceto por um caso, todos estão assintomáticos, variando o período entre a cirurgia reconstrutora da via biliar e o momento atual de um mês a dez anos.

DISCUSSÃO

A lesão iatrogênica é a principal causa de estenose benigna da via biliar (95%)[2], e a colecistectomia é o procedimento mais comumente relacionado com estas lesões, podendo ocorrer também em operações envolvendo pâncreas, estômago e fígado. O dano ao hepatocolédoco pode ocorrer diretamente no transoperatório ou se apresentar tardiamente através da estenose cicatricial de uma via biliar intensamente inflamada ou desvascularizada no ato cirúrgico, assim como a fibrose cicatricial de uma anastomose previamente realizada. O tipo de lesão provocada no ato cirúrgico pode variar desde uma pequena laceração biliar, até grandes secções da via, com perda tecidual. Essas lesões operatórias podem ser detectadas imediatamente, observando-se diretamente o extravasamento de bile ou a ligadura e secção do hepatocolédoco, bem como, podem ser notadas no período pós-operatório com quadro clínico de coleperitôneo, seja com dor abdominal aguda, sugerindo peritonite biliar, ou somente com distensão abdominal pela ascite biliar. A icterícia progressiva é a forma de apresentação nos casos onde houve ligadura biliar, mas não há extravasamento de bile no abdome. O mesmo ocorre nos casos onde houve a estenose cicatricial tardia do colédoco, sem ter ocorrido acidentes transoperatórios, nestes pacientes os sintomas podem se apresentar semanas ou meses após com clínica predominante de colestase: icterícia, colúria, acolia fecal e prurido.

A causa do traumatismo biliar não mudou muito, valendo os mesmos motivos tanto para a laparotomia quanto para a laparoscopia: a inexperiência do cirurgião é sempre um fator importante, entretanto a anatomia biliar distorcida por anomalias congênitas e retrações cicatriciais devido a processos inflamatórios crônicos, edema local intenso nos quadros agudos, gordura excessiva na região do triângulo hepatocístico em obesos e alterações vasculares levando ao sangramento nos cirróticos, são todos fatores que dificultam a visualização da junção cístico-colédoco, aumentando o risco de acidentes, mesmo por cirurgiões experientes[1]. A cirurgia videolaparoscópica tem algumas particularidades que a tornam mais propensa ao trauma biliar, como a visão bidimensional em um monitor, diferente da visão tridimensional da cirurgia convencional, e também a impossibilidade de utilizar diretamente a mão para palpar a área cirúrgica[1]. Certamente esses fatores limitam o procedimento laparoscópico, havendo situações onde é impossível prosseguir a cirurgia e ocorre a conversão, e outras situações onde as tentativas exageradas em prosseguir com a operação sem as condições adequadas resultam em acidentes sobre a via biliar. Outra particularidade da laparoscopia é que as lesões são mais graves, mais proximais e com maior perda tecidual[1].

Quanto à altura da obstrução, as estenoses biliares são agrupadas em níveis de um a quatro, conforme a classificação de Bismuth[1,2]. Esta se baseia na distância da lesão em relação à confluência dos hepáticos. Os estreitamentos grau I ficam a mais de 2cm da confluência dos ductos hepáticos esquerdo e direito, os estreitamentos grau II ficam a menos de 2cm da confluência, mas possuem um remanescente do ducto hepático comum, os estreitamentos grau III são coincidentes com a confluência, preservando-a, e os estreitamentos grau IV acometem acima da confluência dos ductos, desaparecendo a comunicação entre os lados direito e esquerdo do fígado.

Tanto o diagnóstico como o tratamento da estenose biliar sofreram mudanças graças aos avanços tecnológicos e ao melhor conhecimento sobre a doença adquiridos com o tempo. A ressonância nuclear magnética é utilizada no diagnóstico do paciente ictérico suspeito de estenose biliar[2]. Ela é não-invasiva, capaz de fazer um mapeamento adequado da via biliar e identificar o nível da obstrução; com isso, procedimentos invasivos, como as colangiografias trans-hepática e endoscópica, são menos utilizados quando a finalidade é puramente diagnóstica. Por outro lado, a abordagem terapêutica endoscópica e radiológica percutânea evoluíu bastante, sendo que muitas vezes a cirurgia é evitada graças às dilatações com balões e colocações de endopróteses utilizando os recursos da endoscopia e radiologia intervencionista, tanto como primeiro recurso terapêutico, como nas reabordagens após re-estenose das anastomoses bíliodigestivas realizadas para corrigir a estenose biliar[1,6]. Entretanto, esses procedimentos têm muitas limitações, sendo a principal delas a necessidade de haver um mínimo grau de continuidade na via biliar estenótica, o que não ocorre muitas vezes onde a obstrução é completa e há perda tecidual, assim, a cirurgia de reconstrução do trânsito biliar através da anastomose colângio-entérica continua sendo empregada na maioria dos casos[1], inclusive porque centros especializados em cirurgia biliar são mais disseminados que os limitados centros de terapia endoscópica e radiológica. Embora haja várias maneiras de reconstruir a via biliar, atualmente a anastomose hepático-jejunal ou colédoco-jejunal em "Y" de Roux é a mais aceita por apresentar os melhores resultados em longo prazo[1].

O prognóstico do tratamento cirúrgico depende de alguns fatores como o nível da lesão, o tempo percorrido entre a estenose e o tratamento, e se houve operações prévias[1,6]. As lesões mais proximais são, tecnicamente, mais difíceis de reconstruir, apresentando pior prognóstico que os casos mais distais. Pacientes com estenose por período prolongado, admitidas tardiamente, muitas vezes já com

dano hepático estabelecido, com fibrose cicatricial caracterizando o início e avanço da cirrose biliar secundária, certamente têm pior prognóstico após o tratamento cirúrgico, sendo maior a incidência de re-estenose, mesmo quando a anastomose foi tecnicamente bem feita[5]. As reoperações em vias biliares já reconstruídas têm duas particularidades: o paciente apresentou-se em situação de colestase e dano hepático mais de uma vez, além disso, há maior perda de via biliar e as estenoses são mais proximais e difíceis de reconstruir, o que torna o prognóstico cirúrgico pior. É importante enfatizar que a correção de lesão iatrogênica de vias biliares requer grande treinamento e perícia do cirurgião, podendo apresentar uma morbidade e mortalidade importantes, mesmo com equipes cirúrgicas experientes.

Com tratamento adequado, os resultados em longo prazo são bons[1,4], mas, com manejo inadequado, a evolução é trágica para o doente, podendo levar às fístulas, peritonite, cirrose biliar, insuficiência hepática e óbito[4].

No estudo apresentado são mostrados os bons resultados da anastomose bíliodigestiva em "Y" de Roux em 92,6% dos pacientes, semelhantes aos melhores resultados obtidos na literatura[1-6], enfatizando a falha no tratamento de um caso complexo, operado tardiamente, onde o paciente provavelmente já apresentava fibrose hepática irreversível e progressiva, que evoluiu e culminou com a obstrução das anastomoses separadas dos ductos hepáticos direito e esquerdo, adequadamente implantados no jejuno. O caso em questão, assim como outros dessa casuística, ensina que, tecnicamente, a correção de lesões proximais biliares em pacientes com múltiplas operações é plenamente possível por cirurgiões experientes, sendo que a colestase prolongada com dano ao fígado parece ser um dos fatores determinantes das re-estenoses e falha do tratamento cirúrgico bem feito. Isto levanta uma dúvida ao cirurgião biliar, considerando o bom estágio atual da cirurgia de transplante hepático: insistir em tentar reconstruir uma via biliar em paciente já com sinais clínicos, laboratoriais, radiológicos, endoscópicos e histopatológicos de colestase e cirrose biliar secundária ou encaminhar o paciente para um centro de transplante hepático ? Essa é uma questão extremamente importante, pois praticamente todas as grandes casuísticas[1-6] mostram um percentual variável de falha na terapêutica cirúrgica, com re-estenoses tardias. Por que a maioria dos pacientes se recupera bem e uma minoria volta a ter problemas, como é o nosso caso? É uma questão não completamente esclarecida. Certamente muitos desses pacientes foram operados já com cirrose biliar estabelecida, merecendo, portanto, que a possibilidade do transplante fosse avaliada logo, sem o paciente passar por todos os riscos de mais uma reanastomose biliar, com alta taxa de insucesso, distorcendo ainda mais a anatomia local e dificultando um futuro e, muitas vezes, inevitável transplante. Na paciente em questão não conseguimos definir previamente o problema. Não havia sinais clínicos claros, além disso, todos os primeiros 17 resultados cirúrgicos em longo prazo tinham sido bons, exceto por um mau resultado imediato de fístula devido à falha na técnica operatória.

A maioria das lesões foi diagnosticada durante a colecistectomia ou nos primeiros dias de pós-operatório, sete pacientes já tinham sido reoperados na tentativa de reconstruir o trato biliar. A hepaticojejunostomia em "Y" de Roux mostrou-se segura e efetiva em recanalizar a via biliar a curto e longo prazos.

A B S T R A C T

Objective: *To evaluate a series of cases of cicatricial stenosis of the biliary tract after cholecystectomy undergoing surgical reconstruction.* ***Methods***: *We conducted a retrospective study with 27 patients who underwent surgical reconstruction of the biliary tree for cicatricial stenosis. We analyzed the type of cholecystectomy that resulted in injury, age, gender, signs and symptoms, time of diagnosis, early or late, presence of previous surgery in an attempt to reconstruct the biliary tree, classification of stenosis and type of operation used for treatment of the injury.* ***Results***: *Twenty-six injuries occurred during a laparotomy and one during laparoscopy. Sixteen (59%) lesions were diagnosed intraoperatively or within the first postoperative day, seven (26%) havinh been submitted to reoperation at the local hospital, with poor results; nine patients in this group (33%) had no reoperation. Eleven patients (41%) had the classic form of cicatricial stenosis, without apparent intraoperative accidents and late development of biliary obstruction. All patients underwent Roux-en-Y hepatic-jejunal anastomosis; in two cases the right and left hepatic ducts were implanted separately in the excluded jejunal loop. Twenty-six patients (96.3%) had no early complications; one patient had biliary fistula and died. One patient presented with stenosis recurrence, secondary cirrhosis and is awaiting liver transplantation.* ***Conclusion***: *Most injuries were diagnosed during cholecystectomy within the first postoperative days; seven patients had been reoperated in an attempt to reconstruct the biliary tract. Roux-en-Y hepaticojejunostomy proved safe and effective in draining the bile duct in the short and long term.*

Key words: *Cholecistectomy. Constriction, pathologic. Bile ducts. Postoperative complications. Wounds and injuries.*

REFERÊNCIAS

1. Rossi RL. Revisão das lesões do trato biliar. Clin cir Am Norte. 1994;74(4):785-94.
2. Marson AC, Mali Jr J, Oliveira RG, Valezi AC, Brito EM, Libos Jr Farid. Tratamento cirúrgico das estenoses da via biliar. Rev Col Bras Cir. 2004;31(4):224-7.
3. Hajinasrollah E, Salehi N, Mohsen H, Ghazal H. Bile duct injury of laparoscopic cholecystectomy. Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench. 2008;1(2):95-8.

4. Jablonska B, Lampe P, Olakowski M, Gorka Z, Lekstan A, Gruszka T. Hepaticojejunostomy vs end-to-end biliary reconstructions in the treatment of iatrogenic bile duct injuries. J Gastrointest Surg. 2009;13(6):1084-93.
5. Pottakkat B, Vijayahari R, Prassad KV, Sikora SS, Behari A, Singh RK, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK. Surgical management of patients with post-cholecystectomy benign biliary stricture complicated by atrophy-hypertrophy complex of the liver. HPB. 2009;11(2):125-9.
6. Nuzzo G, Giuliante F, Giovannini I, Murazio M, D'Acapito F, Ardito F, Vellone M, Gauzolino R, Costamagna G, Di Stasi C. Advantages of multidisciplinary management of bile duct injuries occurring during cholecystectomy. Am J Surg. 2008;195(6):763-9.

Recebido em 03/06/2011
Aceito para publicação em 08/08/2011
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhum

Como citar este artigo:
Andrade AC. Reconstrução cirúrgica da estenose cicatricial de vias biliares pós-colescistectomia. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2012; 39(2). Disponível em URL: http://www.scielo.br/rcbc

Endereço para correspondência:
Aderivaldo Coelho de Andrade
E-mail: domderi@hotmail.com

Emprego do escore *MELD* para a predição da sobrevivência pós-transplante hepático

Employment of meld score for the prediction of survival after liver transplantation

Thales Paulo Batista, TCBC-PE[1]; Bernardo David Sabat[2]; Paulo Sérgio Vieira de Melo, TCBC-PE[3]; Luiz Eduardo Correia Miranda, TCBC-SP[4]; Olival Cirilo Lucena da Fonseca-Neto, TCBC-PE[5]; Américo Gusmão Amorim,ACBC-PE[6]; Cláudio Moura Lacerda, TCBC-PE[7]

R E S U M O

Objetivo: Analisar a acurácia geral do escore *MELD* pré-operatório para a predição da sobrevivência pós-transplante hepático (TH) e explorar fatores preditivos da sobrevivência de médio prazo (24 meses). **Métodos:** Estudo de corte transversal incluindo pacientes transplantados pelo Serviço de Cirurgia Geral e Transplante Hepático do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco, entre 15 de julho de 2003 e 14 de julho de 2009. Utilizou-se análise da área sob curva *ROC* (*receiver operating characteristic*) como medida-resumo do desempenho do escore *MELD* e se exploraram fatores preditivos da sobrevivência de médio prazo utilizando análise uni e multivariada. **Resultados**: A sobrevivência cumulativa de três, seis, 12 e 24 meses dos 208 pacientes estudados foi 85,1%, 79,3%, 74,5% e 71,1%, respectivamente. O escore *MELD* pré-operatório apresentou baixo poder discriminatório para a predição da sobrevivência pós-TH. Por análise univariada, identificaram-se a transfusão intraoperatória de hemácias (p<0,001) e plaquetas (p=0,004) e o tipo de anastomose venosa hepatocaval (p=0,008) como significativamente relacionados à sobrevivência de médio prazo dos pacientes estudados. No entanto, por análise multivariada, observou-se que apenas a transfusão de hemácias foi um fator preditivo independente deste desfecho. **Conclusão**: O escore *MELD* apresentou baixa acurácia geral para a predição da sobrevivência pós-transplante dos pacientes estudados, entre os quais, apenas a transfusão intraoperatória de hemácias foi identificada como fator preditivo independente da sobrevivência de médio prazo após o TH.

Descritores: Análise de sobrevida. Pacientes. Transplante de órgãos. Transplante de fígado. Mortalidade.

INTRODUÇÃO

O transplante hepático (TH) representa atualmente o tratamento mais eficiente para pacientes portadores de doença hepática crônica terminal; contudo, a escassez de enxertos hepáticos persiste como o principal fator limitante para seu desenvolvimento[1]. Assim, visando a diminuir o número de óbitos na lista de espera[2,3] e eliminar possíveis fatores de confusão relacionados ao sistema cronológico, uma nova política de alocação de enxertos hepáticos, baseada no escore *MELD* (Model for End-Stage Liver Disease), passou a ser adotada no Brasil a partir de julho de 2006[4].

Baseado em dados laboratoriais facilmente mensuráveis[2,5,6], o escore *MELD* tem sido considerado um modelo mais transparente e objetivo[2,5,7] para a ordenação de hepatopatas em lista de espera para TH. Todavia, embora tenha sido validado como preditor da mortalidade em lista, o papel desse escore para a predição da sobrevivência pós-TH ainda permanece controverso[3,6,8], o que poderia sugerir a necessidade de reajustar os critérios de alocação de enxertos para um modelo que também levasse em consideração os resultados do TH[8].

O objetivo deste estudo foi avaliar a acurácia do escore *MELD* pré-operatório para predição da sobrevivência pós-TH e analisar os fatores preditivos da sobrevivência de médio prazo (24 meses).

MÉTODOS

Realizou-se estudo de coorte transversal incluindo pacientes adultos e adolescentes (e"16 anos) submeti-

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Geral e Transplante Hepático do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco, Recife-PE.

1. Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas e Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Pernambuco – FCM/ICB/UPE- Recife – BR; 2. Professor assistente do Departamento de Medicina Cirúrgica da FCM/UPE.- Recife – BR; 3. Doutor em Cirurgia pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE- Recife – BR; 4. Professor adjunto do Departamento de Medicina Cirúrgica da FCM/UPE- Recife – BR; 5. Doutorando em Cirurgia pela UFPE- Recife – BR; 6. Professor assistente do Departamento de Medicina Cirúrgica da FCM/UPE- Recife – BR; 7. Professor titular do Departamento de Medicina Cirúrgica da FCM/UPE.

dos a transplante ortotópico de fígado (doador cadáver) pelo Serviço de Cirurgia Geral e Transplante Hepático do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco (HUOC/UPE), entre 15 de julho de 2003 e 14 julho 2009.

Todos os transplantados haviam sido listados na Central de Transplante de Pernambuco e tiveram seus dados coletados a partir do banco de dados do próprio Serviço, considerando a data final de proservação até 15 de junho de 2011. Pacientes retransplantados foram considerados apenas em relação ao primeiro procedimento, excluindo-se os pacientes transplantados por falência hepática aguda/hepatite fulminante e aqueles submetidos a transplantes de múltiplos órgãos, do tipo "split-liver" ou "em dominó". De modo semelhante, excluíram-se, também, aqueles pacientes com dados incompletos em seus registros hospitalares.

As variáveis estudadas incluíram dados relacionados ao doador, receptor e ao Centro transplantador. Foram considerados para o dado "escore *MELD*", o valor "puro" registrado em prontuário na admissão para o transplante ou calculado com exames coletados nesta ocasião, sem considerar a correção proposta para priorizar candidatos em "situações especiais" (*MELD* corrigido)[4].

Para o diagnóstico pré-operatório de hepatocarcinoma (HCC) foram considerados os critérios do Consenso de Barcelona[9], confirmado por estudo anatomopatológico do explante. Para seleção dos pacientes portadores de CHC candidatos ao TH, foram utilizados os "critérios de Milão". O diagnóstico de hepatite viral baseou-se da positividade de marcadores sorológicos de cada tipo viral. Após o TH, tacrolimus, micofenolato (mofetil ou sódico) e prednisona foram utilizados como tratamento imunossupressor, sem mudanças nos protocolos aplicados de 2003 a 2009.

Expressaram-se as variáveis contínuas como medianas e intervalo interquartílico, enquanto as categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e percentuais. As probabilidades de sobrevivências pós-TH foram estimadas pelo método do produto-limite de Kaplan-Meier.

O acurácia geral do escore *MELD* para predição da sobrevivência pós-TH foi avaliada usando análise de curvas *ROC* (*receiver operating characteristic*). A área sob a curva *ROC* (*AUC*) foi utilizada como medida-resumo do desempenho do escore *MELD* para a predição desse desfecho. Adicionalmente, realizaram-se análises estratificadas entre os pacientes portadores ou não de HCC.

Ainda, utilizando-se análise uni e multivariada, exploraram-se fatores preditivo da sobrevivência de médio prazo (24 meses) após o TH entre as variáveis estudadas. Inicialmente, a associação de cada variável com o desfecho citado foi avaliada em modelos univariados usando os testes *logrank* e de riscos proporcionais de Cox. Em seguida, as variáveis cuja associação com a sobrevivência pós-TH demonstraram significância estatística menor que 20%, foram analisadas em modelo multivariado de riscos proporcionais de Cox, para identificação dos fatores preditivos independentes. Esta análise também foi ajustada segundo o critério de alocação (Cronológico *vs. MELD*) e o período da transplantação (quartis).

Os dados coletados foram tabulados em dupla entrada e o nível de significância estatística adotado em todas as análises foi de 1% ($p<0,01$).

O estudo foi cadastrado no SISNEP - Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (CAAE - 0003.0.106.000/10) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Complexo Hospitalar Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Pronto-atendimento Cardiológico de Pernambuco, sob número de protocolo 12/2010.

RESULTADOS

De 15 de julho de 2003 a 14 de julho de 2009, 298 THs foram realizados em 288 pacientes pelo Serviço de Cirurgia Geral e Transplante Hepático do HUOC/UPE. Oitenta pacientes não eram elegíveis ou foram excluídos do estudo: 63 com idade menor que 16 anos, dez transplantados por falência hepática aguda/hepatite fulminante, um submetido a transplante em dominó, um submetido a transplante do tipo "split-liver" e cinco casos com dados incompletos em seus registros hospitalares. A estatística descritiva correspondente aos casos remanescentes incluídos para estudo (n=208) se encontra resumida na tabela 1.

A sobrevivência cumulativa proporcional dos pacientes em três, seis, 12 e 24 meses após o TH foi 85,1%, 79,3%, 74,5% e 71,1%, respectivamente (Figura 1). Ao longo de 95,1 meses de proservação, 76 pacientes faleceram (36,5%) e sete (3,4%) foram submetidos a retransplantes. As principais causas de óbito foram infecção, recidiva tumoral e insuficiência hepática/rejeição do transplante. A mediana de proservação dos pacientes vivos foi 42,7 meses, variando de 24,8 a 95,1 meses.

A figura 2 mostra a curva *ROC* do escore *MELD* para a predição da sobrevivência de médio prazo após o TH. Sua *AUC* correspondente é 0,504. *AUC*s de 0,476, 0,477 e 0,504 foram observados para a predição da sobrevivência de três, seis e 12 meses após o TH, respectivamente. Para os estratos HCC e não-HCC, os valores correspondentes de *AUC* para a predição da sobrevivência de 24 meses foram de 0,594 e 0,514.

Por análise univariada, identificaram-se a transfusão de hemácias ($p<0,001$) e plaquetas ($p=0,004$) e o tipo de reconstrução hepatovenosa ($p=0,008$) como significativamente relacionados com à sobrevivência pós-TH. No entanto, a análise multivariada demonstrou que apenas a transfusão de hemácias foi um preditor independente da sobrevivência de médio prazo dos transplantados. Neste estudo, cada unidade de hemácias transfundida du-

Tabela 1 - Variáveis estudadas.

Variáveis	Mediana (intervalo interquartílico) ou n (%)	
Receptor		
Idade do receptor (anos)	54	(44,5 -60,5)
Escore *MELD*	15	(12 - 19)
Hepatocarcinoma	13	(10 - 15)
Não-Hepatocarcinoma	17	(13 - 20)
Sexo		
Masculino	137	(65,86)
Feminino	71	(34,13)
Grupo sanguíneo ABO		
A	84	(40,38)
B	24	(11,53)
AB	11	(5,28)
O	89	(42,78)
Classificação Child-Pugh		
A	53	(25,48)
B	94	(45,19)
C	61	(29,32)
Diagnostico[1]		
Hepatite crônica viral	86	(41,34)
Hepatocarcinoma	61	(29,32)
Cirrose alcoólica	53	(25,48)
Cirrose criptogênica	25	(12,01)
Hepatite crônica autoimune	13	(6,25)
Doenças hepaticas colestáticas[2]	11	(5,28)
Miscelânea	51	(24,51)
Doador e Centro Transplantador		
Número de transplantes/mês	6	(4 - 8)
Idade do doador (anos)	40,5	(25,5 -51)
Tempo de isquemia fria (horas)	6,8	(5,4 - 8,7)
Tempo de isquemia quente (minutos)	47,5	(40 - 55)
Transfusão de hemácias (unidades)	3	(1 - 5)
Transfusão de plaquetas (unidades)	0	(0 - 9)
Anastomose hepato-caval		
Conventional	127	(61,06)
Piggyback	81	(38,94)
Períodos da Transplantação (quartis)		
Primeiro período (15/7/2003 – 22/9/2005)	52	(25)
Segundo período (23/9/2005 – 22/8/2007)	52	(25)
Terceiro período (23/8/2007 – 21/8/2008)	52	(25)
Quarto período (22/8/2008 – 14/7/2009)	52	(25)
Critério de Alocação		
Cronológico (15/7/2003 – 14/7/2006)	73	(35,10)
MELD (15/7/2006 – 14/7/2009)	135	(64,90)

rante o ato operatório elevou o risco relativo de óbito até 24 meses em 13,5%, o que variou de 12,1% a 13,5% após análise multivariada (Tabela 2).

DISCUSSÃO

O escore *MELD* foi inicialmente descrito por Malinchoc *et al.*[10] como um modelo matemático capaz de predizer a sobrevivência nos primeiros três meses de pacientes submetidos à colocação de derivação percutânea transjugular intra-hepática portossistêmica (TIPS). Posteriormente, foi rigorosamente validado como modelo preditor da mortalidade para paciente cirrótico em lista de espera para transplante[6,11-13] e acabou sendo incorporado a um novo critério de alocação de enxertos para TH[4,14,15].

Por outro lado, o papel do escore *MELD* para predição da sobrevivência pós-TH ainda permanece con-

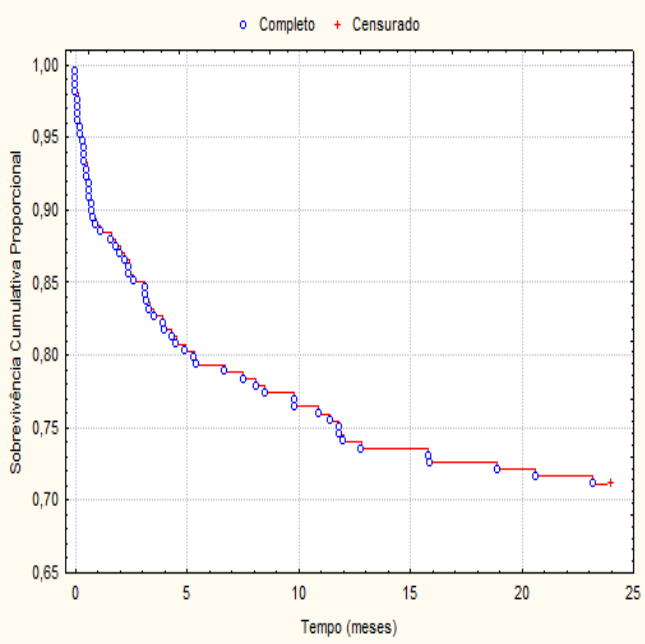

Figura 1 - *Curva de sobrevivência pós-transplante hepático (método de Kaplan-Meier). A sobrevivência cumulativa proporcional em três, seis, 12 e 24 meses após a transplantação corresponde a 85,1%, 79,3%, 74,5% e 71,1%, respectivamente.*

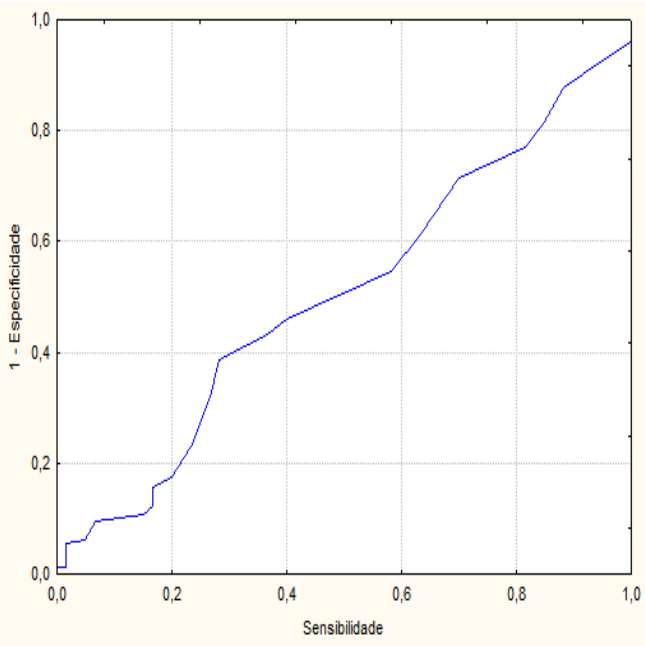

Figura 2 - *Curva* ROC *do escore* MELD *para a predição da sobrevivência de médio prazo (24 meses) após o transplante hepático (*AUC*=0,504).*

troverso[3,6,8], o que tem sido considerado uma questão de capital importância para o tema da transplantação hepática[6]. Em revisão sistemática sobre o desempenho do escore *MELD* nesse cenário, Cholongitas *et al.*[6] concluíram que o referido escore não era um bom preditor da mortalidade de curto prazo após o TH e que mais estudos eram necessários para avaliar seu desempenho em médio e longo prazos.

Neste estudo, a análise da área sob curva *ROC* (*AUC*) foi utilizada como medida-resumo do desempenho do escore *MELD* para a predição da sobrevivência pós-TH. Normalmente, valores de *AUC* e"0,7 são considerados clinicamente úteis, enquanto valores d"0,5 estão relacionados a escores sem poder discriminatório[3,16,17]. De acordo com resultados encontrados, o escore *MELD* pré-operatório apresentou baixa acurácia geral para predição da sobrevivência pós-TH, semelhante ao descrito por outros autores brasileiros[3,18].

Ainda, uma vez que a sobrevivência dos pacientes transplantados com HCC é influenciada por parâmetros relacionados ao tumor[19], realizaram-se também, análises estratificadas entre os subgrupos HCC e não-HCC. Contudo, não houve diferença estatisticamente significante entre a sobrevivência de médio prazo desses subgrupos e o escore *MELD* apresentou, igualmente, baixa acurácia geral para a predição da sobrevivência pós-TH em ambos os estratos.

Apesar de o critério *MELD* ter sido adotado para priorizar pacientes mais graves em lista de espera, grande parte dos pacientes ainda é transplantada com baixos escores *MELD*[6,20-22]. Além disso, tem sido demonstrado que este escore não apresenta a mesma precisão prognóstica em graus mais leves de cirrose hepática[6,23]. Deste modo, o efeito da disfunção hepática pode não ser evidente em pacientes com escores *MELD* inferiores a 30, o que sugere que somente altos valores poderiam afetar a sobrevivência pós-TH[24]. Em conformidade com estes relatos, apenas 3,4% dos pacientes transplantados pelo Serviço em análise apresentavam escores *MELD* e"30 (dados não apresentados). Esta baixa proporção de pacientes com altos escores provavelmente contribuiu para minimizar sua acurácia geral para a predição da sobrevivência pós-TH nesta casuística.

A transfusão intraoperatória de hemácias tem sido frequentemente relacionada a menores sobrevivências após a tranplantação hepática[18,25-28], o que também se pode verificar nesta, casuística, onde se identificou acentuada influência da transfusão deste hemocomponente na sobrevivência de médio prazo dos transplantados. Esta repercussão negativa da transfusão de hemácias possivelmente decorre da imunomodulação relacionada à transfusão de hemoderivados e às alterações de seus componentes decorrentes dos processos de armazenamento[29], as quais podem aumentar o risco de infecções nosocomiais, lesão pulmonar aguda e desenvolvimento de doenças autoimunes em longo prazo[30]. Por outro lado, como enfatiza de Morais *et al.*, a necessidade de hemotransfusão poderia atuar apenas como um marcador de maior gravidade dos pacientes submetidos ao TH[31], para os quais são esperadas menores taxas de sobrevivência.

Atendendo às atuais recomendações para a apresentação de trabalhos observacionais[32], utilizou-se um nível de significância de apenas 1% para as análises estatísticas deste estudo. Além disso, evitou-se a categorização

Tabela 2 - Análise univariada e multivariada dos fatores preditivos da sobrevivência de médio prazo (24 meses) após o transplante hepático.

Variáveis		Multivariada [2]		
	Univariada[1]	Não-ajustada	Critério de alocação	Período da transplantação
Categorias diagnósticas[3]	0,361	-	-	-
Classificação sanguínea ABO	0,070	0,373	0,463	0,527
Sexo do receptor	0,667	-	-	-
Idade do receptor	0,924	-	-	-
Escore *MELD*	0,867	-	-	-
Classificação Child-Pugh	0,360	-	-	-
Idade do doador	0,150	0,193	0,259	0,323
Tempo de isquemia fria	0,062	0,306	0,287	0,221
Tempo de isquemia quente	0,125	0,251	0,384	0,775
Transfusão de hemácias	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
Transfusão de plaquetas	0,004	0,389	0,486	0,639
Número de transplantes/mês	0,649	-	-	-
Anastomose hepato-caval	0,008	0,070	0,062	0,033

das variáveis contínuas com o intuito de minimizar perdas no poder estatístico das análises e a ocorrência de fatores de confusão residuais relacionados ao método de dicotomização[33,34]. De modo semelhante, realizaram-se análises estratificadas segundo o diagnóstico da hepatopatia e se ajustou a análise multivariada às variáveis temporais que pudessem servir de fatores de confusão para a interpretação dos resultados, como o critério de alocação de enxertos e o período da transplantação[35].

Além das peculiaridades sócio-econômicas relativas à população em estudo[36], esta casuística apresenta especial importância para o estudo do valor preditivo do escore *MELD* para a sobrevivência pós-TH, tendo em vista os resultados divergentes encontrados em Pernambuco após a adoção do critério *MELD*. Ao contrário do observado noutros estados brasileiros, em Pernambuco se observou significativa redução da mortalidade em lista de espera[37] e melhores sobrevivências pós-TH após a adoção do referido modelo, provavelmente como resultado dos crescentes fomentos governamentais à transplantação de órgãos e tecidos[35]. Por outro lado, a inclusão de mais variáveis relacionadas aos doadores poderia adicionar informações relevantes à esta análise, especialmente em decorrência do considerável número de doadores marginais empregados pelo Serviço em estudo[1,38,39].

Conclui-se, portanto, que o escore *MELD* não se mostrou acurado para a predição da sobrevivência pós-TH no Serviço de Cirurgia Geral e Transplante Hepático do HUOC/UPE, onde apenas a transfusão intraoperatória de hemácias foi identificada como fator preditivo, independente da sobrevivência de médio prazo após o TH.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Sra. Tânia M. Xavier, Srta. Juliana S. Gomes e Dr. Isaac Esmeraldino por sua inestimável ajuda com a coleta de dados. Agradecemos também Dr. Gedson A. Maia e Dr. José A. de Morais pela revisão dos textos em inglês e Dr. José N. Figueiroa e Dr. Ulisses Montarroyos por a sua excelente assistência técnica durante a análise estatística dos dados.

A B S T R A C T

Objective: *To assess the overall accuracy of the preoperative MELD score for predicting survival after liver transplantation (LT) and appraise medium-term (24 months) predictors of survival.* ***Methods***: *We conducted a cross-sectional study including patients transplanted by the Department of General Surgery and Liver Transplantation of the Oswaldo Cruz University Hospital, University of Pernambuco, between July 15th, 2003 and July 14th, 2009. We used analysis of area under ROC (receiver operating characteristic) as a summary measure of the performance of the MELD score and assessed predictors of medium-term survival using univariate and multivariate analysis.* ***Results***: *The cumulative survival of three, six, 12 and 24 months of the 208 patients studied was 85.1%, 79.3%, 74.5% and 71.1%, respectively. The preoperative MELD score showed a low discriminatory power for predicting survival after TH. By univariate analysis, we identified intraoperative transfusion of red blood cells (p <0.001) and platelets (p = 0.004) and type of venous hepatocaval anastomosis (p = 0.008) as significantly related to medium-term survival of the patients studied. However, by multivariate analysis only red blood cell transfusion was a significant independent predictor of outcome.* ***Conclusion***: *The MELD score showed low overall accuracy for predicting post-transplant survival of patients studied, among which only intraoperative transfusion of red blood cells was identified as an independent predictor of survival in the medium term after TH.*

Key words: *Analysis of survival. Patients. Organ transplantation. Liver transplantation. Mortality.*

REFERÊNCIAS

1. Macedo FI, Miranda LE, Pádua TC, Fernandes JL, Neto OL, Lacerda CM. Effects of donor age on patient survival in liver transplantation: short-and long-term analysis. Hepatogastroenterology. 2009;56(93):1133-6.
2. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R, et al. Results of the first year of the new liver allocation plan. Liver Transpl. 2004;10(1):7-15.
3. Brandão A, Fuchs SC, Gleisner AL, Marroni C, Zanotelli ML, Cantisani G, et al. MELD and other predictors of survival after liver transplantation. Clin Transplant. 2009;23(2):220-7.
4. Brasil. Ministério da Saúde, Departamento de Cuidados da Saúde. Portaria GM nº 1160, de 29 de maio de 2006. Modifica os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente. Diário Oficial [da República Federativa do Brasil] [Internet]. Brasília, 31 de mai. 2006; v. 103. Acessado em 12 abr. 2009. Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-1160.htm
5. Freeman RB. Overview of the MELD/PELD system of liver allocation indications for liver transplantation in the MELD era: evidence-based patient selection. Liver Transpl. 2004;10(10 Suppl 2):S2-3.
6. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. Liver Transpl. 2006;12(7):1049-61.
7. Freeman RB, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. Liver Transpl. 2000;6(5):543-52.
8. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Fasola CG, Thomas MJ, et al. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. Liver Transpl. 2003;9(2):117-23.
9. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2001;35(3):421-30.
10. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, RanK J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology. 2000;31(4):864-71.
11. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. Liver Transpl. 2001;7(7):567-80.
12. Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. Liver Transpl. 2003;9(1):12-8.
13. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology. 2003;124(1):91-6.
14. Teixeira AC, Souza FF, Mota Gde A, Martinelli Ade L, Sankarankutty AK, Silva Ode C. Liver transplantation: expectation with MELD score for liver allocation in Brazil. Acta Cir Bras. 2006;21 Suppl 1:S12-4.
15. Ravaioli M, Grazi GL, Dazzi A, Bertuzzo V, Ercolani G, Cescon M, et al. Survival benefit after liver transplantation: a single European center experience. Transplantation. 2009;88(6):826-34.
16. Xiao L, Fu ZR, Ding GS, Fu H, Ni ZJ, Wang ZX, et al. Prediction of survival after liver transplantation for chronic severe hepatitis B based on preoperative prognostic scores: a single center's experience in China. World J Surg. 2009;33(11):2420-6.
17. Sempere L, Palazón JM, Sánchez-Payá J, Pascual S, de Madaria E, Poveda MJ, et al. Assessing the short- and long-term prognosis of patients with cirrhosis and acute variceal bleeding. Rev Esp Enferm Dig. 2009;101(4):236-48.
18. Boin IFSF, Leonardi MI, Udo EY, Sevá-Pereira T, Stucchi RSB, Leonardi LS. Aplicação do escore MELD em pacientes submetidos a transplante de fígado: análise retrospective da sobrevida e dos fatores preditivos a curto e longo prazo. Arq Gastroenterol. 2008;45(4):275-83.
19. Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, Van Der Werf WJ, Greig PD, Howard RJ. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 2001;233(5):652-9.
20. Thuluvath PJ, Maheshwari A, Thuluvath NP, Nguyen GC, Segev DL. Survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in the model for end-stage liver disease and pre-model for end-stage liver disease eras and the independent impact of hepatitis C virus. Liver Transpl. 2009;15(7):754-62.
21. Yoo HY, Thuluvath PJ. Short-term postliver transplant survival after the introduction of MELD scores for organ allocation in the United States. Liver Int. 2005;25(3):536-41.
22. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant. 2005;5(2):307-13.
23. Huo TI, Lin HC, Wu JC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, et al. Different model for end-stage liver disease score block distributions may have a variable ability for outcome prediction. Transplantation. 2005;80(10):1414-8.
24. Kanwal F, Dulai GS, Spiegel BM, Yee HF, Gralnek IM. A comparison of liver transplantation outcomes in the pre- vs. post-MELD eras. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21(2):169-77.
25. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. Liver Transpl. 2003;9(12):1320-7.
26. Hendriks HG, van der Meer J, de Wolf JT, Peeters PM, Porte RJ, de Jong K, et al. Intraoperative blood transfusion requirement is the main determinant of early surgical reintervention after orthotopic liver transplantation. Transpl Int. 2005;17(11):673-9.
27. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Roy A. Transfusion predictors in liver transplant. Anesth Analg. 2004;98(5):1245-51.
28. de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, van der Hilst CS, Hendriks HG, Slooff MJ, et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. Anesth Analg. 2008;106(1):32-44.
29. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. Blood Rev. 2007;21(16):327-48.
30. Raghavan M, Marik PE. Anemia, allogenic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. Chest. 2005;127(1):295-307.
31. de Morais BS, Sanches MD, Ribeiro DD, Lima AS, de Abreu Ferrari TC, Duarte MM, et al. Association between the use of blood components and the five-year mortality after liver transplant. Rev Bras Anestesiol. 2011;61(3):286-92.
32. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP, STROBE Initiative. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies. BMJ. 2007;335(7624):806-8.
33. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. Stat Med. 2006;25(1):127-41.
34. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables. BMJ. 2006;332(7549):1080.
35. Batista TP, Sabat BD, Melo PS, Miranda LE, Fonseca-Neto OC, Amorim AG, et al. Impact of MELD allocation policy on survival outcomes after liver transplantation: a single-center study in northeast Brazil. Clinics. 2011;66(1):57-64.
36. Lacerda CM, Melo PSV, Lucena O, Amorim A, Almeida HM, Pereira LB. Transplante de fígado em hospital universitário do Recife: resultados iniciais. Rev Col Bras Cir. 2003;30(1):29-35.
37. Tenório AL, Macedo FI, Miranda LE, Fernandes JL, da Silva CM, Neto OL, et al. Survival on waiting list for liver transplantation before and after introduction of the model for end-stage liver disease score. Transplant Proc. 2010;42(2):407-11.
38. Lucena O, Amorim AG, Sabat B, Adeodato LCL, Miranda LEC, Lacerda CM. Transplante de fígado a partir de doadores em

assistolia: resultados iniciais do grupo de transplante de fígado do Hospital Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco. Rev Col Bras Cir. 2005;32(5):270-2.
39. Fonseca-Neto OCL, Miranda LEC, Sabat BD, Amorim AG, Adeodato L, Melo PSV, et al. O doador marginal: experiência de um centro de transplante de fígado. ABCD arq bras cir dig. 2008;21(1):1-5.

Recebido em 15/08/2011
Aceito para publicação em 18/10/2011
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:
Batista TP, Sabat BD, Melo PSV, Miranda LEC, Fonseca Neto OCL, Amorim AG, Lacerda CM. Predição da sobrevivência pós-transplante hepático – experiência de um centro nordestino. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2012; 39(2). Disponível em URL:

Endereço para correspondência:
Thales Paulo Batista
E-mail: t.paulo@bol.com.br

O emprego do cateter duplo J diminui as complicações na ureterolitotomia retroperitoneoscópica

The use of double-J catheter decreases complications of retroperitoneoscopic ureterolithotomy

Alexandre Cavalheiro Cavalli[1]; Renato Tambara Filho[2]; Luiz Edison Slongo[3]; Rafael Cavalheiro Cavalli[4]; Luiz Carlos de Almeida Rocha[5]

R E S U M O

Objetivo: Avaliar os resultados da ureterolitotomia retroperitoneoscópica no tratamento do cálculo ureteral e a necessidade do cateter duplo J para reduzir complicações relacionadas ao procedimento. **Métodos:** Estudo retrospectivo comparativo de 47 pacientes operados pela técnica de ureterolitotomia retroperitoneoscópica, dos quais 31 foram selecionados e divididos em dois grupos: Grupo 1, cujos pacientes não receberam cateter duplo J, e Grupo 2, que foram submetidos ao implante de cateter duplo J transoperatório. Foram coletados dados de urografia excretora pré e pós-operatória, tempo cirúrgico, analgesia pós-operatória, tempo de internação e retirada do dreno. **Resultados:** Os grupos foram semelhantes quando comparados na idade e sexo, grau de dilatação do trato urinário, posição e tamanho médio do cálculo (Grupo 1= 15,5 ± 6,6mm; Grupo 2= 16,3 ± 6,1mm). O tempo operatório também não teve diferença significativa (Grupo 1= 130 ± 40,3min; Grupo 2= 136,3 ± 49,3min). O Grupo 1 apresentou seis pacientes (37,5 %) com complicações precoces (quatro casos de fístula urinária) e tardias (um caso de estenose de ureter, um caso de exclusão funcional do rim operado), enquanto o Grupo 2 não teve complicações, sendo esta diferença estatisticamente significativa (p=0,011). **Conclusão:** O emprego do cateter duplo J foi associado a um número significativamente menor de complicações na ureterolitotomia retroperitoneoscópica. Tempo cirúrgico, analgesia pós-operatória e tempo de internação foram semelhantes entre os grupos com e sem cateter.

Descritores: Cálculos ureterais. Cirurgia geral. Cateterismo ureteral. Espaço retroperitoneal. Laparoscopia.

INTRODUÇÃO

A litíase urinária é uma das mais frequentes doenças da humanidade. Estima-se que 12% dos homens e 6% das mulheres apresentarão pelo menos um episódio de calculose urinária durante sua vida[1]. Além disso, em torno de 50% terão novo episódio dentro de dez anos[2].

O tratamento do cálculo ureteral evoluiu nos últimos 25 anos com a endourologia e os litotridores extracorpóreos por ondas de choque, tornando a abordagem da ureterolitíase menos invasiva e que substituiriam a operação aberta como primeira escolha terapêutica[3,4].

Com o avanço tecnológico houve também aumento nos custos de tratamento e com isso há restrição no seu emprego, em especial nos países em desenvolvimento[5].

Em 1979, houve a primeira descrição de um caso de litíase ureteral tratado por retroperitoneoscopia[6], que, a partir da década de 90, ganhou espaço por ser uma técnica minimamente invasiva e reproduzir a operação aberta[7].

Muitos autores defendem a ureterolitotomia laparoscópica no tratamento primário do cálculo ureteral proximal, em especial nos cálculos maiores que 1,5cm, cálculos impactados e cálculos obstrutivos, bem como, segunda linha para cálculos refratários a tratamento primário, seja por ureteroscopia ou litotridores extracorpóreos por ondas de choque[8-10].

As complicações relacionadas ao procedimento foram relatadas por alguns autores, porém o número é pequeno e, geralmente, de fácil resolução. São elas principalmente o extravasamento prolongado de urina pelo dreno no pós-operatório e a estenose ureteral[11-13].

O uso de cateter duplo J no procedimento não é consenso. Muitos autores advogam que a abordagem minimamente invasiva com manipulação cuidadosa do ureter pode ser suficiente para uma boa cicatrização do órgão, sem complicações, e dispensando a utilização do cateter ureteral[12,14-16].

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da UFPR e disciplina de Urologia do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, Curitiba, PR, Brasil.

1. Professor Assistente de Urologia da Universidade Estadual de Ponta Grossa-PR-BR; 2. Professor Associado de Urologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR)-PR-BR; 3. Professor Adjunto de Urologia da UFPR-PR-BR; 4. Médico Residente em Urologia do Hospital de Clínicas da UFPR-PR-BR; 5. Professor Titular de Urologia da UFPR-PR-BR.

Nas séries relatadas de ureterolitotomia laparoscópica, grande número de pacientes foram tratados sem o uso de cateter ureteral e com poucas complicações relatadas.

Na casuística do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná em Curitiba, Brasil, pacientes submetidos à ureterolitotomia retroperitoneoscópica foram operados com e sem utilização do cateter duplo J. Diante da falta de consenso nos critérios de indicação do uso do cateter, desenvolveu-se este estudo com o objetivo de avaliar as complicações precoces e tardias ocorridas na ureterolitotomia retroperitoneoscópica.

MÉTODOS

Quarenta e sete pacientes foram submetidos à ureterolitotomia via retroperitoneoscópica e foram coletados os dados retrospectivamente. Eles foram separados em dois grupos: Grupo 1 no qual não se utilizou primariamente drenagem por cateter ureteral; e Grupo 2 em que se empregou de rotina o cateter duplo J implantado no transoperatório.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná sob parecer nº 1297-145/2006-10.

Foram incluídos pacientes com cálculo ureteral proximal (médio ou superior) submetido ao tratamento cirúrgico por ureterolitotomia retroperitoneoscópica.

Foram excluídos aqueles submetidos ao método e que não foi possível coletar os dados de pré, trans ou pós-operatório, bem como, os que não realizaram seguimento ambulatorial e/ou não realizaram urografia excretora no controle no pós-operatório.

A técnica operatória utilizada foi a descrita por Gaur[17] com algumas modificações, com anestesia geral e decúbito lateral (posição para lombotomia). O acesso aberto na região lombar posterior permitiu alcançar o retroperitôneo. Inseriu-se balão de confecção artesanal (Figura 1) utilizando dois dedos de luva fixas na extremidade distal de um trocarte de 10mm, o qual era preenchido com 500ml de salina a fim de criar-se espaço de trabalho retroperitoneal. Posicionaram-se os portais (Figura 2) e procedeu-se à dissecção do ureter, sua abertura utilizando-se tesoura, bisturi frio ou quente e, finalmente, retirada do cálculo.

Nos casos em que foi utilizado o cateter duplo J, a passagem do fio guia metálico era feita através de agulha de punção renal percutânea, por contraincisão, pela abertura ureteral, sentido distal no ureter e, na sequência, o cateter duplo J era posicionado por sobre o guia de forma anterógrada (Figura 3). A extremidade proximal do

Figura 1 - *Confecção do balão de dissecção retroperitoneal.*

Figura 2 - *Posição cirúrgica do paciente (A) e local de inserção dos trocarteres (B).*
Nota: Posição de inserção do quarto trocarter, caso necessário.

cateter era empurrada para a pelve renal, de maneira retrógrada. Nos casos de incisão ureteral mais baixa pela posição do cálculo, realizava-se outra incisão proximal no ureter, por onde era introduzido este dispositivo. Posteriormente, procedia-se a sutura do ureter com fio de poligalactina 4-0 (Figura 3), drenagem laminar do espaço retroperitoneal e o cálculo era retirado da cavidade.

Todos os pacientes tinham urocultura negativa.

A creatinina pré e pós-operatórias eram dosadas. A urografia excretora pré e pós-operatória foi realizada conforme protocolo da radiologia do hospital e a interpretação da dilatação do sistema coletor renal seguia o proposto por Talner *et al.*[18], que graduava a dilatação de '1' a '4'. Os exames pós-operatórios foram obtidos em seis e 12 meses.

Analgesia foi feita com dipirona sódica a todos os pacientes no pós-operatório até o primeiro dia. Utilizou-se cetoprofeno ou cloridrato de tramadol como analgesia intermediária. Após o segundo dia a analgesia era feita via oral e se necessária, para os casos de dor refratária, usou-se sulfato de morfina.

Na análise estatística foram utilizados o teste paramétrico t de Student e os não-paramétricos Mann-Whitney, Qui-quadrado e exato de Fisher. O nível de significância adotado foi menor que 5% ($p<0,05$).

RESULTADOS

Foram avaliados 31 pacientes com média de idade de 45,1 ± 14 anos, variando de 19 a 71; 61,3% eram homens e 38,7% mulheres (Tabela 1).

Na avaliação da urografia intravenosa pré-operatória foi observado predomínio para excreção d" 15 minutos (67,7%), grau de dilatação igual a 4 (54,8%) e posição do cálculo no ureter proximal (87,1%).

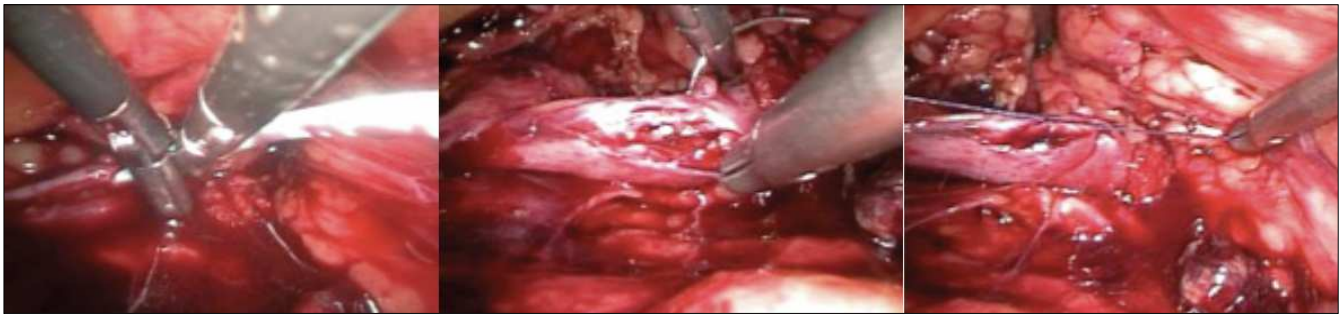

Figura 3 - *Implante do duplo J e ráfia do ureter.*

Tabela 1 - Dados dos pacientes e resultado da urografia excretora.

Dados	Grupo 1(N = 16)		Grupo 2(N = 15)		Total (N = 31)		Valor de *p*
	N	%	N	%	N	%	
Gênero							0,609 (1)
· Masculino	11	68,8	08	53,3	19	61,3	
· Feminino	05	31,2	07	46,7	12	38,7	
Idade (mín-max)	42	(19 - 71)	45	(30 - 69)	44	(19 - 71)	0,251 (2)
Excreção (min)							
· Normal (Até 5)	01	6,2	01	6,6	02	6,5	0,617 (3)
· d" 15	11	68,8	10	66,7	21	67,7	
· > 15	04	25,0	04	26,7	08	25,8	
Grau de dilatação					-		
· 1	-	-	01	6,7	01	3,3	
· 2	02	12,5	03	20,0	05	16,1	
· 3	04	25,0	04	26,6	08	25,8	
· 4	10	62,5	07	46,7	17	54,8	
· 1 - 2	02	12,5	04	26,7	06	19,4	0,295 (3)
· 3 - 4	14	87,5	11	73,3	25	80,6	
Posição do cálculo no ureter							0,675 (3)
· Médio	02	12,5	02	13,3	04	12,9	
· Proximal	14	87,5	13	86,7	27	87,1	
Tamanho do cálculo (mm)	15,5	(9 - 27)	16,3	(8 - 30)	15,9	(8 - 30)	0,647 (3)

(1) Qui-Quadrado; (2) Mann-Whitney; (3) Fisher.

O tamanho dos cálculos encontrados foi, em média, de 15,9 ± 6,3mm (variação entre 8 e 30mm) e não houve diferença significativa entre os grupos. O lado acometido mostrou discreto predomínio para cálculos no ureter direito (54,8%).

O valor da creatinina pré-operatória foi, em média, de 1,07 ± 0,24mg/dl.

Todos os pacientes de ambos os grupos do estudo apresentaram tempo de permanência do cálculo impactado no ureter por período superior a dois meses.

O tempo de operação observado foi de 130 ± 40,3min no Grupo 1, e 136,3 ± 49,3min no Grupo 2 (Tabela 2).

Os pacientes do Grupo 1 receberam alta hospitalar, em média, 4,1 ± 2,3 dias após a operação, enquanto os do Grupo 2 em 3,6 ± 0,9 dias de pós-operatório. Apesar de a diferença não ser estatisticamente significativa, os pacientes do Grupo 1 ficaram, em média, um dia a mais no hospital (Tabela 2). A taxa livre de cálculo foi 100%.

Todos os pacientes do estudo receberam dipirona no pós-operatório. No Grupo 1, cinco receberam também cetoprofeno e outros cinco tramadol (62,5%). No Grupo 2, dois pacientes receberam cetoprofeno e outros três tramadol (33,3%).

Houve necessidade de acrescentar opioide forte (sulfato de morfina) em oito pacientes do Grupo 1 e sete do Grupo 2. Em média, estes pacientes utilizaram 18,5 ± 6,5mg de morfina e não houve diferença entre os dois grupos neste parâmetro.

No Grupo 1, quatro pacientes necessitaram de implante de cateter duplo J no período de pós-operatório em decorrência de drenagem urinária volumosa e prolongada (mais de 500ml de urina/dia por período superior a dois dias). Nestes pacientes, o cateter foi implantado entre o terceiro e o sétimo dia do pós-operatório, e retirado, em média, 6,3 ± 2,2 semanas de pós-operatório. No Grupo 2 ele foi retirado, em média, 7,6 ± 5,5 semanas após o procedimento.

O Grupo 1 teve quatro casos de complicação precoce, todos com fístulas urinárias e outros dois casos de complicação tardia (uma estenose de ureter de grau leve e um caso de exclusão renal por obstrução). No Grupo 2, nenhum paciente apresentou complicações. Na avaliação em separado das complicações não foi observada diferença significativa, no entanto ressalta-se que todas as complicações precoces foram relatadas no Grupo 1 (p=0,058) (Tabela 3). Avaliando-se as complicações globais (precoces + tardias), todas ocorreram no Grupo 1 (37,5%) (p=0,011), sendo esta diferença significativa (Figura 4).

DISCUSSÃO

O emprego de técnicas minimamente invasivas para tratamento de cálculos ureterais é o mais indicado atualmente, independente da situação. A ureterolitotripsia

Tabela 2 - Dados do tratamento e pós-operatório.

Variáveis	n	Média	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	valor de *p*(1)
Tempo de operação (min)	31	133,1	44,2	60,0	220,0	0,736 (2)
· Grupo 1	16	130,0	40,3	70,0	210,0	
· Grupo 2	15	136,3	49,3	60,0	220,0	
Retirada do dreno em dias	31	3,1	1,1	2,0	6,0	0,584 (2)
· Grupo 1	16	3,1	1,4	2,0	6,0	
· Grupo 2	15	3,0	0,7	2,0	4,0	
Período de alta em dias	31	3,9	1,8	2,0	10,0	0,885 (2)
· Grupo 1	16	4,1	2,3	2,0	10,0	
· Grupo 2	15	3,6	0,9	2,0	6,0	

(1) t de Student; (2) Mann-Whitney.

Tabela 3 - Avaliação das complicações precoces e tardias.

Variáveis	Grupo 1(N = 16)		Grupo 2(N = 15)		Total (N = 31)		Valor de *p*
	N	%	N	%	N	%	
Complicações precoces							0,058 (2)
· Sim (fístula urinária)	04	25,0	-	-	04	12,9	
Complicações tardias							0,258 (2)
· Sim (1 estenose ureter; 1 exclusão rim)	02	12,5	-	-	02	6,5	
Complicações (geral)							0,011 (2)
· Não	10	62,5	15	100,0	25	80,6	
· Sim	06	37,5	-	-	06	19,4	

(1) Qui-Quadrado; (2) Fisher.

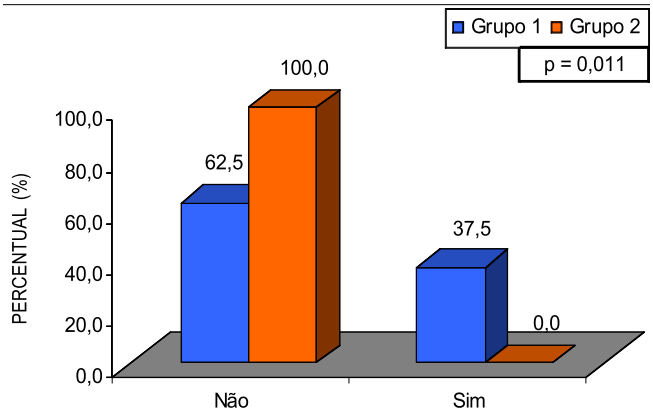

Figura 4 *- Complicações globais nos grupos de estudo.*

intracorpórea ou a litotripsia extracorpórea são as primeiras opções na maioria dos casos[19]. Algumas situações, porém, não são resolvidas com estes procedimentos e impõe-se a abordagem clássica (operação aberta). Na última década, a laparoscopia vem substituindo a operação convencional no tratamento desta doença[20]. Seus resultados são reprodutíveis e têm as vantagens da terapêutica minimamente invasiva: melhor controle analgésico, menor tempo de internação e retorno mais precoce às atividades habituais[21].

A ureterolitotomia retroperitoneoscópica foi a primeira escolha para cálculos proximais e médios em 39 casos (83%) e após litotridores extracorpóreos por ondas de choque em oito (17%). A escolha deveu-se ao tamanho do cálculo, ao tempo de obstrução, bem como, a posição e a anatomia do trato urinário, e, principalmente, o fato de que não se dispunha de ureteroscopia flexível e/ou litotripsia a laser, além da baixa condição socioeconômica da população atendida. Gaur *et al.*[12] e Matias *et al.*[22] selecionaram a ureterolitotomia retroperitoneoscópica como tratamento primário em 59% e 55%, respectivamente. Ambos reforçam a condição socioeconômica como fator preponderante na opção terapêutica.

O tamanho do cálculo, em média de 16mm, não apresentou diferença entre os grupos, e todos os casos apresentavam litíase impactada no ureter por período superior a dois meses. Outros autores publicaram que cálculos grandes (>15mm) e, em especial aqueles que estão impactados por longo tempo, são os principais candidatos para o emprego desta técnica, em virtude da alta taxa de falha de outros métodos[23-25].

O tempo operatório foi 133 minutos na média global, não sendo estatisticamente diferente entre os grupos (1= 130min; 2= 136min). Bove *et al.*[26] e Fan *et al.*[27] publicaram tempo de operação semelhante ao nosso em suas séries. Ambos destacam que o espaço reduzido no retroperitôneo e a falta de experiência nos casos iniciais contribuem substancialmente para o prolongamento da operação, e que o ganho de habilidade e experiência proporcionam redução no tempo operatório.

Os pacientes permaneceram, em média, por 3,9 dias após o procedimento e o dreno retirado no terceiro dia, em média. Comparando com os achados de Basiri *et al.*[24] e El-Moula *et al.*[10], que reportaram tempo de internação de 5,8 e 6,4 dias, respectivamente, pôde-se observar que a presente série teve melhor convalescença hospitalar. Também comparando com Kijvikai e Patcharatrakul[15] e Bove *et al.*[26], o tempo de retirada do dreno de 2,8 e três dias foi semelhante ao aqui encontrado.

O emprego de analgesia fraca foi rotineiro. A complementação analgésica com cetoprofeno e tramadol foi necessária em 15 pacientes e o sulfato de morfina em 15, em média de 18,5mg/paciente. Outros autores relataram uso de analgésico em 52% a 66% de seus pacientes[16,23]. Kijvikai e Patcharatrakul[15] utilizaram 5,6mg de morfina nos seus casos operados. Apesar de não haver na literatura homogeneidade com relação ao tipo e dose de analgesia utilizada e, considerando que neste estudo houve uso de analgésicos em maior quantidade que nas séries encontradas na literatura, os autores primam pelo controle efetivo da dor, o que comprovadamente influencia na recuperação pós-operatória e na alta precoce[20,28].

A retirada do cateter de duplo J ocorreu, em média, sete semanas após o procedimento, o que está próximo do tempo recomendado, que é de quatro a seis semanas[25,29].

Finalmente, o estudo comparativo do emprego ou não de cateter ureteral na ureterolitotomia retroperitoneoscópica mostra que, no grupo sem cateter, houve drenagem prolongada de urina pela ferida em quatro de 16 operados, ou 25% da casuística, sendo estas considerados como complicações precoces. Deve-se reforçar que em todos estes pacientes foi necessária a passagem de cateter duplo J, o que significou novo procedimento invasivo. Em contrapartida, no grupo operado com cateter, nenhum caso de complicação precoce foi observado.

Da mesma forma, houve dois casos de complicações tardias, ambas no Grupo 1. Um dos pacientes apresentou estenose de ureter e foi tratado com ureteroscopia e dilatação, permanecendo quatro semanas com cateter duplo J; o outro paciente apresentava exclusão funcional do rim na urografia pós-operatória, com ecografia que revelou grande hidronefrose e afilamento do parênquima renal, sendo submetido à nefrectomia videolaparoscópica.

Assim, o índice de complicações do grupo sem cateter foi significativamente maior do que no grupo com cateter, considerando-se complicações no global. Deve-se ressaltar que, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa quando avaliadas em separado, há tendência de mais complicações quando não se emprega o Stent, o que provavelmente se confirmaria com o aumento da casuística.

Analisando a literatura, encontrou-se apenas três publicações relevantes que comparam a utilização ou não de cateterização ureteral na ureterolitotomia

retroperitoneoscópica [11,12,30]. Estas, porém, não descrevem grupos comparativos e sim o emprego ou não de duplo J nas séries de casos operados. Sinha e Sharma[30] na abordagem retroperitoneoscópica concluíram que o emprego do dispositivo diminui o tempo de drenagem e favorece a alta mais precoce.

Por outro lado, Goel e Hemal[11] concluíram que a confecção de sutura meticulosa pode substituir o emprego do cateter ureteral, exceto quando há função renal diminuída e cálculos impactados por mais de três meses, situações nas quais deve-se utilizar o Stent. Gaur *et al.*[12] descreveram a maior série de casos operados por via retroperitoneoscópica enfatizando que o emprego do cateter ureteral reduz o extravasamento de urina, porém não recomendaram este tipo de drenagem rotineiramente, apenas em situações especiais tais como: inflamação crônica, edema intenso, ureter friável e cálculo impactado por longo período.

Dentre os trabalhos pesquisados, há descrição dos dois métodos, com ou sem cateter duplo J. No entanto, não há clareza na comparação dos resultados entre os mesmos. Desta forma, tentou-se pelo presente estudo, reforçar se realmente o emprego do cateter é vantajoso para o paciente. Com relação às complicações aqui encontradas, há semelhança com a literatura[10,12-14,22-25], apontando para o fato de que o uso de cateter provavelmente reduz o surgimento de complicações.

A ureterolitotomia retroperitoneoscópica é um procedimento ainda em debate, mas que tem obtido espaço como forma minimamente invasiva de tratamento do cálculo ureteral, seja como opção de segunda linha ou mesmo como primeira escolha em casos especiais.

Este estudo permite mostrar que o número de complicações precoces e tardias da ureterolitotomia retroperitoneoscópica foi menor no grupo de pacientes operados com a utilização do cateter duplo J. Com relação aos dados de tempo cirúrgico, analgesia e tempo de internação, houve semelhança entre os grupos com e sem cateter.

Apesar de se tratar de estudo retrospectivo, os autores recomendam o emprego rotineiro do cateter duplo J visando à redução de complicações. Da mesma forma, novos estudos nesta linha devem esclarecer melhor quais as situações em que o cateter duplo J é realmente imprescindível.

Em conclusão, o emprego do cateter duplo J foi associado a um número significativamente menor de complicações na ureterolitotomia retroperitoneoscópica. O tempo cirúrgico, a analgesia pós-operatória e o tempo de internação foram semelhantes entre os grupos com e sem cateter.

ABSTRACT

Objective: *To evaluate the retroperitoneoscopic ureterolithotomy in the treatment of ureteral calculi and the need for double-J catheter to reduce the procedure-related complications.* ***Methods:*** *We conducted a retrospective study with 47 patients submitted to retroperitoneoscopic ureterolithotomy, of which 31 were selected and divided into two groups: Group 1, whose patients did not have double-J catheter placement, and Group 2, who underwent perioperative double-J catheter implantation. Data collected comprised pre-and post-operative excretory urography, operative time, postoperative analgesia, length of hospital stay and catheter removal.* ***Results:*** *The groups were similar as for age and gender, degree of dilation of the urinary tract, position and average size of the calculi (Group 1 = 15.5 ± 6.6 mm, Group 2 = 16.3 ± 6.1 mm). Operative time was also not significantly different (Group 1 = 130 ± 40.3 min, Group 2 = 136.3 ± 49.3 min). Group 1 had six patients (37.5%) with early (four cases of urinary fistula) and late complications (one case of stenosis of the ureter, one case of functional exclusion of the operated kidney), while Group 2 had no complications. This difference was statistically significant (p = 0.011).* ***Conclusion:*** *The use of double-J catheter was associated with significantly fewer complications in retroperitoneoscopic ureterolithotomy. Surgical time, postoperative analgesia and length of stay were similar between groups with and without catheter.*

Key words: *Ureteral calculi. General surgery. Urinary catheterization. Retroperitoneal space. Laparoscopy.*

REFERÊNCIAS

1. Curhan GC. Epidemiology of stone disease. Urol Clin North Am. 2007;34(3):287-93.
2. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. The first kidney stone. Ann Intern Med. 1989;111(12):1006-9.
3. Arrabal-Martín M, Pareja-Vilches M, Gutiérrez-Tejero F, Miján-Ortiz JL, Palao-Yago F, Zuluaga-Gómez A. Therapeutic options in lithiasis of the lumbar ureter. Eur Urol. 2003;43(5):556-63.
4. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, et al. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. Eur Urol. 2007;52(6):1610-31.
5. Ansari MS, Gupta NP. Impact of socioeconomic status in etiology and management of urinary stone disease. Urol Int. 2003;70(4):255-61.
6. Wickham JEA. Urinary calculous disease. New York: Churchill Livingstone; 1979. The surgical treatment of renal lithiasis; p.145-98.
7. Abdelmaksoud A, Biyani CS, Bagheri F, Janetschek G. Laparoscopic approaches in urology. BJU Int. 2005;95(2):244-9.
8. Feyaerts A, Rietbergen J, Navarra S, Vallancien G, Guillonneau B. Laparoscopic ureterolithotomy for ureteral calculi. Eur Urol. 2001;40(6):609-13.
9. Nouira Y, Kallel Y, Binous MY, Dahmoul H, Horchani A. Laparoscopic retroperitoneal ureterolithotomy: initial experience and review of literature. J Endourol. 2004;18(6):557-61.
10. El-Moula MG, Abdallah A, El-Anany F, Abdelsalam Y, Abolyosr A, Abdelhameed D, et al. Laparoscopic ureterolithotomy: our experience with 74 cases. Int J Urol. 2008;15(7):593-7.
11. Goel A, Hemal AK. Upper and mid-ureteric stones: a prospective unrandomized comparison of retroperitoneoscopic and open ureterolithotomy. BJU Int. 2001;88(7):679-82.

12. Gaur DD, Trivedi S, Prabhudesai MR, Madhusudhana HR, Gopichand M. Laparoscopic ureterolithotomy: technical considerations and long-term follow-up. BJU Int. 2002;89(4):339-43.
13. Demirci D, Gülmez I, Ekmekçio□lu O, Karacagil M. Retroperitoneoscopic ureterolithotomy for the treatment of ureteral calculi. Urol Int. 2004;73(3):234-7.
14. Hemal AK, Goel A, Goel R. Minimally invasive retroperitoneoscopic ureterolithotomy. J Urol. 2003;169(2):480-2.
15. Kijvikai K, Patcharatrakul S. Laparoscopic ureterolithotomy: its role and some controversial technical considerations. Int J Urol. 2006;13(3):206-10.
16. El-Feel A, Abouel-Fettouh H, Abdel-Hakim AM. Laparoscopic transperitoneal ureterolithotomy. J Endourol. 2007;21(1):50-4.
17. Gaur DD. Laparoscopic operative retroperitoneoscopy: use of a new device. J Urol. 1992;148(4):1137-9.
18. Talner LB, O'Reilly PH, Roy C. Urinary obstruction. In: Pollack HM, McClennan BL, editors. Clinical urography. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p.1846-1966.
19. Rofeim O, Yohannes P, Badlani GH. Does laparoscopic ureterolithotomy replace shock-wave lithotripsy or ureteroscopy for ureteral stones ? Curr Opin Urol. 2001;11(3):287-91.
20. Skrepetis K, Doumas K, Siafakas I, Lykourinas M. Laparoscopic versus open ureterolithotomy. A comparative study. Eur Urol. 2001;40(1):32-6; discussion 37.
21. Bishoff JT, Kavoussi LR. Laparoscopic surgery of the kidney. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, Wein AJ, editors. Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007; p. 1759-1809.
22. Matias DB, Alvim RG, Ribas M, de Oliveira BP, Chaves OH. Laparoscopic treatment of ureterolithiasis: our experience. Actas Urol Esp. 2009;33:667-9.
23. Flasko T, Holman E, Kovacs G, Tallai B, Toth C, Salah MA. Laparoscopic ureterolithotomy: the method of choice in selected cases. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2005;15(2):149-52.
24. Basiri A, Simforoosh N, Ziaee A, Shayaninasab H, Moghaddam SM, Zare S. Retrograde, antegrade, and laparoscopic approaches for the management of large, proximal ureteral stones: a randomized clinical trial. J Endourol. 2008;22(12):2677-80.
25. Khaladkar S, Modi J, Bhansali M, Dobhada S, Patankar S. Which is the best option to treat large (>1.5cm) midureteric calculi ? J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2009;19(4):501-4.
26. Bove P, Micali S, Miano R, Mirabile G, De Stafani S, Botteri E, et al. Laparoscopic ureterolithotomy: a comparison between the transperitoneal and the retroperitoneal approach during the learning curve. J Endourol. 2009;23(6):953-7.
27. Fan T, Xian P, Yang L, Liu Y, Wei Q, Li H. Experience and learning curve of retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy for upper ureteral calculi. J Endourol. 2009;23(11):1867-70.
28. Dunn MD, Terri GM. Anesthetic considerations. In: Smith AD, editor. Smith's textbook of endourology. 2nd ed. Hamilton: BC Deker; 2007; p.385-94.
29. Wen X, Li X, Situ J, Fang Y, Chen X, Ruan X, et al. Application of a temporary ureter clamp for retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy. World J Urol. 2010;28(1):99-102.
30. Sinha R, Sharma N. Retroperitoneal laparoscopic management of urolithiasis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 1997;7(2):95-8.

Recebido em 06/07/2011
Aceito para publicação em 16/09/2011
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhum

Como citar este artigo:
Cavalli AC, Tambara Filho R, Slongo LE, Cavalli RC, Rocha LCA. O emprego do cateter duplo J diminui as complicações na ureterolitotomia retroperitoneoscópica. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2012; 39(2). Disponível em URL: http://www.scielo.br/rcbc

Endereço para correspondência:
Alexandre Cavalheiro Cavalli
E-mail: alexandrecavalli@hotmail.com

Avaliação dos resultados de intervenção após mudanças realizadas nos cuidados peri-operatórios em pacientes submetidos a operações abdominais eletivas

Evaluation of changes made in the peri-operative care in patients submitted to elective abdominal surgery

Mayra da Rosa Martins Walczewski[1]; Ariane Zanetta Justino[2] ; Eduardo André Bracci Walczewski [3]; Tatiane Coan[4]

R E S U M O

Objetivo: Avaliar os resultados da introdução de novas medidas visando acelerar a recuperação pós-operatória de pacientes submetidos à cirurgia abdominal eletiva. **Métodos:** Foram observados e entrevistados 162 pacientes e entrevistados durante dois períodos distintos: o primeiro, entre outubro a dezembro de 2009 (n=81) formado por pacientes submetidos à condutas convencionais de acompanhamento peri-operatório (período pré-intervenção) e o segundo, entre março a maio de 2010 (n=81), formado por um novo grupo de pacientes submetidos, então, ao novo protocolo de condutas de acompanhamento peri-operatório. A coleta de dados nos dois períodos ocorreu sem o conhecimento dos profissionais do serviço. As variáveis observadas foram: indicação de suporte nutricional pré-operatório; tempo de jejum pré e pós-operatório; volume de hidratação; uso de sondas e drenos; tempo de internação e morbidade pós-operatória. **Resultados:** Na comparação entre os dois períodos, observou-se no período pós-intervenção uma diminuição de 2,5 horas no tempo de jejum pré-operatório (p=0,0002). Em relação à reintrodução da dieta por via oral houve diferença entre os dois períodos (p=0,0007). Considerando os pacientes que não apresentaram complicações no pós-operatório houve diminuição significativa no tempo de internação (p=0,001325). Houve uma redução de aproximadamente 50% no uso de antibiótico no período pós-intervenção (p=0,00001). **Conclusão:** A adoção de medidas multidisciplinares peri-operatórias é exequível dentro da nossa realidade e embora não tenha havido alterações com significância estatística no presente estudo, pode melhorar a morbidade e diminuir tempo de internação em cirurgia geral de modo significante.

Descritores: Avaliação de resultados (cuidados de saúde). Protocolos. Cuidados pré-operatórios. Cuidados pós-operatórios. Terapia nutricional.

INTRODUÇÃO

O trato digestório é o responsável pela digestão e absorção dos alimentos. Além dessa importante função dada ao intestino, este funciona também como "um órgão central de estresse" e como uma barreira para evitar que microorganismos e toxinas no lúmen se propaguem para tecidos e órgãos distantes[1].

As consequências da desnutrição no pré-operatório foram, pela primeira vez, reconhecidas na década de 1930[2]. Segundo Studley, há uma relação direta no pré-operatório entre perda de peso e taxa de mortalidade operatória[3]. Pacientes submetidos à operações gastrintestinais estão em risco de depleção nutricional por inadequada ingestão alimentar, tanto no pré-operatório como no pós-operatório. Por isso, a terapia nutricional vem sendo utilizado há mais de quarenta anos principalmente no cuidado peri-operatório de pacientes cirúrgicos[4]. Múltiplos estudos têm abordado o tema, descrevendo métodos para avaliar o estado nutricional, determinando quais pacientes devem receber apoio nutricional e como os mesmos devem recebê-lo[5]. No entanto, alguns aspectos ainda continuam a ser alvo de inúmeras controvérsias que envolvem alguns dos paradigmas existentes em medicina, especialmente em cirurgia, que geram, por sua vez, angústia e medo aos profissionais envolvidos no tratamento de pacientes operados[6].

A recuperação pós-operatória de pacientes submetidos à operações no aparelho digestivo continua sendo um grande desafio para o cirurgião. Nas operações de maior porte, os índices de complicações mantêm-se alto, variando de 20 a 40%[7]. No entanto, observa-se que grande parte das rotinas voltadas aos cuidados peri-operatórios em cirurgia abdominal vem se mantendo pouco alteradas ao longo do tempo[6]. Em cirurgia do aparelho digestivo, os principais pontos a serem considerados e analisados dizem

Trabalho realizado no Departamento de Clínica Cirúrgica, Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Brasil.
1. Professora de Gastroenterologia do Curso de Medicina da UNISUL-SC-BR; 2. Médica Clínica Geral da Prefeitura de Palhoça no ESF Cambirela – Praia de Fora-S– SC-BR; 3. Professor de Cirurgia Geral do Curso de Medicina da UNISUL-SC-BR; 4. Nutricionista do Hospital Nossa Senhora da Conceição – SC-BR.

respeito à abordagem nutricional, limitação ao uso de drenos, sonda nasogástrica; menor hidratação venosa perioperatória, e utilização sistemática do preparo pré-operatório do cólon[8].

Atualmente, o grande foco da assistência peri-operatória tem sido assegurar adequada ingestão alimentar, assim como, se tem investigado métodos de prestação de apoio nutricional e suas vantagens clínicas em relação à diminuição das alterações metabólicas associadas com o trauma cirúrgico[2]. A resposta orgânica apresenta-se aumentada em pacientes submetidos ao jejum noturno, quando comparada a pacientes que receberam infusão de carboidratos[9,10]. A liberação da dieta no pós-operatório é outro ponto controverso que tem gerado inúmeras discussões. Em geral, os cirurgiões aguardam a resolução do chamado íleo pós-operatório. Essa prática não só pode contribuir com a piora do estado nutricional de pacientes previamente desnutridos, como aumenta o tempo de internação hospitalar[11]. Por outro lado, pacientes submetidos a grandes intervenções e alimentados precocemente apresentam melhor oxigenação da mucosa intestinal[12], diminuição da resposta orgânica e do número de complicações no pós-operatório[13-15], assim como, redução do tempo de dismotilidade intestinal[16,17].

Apesar de importantes avanços nos cuidados cirúrgicos, complicações pós-operatórias são ainda de grande preocupação. Nos últimos anos, tradicionalmente vários aceites de regras e "verdades" em relação a cuidados nutricionais peri-operatórios têm sido contestados. A atual meta tem sido a luta para reduzir as complicações advindas da desnutrição e seus efeitos nocivos em favor do paciente e do sistema de saúde[18]. Reduzir o tempo do jejum pré e pós-operatório está entre as questões que têm atraído mais atenção nos estudos recentes, que nos comprovam a importância do apoio nutricional peri-operatório no que diz respeito à diminuição de morbidade e mortalidade. A diminuição de custos hospitalares pela não necessidade de vários procedimentos também é importante dentro desse contexto.

Com base no exposto, o presente estudo tem como objetivo avaliar os resultados após uma intervenção de novas condutas em cirurgia abdominal, fundamentadas na prática baseada em evidências visando acelerar a recuperação pós-operatória de pacientes submetidos à cirurgias abdominais no Hospital Nossa Senhora da Conceição, visto que, não existe atualmente uma padronização quanto a condutas em cirurgia abdominal.

MÉTODOS

Foram estudados de modo prospectivo 162 pacientes maiores de 18 anos submetidos à operações abdominais eletivas no Hospital Nossa Senhora da Conceição. O projeto foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da UNISUL sob o registro nº 09.395.4.01.III.

Os pacientes foram observados e entrevistados durante dois períodos distintos: o primeiro, entre outubro a dezembro de 2009 (n=81) formado por pacientes submetidos a condutas convencionais de acompanhamento peri-operatório (período pré-intervenção) e o segundo, entre março a maio de 2010 (n=81), formado por um novo grupo de pacientes submetidos, então, ao novo protocolo de condutas de acompanhamento peri-operatório. No intervalo desses dois períodos foi feita uma intervenção onde se realizou um treinamento com exposição de seminários e discussão de artigos sobre o assunto baseado em diretrizes atuais onde são preconizadas novas condutas em cirurgia abdominal. Nesses seminários, foram abordados os seguintes temas: Nutrição peri-operatória; Hidratação venosa peri-operatória; Importância da analgesia e redução de vômitos na redução da resposta metabólica ao trauma; Cuidados com o paciente (informação pré-operatória, drenos, sondas e deambulação ultra-precoce); Evidência contrária ao preparo mecânico do cólon e racionalização do uso de antibióticos em cirurgia. A coleta de dados nos dois períodos ocorreu sem o conhecimento dos profissionais do serviço antes e após o treinamento (cegamento ou mascaramento). Não houve coerção ao uso do novo protocolo. Os cirurgiões tiveram livre arbítrio para optarem pelos cuidados peri-operatórios em seus pacientes.

A tabela 1 mostra o conjunto de medidas estabelecidas segundo o treinamento realizado durante a intervenção e as condutas convencionais que vinham sendo aplicadas antes da implantação da mesma. As operações foram divididas conforme o potencial de complicações em porte I (operações envolvendo parede abdominal e laparotomias sem abertura de alças e/ou manipulação de vias biliares) e porte II (operações envolvendo laparotomias com abertura de alças e/ou manipulação de vias biliares).

As variáveis coletadas em relação aos períodos pré e pós-intervenção foram: indicação e realização de suporte nutricional pré-operatório; tempo de jejum pré e pós-operatório; volume de hidratação venosa no pós-operatório; dia de re-alimentação por via oral ou enteral no pós-operatório; uso de dreno cavitário (drenagem aberta ou fechada) e sonda nasogástrica no pós-operatório; tempo de internação pós-operatório; uso de antibiótico. Visando avaliar o impacto de tais medidas na morbidade cirúrgica dos pacientes analisou-se nos dois grupos a morbidade (com ênfase na infecção do sitio cirúrgico) e o tempo de internação pós-operatório. As variáveis foram analisadas em relação ao total de operações realizadas (n=162), e ao total de cirurgias porte II (n=51).

Para análise de dados foi utilizado o pacote estatístico SPSS 12. As variáveis contínuas foram descritas por medidas de tendência central e dispersão e testadas através do teste t-Student ou Kruskal-Wallis, quando apropriado. As variáveis qualitativas foram testadas através do teste qui-quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado. A força de associação entre os desfechos foi realizada atra-

Tabela 1 - Condutas em cirurgia abdominal aplicadas na enfermaria de cirurgia geral do HNSC antes e depois da Intervenção, preconizadas pelo Projeto ACERTO modificadas.

Condutas convencionais de acompanhamento peri-operatório	Novo protocolo de condutas de acompanhamento peri-operatório.
▪ Jejum pré-operatório mínimo de 8h (desde a noite anterior ao ato operatório). ▪ Liberação da dieta pós-operatória após eliminação de flatos ou evacuação (saída de "íleo"). ▪ Hidratação venosa no pós-operatório no volume de 40ml/kg. ▪ Preparo mecânico sistemático do cólon para operações. ▪ colorretais com manitol ou fosfo-soda, por lavagens retais seriadas. ▪ Uso de drenos, sondas e antibióticos conforme preferência do cirurgião. ▪ Mobilização pós-operatória precoce.	▪ Não permitir um jejum prolongado no pré-operatório. Indicar uso de dieta líquida enriquecida com carboidrato até na véspera da operação, podendo a ingesta acontecer ate 2 horas antes da operação. Exceção: obeso mórbido, refluxo gastresofágico importante e síndrome de estenose pilórica. ▪ Em cirurgias da via biliar, herniorrafias e afins, dieta oral liquida oferecida no mesmo dia da operação (6–12 horas após). ▪ Em operações com anastomose digestiva re-introdução de dieta no 1º PO (dieta liquida) ou no mesmo dia da operação. ▪ Em cirurgias com anastomose esofágica, dieta no 1º PO pela jejunostomia ou sonda naso-entérica ▪ Hidratação endovenosa não deve ser prescrita em herniorrafias no PO imediato. Hidratação endovenosa deve ser retirada com 12 horas após colecistectomias salvo exceções. ▪ Salvo exceções, nas demais, reposição volêmica ate o 1º PO no máximo 30 ml/Kg/dia. ▪ Não realizar o preparo de cólon de rotina para cirurgias colorretais no pré-operatório. ▪ Não usar drenos e sondas de rotina. Uso racional e padronizado de antibióticos*. ▪ Informar ao paciente antes da operação detalhes do procedimento a ser realizado, encorajando-o a deambular e realimentar precocemente no PO.

** Conforme protocolo preconizado por Ferraz e Ferraz[19].*

vés do risco relativo com respectivo intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Ao longo do tempo de observação, foram incluídos no nosso estudo 162 pacientes submetidos à laparotomia com intervenção sobre órgãos do aparelho digestivo ou operações de parede abdominal conforme pode ser observado na tabela 2 (111 operações porte I e 51 operações porte II), tendo havido dois óbitos no pós-operatório (índice de mortalidade global de 1,2%), um em cada período de estudo (p=1,0). Igualmente em cada período foram operados 81 pacientes.

Terapia de suporte nutricional pré-operatória

Vinte pacientes apresentaram percentual de perda de peso de 10% e foram considerados em risco nutricional, não houve diferença entre os dois grupos. Observou-se também que não houve diferença significativa quanto aos pacientes que receberam suporte nutricional entre os 2 períodos (7,4% *vs* 9,9%; p=0,57) (Tabela 3).

Jejum e hidratação peri-operatórios

Constatou-se que os pacientes ficavam, em média, 14 horas em jejum e muito mais, portanto, do que as preconizadas oito horas de jejum pré-operatório antes da intervenção. Na comparação entre os dois períodos, observou-se no período pós-intervenção uma diminuição de 2,5 horas no tempo de jejum pré-operatório (14 [5-28] horas vs. 10 [5-24] horas; p=0,0002). Considerando apenas operações porte II, houve queda de 1,5 horas no tempo de jejum pré-operatório (12 [5-24] horas *vs* 13 [5-17] horas; p=0,24) no período pós-intervenção em relação ao período pré-intervenção. Em relação à reintrodução da dieta por via oral houve diferença entre os dois períodos (1 [1-2] dias vs. 1 [1-2] dias; p=0.0007), diferente do volume de fluidos intravenosos infundidos por paciente que não houve alteração estatística (4 [1-23] litros *vs* 4 [1-28] litros; p=0,66). Esses dados podem observados na tabela 4.

Tabela 2 – Operações realizadas segundo os períodos estudados.

Operações	Pré-Intervenção	Pós-intervenção
Duodenopancreatectomia	0	3
Gastrectomia subtotal	1	2
Exploração das vias biliares	0	6
Laparotomia exploradora	12	11
Cirurgia de obesidade mórbida	1	0
Operações com anastomose instestinal*	17	8
Herniorrafias	16	23
Colecistectomia	34	28
Total	**81**	**81**

**Colectomia, Amputação Abdomino-perineal do reto, Abaixamento colorretal, Fechamento de Colostomia e Enteroanastomose.*

Drenos e sondas

Em relação ao uso de drenos cavitários não foram observadas diferenças estatísticas entre os pacientes operados nos dois períodos (42% *vs* 32,1%; p=0,19), assim também como o uso de sonda nasogástrica (6,2% *vs* 7,4%; p=0,75).

Tempo de internação pós-operatória

Não houve diferença estatística nos períodos observados (3 [1-13] dias *vs* 2 [1-11] dias; p=0,09). Considerando os pacientes que não apresentaram complicações no pós-operatório houve diminuição significativa no tempo de internação (3 [1-13] dias *vs* 2 [1-10]; p=0,001325).

Uso de antibiótico

Houve uma redução de aproximadamente 50% no uso de antibiótico no período pós-intervenção (RR=0,50; IC 95%: 69,1% *vs* 34,6%); p=0,00001).

Morbidade pós-operatória

Em relação aos percentuais de infecção do sítio cirúrgico (1,2% *vs* 2,5%; p=0,56) e de complicações pós-operatórias (3,7% *vs* 4,9%; p=0,70) não houve diferença estatística em ambos os períodos observados. Da mesma forma ocorreu considerando apenas operações porte II em relação à infecção do sítio cirúrgico (3,6% *vs* 8,3%; p=0,44) e complicações pós-operatórias (7,1% *vs* 16,7%; p=0,26). Dentre as complicações pós-operatórias houve seis casos de deiscências anastomóticas (fístulas pós-operatórias), sendo dois na primeira fase e quatro na segunda fase, considerando apenas operações porte II (p=0,26).

Preparo mecânico do cólon

Foram realizadas 17 operações colorretais no período pré-intervenção e oito no segundo período do estudo. O preparo do cólon continuou sendo realizado no período pós-intervenção.

Tabela 3 - Caracterização clínica e epidemiológica dos grupos de pacientes estudados nos períodos Pré e Pós-Intervenção (N = 162).

	Período Pré-Intervenção (n=81)		Período Pós-Intervenção (n=81)		
Sexo	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	
	39 (44,4%)	45 (55,6%)	42 (51,9%)	39 (48,1%)	
Idade (anos)	52,67 (± 17,66)		50,98 (± 17,24)		p=0,53
Perda Ponderal > 10% nos últimos 6 meses	12 (14,8%)		8 (9,9%)		p=0,34
IMC	43 (53,1%) Normal		63 (77,8%) Normal		
	29 (35,8%) Sobrepeso		17 (21%) Sobrepeso		p=0,009
	6 (7,4%) Obesidade grau I		1 (1,2%) Obesidade grau I		
	1 (1,2%) Obesidade grau Ïl				
	2 (2,5%) Obesidade grau III				
Solução Glicosada Pré-operatório	38 (46,9%)		31 (38,3%)		p=0,26
Suporte Nutricional	6 (7,4%)		8 (9,9%)		p=0,57
NPT	5 (6,2%)		2 (2,5%)		p=0,24
Porte das operações	Porte I	Porte II	Porte I	Porte II	
	54 (66,7%)	27 (33,3%)	57 (70,4%)	24 (29,6%)	p=0,61

Tabela 4 - Abordagem nutricional peri-operatória, hidratação endovenosa pós-operatória, uso de drenos e sonda nasogástrica, uso de antibiótico nos períodos anterior e posterior à intervenção.

	Operações	Pré-Intervenção	Pós-Intervenção	p
Tempo de jejum pré-operatório (horas)	Porte I e II	14 [5-28]	10 [5-24]	0,0002
	Porte II	12 [5-24]	13 [5-17]	0,24
Dia de pós-operatório de re-introdução da dieta	Porte I e II	1 [1-2]	1 [1-2]	0,0007
	Porte II	1 [1-2]	1 [1-2]	0,0016
Volume de hidratação endovenosa no	Porte I e II	4 [1-23]	4 [1-28]	0,66
pós-operatório (litros)	Porte II	8 [1-23]	9,5 [4-28]	0,10
Uso de drenos cavitários	Porte I e II	34 (42%)	26 (32,1)	0,19
	Porte II	18 (64,3%)	20 (83,3%)	0,12
Uso de sonda nasogástrica	Porte I e II	5 (6,2%)	6 (7,4%)	0,75
	Porte II	3 (10,7%)	6 (25,0%)	0,16
Uso de antibiótico	Porte I e II	56 (69,1%)	28 (34,6%)	0,00001

DISCUSSÃO

A aplicação de programas padronizados objetivando a otimização da recuperação pós-operatória tem apresentado bons resultados[6]. Estudos clínicos consistentes têm feito com que velhos paradigmas sejam questionados e substituídos por práticas mais modernas, respaldadas em evidência[20].

A nutrição tanto no pré como no pós-operatório tem papel relevante, diminuindo a resposta orgânica ao estresse, interferindo de maneira significativa na evolução dos pacientes[6]. Neste trabalho pôde-se observar que, com os cuidados implantados, foi possível a redução do tempo de jejum peri-operatório, com uma significância estatística maior em relação ao período de jejum pós-operatório. Conjuntamente, houve também uma discreta diminuição da infusão endovenosa de fluidos, sem que isso alterasse negativamente os resultados cirúrgicos. Entretanto, os resultados mostraram que os pacientes ainda ficaram mais de dez horas em jejum aguardando uma operação. Isso mostra que houve melhora, porém, pelo que se preconiza hoje na literatura, este tempo ainda está prolongado.

Com relação à morbidade global e infecção do sítio cirúrgico observou-se uma pequena elevação no percentual estatístico observado, tanto na casuística global quanto nas operações de maior porte. Embora nesse estudo não tenha sido verificada redução da morbimortalidade nos pacientes operados, em comparação a outros trabalhos pôde-se observar uma menor taxa de complicações pós-operatórias e redução no tempo de internação hospitalar[8]. Assim, a adoção de um programa multidisciplinar com medidas cientificamente embasadas visando melhorar a recuperação pós-operatória relacionou-se como uma redução do tempo de internação pós-operatória.

Ferraz *et al*[19] preconizam o uso racional e padronizado de antibióticos em cirurgia. Houve uma importante redução estatística em relação ao emprego de antibióticos na segunda fase do estudo. Deve ser considerada, também, nos resultados encontrados a importância de outros pontos contemplados nesse projeto, tais como controle efetivo da dor e vômitos pós-operatórios, informação mais detalhada do procedimento ao paciente diminuindo sua ansiedade, mobilização ultraprecoce e a interação multidisciplinar. Isso aliado à redução de fluidos e tempo de internação representa diminuição de gastos hospitalares.

É conhecida a importância do suporte nutricional pré-operatório para pacientes desnutridos, porém, mesmo com normas que preconizam o suporte nutricional pré-operatório nesses doentes, ele não era empregado na maioria dos casos[6]. Pode-se observar que antes da intervenção cirúrgica nem todos os pacientes desnutridos receberam suporte nutricional, o inverso ocorreu na segunda fase do estudo, onde todos receberam suporte nutricional.

O jejum pré-operatório prolongado, habitualmente entre seis e oito horas, é prática aceita desde a introdução da anestesia, em 1840. Isso ocorria devido à garantia do esvaziamento gástrico, evitando assim a broncoaspiração no momento da indução anestésica. Contudo, esta conduta tem sido questionada, pois parece não haver evidência de que uma diminuição do período de jejum para líquido em comparação ao regime convencional determine risco de aumento de aspiração pulmonar ou de morbidade relacionada com este evento[21]. Soma-se a este argumento constatações de que o jejum pré-operatório, além de bastante desconfortável e desnecessário, pode ser prejudicial ao potencializar ou perpetuar a resposta orgânica ao trauma[22]. Atualmente as sociedades de anestesia recomendam regras mais liberais em relação ao jejum, permitindo o uso de líquidos claros até duas horas antes da operação. Estudos mais recentes indicam que o uso de uma solução de líquido enriquecida com carboidrato determinaria maior satisfação, menor irritabilidade, menor número de vômitos, aumento do pH gástrico e, especialmente, uma menor resposta orgânica ao estresse cirúrgico[23]. Embora o tempo de jejum diminuísse neste estudo não se utilizou

bebidas com CHO e nem redução importante do tempo de jejum.

A liberação da dieta e o tipo de alimentos permitidos (líquidos claros progredindo até alimentos sólidos) após a resolução do íleo não têm sido apoiados pela luz da Medicina Baseada em Evidências. O jejum pós-operatório faz parte dos cuidados de rotina prescritos até que haja eliminação de flatos ou de fezes. Isso, em geral, ocorre em torno do terceiro ou quarto dia pós-operatório. Logo, o tempo de internação hospitalar é maior, pois se aguarda que o doente se alimente e tolere a dieta para ter alta[6]. O impacto da dieta precoce na recuperação pós-operatória e todos esses paradigmas têm sido desafiados e questionados. Alguns estudos têm mostrado que, após a realização de operações colorretais, é possível alimentar os doentes precocemente e dar alta no 2° e 3° dias pós-operatórios[24]. Essa prática diminui o desconforto dos doentes, o tempo de internação e, consequentemente, os custos hospitalares[6]. No nosso estudo, o retorno da dieta deu-se com sucesso no primeiro dia de PO na segunda fase do estudo. Essa medida além de não ter sido prejudicial, juntamente com outras adotadas, foi responsável em uma casuística global por melhores resultados no período pós-intervenção.

Em relação à hidratação venosa em pacientes cirúrgicos submetidos à operações eletivas, as evidências apontam que o balanço positivo de água e sódio prejudica o retorno das funções gastrintestinais no pós-operatório, assim como, afetam o organismo como um todo, determinando aumento do período de íleo, da morbidade e mortalidade[25]. Este estudo corrobora na idéia de efetiva redução da carga hídrica administrada no pós-operatório de cirurgias abdominais eletivas. Neste estudo, observou-se uma discreta diminuição da quantidade de fluidos administrados de forma parenteral. Entretanto, isso foi notável nas operações de menor porte. Ressalta-se além dos pontos já levantados, a importância da relação desta questão com custos, com a mobilização precoce do paciente (sem cateteres de reposição hídrica o paciente sente-se em melhores condições para se movimentar livremente) e com o estímulo (sede) ao retorno à alimentação por via oral[8].

Observamos uma discreta alteração em relação à frequência de uso de sonda nasogástrica e drenos cavitários. Acreditamos que drenos na cavidade abdominal representam um enorme impedimento para o paciente movimentar-se e ter alta mais precoce. Algumas metanálises têm demonstrado que o uso de drenos em operações envolvendo anastomoses colônicas não reduz a incidência de complicações nem a gravidade de deiscências de anastomoses[26]. O uso de sondas nasogástricas como rotina também não tem suporte na evidência e acredita-se que podem até mesmo prejudicar o paciente no pós-operatório[8]. Seu uso tem sido desestimulado em muitos serviços de cirurgia[27]. Analisando nossos resultados, o uso de sonda nasogástrica foi da ordem de 7,4%, relativamente baixo, embora tenha sido utilizada com maior frequência no período pós-intervenção. O mesmo não pode ser dito em relação ao uso de drenos cavitários, utilizado em 34% das operações da primeira fase do estudo *vs* 26% na segunda fase. Notou-se, portanto, uma redução na sua utilização. Acreditamos que a maior utilização de drenos deve-se ao pensamento dos cirurgiões de utilizá-los na tentativa de diagnosticar precocemente complicações, sobretudo as anastomóticas, ou diminuir as suas repercussões.

Atualmente, vem crescendo o número de estudos que envolvem mudanças nas rotinas peri-operatórias de pacientes cirúrgicos. No presente estudo, essas mudanças foram conduzidas por práticas baseada em evidências que vêm sendo introduzidas também por outros serviços de cirurgia geral, que, assim como nós, acreditam que fará em breve parte do dia a dia das enfermarias de cirurgia de instituições do nosso país.

Em conclusão, a adoção de medidas multidisciplinares peri-operatórias é exequível dentro da nossa realidade e, embora não tenha havido alterações com significância estatística no presente estudo, pode melhorar a morbidade e diminuir tempo de internação em cirurgia geral de modo significante.

A B S T R A C T

Objective: *To evaluate the results of the introduction of new measures to accelerate the postoperative recovery of patients undergoing elective abdominal surgery.* ***Methods***: *We observed 162 patients and interviewed them on two distinct periods: the first between October to December 2009 (n = 81) comprised patients who underwent conventional perioperative monitoring (pre-intervention) and the second between March and May 2010 (n = 81), formed by a new group of patients, submitted to the new protocol of perioperative monitoring. Data collection in the two periods occurred without the knowledge of the professionals in the service. The variables were: indication for preoperative nutritional support, duration of fasting, post-operative volume of hydration, use of catheters and drains, length of stay and postoperative morbidity.* ***Results***: *when comparing the two periods we observed a decrease of 2.5 hours in the time of preoperative fasting (p = 0.0002) in the post-intervention group. As for the reintroduction of oral diet, there was no difference between the two periods (p = 0.0007). When considering the patients without postoperative complications, there was a significantly decreased length of stay (p = 0.001325). There was a reduction of approximately 50% in antibiotic use in the post-intervention group (p = 0.00001).* ***Conclusion***: *The adoption of multidisciplinary perioperative measures is feasible within our reality, and although there was no statistically significant changes in the present study, it may improve morbidity and reduce length of stay in general surgery.*

Key words: *Outcome assessment (health care). Protocols. Preoperative care. Postoperative care. Nutrition therapy.*

REFERÊNCIAS

1. IMeN - Instituto de Metabolismo e Nutrição. Dilemas - nutrição parenteral x nutrição enteral. Acessado em agosto de 2009. Disponível em: http://www.nutricaoclinica.com.br/2005080227/terapia-nutricional-parenteral/dilemas-nutricao-parenteral-x-nutricao-enteral
2. Ward N. Nutrition support to patients undergoing gastrointestinal surgery. Nutr J. 2003;2:18.
3. Studley HO. Percentage of weight loss. A basic indicator of surgical risk in patients with chronic peptic ulcer. JAMA. 1936;106(6):458-60.
4. Jiang XH, Li N, Li JS. Intestinal permeability in patients after surgical trauma and effect of enteral nutrition versus parenteral nutrition. World J Gastroenterol. 2003;9(8):1878-80.
5. Salvino RM, Dechicco RS, Seidner DL. Perioperative nutrition support: who and how. Cleve Clin J Med. 2004;71(4):345-51.
6. Correia MITD, Silva RG. Paradigmas e evidências da nutrição peri-operatória. Rev Col Bras Cir. 2005;32(6):342-7.
7. Lång M, Niskanen M, Miettinen P, Alhava E, Takala J. Outcome and resource utilization in gastroenterological surgery. Br J Surg. 2001;88(7):1006-14.
8. Aguilar-Nascimento JE, Bicudo-Salomão A, Caporossi C, Silva RM, Cardoso EA, Santos TP. Acerto pós-operatório: avaliação dos resultados da implantação de um protocolo multidisciplinar de cuidados peri-operatórios em cirurgia geral. Rev Col Bras Cir. 2006;33(3):181-8.
9. Ljungqvist O, Thorell A, Gutniak M, Häggmark T, Efendic S. Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. J Am Coll Surg. 1994;178(4):329-36.
10. Nygren J, Soop M, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. Clin Nutr. 1998;17(2):65-71.
11. DiFronzo LA, Yamin N, Patel K, O'Connell TX. Benefits of early feeding and early hospital discharge in elderly patients undergoing open colon resection. J Am Coll Surg. 2003;197(5):747-52.
12. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Liotta S, Di Carlo V. Feeding the gut early after digestive surgery: results of a nine-year experience. Clin Nutr. 2002;21(1):59-65.
13. Enzi G, Casadei A, Sergi G, Chiarelli A, Zurko F, Mazzoleni F. Metabolic and hormonal effects of early nutritional supplementation after surgery in burn patients. Crit Care Med. 1990;18(7):719-21.
14. Kudsk KA. Gut mucosal nutritional support—enteral nutrition as primary therapy after multiple system trauma. Gut. 1994;35(1 Suppl):S52-4.
15. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, McArdle AH, Booth FV, Morgenstein-Wagner TB, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. Ann Surg. 1992;216(2):172-83.
16. Di Fronzo LA, Cymerman J, O'Connell TX. Factors affecting early postoperative feeding following elective open colon resection. Arch Surg. 1999;134(9):941-5; discussion 945-6.
17. Waldhausen JH, Shaffrey ME, Skenderis BS 2nd, Jones RS, Schirmer BD. Gastrointestinal myoelectric and clinical patterns of recovery after laparotomy. Ann Surg. 1990;211(6):777-84; discussion 785.
18. Akbarshahi H, Andersson B, Nordén M, Andersson R. Perioperative nutrition in elective gastrointestinal surgery—potential for Improvement ?. Dig Surg. 2008;25(3):165-74.
19. Ferraz EM, Ferraz AAB. Antibioticoprofilaxia. In: Ferraz EM, editor. Infecção em cirurgia. Rio de Janeiro: Medsi; 1997. p.345-52.
20. Nygren J, Hausel J, Kehlet H, Revhaug A, Lassen K, Dejong C, et al. A comparison in five European Centers of case mix, clinical management and outcomes following either conventional or fast-track perioperative care in colorectal surgery. Clin Nutr. 2005;24(3):455-61.
21. Pearse R, Rajakulendran Y. Pre-operative fasting and administration of regular medications in adult patients presenting for elective surgery. Has the new evidence changed practice ?. Eur J Anaesthesiol. 1999;16(8):565-8.
22. Ljungqvist O, SÆreide E. Preoperative fasting. Br J Surg. 2003;90(4):400-6.
23. Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate nutrition: an update. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2001;4(4):255-9.
24. Basse L, ThorbÆl JE, LÆssl K, Kehket H. Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care. Dis Colon Rectum. 2004;47(3):271-7; discussion 277-8. Erratum in: Dis Colon Rectum. 2004;47(6):951. Dis Colon Rectum. 2005;48(8):1673.
25. Macafee DA, Alisson SP, Lobo DN. Some interactions between gastrointestinal function and fluid and electrolyte homeostasis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2005;8(2):197-203.
26. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. Clin Nutr. 2005;24(3):466-77.
27. Cheatham ML, Chapman WC, Key SP, Sawyers JL. A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. Ann Surg. 1995;221(5):469-76; discussion 476-8.

Recebido em 08/06/2011
Aceito para publicação em 18/08/2011
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhum

Como citar este artigo:
Walczewski MRM, Justino AZ, Walczewski EAB, Coan T. Avaliação dos resultados de intervenção após mudanças realizadas nos cuidados peri-operatórios em pacientes submetidos à cirurgias abdominais eletivas. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2012; 39(2). Disponível em URL: http://www.scielo.br/rcbc

Endereço para correspondência:
Mayra Martins Walczewski
E-mail: mayrarmartins@hotmail.com

Avaliação da capilaroscopia usando Endotelina-1 como um marcador de ativação endotelial na lesão microvascular e úlceras cutâneas

Evaluation of the capillaroscopy using endothelin-1 as a marker of endothelial activation in microvascular injury and cutaneous ulcerations

Thiago Michaelis[1]; Marianne Andretta[2]; Carolina Albers[2]; Thelma Larocca Skare[3]; Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas[3]; Luciana Bugmann Moreira[3]

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a presença da ET-1 em pacientes portadores de esclerodermia e a sua correlação com o nível de atividade da doença; verificar se os níveis de endotelina estão associados com o perfil clínico e de autoanticorpos da esclerodermia e, ainda, se há associação com lesão microvascular detectada pela capilaroscopia periungueal. **Métodos:** Um total de 74 pacientes, sendo 37 portadores de esclerodermia e o restante controle, foram submetidos à dosagem de ET-1 por meio de teste de ELISA. Pacientes com esclerodermia foram analisados através de um questionário sobre características da doença e pesquisa de autoanticorpos. A gravidade da doença foi definida pelos critérios de Medsger e a doença microvascular foi acessada através de capilaroscopia periungueal. **Resultados:** Dos 37 pacientes com esclerodermia três (8,1%) eram homens e 34 (91,89%) mulheres, com idade média de 48,97 ? 13,36 anos e tempo médio de doença de 42,54 ? 13,35 anos. Os valores da ET-1 nos controles foram de 0,41 a 5,65 pg/ml (mediana de 2,26 pg/ml) e nos com esclerodermia de 0,41 a 8.82 pg/ml (mediana de 0,41 pg/ml) com p de 0,0007. Não houve correlação com o tempo de doença, idade do paciente e com o nível de acometimento cutâneo. Não encontrou-se correlação entre nível de ET-1 sérica e gravidade da doença (p=0,13). Níveis maiores de ET-1 foram observados na forma de superposição (1,49 a 6,82 pg/ml). **Conclusão:** Os níveis de ET-1 em esclerodérmicos mostraram-se inferiores aos controles. Não houve associação dos níveis de ET-1 com as variáveis estudadas.

Descritores: Esclerodermia difusa. Marcadores biológicos. Endotelina-1. Angioscopia microscópica. Úlcera cutânea.

INTRODUÇÃO

As lesões vasculares são causa importante de morbimortalidade em esclerodermia (ES)[1,2]. Tais lesões implicam em fenômenos isquêmicos que alteram a função de órgãos como rins, coração, pulmões e do aparelho músculo-esquelético. Neste último caso, o fenômeno de Raynaud é considerado um dos achados mais marcantes, podendo levar a isquemia e amputação de dígitos, lesões ulceradas em membros que não só alteram o seu desempenho funcional como a qualidade de vida de seu portador por serem extremamente dolorosas e de difícil cicatrização[2,3].

A etiopatogenia da esclerodermia ainda é discutida. A base da lesão vascular parece ser a disfunção endotelial e o espessamento fibrótico da camada íntima[2]. Esse processo é visto inicialmente nas pequenas e médias artérias promovendo endurecimento e espessamento da parede dos vasos sanguíneos[2]. Com isso, os vasos sanguíneos perdem sua capacidade normal de relaxamento, tornando-se predispostos a episódios de vasoespasmo desencadeados, principalmente, por temperaturas frias e a outros estímulos como o estresse emocional. A hipóxia causada pela diminuição do fluxo sanguíneo leva à produção de algumas substâncias como radicais de oxigênio e citocinas que poderão causar dano tissular[4]. Prognóstico e evolução da doença são dependentes da extensão e da gravidade das lesões vasculares[1].

Um endotélio lesado produz maior quantidade de fatores vasoconstritores, como a endotelina-1(ET-1) e menor quantidade de substâncias vasodilatadoras, como o óxido nítrico (NO) e a prostaciclina (PGI-2). Além disso, a lesão endotelial predispõe ativação plaquetária que, por sua vez, tem duas importantes consequências: 1) forma-

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba/ Instituto de Pesquisas Médicas, Curitiba, PR, Brasil.
1. Mestre do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/ Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 2. Acadêmica de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil; 3. Professor permanente do Programa de Pós Graduação em Princípios da Cirurgia do Instituto de Pesquisas Médicas da Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

ção de microagregados de plaquetas nos capilares e vênulas e 2) liberação de um potente vasoconstritor (Tromboxano A2). Em suma, os vasos estão propensos à vasoconstrição e ao vasoespasmo provocando episódios repetidos de isquemia e reperfusão tecidual[4].

Por outro lado, postula-se também que a injúria celular decorrente do dano vascular desencadearia resposta isquêmica, e consequentemente, resposta inflamatória. As citocinas pró-inflamatórias, os fatores de crescimento e a própria ET-1 gerados por este processo seriam os responsáveis finais pela atração e ativação dos fibroblastos[5] .

A ET-1 é um peptídeo natural com múltiplos efeitos sobre a vasculatura. Tem funções essenciais de desenvolvimento e regulação da fisiologia normal, incluindo a homeostase cardiovascular, equilíbrio hidroeletrolítico e desenvolvimento da função respiratória[6]. No entanto, a endotelina também é um mediador patogênico com vários efeitos deletérios, incluindo vasoconstrição, fibrose por proliferação desordenada de fibroblastos e colágeno, hipertrofia vascular e inflamação[6]. Há ampla gama de efeitos fisiológicos observados em laboratório mostrando as manifestações da endotelina nas doenças reumatológicas sistêmicas[6].

Assim sendo entende-se que a ET-1 é um mediador dos possíveis efeitos deletérios verificados em pacientes com ES e que o grau desse envolvimento vascular prediz o prognóstico nesta doença.

Neste contexto realizou-se o presente estudo que tem por objetivos: comparar os níveis da ET-1 sérica em pacientes portadores de ES em relação à população normal e verificar a sua correlação com o nível de gravidade da doença; verificar se os níveis de ET-1 estão associados com o perfil clínico e de auto anticorpos da ES; verificar se os níveis de ET-1 estão associados com lesão microvascular detectada pela capilaroscopia periungueal.

MÉTODOS

O presente estudo é transversal, observacional, caso-controle e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente (SEB – FEPAR). Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Incluíram-se 74 pacientes sendo que 37 apresentavam diagnóstico de ES e 37 pacientes pertenciam ao grupo controle. A escolha dos pacientes com ES foi feita por ordem de chegada para consulta no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba e pela disposição em participar do estudo. Para inclusão dos pacientes com esclerodermia, eles deviam preencher os Critérios Classificatórios Preliminares do Colégio Americano de Reumatologia[7] para diagnóstico dessa doença, assinar o termo de consentimento livre e esclarecido e possuir idade igual ou superior a 18 anos. Foram excluídas pacientes grávidas, abaixo de 18 anos ou com incapacidade cognitiva para entender e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. A amostra de controles foi obtida do ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, PR, Brasil e foi composta por pacientes que procuraram o serviço para tratamento de varizes e que não tinham doença inflamatória reumática conhecida.

Pacientes com ES e controles foram protocolados em ficha individual contendo nome, sexo, idade e fatores de risco para aterosclerose (diabete melito, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, obesidade, história familiar de doença cardiovascular, dislipidemia) e provas de atividade inflamatória (VHS e proteína C reativa).

Nos pacientes com ES foram coletados dados demográficos, do tipo de esclerodermia, dados acerca de envolvimento cutâneo-visceral, de presença de autoanticorpos: fator antinuclear ou FAN, anticardiolipinas (aCls) IgG e IgM, LAC (anticoagulante lúpico), anti Ro, anti La, anti RNP (ribonucleoproteína), anti Scl 70 (ou antitopoisomerase) e anticentrômero. A medida da gravidade da doença foi feita pelo índice de Medsger[8].

O índice de gravidade de Medsger[8] é uma escala que vai de zero até 36 e é pontuada conforme comprometimento de pele e aparelho locomotor, sintomas gerais como fraqueza e emagrecimento, envolvimento gastrintestinal, presença de Raynaud, envolvimento cardíaco e pulmonar e envolvimento renal, sendo zero a ausência de envolvimento e 36 a gravidade máxima.

Pacientes e controles foram submetidos à punção venosa para obtenção de 5 ml de sangue venoso o qual foi centrifugado para a separação do soro e aliquotado sendo conservado a -16ºC até a confecção dos testes. A dosagem de ET-1 foi executada com kit Human Endothelin-1 (EIA-3111 – DRG Internation Inc., USA),de acordo com as instruções do fabricante .

Capilaroscopia periungueal foi realizada por um único observador utilizando-se um estereomicroscópio com fonte de baixa irradiação térmica, incidindo a 45° sobre a superfície da pele e aumento de 10 vezes[9]. Após imersão da área a ser estudada em óleo secante de esmalte, analisou-se o leito periungueal do 2° ao 5º dígito de ambas as mãos, procedendo-se à contagem do número de alças/mm e observando-se presença de deleções e de alterações na morfologia capilar. Foi considerada como área de deleção focal ou avascular, a ausência de pelo menos dois capilares sucessivos[9]. Para fins estatísticos, o valor utilizado na contagem de alças de cada paciente foi o da média de todas as unhas analisadas.

Os dados obtidos foram tabulados em tabelas de frequência e de contingência. Utilizou-se como medida de tendência central a média e desvio-padrão para as variáveis paramétricas e a mediana para as não paramétricas. Para estudos de associações de dados nominais foram usados os testes de Fisher e de qui-quadrado, para dados numéricos os teste t não pareado e Mann-Whitney de acordo com distribuição paramétrica ou não da amostra. Para estudos de correlação foram usados os testes de Spearman. Os cálculos foram feitos com auxilio do software Graph

Pad Prism versão 4.0 adotando-se 5% como nível de significância.

RESULTADOS

Características da amostra

A prevalência de achados clínicos pode ser vista na tabela 1 que evidencia os achados mais comuns: fenômeno de Raynaud, cicatrizes estelares,doença intersticial pulmonar e telangiectasias.

Dos 37 pacientes com esclerodermia três (8,1%) eram homens e 34 (91,89%) mulheres. A idade foi de 18 a 79 anos (média de 48,97+/-13,36) e o tempo de duração de doença de 10 a 69 anos (média de 42,54+/-13,35). Existia tabagismo em 11/37 ou 29,72%. A forma de maior prevalência foi a limitada que totalizou 54,05%, seguida pela forma difusa com 35,13% e pela forma de overlap com 10,8%.

O índice de gravidade de Medsger variou de 2 a 13; média de 6,472 / 2,893. A análise do perfil de autoanticorpos mostrou que o FAN estava presente em 75,6% dos pacientes: 13,5% (5/34) tinham o antitopoisomerase ou anti Scl-70; 34,3% (11/32) tinham o anticentrômero; 9,1% (3/33) tinham antirribonucleroproteína (ou anti RNP); 8,3% (3/36) tinham anticardiolipina IgG positivo; 11,7 % (4/34) tinham o anticardiolipina Ig M e 5,5% (1/18) tinham o anticoagulante lúpico.

Na tabela 2 encontram-se os dados dos achados de capilaroscopia periungueal na amostra estudada.

Dados do pareamento da amostra de ES com controles

Estudando-se o pareamento da amostra para fatores de risco de aterosclerose encontraram-se os dados da tabela 3. Só o HDL demonstrou diferença, o que seria esperado em uma população com doença inflamatória.

Comparação da endotelina sérica (ET-1) entre controle versus ES

Os valores da endotelina sérica nos controles foram de 0,41 a 5,65 pg/ml(mediana de 2,26 pg/ml) e nos pacientes com esclerodermia de 0,41 a 8,82 pg/ml (mediana de 0,41 pg/ml) com p de 0,0007.

Valores de endotelina na população de ES de acordo com variáveis demográficas, clínicas e sorológicas

Variabilidade dos níveis de endotelina sérica em pacientes com esclerodermia de acordo mostrou que homens tinham um valor mediano de 0,88 (de 0.41 a 2,73) e mulheres de 0,41 a 6,82 com p=0,61. Endotelina sérica em 37 pacientes com ES de acordo com a forma foram (valores limítrofes em pg/ml/ mediana em pg/ml): 1) froma limitada - 0,41 a 2,73 e 0,4250; 2) forma difusa - 0,41 a 4,23 e 0,4100; 3) forma de superposição - 1,49 a 6,82 e 2,315 (p = 0,0424 Kruskall Wallis)

Tabela 1 - Prevalência de achados clínicos na população estudada (37 pacientes com esclerodermia).

Achado clínico	N	%
Calcinose	4 / 37	10,81%
Microstomia	12 / 37	32,43%
Envolvimento cutâneo medido pelo Rodman m	4 a46	média de 22.75 11,63
Fenômeno de Raynaud	34 / 37	91,89%
Cicatrizes estelares	23 / 37	62,16%
Ulcerações cutâneas	12 / 37	32,43%
Necrose digital	10 / 37	27,02%
Necrose de pele em outros locais	2 / 37	5,40%
Telangiectasias	18 / 37	48,64%
Tromboembolismo	3 / 37	8,10%
Miosite	14 / 37	37,83%
Artrite	16 / 37	43,24%
Envolvimento esofágico	16 / 37	43,24%
Miocardite	0	
Pericardite	0	
Pneumopatia intersticial	19 / 37	51,35%
Hipertensão pulmonar	9 / 37	24,32%
Neuropatia periférica	1 / 37	2,70%
Crise renal	1 / 37	2,70%
Emagrecimento (*)	11 / 37	29,72%

(*) emagrecimento - considerado como perda ponderal involuntária igual ou maior do que 3kg em dois meses.

Tabela 2 – Achados da capilaroscopia periungueal em 37 pacientes com esclerodermia (dados disponíveis em 30 pacientes).

Achados capilaroscópicos	Limiares	Valores médios
Densidade de capilares em número de alças capilares/mm	3,3 a 7	5,08 / 1,094
Deleção/dígito	0 a 3	1,50 / 0,97
Capilares dilatados/dígito	0 a 10	2,06 / 2,58

Tabela 3 - Pareamento da amostra de esclerodermia com controles.

	Pacientes com esclerodermiaN=37	ControlesN=37	P
Sexo	3 homens / 34 mulheres	3 homens / 34 mulheres	1,00
Idade média (em anos)	48,97 / 3,36	49,57 / 11,29	0,83
DM	1 / 33	3 / 37	0,61
Obesidade	3 / 36	9 / 37	0,11
Tabagismo	11 / 37	10 / 37	0,58
Presença de HAS	7 / 32	11 / 37	0,58
Colesterol (mg/dl)	169,1 / 47,66	182,2 / 36,83	0,22
Triglicerideo (mg/dl)	114,8 / 62,52	108,6 / 55,14	0,68
HDL colesterol (mg/dl)	45,89 / 12,18	57,09 / 9,850	0,0002
Glicemia (mg/dl)	90,53 / 15,22	91,86 / 16,62	0,77

HAS= hipertensão arterial sistêmica
DM= diabete melito

A análise de acordo com o subtipo de esclerodermia mostrou que pacientes com forma de superposição têm níveis mais altos.

Estudando-se a correlação dos níveis de endotelina sérica com idade observou-se que essa variável não influiu nos níveis da endotelina (p=0,23; R de Spearmnn de -0,19; 95% IC de -0,49 a 0,14). O mesmo aconteceu com o tempo de duração de doença (p=0,67, R de Spearman de -0,072; 95% IC de -0,39 a 0,26)

A análise da variabilidade dos níveis de endotelina sérica de acordo com as principais manifestações clínicas estudadas pode ser vista na tabela 4.

A análise da correlação entre nível de endotelina sérica e gravidade da doença medida pelo índice de Medsger mostrou p=0,13, R de Spearman de 0,25, 95%IC de -0,091 a 0,54. A análise de correlação entre valores de capilaroscopia periungueal e níveis séricos de endotelina pode ser avaliada na tabela 5.

A análise dos achados de endotelina sérica de acordo com a presença de auto-anticorpos encontra- se na tabela 6.

DISCUSSÃO

Existem diversas evidências de que a ET-1 modula o tônus arterial periférico em seres humanos e de que o efeito vasoconstritor dela pode ser bloqueado por antagonistas dos receptores (ETa)[10,11] Entretanto, apesar da ET-1 ser o mais potente dos vasoconstritores endógenos, seu papel na esclerodermia - uma doença em que a lesão vascular é o achado etiopatogenético chave para a grande maioria das manifestações clínicas - continua sendo investigado.

O conceito de que a ET-1 pode apresentar níveis elevados em pacientes com esclerodermia tem sido aventada em vários estudos, principalmente naqueles associados à hipertensão pulmonar[12]. Nesse contexto, diversos antagonistas dos receptores da endotelina vêm sendo desenvolvidos e têm mostrado resultados promissores para seu tratamento[13]. No entanto, os resultados obtidos em ensaios clínicos são de difícil interpretação devido à grande variabilidade de tipos e de densidade de receptores para ET-1 conforme o tecido estudado. Além disso, a endotelina é um agente com atividade autócrina e parácrina, atuações essas de difícil mensuração in vivo[14].

No presente estudo, não foi possível verificar aumento de ET-1 na amostra composta por 37 pacientes portadores de esclerodermia. Os pacientes tinham média de duração da doença de 42 anos, eram predominantemente do sexo feminino (92% da amostra) sendo a forma mais prevalente a limitada - que comprometeu cerca de 54% do total dos pacientes. O padrão demográfico da amostra estudada reflete padrão típico daquele encontrado na doença de acordo com a literatura[15,16]. No grupo de pacientes assim composto, foram as formas de superposição que mostraram maiores índices de ET-1. Nessa amostra não foi possível encontrar associação entre níveis aumentados de ET-1 e grau de envolvimento cutâneo, presença de fenômeno de Raynaud ou hipertensão pulmonar. O fe-

Tabela 4 - Comparação dos níveis medianos de endotelina sérica (em pg/ml) de acordo com achados clínicos (n=37).

Variável clínica	Valor da endotelina (com)	Valor da endotelina(sem)	P(Mann- Whitney)
Calcinose	0,41 (0,41 a 2,47)	0,44 (0,41 a 6,820)	0,50
Microstomia	1,69 (0,41 a 6,82)	0,41 (0,41 a 2,47)	0,01
Fenômeno de Raynaud	0,63 (0,41 a 6,82)	0,41 (0,41 a 0,41)	0,053
Cicatrizes estelares	0,41 (0,41 a 2,730)	0,64 (0,41 a 6,82)	0,77
Ulcerações cutâneas	0,41 (0,41 a 4,23)	0,44 (0,41 a 6,82)	0,69
Necrose digital	0,41 (0,41 a 4,23)	0,83 (0,41 a 6,82)	0,74
Telangiectasias	0,62 (0,41 a 2,79)	0,41 (0,41 a 5,82)	0,74
Miosite	0,41 (0,41 a 6,82)	0,41 (0,41 a 2,79)	0,17
Artrite	1,98 (0,41 a 6,82)	0,41 (0,41 a 1,48)	0,14
Envolvimento esofágico	0,64 (0,41 a 6,82)	0,41 (0,41 a 2,79)	0,70
Pneumonite instersticial	0,41 (0,41 a 4,23)	0,62 (0,41 a 2,31)	0,70
Hipertensão pulmonar	0,98 (0,41 a 2,73)	0,41 (0,41 a 5,82)	0,57
Emagrecimento	0,41 (0,41 a 2,63)	0,88 (0,41 a 6,82)	0,34

Tabela 5 - Estudos de correlação de capilaroscopia periungueal com níveis séricos de endotelina (em pg/ml) em 30 pacientes com esclerodermia.

	R de Spearman	95% I C	P
Densidade capilar (Número de alças capilares/mm)	-0,14	-0,49 to 0,24	0,46
Grau de deleção (número de deleção/dígito)	0,049	-0,30 to 0,39	0,78
Dilatação capilar (Número de capilares dilatados/dígito)	0,20	-0,18 to 0,53	0,28

nômeno de Raynaud acometeu grande parte dos indivíduos estudados (92%) sendo poucos os sem esse achado; isso pode ter prejudicado a análise comparativa. Por outro lado, o inverso aconteceu com hipertensão pulmonar, manifestação presente em apenas nove dos 34 indivíduos da amostra. No caso do fenômeno de Raynaud observou-se tendência para que a ET-1 estivesse aumentada naqueles com esta manifestação clínica.

Estes resultados são semelhantes aos do estudo realizado por Smyth *et al.*[11], que avaliou amostra de 18 pacientes com fenômeno de Raynaud primário e 14 associados à esclerodermia. Esses autores, através da pletismografia, identificaram o vasoespasmo induzido por resfriamento e, nesse momento, foram medidos os níveis séricos de ET-1 em comparação aos pacientes não expostos ao vasoespasmo. Nesse estudo não ocorreram alterações significativas nos níveis de ET-1 dos casos quando comparados ao controle.

Estes resultados e os de Smyth *et al.*[11] se opõem aos de Biondi *et al*[2]. Este último autor avaliou o nível sérico de ET em 14 pacientes sendo que sete deles apresentavam fenômeno de Raynaud primário e os outros sete secundários à esclerodermia sistêmica, encontrando níveis maiores nos indivíduos com Raynaud do que em controles.

Em outro estudo[17] onde também foi analisado o nível plasmático de ET-1, 31 pacientes com ES obtiveram níveis maiores quando comparados com o controle. Nesse estudo, em contraste com o aqui apresentado, os pacientes com esclerose difusa que tinham níveis mais elevados foram os com a forma limitada. Também ficou evidente a

Tabela 6 - Comparação dos níveis medianos de endotelina sérica (em pg/ml) de acordo com perfil de autoanticorpos (n=37)

Variável	Valor mediano da endotelina(com)	Valor mediano da endotelina(sem)	P Mann-Whitney
Fator anti nuclear (FAN)	0,62 (0,41 a 6,82)	0,410 (0,41 a 2,73)	0,87
Anti Scl70	0,41 (0,41 a 4,23)	0,44 (0,41 a 6,82)	0,43
Anti centrômero	0,83 (0,41 a 6,82)	0,41 (0,41 a 2,79)	0,31
Anti RNP	0,88 (0,41 a 0,88)	0,41 (0,41 a 6,82)	0,94
Pelo menos um anticorpo antifosfolípide presente	0,41 (0,41 a 6,82)	0,44 (0,41 a 4,23)	0,45

variação da ET-1 com manifestações pulmonares, tendo os níveis de ET-1 correlação inversa para com a capacidade de difusão de monóxido de carbono. Devido a esses dados, os autores aventaram a possibilidade de ET-1 ser preditor de gravidade da doença. No presente estudo não foi possível confirmar este achado, uma vez que não houve associação de dados de endotelina sérica com doença intersticial pulmonar .

Além disso, Hettema *et al.*[10] estudando 15 pacientes com ES limitada submetidos ao tratamento com bosentana por 16 semanas, observaram que o uso desse antagonista da ET-1 não demonstrou mudanças nem na resposta vasodilatadora, nem na mudança estrutural ou na função da microvasculatura após o tratamento.

A microvasculatura foi analisada no presente estudo através da capilaroscopia periungueal. Embora essa seja análise baseada apenas em dados morfológicos, ela reflete de maneira evolutiva os acontecimentos microvasculares na esclerodermia[18]. Neste estudo nem o grau de deleção nem o de ectasia capilar à capilaroscopia periungueal puderam ser associados a níveis de endotelina sérica, mostrando ausência de associação entre comprometimento microvascular morfológico em relação à dosagem de ET-1.

No presente estudo, foram encontrados valores de ET-1 menores nos pacientes com esclerodermia limitada quando comparado aos demais grupos, fato que poderia corroborar o menor efeito do bosentan nesses pacientes, já identificados por Hettema *et al.*[10] em seus 15 pacientes com a forma limitada da doença.

A atuação da ET-1 depende não apenas do seu nível sérico como, também, do tipo e grau de higidez do tecido, uma vez que isso pode determinar variação tanto no número de receptores, como na mudança de sua sensibilidade[19]. Por exemplo, no tecido normal, o efeito do receptor de endotelina do tipo ET-B é vasodilatador, mas em condições patológicas, predomina a vasoconstrição. Esta inversão de efeito pode resultar de aumento nos níveis de endotelina, bem como da localização e regulação dos receptores ET-B em nível endotelial, concomitante ao aumento da regulação dos receptores ET-B em algumas células do músculo liso vascular[7]. Além disso, uma mudança nas proporções de receptor aparece em condições patológicas como isquemia miocárdica com reperfusão, onde se observa que há bloqueio pela ET-B e vasoconstrição em normotensos; em hipertensos causa vasodilatação[20]. Este fato também foi visto na esclerodermia, em tecido pulmonar fibrótico, onde os níveis dos receptores ET-A foram significativamente reduzidos, enquanto os níveis de receptor ET-B foram ligeiramente elevados, em comparação com o tecido saudável[7].

Existem dados intrigantes acerca da complexa atuação da ET-1 na patogênese da ES. Se por um lado o antagonista da ET-1, o bosentan, ocasionou melhora significativa na prevenção e na formação de novas úlceras digitais, Korn *et al.*[21], estudando 122 pacientes de 17 centros da Europa e América do Norte - demonstrou que ela não consegue melhorar o padrão de cicatrização das úlceras digitais já existentes. Não está claro por que uma droga que supostamente promove a vasodilatação periférica como um antagonista de ET-1 não poderia também promover a cicatrização da úlcera de uma forma mais eficaz. Os receptores de ET-1 também foram encontrados em queratinócitos, o que sugere que a ET-1 pode ser um modulador da função dessa célula e, portanto, o bloqueio do receptor poderia prejudicar a re-epitelização[21]. Assim sendo, não é só o nível sérico da ET que deve ser levado em consideração na etiopatogenia dos achados clínicos da esclerodermia, mas, também, os níveis e os tipos de receptores atuantes. Isso pode explicar a falta de associação encontrada entre níveis séricos de ET-1 e os principais achados clínicos de esclerodermia no presente estudo.

Este estudo tem um número pequeno de pacientes, o que é esperado em doenças relativamente raras como a esclerodermia. Tal fato pode ter conferido à presente amostra um poder muito pequeno no sentido de poder demonstrar determinadas associações. Pesquisas com maior número de pacientes (de preferência multicênticos) são necessários no intuito de reforçar os presentes achados. Além disso, análises mais detalhadas, envolvendo a ligação deste mediador vascular com seus receptores também são interessantes no sentido de ajudar a esclarecer a fisiopatologia dos processos vasculares envolvidos na esclerodermia.

Concluindo, pode-se afirmar que este estudo evidenciou que os níveis plasmáticos de ET-1 são menores nos pacientes com ES quando comparado aos controles; não houve associação desses níveis com a gravidade de doença; não se verificou associação significante de níveis de ET-1 com perfil clínico ou de anticorpos; não ocorreu correlação com o nível de endotelina com lesões da microvasculatura detectada pela capilaroscopia periungueal.

Agradecimentos

Aos laboratórios Álvaro de Curitiba, PR, pelo auxílio na dosagem de endotelina 1 sérica.

ABSTRACT

***Objectives**: To evaluate the presence of ET-1 in patients with scleroderma and its correlation with the level of disease activity; to verify if the levels of endothelin are associated with the clinical profile and autoantibodies of scleroderma, and even if there is an association with microvascular injury detected by nailfold capillaroscopy. **Methods**: A total of 74 patients, 37 patients with scleroderma, the remaining being controls, were subjected to measurement of ET-1 by ELISA. Patients with scleroderma were evaluated through a questionnaire about characteristics of the disease and determination of autoantibodies. Disease severity was defined by the criteria of Medsger and microvascular disease was accessed through nailfold capillaroscopy. **Results**: Of the 37 patients with scleroderma, three (8.1%) were men and 34 (91.89%) women, with a mean age of 48.97 ± 13.36 years and mean disease duration of 42.54 ± 13, 35. The amounts of ET-1 in the controls was 0.41 to 5.65 pg / ml (median of 2.26 pg / ml) and, in the scleroderma group, from 0.41 to 8.82 pg / ml (median, 0.41 pg / ml), with p = 0.0007. There was no correlation with disease duration, patient age and the degree of skin involvement. No correlation was found between serum levels of ET-1 and disease severity (p = 0.13). Higher levels of ET-1 were observed in the form of overlap (1.49 to 6.82 pg / ml). **Conclusion**: The levels of ET-1 in scleroderma were inferior to controls. There was no association of ET-1 levels with the variables studied.*

***Key words:** Scleroderma, diffuse. Biological markers. Endothelin-1. Microscopic angioscopy. Skin ulcer.*

REFERÊNCIAS

1. Andersen GN, Caidahl K, Kazzam E, Petersson AS, Waldenström A, Mincheva-Nilsson L, et al. Correlation between increased nitric oxide production and markers of endothelial activation in systemic sclerosis: findings with the soluble adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1. Arthritis Rheum. 2000;43(5):1085-93.
2. Silva LSM, Lima ARAG, Pucinelli MLC, Atra E, Andrade LEC. Capilaroscopia panorâmica periungueal e sua aplicação em doenças reumáticas. Rev Ass Med Bras. 1997;43(1):69-73.
3. Yamane K, Miyauchi T, Suzuki N, Yuhara T, Akama T, Suzuki H, et al. Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. J Rheumatol. 1992;19(10):1566-71.
4. LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. Rheum Dis Clin North Am. 1996;22(4):675-94.
5. Dedola M, Godoi E, Coppé G, Cambou JP, Cantet C, Mas JL, et al. Risk factors management in 5708 ambulatory patients suffering from peripheral vascular disease followed in urban practice. Arch Mal Coeur Vaiss. 2005;98(12):1179-86.
6. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. Arthritis Rheum. 2003;48(5):1190-9.
7. Mayes MD. Systemic sclerosis: clinical aspects. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. Primer on rheumatic diseases. 13th ed. Atlanta: Springer; 2008. p.343-50.
8. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. J Rheumatol. 1999;26(10):2159-67.
9. Kayser C, Andrade LEC. Capilaroscopia periungueal: importância para a investigação do fenômerneo de Raynaud e doenças do espectro da esclerose sistêmica. Rev Bras Reumatol. 2004; 44(1):46-52.
10. Hettema ME, Zhang D, Stienstra Y, Smit AJ, Bootsma H, Kallenberg CG. No effects of bosentan on microvasculature in patients with limited cutaneous systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2009;28(7):825-33.
11. Smyth AE, Bell AL, Bruce IN, McGrann S, Allen JA. Digital vascular responses and serum endothelin-1 concentrations in primary and secondary Raynaud's phenomenon. Ann Rheum Dis. 2000;59(11):870-4.
12. Oravec RM. NT-ProBNT e hieprtensão arterial pulmonar em esclerose sistemcia [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina; 2007.
13. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature. 1988;332(6163):411-5.
14. Karkoulias K, Lykouras D, Sampsonas F, Drakatos P, Canova S, Tsoukalas G, et al. The role of Endothelin-1 in obstructive sleep apnea syndrome and pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and Endothelin-1 antagonists. Curr Med Chem. 2010;17(11):1059-66.
15. Assassi S, Del Junco D, Sutter K, McNearney TA, Reveille JD, Karnavas A, et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2009;61(10):1403-11.
16. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. N Engl J Med. 2009;360(19):1989-2003.
17. Biondi ML, Marasini B, Bassani C, Agastoni A. Increased plasma endothelin levels in patients with Raynaud's phenomenon. N Engl J Med. 1991;324(16):1139-40.
18. Vane JR, Anggård EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med. 1990;323(1):27-36.
19. Saleh D, Furukawa K, Tsao MS, Maghazachi A, Corrin B, Yanagisawa M, et al. Elevated expression of endothelin-1 and endothelin-converting enzyme-1 in idiopathic pulmonary fibrosis: possible involvement of proinflammatory cytokines. Am J Respir Cell Mol Biol. 1997;16(2):187-93.
20. Cowburn PJ, Cleland JG, McDonagh TA, McArthur JD, Dargie HJ, Morton JJ. Comparison of selective ET(A) and ET(B) receptor antagonists in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2005;7(1):37-42.
21. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. Arthritis Rheum. 2004;50(12):3985-93.

Recebido em 15/07/2011
Aceito para publicação em 23/09/2011
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhum

Como citar este artigo:
Michaelis T, Andretta M, Albers C, Skare TL, Ribas CAPM, Moreira LB. Avaliação da capilaroscopia usando endotelina-1 como um marcador de ativação endotelial na lesão microvascular e úlceras cutâneas. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2012; 39(2). Disponível em URL: http://www.scielo.br/rcbc

Endereço para correspondência:
Thiago Michaelis
E-mail: thimicha@hotmail.com

Efeitos da remoção da túnica adventícia da aorta descendente em suínos

Effects of removal of the adventitia of the descending aorta and structural alterations in the tunica media in pigs

Almondi Fagundes[1]; Adamastor Humberto Pereira, TCBC-RS[2]; Rose Karina Corrêa[3]; Marília Teresa de Oliveira[4]; Rubens Rodriguez[5]

RESUMO

Objetivo: Investigar os efeitos da remoção da adventícia da aorta em suínos. **Métodos:** O experimento foi realizado com oito suínos. Removeu-se a camada adventícia da aorta descendente. Após a eutanásia com duas, quatro, seis e oito semanas, o segmento aórtico era removido. Após, eram feitos cortes histológicos com a coloração de hematoxilina e eosina (HE) e pelo método de *Weigert – Van Gieson*. **Resultados**: Após duas semanas identificou-se um leve desarranjo do terço externo da túnica média. Nos animais sacrificados após quatro semanas observou-se um desarranjo estrutural dos terços externos da túnica média. Após seis semanas observou-se necrose da parede aórtica. Finalmente, após oito semanas além da fibrose da parede aórtica identificou-se a destruição da lâmina elástica interna. **Conclusão:** A remoção da adventícia da aorta em suínos levou à alterações degenerativas da média, determinando perda da estrutura da parede aórtica que é variável em sua localização, intensidade e forma, dependendo do tempo a partir do qual se estabeleceu a lesão isquêmica.

Descritores: Aorta. Vasa vasorum. Microcirculação. Isquemia. Dissecação.

INTRODUÇÃO

A dissecção da aorta é a catástrofe mais devastadora das doenças cardiovasculares, mas o mecanismo pelo qual a dissecção ocorre ainda não é totalmente entendido. Existem vários fatores a serem considerados na sua gênese tais como: distúrbios hemodinâmicos e os fatores relacionados às propriedades mecânicas e geométricas da aorta (anisotropia e a organização estrutural da parede aórtica)[1]. Os *Vasa Vasorum* (VV) têm um importante papel em várias doenças, pois o fluxo sanguíneo insuficiente através dos VV aórticos está envolvido na fisiopatologia da aterosclerose, e pode contribuir para a necrose da camada média da aorta.

Os VV são pequenas artérias que penetram na parede arterial por meio do endotélio (*vasa vasorum* interno) e da camada adventícia (*vasa vasorum* externo). Os VV da camada adventícia ramificam-se em vasos menores que irrigam as camadas mais externas da túnica média[2,3].

Este estudo tem como objetivo demonstrar, pela primeira vez, as alterações histológicas que ocorrem na parede aórtica em longo prazo, ou seja, além das duas semanas de interrupção do fluxo sanguíneo através do VV da aorta descendente em modelo suíno.

MÉTODOS

O experimento foi conduzido com oito suínos jovens, média de idade de oito semanas, resultantes do cruzamento das raças Landrace e Large White, pesando em média 25Kg (21-27Kg) e todos os animais eram fêmeas. Um animal foi excluído da análise devido ao óbito no transoperatório por ruptura da aorta torácica e choque hipovolêmico durante a retirada da camada adventícia da aorta torácica descendente. Os sete animais restantes foram distribuídos em grupos de duas semanas após a lesão (três animais), quatro semanas (dois animais), seis semanas (um animal) e oito semanas (um animal).

O experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – Protocolo 06548.

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

1. Cirurgião Vascular, Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2. Médico Assitente do Departamento de Cirurgia Vascular Periférica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 3. Médica Veterinária Residente em Cirurgia do Hospital Veterinário da Universidade de Passo Fundo; 4. Médica Veterinária Residente em Anestesiologia do Hospital Veterinário da Universidade de Passo Fundo; 5, Professor Assistente do Departamento de Patologia, Universidade de Passo Fundo.

Os suínos foram pré-medicados com Acepran (0,1mg/kg) e Midazolam (0,3mg/kg) e Morfina (0,5mg/kg) por via intramuscular. O acesso venoso foi obtido na veia marginal da orelha para administração de medicação e solução salina 0,9% (5ml/kg/h). Os animais foram pré-oxigenados durante cinco minutos antes da indução anestésica, realizada com propofol (1mg/kg). A seguir, foram ventilados sob entubação endotraqueal com oxigênio e a posição do tubo, n° 7 ou 7,5, certificada pela ausculta pulmonar. A manutenção da anestesia geral foi realizada com infusão de propofol (0,8mg/kg/min), e monitorada com eletrocardiograma e oximetria.

O tórax foi preparado com degermação e escovação com sabão antisséptico, assepsia com álcool iodado a 2% e colocação de campos cirúrgicos. A seguir, procedeu-se a uma incisão tóraco-lateral à esquerda no sexto espaço intercostal, divulsão muscular e entrada na cavidade pleural. Após, fez-se o descolamento com dissecção romba da aorta torácica, com cuidado para evitar lesão das artérias intercostais e prevenir paraplegia pós-operatória, até a visualização da artéria subclávia esquerda cranialmente, e por mais 5cm caudalmente. Para remoção dos VV, retiramos a camada adventícia que era incisada transversalmente em cerca de um terço da circunferência da aorta. Foi então realizada a ligadura das artérias intercostais e a retirada da camada adventícia, por cerca de 5cm na porção média da aorta descendente. Após a retirada da camada adventícia, a aorta foi envolvida com o pericárdio bovino ao redor da área sem adventícia. Após o controle da hemostasia e a revisão do espaço pleural, colocou-se um dreno torácico com aspiração contínua para realização de pressão negativa até o término do fechamento da parede torácica.

Após a eutanásia, realizada com o animal ainda anestesiado, foi realizada a retirada do segmento aórtico envolvido por pericárdio e cerca de 5cm de aorta proximal e distal. A peça foi, então, imersa em formol tamponado a 10%, e enviada para o laboratório de patologia. A seguir, uma lâmina de cada segmento (proximal, médio e distal) das aortas foi corada pela hematoxilina e eosina (HE) e uma pelo método de *Weigert – Van Gieson*, para coloração das fibras elásticas, portanto, melhor visualização das três camadas arteriais. *Weigert – Van Gieson* cora fibras elásticas em negro pelo corante de *Weigert* (fucsina básica/resorcina), e as fibras colágenas em vermelho pelo corante de *Van Gieson* (fucsina ácida). O tecido de fundo, independente do tipo, fica corado em amarelo pelo ácido pícrico, que serve de corante de fundo. Os núcleos são corados pela hematoxilina férrica de *Weigert*.

As lâminas coradas foram analisadas pela câmera *Pixelink PL-A662* acoplada ao microscópio *Axiothotz Zeiss*, com objetiva de 25x, 50x e 100x. A avaliação dos parâmetros histológicos e as medidas morfométricas dos cortes histológicos foram realizadas por um médico patologista com experiência em doenças arteriais e cegado para os grupos selecionados.

RESULTADOS

Durante a retirada das peças, observamos uma intensa bainha fibrótica ao redor do segmento lesionado, porém, graças ao uso do pericárdio bovino, não havia aderência dos tecidos adjacentes ao segmento lesionado (Figura 1).

Após duas semanas, observamos fibrose subendotelial com a lâmina elástica interna preservada, assim como a camada média nos seus 2/3 internos e um leve desarranjo no terço externo da camada média com um leve infiltrado de linfócitos e neutrófilos. Identificaram-se também focos de angiogênese no terço externo da camada média (Figuras 2A, 2B).

Nos animais sacrificados após quatro semanas, persistia a fibrose subendotelial com a lâmina elástica interna preservada, assim como a camada média no seu terço interno. Foi identificado um desarranjo estrutural das fibras, elásticas e colágenas, nos 2/3 externos da camada média. Com relação à inflamação, foi observado um infiltrado de linfócitos, histiócitos e neutrófilos nos 2/3 externos da camada média. Com relação à angiogênese, foram observados focos nos 2/3 externos da camada média (Figuras 3A, 3B).

Após seis semanas, foi identificada necrose da parede da aorta com fibrose subendotelial. Com relação à inflamação, foi identificada uma necrose com infiltrado linfocítico, histiocitário e neutrofílico em toda a camada média. Com relação à angiogênese, observaram-se focos em toda a camada média e na porção subendotelial (Figuras 4A, 4B).

Após oito semanas, havia fibrose de toda a parede da aorta com destruição da lâmina elástica interna. Observamos uma área de inflamação moderada próxima ao endotélio. Com relação à angiogênese, foram observados focos em toda a camada média e na porção subendotelial (5A, 5B).

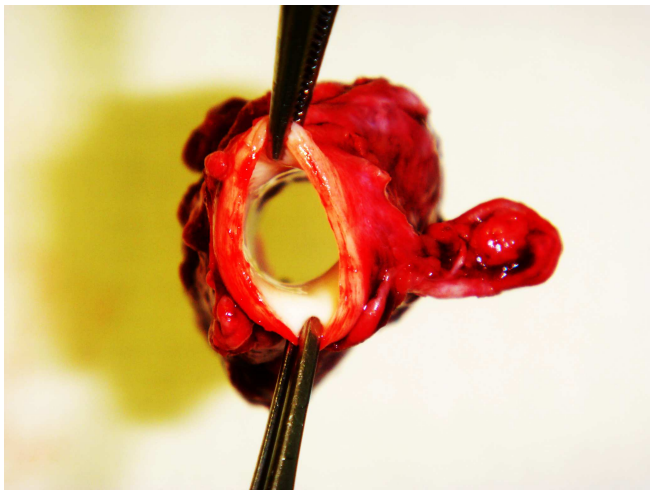

Figura 1 - *Aorta torácica descendente após a remoção da adventícia e coberta pelo pericárdio bovino.*

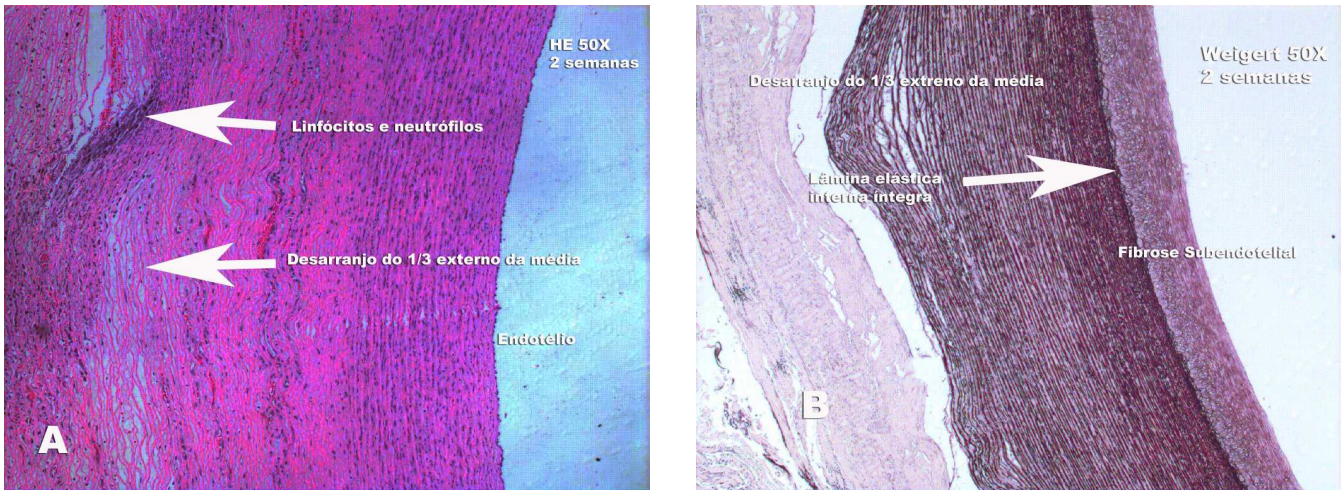

Figura 2 - *Após duas semanas, A – Desarranjo leve do terço externo da camada média e com a presença de linfócitos e neutrófilos. B – Fibrose subendotelial, mas com lâmina elástica interna preservada, assim como os 2/3 internos da média.*

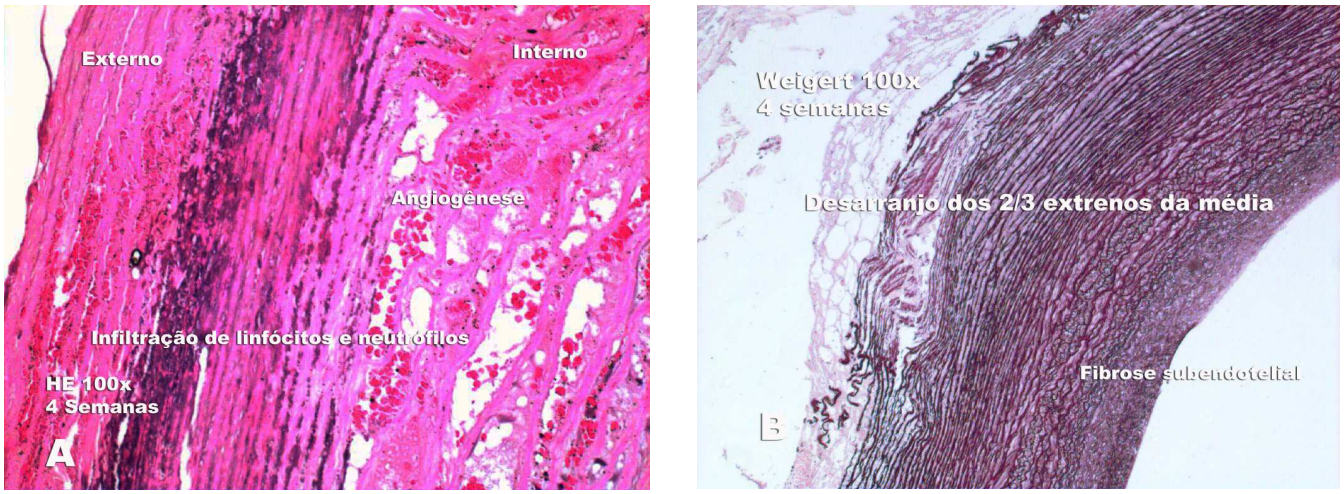

Figura 3 - *Achados após quatro semanas, A – Infiltração de linfócitos e neutrófilos, assim como focos de angiogênese observados nos 2/3 externos da média. B – Fibrose subendotelial com preservação da lâmina elástica interna e do terço interno da média. Desarranjo estrutural das fibras elásticas e de colágeno nos 2/3 externos da média.*

Em resumo, pode-se evidenciar um aumento progressivo nos graus de lesão que se iniciaram na porção externa da camada média e progrediram em direção às camadas mais internas conforme aumentava o tempo de exposição à isquemia.

DISCUSSÃO

A inflamação vascular é um processo complexo que envolve a migração, extravasamento e ativação local de leucócitos mononucleares na parede do vaso[4]. O infiltrado celular de macrófagos e linfócitos representa os principais tipos celulares nos aneurismas humanos, e são localizados principalmente na camada adventícia[5]. Além da infiltração leucocitária e da produção de citocinas, a camada adventícia é altamente reativa no processo de formação dos aneurismas, onde se identifica uma marcante proliferação de fibroblastos. Acredita-se que a camada adventícia tem um papel chave na gênese e na manutenção da inflamação vascular vista nos aneurismas e na doença vascular aterosclerótica[6,7].

O estudo tridimensional dos VV foi possível por meio de estudos de microtomografia computadorizada[8,9], assim como para o melhor entendimento da anatomia e da distribuição por meio da microarteriografia. Os VV da camada adventícia comunicam-se por meio de um plexo. A embolização dos VV reduz a densidade desses vasos no ponto de embolização, e aumenta o número de ramos em áreas previamente menos irrigadas[10]. Estes achados demonstram um impacto na distribuição da perfusão e da drenagem na parede arterial.

O mecanismo pelo qual ocorre a dissecção ainda não é totalmente entendido. Existem vários fatores a serem considerados na sua gênese tais como: distúrbios hemodinâmicos e os fatores relacionados às propriedades

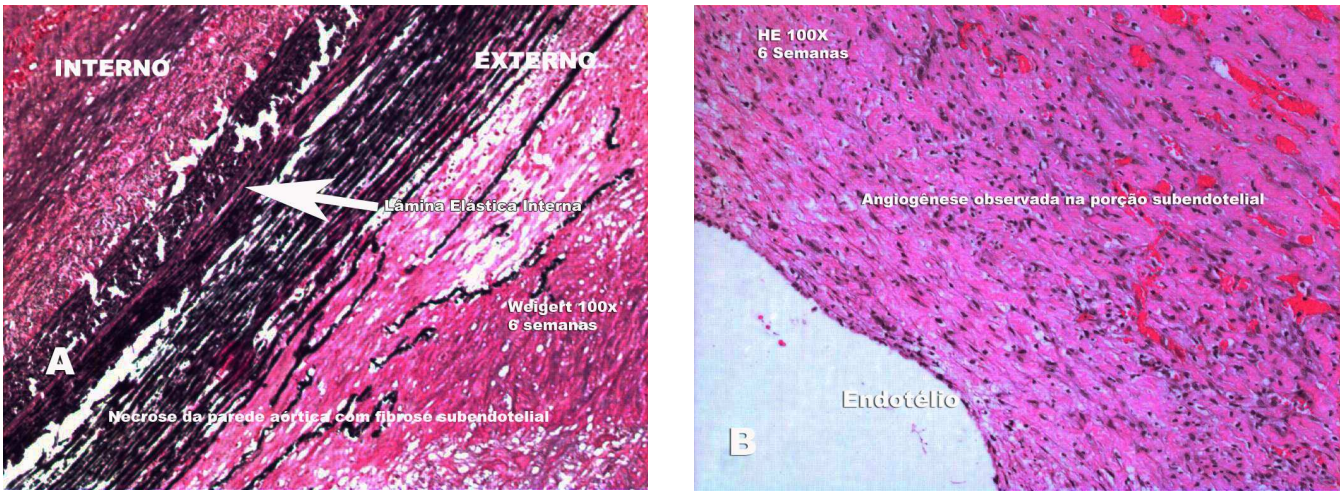

Figura 4 - *Achados após seis semanas, A – Focos de necrose na parede aórtica e fibrose subendotelial. B – Focos de angiogênese foram observados em toda a camada média e na porção subendotelial.*

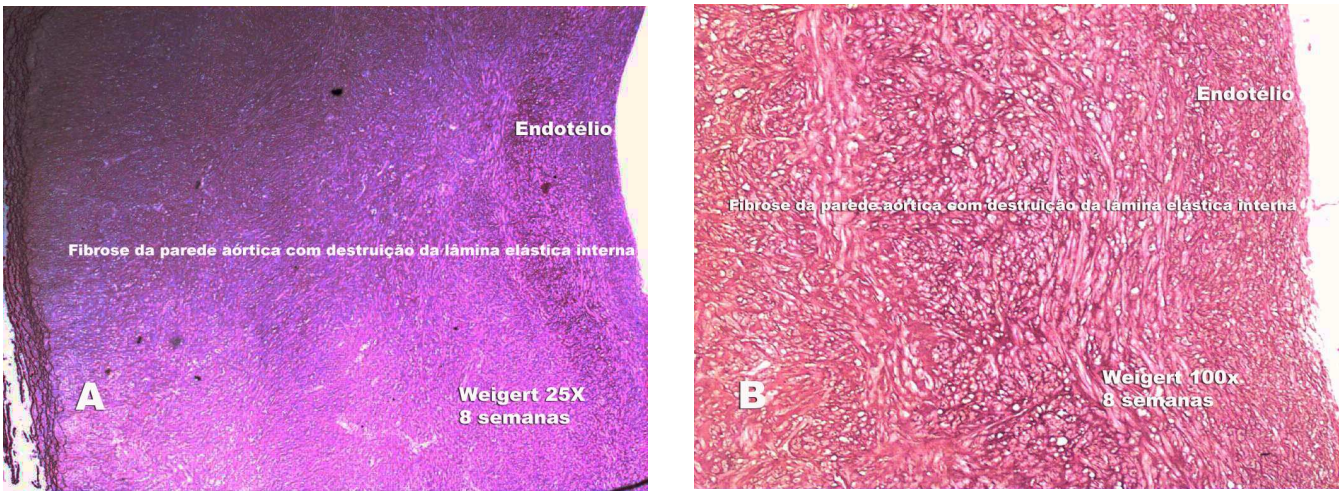

Figura 5 - *Achados após oito semanas, A e B – o insulto isquêmico levou a uma necrose de toda a parede aórtica com destruição da lâmina elástica interna.*

mecânicas e geométricas da aorta (anisotropia e a organização estrutural da parede aórtica)[1].

Existem dois fatores mecânicos principais que influenciam na dissecção aórtica: a anisotropia (as diferenças de pressão em diferentes pontos da parede da aorta) e a organização estrutural da parede da aorta normal que é composta por diferentes camadas, isto é, a parede não tem homogeneidade.

A anisotropia com subsequente disrupção das camadas da aorta é o principal mecanismo na dissecção aórtica. A consequência imediata dessa anisotropia é a diferença nos locais de estresse na parede aórtica que é mais intenso sobre a camada média. A lesão de entrada ocorre comumente na interface das camadas, em especial se existir a perda da sua integridade estrutural.

Com base nestes princípios mecânicos da parede aórtica Stefanadis *et al.*[11], desenvolveram um modelo experimental de isquemia da parede por interrupção dos *vasa vasorum*, retirando a gordura periaórtica da aorta ascendente de caninos, e avaliaram as alterações na elasticidade da parede aórtica. Neste estudo, que avaliou as alterações com duas semanas de isquemia da parede aórtica, demonstrou-se a diminuição da elasticidade da parede aórtica, necrose da camada média, alterações nas fibras elásticas e na relação de colágeno e elastina na camada externa da parede aórtica. Este estudo demonstrou uma necrose isquêmica da túnica média da aorta acompanhada de alterações no tecido elástico com desarranjo e fragmentação local das fibras elásticas da camada média. Estes resultados corroboram com achados de estudos prévios[12,13]. Investigações anteriores também sugerem que a diminuição do fluxo sanguíneo na parede aórtica durante a crise hipertensiva pode contribuir para a necrose da camada média da aorta[14]. Stefanadis *et al.*[11] também demonstraram, além do desarranjo das fibras de colágeno e elastina, o aumento da rigidez da aorta ascendente na aorta de cães após duas semanas de remoção dos *vasa vasorum*. Estes resultados foram confirmados pelo estudo

de Angouras *et al.*[15], que estudaram as alterações morfológicas secundárias à interrupção dos VV da aorta torácica em suínos. Após duas semanas, a isquemia da parede aórtica levou à alterações morfológicas no conteúdo do colágeno e da elastina do terço externo da camada média da aorta descendente, resultando em enrijecimento desta região. Neste último estudo, ao contrário daquele de Stefanadis *et al.*[11], foi colocado um material sintético (polivinil) para o revestimento da aorta em seu segmento, estudo, também com o objetivo de evitar uma neovascularização através dos tecidos vizinhos. Optamos pela colocação do patch de pericárdio bovino por se tratar de um material mais biocompatível e que teria a mesma função.

Ao contrário dos achados encontrados no estudo de Angouras *et al.*[15] e Stefanadis *et al.*[11], nosso estudo demonstrou a presença de fibrose subendotelial, com um leve infiltrado inflamatório de linfócitos e neutrófilos no nível da camada mais externa da camada média, assim como leves focos de angiogênese na camada externa nos animais com duas semanas de lesão.

As propriedades elásticas da aorta são determinadas principalmente pelos componentes da camada média da aorta. A razão elastina-colágeno, as células musculares lisas, a composição da matriz extracelular, assim como o espessamento da parede e o diâmetro aórtico desempenham um importante papel nas propriedades elásticas da parede aórtica.

Em nosso estudo, foi possível demonstrar, pela primeira vez, as alterações histológicas que ocorrem na parede aórtica com tempo mais longo de isquemia. Nenhum outro estudo avaliou as alterações isquêmicas da parede aórtica além de duas semanas de isquemia. Pudemos evidenciar que, com a interrupção do fluxo sanguíneo através dos VV na parede aórtica, ocorreu um desarranjo estrutural com perda das fibras elásticas da camada média que se iniciaram nas porções mais externas (duas semanas) e que, com um maior tempo de lesão (quatro, seis e oito semanas), levaram a um progressivo desarranjo das camadas mais internas da camada média arterial, até haver laceração completa da lâmina elástica interna e uma fibrose de toda a parede da aorta com destruição quase completa das fibras elásticas. Provavelmente o papel dos VV *internae* (da superfície luminal) na irrigação do terço interno da camada média seja menos importante do que se esperava.

A remoção da adventícia da aorta em suínos ocasionou alterações degenerativas da média, determinando perda da estrutura da parede aórtica que é variável em sua localização, intensidade e forma, dependendo do tempo a partir do qual se estabeleceu a lesão isquêmica.

A B S T R A C T

Objective: *To investigate the effects of removal of the adventitia on the tunica media in a pig model.* ***Methods:*** *The experiment was performed in eight pigs. The adventitia of the descending aorta was removed. Following euthanasia, at two, four, six and eight weeks, the aortic segment was removed. Next, slices of the aorta were stained with hematoxylin and eosin (HE) and Weigert - Van Gieson.* ***Results****: After two weeks there was a slight cellular breakdown in the outer third of the media. After four weeks structural breakdown of elastic fibers was observed in the outer two thirds of the same layer. In six weeks, several areas of necrosis and almost complete disruption of elastic fibers were identified. Finally, after eight weeks, there was fibrosis of the entire wall with disruption of the internal elastic lamina.* ***Conclusion:*** *The removal of the adventitia leads to degeneration of the media, determining loss of the normal structure of the aortic wall that is variable in its location, intensity and shape, depending on the length and duration of the ischemic insult.*

Key words: *Aorta. Vasa vasorum. Microcirculation. Ischemia. Dissection.*

REFERÊNCIAS

1. Rajagopal K, Bridges C, Rajagopal KR. Towards an understanding of the mechanics underlying aortic dissection. Biomech Model Mechanobiol. 2007;6(5):345-59.
2. Okuyama K, Yaginuma G, Takahashi T, Sasaki H, Mori S. The development of vasa vasorum of the human aorta in various conditions. A morphometric study. Arch Pathol Lab Med. 1988;112(7):721-5.
3. Wolinsky H, Glagov S. Nature of species differences in the medial distribution of aortic vasa vasorum in mammals. Circ Res. 1967;20(4):409-21.
4. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115-26.
5. Kuivaniemi H, Platsoucas CD, Tilson MD 3rd. Aortic aneurysms: an immune disease with a strong genetic component. Circulation. 2008;117(2):242-52.
6. Maiellaro K, Taylor WR. The role of the adventitia in vascular inflammation. Cardiovasc Res. 2007;75(4):640-8.
7. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, O'Connor WN. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implications for plaque vulnerability. Circulation. 2002;105(21):2504-11.
8. Barger AC, Beeuwkes R 3rd, Lainey LL, Silverman KJ. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. N Engl J Med. 1984;310(3):175-7.
9. Gõssl M, Malyar NM, Rosol M, Beighley PE, Ritman EL. Impact of coronary vasa vasorum functional structure on coronary vessel wall perfusion distribution. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;285(5):H2019-26.

10. Ritman EL, Lerman A. The dynamic vasa vasorum. Cardiovasc Res. 2007;75(4):649-58.
11. Stefanadis C, Vlachopoulos C, Karayannacos P, Boudoulas H, Stratos C, Filippides T, et al. Effect of vasa vasorum flow on structure and function of the aorta in experimental animals. Circulation. 1995;91(10):2669-78.
12. Wilens SL, Malcolm JA, Vazquez JM. Experimental infarction (medial necrosis) of the dog's aorta. Am J Pathol. 1965;47(4):695-711.
13. Wolinsky H, Glagov S. Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals. Deviation of man from the usual pattern. Circ Res. 1969;25(6):677-86.
14. Heistad DD, Marcus ML, Law EG, Armstrong ML, Ehrhardt JC, Abboud FM. Regulation of blood flow to the aortic media in dogs. J Clin Invest. 1978;62(1):133-40.
15. Angouras D, Sokolis DP, Dosios T, Kostomitsopoulos N, Boudoulas H, Skalkeas G, et al. Effect of impaired vasa vasorum flow on the structure and mechanics of the thoracic aorta: implications for the pathogenesis of aortic dissection. Eur J Cardiothorac Surg. 2000;17(4):468-73.

Recebido em 25/07/2011
Aceito para publicação em 19/09/2011
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhum

Como citar este artigo:
Fagundes A, Pereira AH, Corrêa RK, Oliveira MT, Rodriguez R. Efeitos da remoção da túnica adventícia da aorta descendente em suínos. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2012; 39(1). Disponível em URL: http://www.scielo.br/rcbc

Endereço para correspondência:
Almondi Fagundes
E-mail: almondifagundes@gmail.com

Avaliação do número de células caliciformes nas criptas da mucosa colônica com e sem trânsito intestinal

Evaluation of the number of goblet cells in crypts of the colonic mucosa with and without fecal transit

Rodrigo de Oliveira Mello[1]; Camila Morais Gonçalves da Silva[2]; Fábio Piovezan Fonte[1]; Daniele Luchinitz Ferraz Silva[1]; José Aires Pereira[3]; Nelson Fontana Margarido, TCBC-SP[4]; Carlos Augusto Real Martinez, TCBC –SP[5]

R E S U M O

Objetivo: Medir a espessura das criptas e quantificar o número de células caliciformes comparando a mucosa cólica com e sem trânsito intestinal, relacionando-as ao tempo de exclusão. **Métodos:** Sessenta ratos Wistar, foram distribuídos em três grupos com 20 animais segundo a operação final para a retirada dos cólons, realizadas em seis, 12 ou 18 semanas. Em cada grupo, 15 animais foram submetidos à derivação do trânsito por colostomia proximal no cólon esquerdo e fístula mucosa distal e cinco apenas à laparotomia (controle). Os cólons com e sem trânsito fecal foram removidos, processados, submetidos a cortes histológicos corados pela hematoxilina-eosina. A altura das criptas colônicas e o número de células caliciformes foram mensurados por morfometria computadorizada. Foram utilizados os testes t de *Student* e Kruskal-Wallis para comparação e análise de variância, estabelecendo-se nível de significância de 5% ($p<0,05$). **Resultados:** A altura das criptas diminui nos segmentos sem trânsito fecal ($p=0,0001$), reduzindo entre seis e 12 semanas de exclusão ($p=0,0003$), estabilizando-se após este período. O número de células caliciformes nas criptas é menor nos segmentos sem trânsito após 12 e 18 semanas ($p=0,0001$), porém aumenta com o decorrer do tempo de exclusão ($p=0,04$) **Conclusão:** A exclusão do trânsito intestinal diminui a espessura das criptas colônicas e o número de células caliciformes nos segmentos sem trânsito. Existe aumento do número de células caliciformes com o decorrer do tempo de exclusão.

Descritores: Colo. Colite. Células caliciformes. Processamento de imagem assistida por computador. Ácidos graxos voláteis.

INTRODUÇÃO

O epitélio cólico representa a mais perfeita barreira funcional do corpo humano[1]. Uma única camada de células justapostas, aderidas umas às outras e à membrana basal, separa o interior da luz intestinal, com grande concentração bacteriana, das camadas internas estéreis que formam a parede intestinal[2]. Essa barreira funcional é composta por diversas linhas de defesa representadas, principalmente, pela camada de muco que recobre a superfície epitelial, as membranas apicais e basolaterais das células, o complexo sistema de junções intercelulares, e a membrana basal[1,3-5].

O muco que recobre o epitélio intestinal, secretado por células caliciformes presentes nas glândulas de todo tubo digestivo, forma a primeira linha de defesa da mucosa cólica. As células caliciformes variam em número ao longo dos diferentes segmentos do intestino grosso, aumentando à medida que se progride em direção aos segmentos mais caudais onde ocupam, praticamente, toda a extensão das glândulas. Modificações na população de células caliciformes ao comparar-se os diferentes segmentos cólicos, encontram-se relacionadas às distintas funções fisiológicas exercidas pela mucosa de cada porção intestinal[6]. No cólon a camada de muco, além da função lubrificante facilitando a progressão do conteúdo fecal, confere proteção química contra a agressão ocasionada por antígenos, toxinas e enzimas digestivas existentes no interior da luz intestinal[3,4]. O muco possui, ainda, propriedades bactericidas, pois reduz a população bacteriana em contato direto com a superfície epitelial, dificultando a translocação para o meio interno[1,3,4,7].

Anormalidades na secreção, composição e padrão de distribuição das mucinas nas criptas intestinais vêm sendo demonstradas em diversas doenças inflamatórias que acometem o cólon[6,8]. Um dos exemplos é a colite de ex-

Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco, Bragança Paulista e no Laboratório de Investigação Médico-Cirúrgica (LIM-02) do Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo.
1. Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade São Francisco, Bragança Paulista – SP – BR; 2. Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco, Bragança Paulista- SP – BR; 3. Professor Assistente Mestre da Disciplina de Patologia do Curso de Medicina da Universidade São Francisco, Bragança Paulista-SP – BR; 4. Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- SP –BR; 5. Professor Adjunto do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco, Bragança Paulista-SP-BR.

clusão, enfermidade caracterizada pelo desenvolvimento de processo inflamatório crônico na mucosa de segmentos desprovidos de trânsito fecal[9,10]. Nos doentes com colite de exclusão, uma das queixas mais frequente é a constante eliminação de muco pelo segmento excluso de trânsito, sugerindo que exista uma maior produção de muco nesses segmentos[9]. Estudos em modelos de colite de exclusão mostraram que ocorrem alterações do conteúdo tecidual e modificações no padrão de expressão dos principais subtipos de mucinas nas criptas colônicas quando se comparam segmentos com e sem trânsito fecal[10-12]. Todavia, existem dúvidas se essas alterações encontram-se relacionadas às modificações na população de células caliciformes ou a maior capacidade de produção de muco pelas células do epitélio cronicamente inflamado. Há evidências que ocorre atrofia das criptas intestinais nos segmentos exclusos quando se comparam segmentos com e sem trânsito intestinal, porém existem controvérsias em relação à população de células. Da mesma forma, ainda não está bem estabelecido a influência do tempo de exclusão fecal no número de células caliciformes. Acredita-se que com o decorrer do tempo de exclusão, existe aumento proporcional do número dessas células no cólon excluso[10]. Todavia, poucos estudos mensuraram a população de células caliciformes nas criptas colônicas comparando segmentos com e sem trânsito fecal em diferentes períodos de exclusão relacionando-a a espessura das criptas intestinais[9,13,14]. A quantificação do número de células caliciformes com um método preciso de análise poderia esclarecer se, apesar da atrofia das criptas encontrada nos segmentos sem trânsito, existiria aumento proporcional no número de células caliciformes que pudesse explicar a sintomatologia dos doentes.

Assim sendo, os objetivos do presente estudo foram quantificar o número células caliciformes e relacionar com a espessura das criptas colônicas comparando segmentos com e sem trânsito intestinal, verificando ainda, a influência do tempo de exclusão na população dessas células.

MÉTODOS

Foram utilizados 60 ratos machos da linhagem Wistar, SPF, provenientes do Centro Multidisciplinar de Investigação Biológica da Universidade Estadual de Campinas (CEMIB-UNICAMP), com peso variando entre 300 e 320g e média de idade de quatro meses. Até a data da operação, todos os animais foram mantidos em gaiolas individuais, em ambiente climatizado com controle de temperatura e umidade, com ciclos claro/escuro de 12 horas. No dia anterior ao procedimento cirúrgico foram mantidos em jejum, exceto água, por 12 horas. As gaiolas foram identificadas com o número do animal, grupo e subgrupo aos quais pertenciam e esses mesmos dados foram tatuados na cauda de cada roedor.

Os animais foram distribuídos, aleatoriamente, em três grupos experimentais de 20 animais, segundo o sacrifício ser realizado em seis, 12 e 18 semanas após o procedimento cirúrgico. Em cada grupo, 15 animais foram submetidos à derivação do trânsito, por meio de colostomia proximal no cólon esquerdo e fístula mucosa distal (subgrupo experimento) e cinco, apenas à laparotomia isolada, sem derivação do trânsito intestinal (subgrupo controle). No dia da intervenção, foram pesados e anestesiados com o emprego de cloridrato de xilazina + cloridrato de quetamina na dose de 0,1ml/100g, administrados por via intramuscular na pata traseira esquerda.

A cavidade abdominal foi aberta por incisão longitudinal mediana, com três centímetros de extensão, sendo identificada a placa de Peyer, situada na borda antimesenterial na transição retossigmoideana. A distância entre a placa de Peyer e o local escolhido para a secção do cólon esquerdo, quatro centímetros acima da extremidade superior da placa, foi aferida com auxílio de um paquímetro. Após ligadura dos vasos da arcada marginal, em todos os animais do grupo experimento após a secção do cólon esquerdo, o segmento proximal foi exteriorizado como colostomia terminal no hipocôndrio esquerdo. O segmento distal do intestino grosso seccionado foi cateterizado com sonda de polivinil 12F e irrigado com 40ml de solução salina 0,9%, a 37ºC, até que o efluente drenado pelo ânus não apresentasse mais saída de material fecal. Concluída a irrigação, o cateter foi removido e o cólon distal exteriorizado como colostomia (fístula mucosa distal) na face inferior esquerda do abdome. A fixação dos estomas à pele foi realizada com o emprego de pontos separados de fio absorvível monofilamentar 4-0 nos quatros pontos cardinais e, entre eles, sempre amarrados com três nós. A parede abdominal foi fechada em dois planos de sutura: peritônio e aponeurose, com pontos contínuos de fio de ácido poliglicólico 4-0 e a pele com pontos separados de nylon 4-0.

Concluída a operação, os animais foram mantidos aquecidos por 10 minutos e, após recuperação anestésica, alojados nas respectivas gaiolas, sendo liberados para ingestão de água e ração padronizada, após recuperarem o estado de vigília. Durante todo o período pós-operatório foram isolados e mantidos no mesmo ambiente climatizado até a data do sacrifício. Não foi tomado nenhum cuidado adicional em relação à ferida operatória e aos estomas confeccionados, nem foram administrados analgésicos ou antimicrobianos. Na véspera do dia programado para para a retirada dos cólons, foram novamente pesados e mantidos em jejum por 12 horas, exceto para água. Para o procedimento foram anestesiados, com a mesma técnica anteriormente descrita, submetidos à tricotomia abdominal e antissepsia. A parede abdominal foi reaberta através de incisão mediana ampla. Nos animais do subgrupo experimental o cólon provido e todo o segmento desprovido de trânsito fecal, incluindo o ânus, foram removidos. Nos ani-

mais do subgrupo controle o cólon esquerdo foi ressecado a partir da flexura esquerda.

Os segmentos de cólon extirpados foram abertos pela borda antimesocólica no sentido longitudinal e, posteriormente, dispostos e presos sobre fragmento de cortiça com a superfície mucosa voltada para cima. A seguir foram, fixados por 72 horas em solução de formaldeído tamponado a 10%, desidratados em concentrações crescentes de álcool e clarificados em xilol. Terminada esta etapa foram inclusos em blocos de parafina e submetido a cortes histológicos longitudinais, com 5µ de espessura para a confecção das lâminas histológicas, coradas pela técnica da hematoxilina-eosina (HE). O diagnóstico de colite foi estabelecido sempre por um mesmo patologista, com experiência em doenças inflamatórias intestinais, que desconhecia a origem do material e os objetivos do estudo.

As mensurações foram sempre realizadas por morfometria computadorizada. O técnico que realizou as medidas desconhecia a origem do espécime, assim como, o grupo experimental ao qual o animal pertencia. A medida da espessura das criptas colônicas e a quantificação do número de células caliciformes foram sempre realizadas em local onde havia, pelo menos, três criptas intestinais contíguas e íntegras, em seis campos aleatórios, perfazendo um total de 18 criptas estudadas em cada segmento. Para a medida da espessura das criptas e a contagem das células caliciformes a imagem selecionada foi focada por um microscópio óptico comum e capturada por uma câmera de vídeo , previamente acoplada ao corpo do microscópio. A imagem capturada foi digitalizada, transferida para microcomputador e analisada pelo programa NIS-Elements (Nikon Corporation, Japão). Para a medida da espessura das criptas nos animais do grupo controle e nos segmentos com e sem trânsito do subgrupo experimento, o programa marcava com uma cruz, os limites apical e basal de cada cripta. Após a mensuração das 18 criptas, o programa fornecia, automaticamente, a média dos valores mensurados com o respectivo erro padrão de cada segmento. Os valores médios encontrados foram transferidos para uma planilha de dados. Imediatamente após a mensuração da espessura, o número de células caliciformes foi quantificado na mesma cripta e também transferido para mesma planilha. Dessa forma, os valores para as duas variáveis estudadas foram obtidos sempre na mesma cripta. Após a avaliação dos segmentos cólicos de todos os animais, nos diferentes tempos de exclusão, os valores finais encontrados para a espessura das criptas e população de células caliciformes em cada grupo, também foram calculados e expressos pela média, com o respectivo erro padrão.

Utilizou-se o teste t de *Student* para analisar a espessura das criptas intestinais e número de células caliciformes, comparando segmentos com e sem trânsito fecal e o cólon obtido dos animais do grupo controle. O teste foi aplicado separadamente para cada período de exclusão estabelecido (seis, 12 e 18 semanas). O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para avaliar a influência do tempo de exclusão nas variáveis estudadas. Todos os dados obtidos foram analisados adotando-se nível de significância de 5% em todos os testes. Os valores significativos foram marcados com asterisco.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade São Francisco (2211/2007), e obedeceu às diretrizes do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – (COBEA) e a Lei Federal 11.794 de 08/10/1008 (Lei Sérgio Arouca).

RESULTADOS

A figura 1A mostra a parede do cólon provido de trânsito intestinal em um animal submetido à derivação intestinal por seis semanas, enquanto a figura 1B a parede cólica desprovida de trânsito fecal do mesmo animal. Verificou-se que após seis semanas de exclusão a espessura das criptas diminuía nos segmentos desprovidos de trânsito fecal quando comparado aos animais do grupo controle e aos segmentos providos de trânsito dos animais do subgrupo experimento (p=0,0001). Ao analisar-se a variação da espessura das criptas colônicas em relação ao tempo de exclusão constatou-se que, no cólon sem trânsito, havia redução da espessura entre seis e 12 semanas (p=0,0003), não ocorrendo variação após esse período (p=0,056). Verificou-se, ainda, que após 12 e 18 semanas de exclusão o número de células caliciformes foi menor nos segmentos desprovidos de trânsito fecal quando comparado aos animais do grupo controle e aos segmentos providos de trânsito dos animais do grupo experimento (p=0,00001).

Os animais do grupo controle e nos segmentos providos de trânsito dos animais do grupo experimento, o número de células caliciformes aumentou com o decorrer do tempo (p=0,001). Nos segmentos desprovidos de trânsito fecal verificou-se que o número de células caliciformes aumentou após 18 semanas de derivação fecal (p=0,04).

DISCUSSÃO

A colite de exclusão é doença inflamatória que compromete a mucosa do cólon ou reto desprovida de trânsito intestinal[9]. A enfermidade é uma síndrome de deficiência nutricional ocasionada pela deficiência do suprimento regular de ácidos graxos de cadeia curta, o principal substrato energético para o adequado trofismo e metabolismo das células do epitélio cólico[15-19]. Com a derivação do trânsito as células da mucosa cólica, impossibilitadas de metabolizar os ácidos graxos de cadeia curta como fonte energética, passam a utilizar, alternativamente, a glutamina fornecida pela circulação sanguínea[14]. Contudo, o suprimento sistêmico de glutamina parece ser incapaz de manter a nutrição adequada do epitélio, ocasionando modificações nos mecanismos produtores de energia das células da mucosa intestinal[20]. Essas alterações metabólicas levam

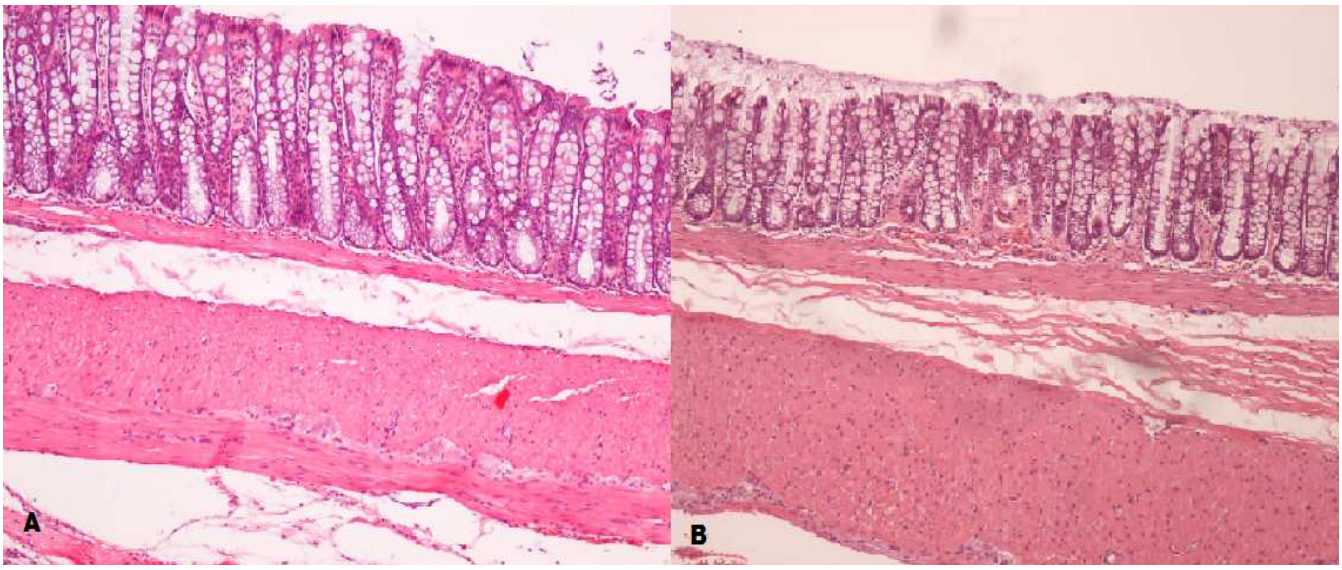

Figura 1 - *A) Fotomicrografia da parede cólica de segmento provido de trânsito fecal após seis semanas de derivação intestinal; B) Fotomicrografia da parede cólica de segmento desprovido de trânsito fecal após seis semanas de derivação intestinal. (HE 200x).*

ao aumento na produção de radicais livres de oxigênio pelas células epiteliais, moléculas que vem sendo responsabilizadas pelo dano inicial à mucosa em modelos experimentais de colite de exclusão, assim como em portadores de colite ulcerativa[2,20]. A importância de um suprimento regular de ácidos graxos de cadeia curta para nutrição celular pode ser melhor avaliada pelos resultados de estudos demonstrando que a administração de substâncias que inibem o metabolismo dos ácidos graxos de cadeia curta são capazes de deflagrar o aparecimento de colite[15,21]. Sua importância para adequada nutrição celular fica mais evidente com os resultados de estudos mostrando que o restabelecimento do trânsito intestinal, normalizando o suprimento de ácidos graxos de cadeia curta, ou a aplicação de clisteres contendo soluções ricas deles nos segmentos exclusos de trânsito, é capaz de reverter o processo inflamatório[10,22,23]. Eles são capazes de modular a proliferação de células caliciformes e, quando instilados no cólon sem trânsito fecal, estimulam a produção e eliminação de mucinas[24,25]. Dentre os ácidos graxos de cadeia curta, o butirato parece ser o mais eficaz na manutenção do trofismo epitelial, produção e liberação de muco pela mucosa cólica[26,27]. Estudos mostraram a importância da manutenção do fornecimento destes ácidos para a expressão de genes relativos à formação dos diferentes subtipos de mucina sintetizadas pelas células caliciformes[4,28].

Estudos utilizando modelos experimentais de colite de exclusão descrevem uma série de alterações histológicas na parede cólica, semelhantes às que ocorrem no ser humano, representadas, principalmente, por erosões ou ulcerações na mucosa intestinal, redução significativa na espessura das criptas intestinais, infiltrado inflamatório, hiperplasia nodular focal, congestão vascular da submucosa, modificações no número de células caliciformes e alterações na síntese de mucinas[10-15]. Uma das queixas mais comum nos portadores desta colite é a constante eliminação de muco pelo segmento excluso de trânsito. A maior eliminação de muco sugere que possa existir aumento na sua produção por aumento da população de células caliciformes nesses segmentos[10]. Todavia, paradoxalmente, estudos experimentais e em seres humanos mostraram que nos segmentos cólicos exclusos de trânsito fecal, existe significativa atrofia da camada mucosa, principalmente das criptas intestinais, consequente à falta do suprimento regular de ácidos graxos de cadeia curta. Para justificar esses achados aparentemente contraditórios, alguns estudos sugerem que, apesar da redução das criptas intestinais pela deficiência nutricional, a população de células caliciformes não se modifica ocorrendo, até mesmo, aumento proporcional em relação às demais células constituintes das criptas colônicas[7,10]. Entretanto, nenhum estudo quantificou o número de células caliciformes comparando segmentos com e sem trânsito fecal e relacionando-o com a espessura epitelial e com o tempo de exclusão fecal.

O número de células caliciformes, indiretamente, reflete a capacidade de secreção de muco e a atividade das glândulas colônicas, cuja função é produzir e secretar mucinas ao longo de todo trato gastrointestinal[9]. Keli *et al.*[10] analisando a população de células caliciformes e mensurando a espessura da camada mucosa cólica, em segmentos sem trânsito fecal, encontraram redução da espessura da camada mucosa com manutenção da população de células caliciformes. Diante desses achados sugeriram que, em números absolutos, na realidade ocorreria aumento na população de células caliciformes. Para eles é possível que esse aumento proporcional possa ser responsabilizado pela maior produção de muco. Contudo, avaliaram a população de células caliciformes de modo subjetivo não descrevendo no artigo qualquer método de

quantificação que assegurasse maior confiabilidade aos resultados encontrados[10].

Outros autores avaliaram a população de células caliciformes nos segmentos exclusos de trânsito fecal comparando animais submetidos à derivação intestinal por diferentes períodos de tempo utilizando métodos histoquímicos para identificação e morfometria para posterior quantificação do número de células caliciformes ricas em mucinas neutras e ácidas[13]. Verificaram que não havia diferença significante, com relação à quantidade total de células caliciformes ao compararem fragmentos cólicos colhidos no momento da derivação intestinal (grupo controle) e provenientes dos segmentos sem trânsito fecal independente do tempo de exclusão. Contudo, encontraram redução das células caliciformes ricas em mucinas ácidas com o decorrer do tempo de exclusão e, apesar de terem utilizado análise computacional para quantificação das células caliciformes, os autores não fazem menção ao emprego de qualquer método de limpeza mecânica antes de realizarem a exclusão fecal[13]. Já se demonstrou que a limpeza mecânica é uma etapa importante quando se utiliza modelos experimentais de colite de exclusão, pois quando não realizada é impossível assegurar que o cólon excluso esteja completamente livre de resíduos fecais que manteriam algum suprimento de ácidos graxos de cadeia curta[29]. Pesquisas que utilizaram rotineiramente o preparo mecânico anterógrado do cólon, verificaram que o tanto o conteúdo de mucinas neutras quanto ácidas é menor no cólon desprovido de trânsito, porém existe aumento do conteúdo total com o decorrer do tempo de exclusão[11]. Posteriormente, o mesmo grupo, utilizando técnicas histoquímicas que permitem identificar os subtipos de mucinas ácidas verificou que no cólon excluso, existe aumento no conteúdo tecidual das mucinas ácidas, entretanto, exclusivamente, à custa de mucinas sulfatadas, uma vez que as ricas em ácido siálico praticamente desapareciam[12]. Os resultados desses dois estudos sugerem que, o aumento da produção de mucinas neutras e ácidas sulfatadas no cólon sem trânsito com o decorrer do tempo de exclusão possa estar relacionado ao aumento proporcional do número de células caliciformes com o decorrer do tempo de exclusão[30].

No presente estudo, com objetivo de poder mensurar a espessura das criptas intestinais e o número de células caliciformes de forma objetiva, optou-se pelo emprego da morfometria computadorizada por familiarização com o método[11,12,15]. A morfometria computadorizada é metodologia disponível e de baixo custo, que permite a medida precisa de diferentes aspectos histológicos. Inicialmente, julgou-se interessante mensurar a espessura das criptas colônicas comparando segmentos com e sem trânsito intestinal, com o intuito de verificar se a falta do suprimento de ácidos graxos de cadeia curta era capaz de reduzir a altura das criptas colônicas. Verificou-se que em todos os animais, nos segmentos sem trânsito fecal havia redução significativa da altura das criptas colônicas, independente do tempo de exclusão considerado. Estes achados confirmam que a falta de suprimento desses ácidos às células epiteliais ocasiona atrofia da superfície mucosa. Constatou-se ainda, que a atrofia das criptas colônicas nos segmentos sem trânsito ocorria, principalmente, nas primeiras 12 semanas de exclusão, não variando a partir de então. Estes achados, semelhantes aos encontrados por outros estudos, sugerem que após as primeiras 12 semanas de exclusão, considerado um período crítico, talvez ocorra uma adaptação gradativa das células epiteliais ao suprimento alternativo de glutamina fornecido pela circulação sistêmica[14]. No entanto, esse suprimento alternativo não é capaz de manter o trofismo das criptas intestinais à semelhança do que ocorria com os segmentos cólicos com trânsito preservado, pois, independente do tempo de exclusão, havia significativa atrofia das criptas nos segmentos desprovidos de ácidos graxos de cadeia curta.

Com o objetivo de verificar se o número de células caliciformes modificava-se nos segmentos sem trânsito fecal, também utilizou-se a morfometria computadorizada para quantificá-lo. Apenas dois estudos utilizaram a análise computacional para determinar o número de células caliciformes relacionando-o ao tempo de exclusão[13,14]. No primeiro, a diferente metodologia empregada não permite a comparação com os resultados encontrados no presente estudo[13]. No segundo estudo, que não encontrou modificações no número de células com o decorrer do tempo, os autores não estabeleceram relação entre o número total de células caliciformes encontradas e a espessura das criptas, o que impossibilita verificar a ocorrência de um aumento proporcional[10,14]. Utilizou-se em todos os animais do subgrupo experimento, a semelhança do que fora anteriormente proposto, o preparo mecânico anterógrado com solução salina[29]. Apenas um estudo tinha avaliado a espessura das criptas intestinais e o número de células caliciformes em modelo de colite de exclusão que utilizou o preparo mecânico sistemático[14]. A importância do preparo anterógrado foi confirmada ao observar-se que, mesmo após o período de jejum proposto, em todos os animais submetidos à derivação do trânsito intestinal, havia saída, em média, de dois (1 a 5) cíbalos de fezes pelo ânus durante a realização da limpeza mecânica. Portanto, confirmou-se que, quando não se utiliza o preparo mecânico, é impossível assegurar a completa limpeza do cólon, o que, seguramente, interfere nos resultados encontrados.

Quando se comparou o número de células caliciformes entre os animais do grupo controle e experimento (segmentos com e sem de trânsito intestinal) constatou-se que havia diminuição nos segmentos sem trânsito fecal, independente do tempo de exclusão considerado. De modo inverso, nos segmentos cólicos com fornecimento de ácidos graxos de cadeia curta preservado encontrou-se aumento no número de células caliciformes após 12 e 18 semanas. Esses achados confirmam que o fornecimento regular de ácidos graxos de cadeia curta, é fator importante para manutenção do número de células caliciformes

ao longo do experimento. Da mesma forma, o ganho ponderal dos animais também pode ser considerado como um fator relacionado ao aumento da espessura das criptas e, consequentemente, do número de células caliciformes. Nos segmentos sem trânsito intestinal, o número de células caliciformes não se modificou nas 12 primeiras semanas do tempo de exclusão, embora tenha ocorrido redução da altura das criptas colônicas. Após 18 semanas, apesar de não haver variação na altura das criptas colônicas nos segmentos exclusos de trânsito, encontrou-se aumento do número de células caliciformes. Ao verificar-se que existe aumento no número de células caliciformes nos segmentos exclusos após 18 semanas e redução da espessura das criptas nesse mesmo período, sugere-se que o número de células caliciformes tenha aumentado, conforme proposto anteriormente[10].

Vários fatores podem justificar o aumento proporcional das células caliciformes nos segmentos sem trânsito fecal com o decorrer do tempo de exclusão. É possível que a exclusão de trânsito fecal reduza a necessidade de absorção pelas glândulas colônicas, fazendo com que as células da zona proliferativa, priorizem a diferenciação em células caliciformes em detrimento às células com função absortiva. Também é possível que, com a piora do processo inflamatório nos segmentos sem trânsito intestinal, exista maior necessidade de formação de células produtoras de muco, com o objetivo de reforçar a primeira linha de defesa da mucosa cólica contra o estresse oxidativo. Talvez a maior quantidade de muco encontrada nos segmentos sem trânsito fecal decorra da maior formação de células caliciformes pela zona proliferativa, do maior índice de apoptose de células caliciformes maduras nas porções especializadas das criptas. O muco tem como uma de suas principais funções a lubrificação das fezes para facilitar o trânsito no interior do cólon. No cólon distal, como as fezes possuem maior consistência, esta função torna-se ainda mais importante, sendo a principal explicação para a maior concentração de células caliciformes nessa região. É possível que a ausência de trânsito fecal, decorrente da exclusão intestinal, faça com que o muco produzido e secretado em maior quantidade pelo segmento excluso, acumule-se no interior do cólon. Como o doente não elimina quantidade diária de muco devido à ausência de trânsito, o muco acumulado associado ao sangramento decorrente de erosões e ulcerações epiteliais, poderia ser a explicação para a sintomatologia dos portadores da colite de exclusão que se queixam da eliminação periódica de muco e sangue pelos segmentos desprovidos de trânsito.

Os resultados encontrados no presente estudo reforçam a importância do trânsito fecal para o adequado desenvolvimento das criptas colônicas. A exclusão do trânsito intestinal reduz a espessura das criptas e diminui na população de células caliciformes nas criptas intestinais. Contudo, com o decorrer do tempo de exclusão, apesar da redução das criptas colônicas, existe aumento proporcional no número de células caliciformes. Esses achados histológicos estão de acordo com a sintomatologia referida pelos doentes portadores colite de exclusão.

Em conclusão, existe redução no número de células caliciformes nos segmentos cólicos desprovidos de trânsito intestinal. O número proporcional de células caliciformes em relação à espessura das criptas aumenta nos segmentos cólicos sem trânsito após 18 semanas de exclusão fecal.

A B S T R A C T

Objective: *To measure the thickness of the crypts and quantify the number of goblet cells of the colonic mucosa with and without intestinal transit, relating them to exclusion time.* ***Methods***: *Sixty Wistar rats were divided into three groups of 20 animals each according to the time of the final operation for the removal of the colon, in six, 12 or 18 weeks. In each group 15 animals underwent colonic exclusion by left colon proximal colostomy and distal mucous fistula, and five underwent only laparotomy (control). The colons with and without fecal stream were removed, processed and submitted to histological sections stained with hematoxylin-eosin. The height of the colonic crypts and the number of goblet cells were measured by computerized morphometry. We used the Student t test and Kruskal-Wallis test for comparison and analysis of variance, using a significance level of 5% (p <0.05).* ***Results***: *The height of the crypts decreased in segments without fecal stream (p =0.0001), reducing from six to 12 weeks of exclusion (p = 0.0003), stabilizing thereafter. The number of goblet cells in the crypts was smaller in segments without transit after 12 and 18 weeks (p = 0.0001), but increased as the time of exclusion progressed (p = 0.04)* ***Conclusion***: *The exclusion of intestinal transit decreases the thickness of the colonic crypts and the number of goblet cells in the segments without transit. There is an increased number of goblet cells in the course of time exclusion.*

Key words: *Colon. Colitis. Image processing, computer-assisted. Fatty acids, volatile.*

REFERÊNCIAS

1. Corfield AP, Myerscough N, Longman R, Sylvester P, Arul S, Pignatelli M. Mucins mucosal protection in the gastrointestinal tract: new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease. Gut. 2000;47(4):589-94.
2. Pravda J. Radical induction theory of ulcerative colitis. World J Gastroenterol. 2005;11(16):2371-84.
3. Hoebler C, Gaudier E, De Coppet P, Rival M, Cherbut C. MUC genes are differently expressed during onset, maintenance of inflammation in dextran sodium sulfate-treated mice. Dig Dis Sci. 2006;51(2):381-9.

4. Gaudier E, Rival M, Buisine MP, Robineau I, Hoebler C. Butyrate enemas upregulate Muc genes expression but decrease adherent mucus thickness in mice colon. Physiol Res. 2009;58(1):111-9.
5. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2002;122(1):44-54.
6. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia Básica. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
7. Finnie IA, Dwarakanath AD, Taylor BA, Rhodes JM. Colonic mucins synthesis is increased by sodium butyrate. Gut. 1995;36(1):93-9.
8. Filipe MI. Value of histochemical reactions for mucosubstances in the diagnosis of certain pathological conditions of the colon and rectum. Gut. 1969;10(7):577-86.
9. Glotzer DJ, Glick ME, Goldman H. Proctitis and colitis following diversion of fecal stream. Gastroenterology. 1981;80(3):438-41.
10. Keli E, Bouchoucha M, Devroede G, Carnot F, Ohrant T, Cugnenc PH. Diversion-related experimental colitis in rats. Dis Colon Rectum. 1997;40(2):222-8.
11. Nonose R, Spadari AP, Priolli DG, Máximo FR, Pereira JA, Martinez CA. Tissue quantification of neutral and acid mucins in the mucosa of the colon with and without fecal stream in rats. Acta Cir Bras. 2009;24(4):267-75.
12. Martinez CA, Nonose R, Spadari AP, Máximo FR, Priolli DG, Pereira JA, et al. Quantification by computerized morphometry of tissue levels of sulfomucins and sialomucins in diversion colitis in rats. Acta Cir Bras. 2010;25(3):231-40.
13. Biondo-Simões MLP, Greca FH, Abicalaffe MD, Colnaghi MC, Mattos e Silva E, Yamasaki ES, et al. Colite do cólon excluso: modelo experimental em ratos. Acta Cir Bras. 2000;15(supl 3):7-11.
14. Sousa MV, Priolli DG, Portes AV, Cardinalli IA, Pereira JA, Martinez CA. Evaluation by computerized morphometry of histopathological alterations of the colon wall in segments with and without intestinal transit in rats. Acta Cir Bras. 2008;23(5):417-24.
15. Agarwal VP, Schimmel EM. Diversion colitis: a nutritional deficiency syndrome ? Nutr Rev. 1989;47(9):257-61.
16. Guillemot F, Colombel JF, Neut C, Verplanck N, Lecomte M, Romond C, et al. Treatment of diversion colitis by short-chain fatty acids. Prospective and double-blind study. Dis Colon Rectum. 1991;34(10):861-4.
17. Kiely EM, Ajayi NA, Wheeler RA, Malone M. Diversion proctocolitis: response to treatment with short-chain fatty acids. J Pediatr Surg. 2001;36(10):1514-7.
18. Roediger WE. The starved colon-diminished mucosal nutrition, diminished absorption, and colitis. Dis Colon Rectum. 1990;33(10):858-62.
19. Giardiello FM, Lazenby AJ, Bayless TM. The new colitides, Collagenous, lymphocytic, and diversion colitis. Gastroenterol Clin N Am. 1995;24(3):717-29.
20. Martinez CA, Ribeiro ML, Gambero A, Miranda DD, Pereira JA, Nadal SR. The importance of oxygen free radicals in the etiopathogenesis of diversion colitis in rats. Acta Cir Bras. 2010;25(5):387-95.
21. Roediger WE, Millard S. Selective inhibition of fatty acid oxidation in colonocytes by ibuprofen: a cause of colitis ? Gut. 1995;36(1):55-9.
22. Butzner JD, Parmar R, Bell CJ, Dalal V. Butyrate enema therapy stimulates mucosal repair in experimental colitis in the rat. Gut. 1996;38(4):568-73.
23. Nassri CGG, Nassri AB, Favero E, Rotta CM, Martinez CAR, Margarido NF. Influência da irrigação de soluções nutricionais no colo excluso de trânsito intestinal: estudo experimental em ratos. Rev bras colo-proctol. 2008;28(3):306-14.
24. Blottière HM, Buecher B, Galmiche JP, Cherbut C. Molecular analysis of the effect of short-chain fatty acids on intestinal cell proliferation. Proc Nutr Soc. 2003;62(1):101-6.
25. Shimotoyodome A, Meguro S, Hase T, Tokimitsu I, Sakata T. Short chain fatty acids but not lactate or succinate stimulate mucus release in the rat colon. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2000;125(4):525-31.
26. Barcelo A, Claustre J, Moro F, Chayvialle JA, Cuber JC, Plaisancié P. Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon. Gut. 2000;46(2):218-24.
27. Finnie IA, Dwarakanath AD, Taylor BA, Rhodes JM. Colonic mucins synthesis is increased by sodium butyrate. Gut. 1995;36(1):93-9.
28. Gaudier E, Forestier L, Gouyer V, Huet G, Julien R, Hoebler C. Butyrate regulation of glycosylation-related gene expression: evidence for galectin-1 upregulation in human intestinal epithelial goblet cells. Biochem Biophys Res Commun. 2004;325(3):1044-51.
29. Margarido NF, Nassri CGG, Nassri AB, Rotta CM, Soares LA. Método de limpeza mecânica anterógrada intra-operatória de colo excluído. Estudo experimental em ratos. Rev Col Bras Cir. 2003;30b:42.
30. Thomopoulos GN, Schulte BA, Spicer SS. Light and electron microscopic cytochemistry of glycoconjugates in the rectosigmoid colonic epithelium of the mouse and rat. Am J Anat. 1983;168(2):239-56.

Recebido em 04/08/2011
Aceito para publicação em 11/10/2011
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo (FAPESP). Projeto Nº: 2006/02306-6

Como citar este artigo:
Mello RO, Fonte FP, Silva CMG, Pereira JA, Margarido NF, Martinez CAR. Avaliação do número de células caliciformes nas criptas da mucosa colônica com e sem trânsito intestinal. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2012; 39(2). Disponível em URL: http://www.scielo.br/rcbc

Endereço para correspondência:
Carlos Augusto Real Martinez
E-mail: caomartinez@uol.com.br

Formas digestivas da doença de Chagas e carcinogênese: um estudo de associação

Digestive forms of Chagas disease and carcinogenesis: a study of association

Caio Eduardo Gullo[1]; Cássia Fernanda Estofolete[1]; Cristiane Damas Gil[2]; Adriana Borgonovi Christiano, ACBC - SP[3]; João Gomes Netinho, TCBC - SP[4]

RESUMO

Os autores analisam a relação entre carcinogênese gastrintestinal e doença de Chagas, com base em revisão pormenorizada da literatura. Para tal, foram selecionados estudos epidemiológicos, experimentais e de descrição anatomopatológica com material humano. O artigo discute a possibilidade de a proteção ser conferida por fatores celulares morfocinéticos, imunológicos e neuroendócrinos não totalmente conhecidos e que seriam secundários à degeneração plexular. Também são apresentados aspectos relacionados à interação parasito-hospedeiro, sob o ponto de vista da modulação epitelial da mucosa colônica, e suas implicações antitumorais. Por fim, expõe-se o mecanismo fisiopatológico de desenvolvimento da neoplasia de esôfago em pacientes com megaesôfago. Conclui-se que a colopatia chagásica, especialmente o dano neuronal intrínseco, constitui modelo de estudo que pode contribuir no entendimento da carcinogênese colorretal.

Descritores: Doença de Chagas. Denervação autônoma. Neoplasias colorretais. Megaesôfago. Neoplasias esofágicas.

INTRODUÇÃO

O risco de desenvolvimento de carcinoma epidermóide de esôfago nos pacientes portadores de megaesôfago é 33 vezes superior ao da população em geral[1]. Em relação ao megacólon chagásico, embora em teoria tenha todas as características para ser enquadrado como um potencial e importante fator de risco para o carcinoma do cólon, um estudo experimental aponta que o megacolon chagásico parece conferir efeito protetor na carcinogênese colorretal[2]. A revisão da literatura indica apenas oito casos desta associação e, analisadas em conjunto as séries de levantamentos de câncer em megas chagásicos, encontra-se incidência de 4,8% em megaesôfago e 0,1% em megacólon[3].

Pesquisadores relataram uma ocorrência menor de tumores de cólon quimicamente induzidos em ratos chagásicos com ou sem megacólon, na fase crônica da infecção[4]. Garcia *et al*. descreveram uma frequência reduzida de pólipos intestinais em pacientes com megacólon chagásico[5], cujo aparecimento constitui, tradicionalmente, etapa inicial no desenvolvimento de adenocarcinomas do cólon. Uma hipótese que tenta explicar o fenômeno é que a denervação plexular mioentérica devido à infecção pelo *T. cruzi* tornaria a mucosa do cólon menos responsiva à ação de carcinógenos químicos, conferindo, então, maior resistência ao desenvolvimento de tumores. Seu papel anticarcinogênico também é considerado em outras etiologias, conforme demonstrado por Polli-Lopes *et al*. em ratos submetidos à denervação mioentérica pelo cloreto de benzalcônio (CBA). Nesses animais, houve redução significante do tamanho e do número de tumores gástricos induzidos pelo carcinógeno N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG)[6], corroborando as evidências de que a denervação mioentérica constitui fator independente de proteção contra a carcinogênese gastrintestinal.

Dessa maneira, as alterações que ocorrem na infecção crônica pelo *T. cruzi*, em especial a denervação mioentérica, responsável pelas formas digestivas da doença, guardam estreita relação com a etiopatogenia da carcinogênese esofágica e colorretal. Considerando tais aspectos, serão abordados os mecanismos fisiopatológicos suscitados pelo parasita e seus efeitos, ora positivos, ora negativos, sobre as neoplasias do trato digestório, cujo entendimento é de peculiar interesse dada a importância que as mesmas assumem na atualidade.

MÉTODOS

Neste estudo utilizou-se a revisão de literatura, com pesquisa em conteúdo específico percorrendo as

Trabalho realizado no Hospital de Base - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto- FAMERP – São José do Rio Preto – SP-BR.
1. Médicos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto- FAMERP – São José do Rio Preto – SP-BR; 2. Professora Adjunta da Universidade Federal de São Paulo – São Paulo – SP-BR; 3. Coloproctologista do Hospital de Base- FAMERP – São José do Rio Preto – SP-BR; 4. Chefe da Disciplina de Coloproctologia Hospital de Base / FAMERP - São José do Rio Preto – SP-BR.

seguintes fases: identificação do tema, categorização dos assuntos, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento evidenciado nos artigos analisados. As referências bibliográficas foram levantadas em livros e em artigos encontrados nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e MEDLINE. Os descritores utilizados foram: doença de Chagas (*Chagas disease*), denervação autônoma (a*utonomic denervation)*, neoplasias colorretais (*colorectal neoplasms*), megaesôfago (*megaesophagus*) e neoplasias esofágicas (*esophageal neoplasms*). Após, o material obtido foi analisado segundo objetivo proposto, metodologia empregada e resultados obtidos, bem como discussão e considerações.

RESULTADOS

1. Sistema nervoso entérico e etiopatogenia da colopatia chagásica

O trato gastrintestinal é relacionado pela parte autônoma do sistema nervoso, por meio das inervações extrínseca e intrínseca. As divisões simpática e parassimpática suprem a inervação extrínseca atuando diretamente nos órgãos-alvo ou, indiretamente, modulando a atividade da inervação intrínseca[7,8]. Esta, por sua vez, é efetuada pelo Sistema Nervoso Entérico (SNE), uma coleção de neurônios e células de suporte[9]. Enquanto as fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas projetam-se para a parte central do sistema nervoso via gânglios da raiz dorsal e da medula espinal, respectivamente, o SNE pode trabalhar independente do mesmo, sendo por isso considerado o cérebro do intestino. Localizada na parede do trato gastrintestinal, esta extensa e difusa rede de 10^8 neurônios sensoriais, interneurônios e neurônios motores controla, principalmente, a peristalse, as mudanças no fluxo sanguíneo local e a secreção de água e de eletrólitos[10].

Sabe-se que o envolvimento do SNE é crucial na instalação das desordens gastrintestinais que ocorrem na doença de Chagas, de modo que anormalidades importantes são observadas em vários componentes do mesmo. A degeneração plexular ou denervação pós-ganglionar parassimpática intrínseca causa hipertrofia muscular e hiperplasia da mucosa, ambas responsáveis pelas visceromegalias (megaesôfago e megacólon) na fase crônica da infecção pelo *T. cruzi*[2]. Entretanto, alterações secundárias ao dano neuronal, envolvendo elementos moleculares, celulares e extracelulares, ocorrem independentemente da dilatação dos órgãos-alvo.

O mecanismo fisiopatológico pelo qual a destruição de neurônios mioentéricos se processa, bem como suas repercussões locais e sistêmicas, permanece discutível[11]. Várias hipóteses foram criadas e estudos recentes consideram que o *T. cruzi* pode causar lesão tissular tanto por meio de sua ação direta em células-alvo infectadas quanto indiretamente, pela indução do desenvolvimento de hipersensibilidade e participação de fenômenos auto-imunes[12]. De fato, um antígeno flagelar do parasita mimetiza uma proteína expressa pelos neurônios supracitados, resultando em imunorreatividade cruzada que atrai células imunológicas para dentro dos gânglios e causa uma ganglionite mioentérica aguda[13].

Histopatologicamente observa-se uma diminuição dos neurônios mioentéricos intrínsecos e das células intersticiais de Cajal nos segmentos acometidos do esôfago e do cólon[13]. Como consequência, a musculatura lisa desses órgãos passa a responder com contrações desordenadas e de intensidade variável, tanto hiperreativas quanto hiporreativas, dependendo do estímulo feito[14]. O distúrbio motor originado no esôfago leva ao aparecimento de sintomas típicos como disfagia, regurgitação e emagrecimento que pode ocorrer após vários anos do diagnóstico sorológico e/ou do estabelecimento da lesão neuromotora[14].

O megacólon, por sua vez, cursa com constipação crônica na qual a pressão das fezes desidratadas e endurecida que ficaram retidas produz ulcerações extensas na mucosa colônica[2]. Fibrose, hiperplasia da mucosa e inflamação com predomínio de células linfomononucleares também são frequentemente encontradas em exames anatomopatológicos de peças cirúrgicas ou de autópsias de pacientes com megacólon chagásico[5].

2. Formas digestivas da doença de Chagas e tumorigênese

2.1 Repercussões da denervação mioentérica na mucosa colônica

2.1.1 Epitélio

A denervação do cólon, em ratos, diminui o número de focos de cripta intestinal aberrante, a sua taxa de divisão e o acúmulo de ß-catenina, proteína dita como "facilitadora" da carcinogênese colônica[15]. A proliferação celular após uma única injeção do carcinógeno dimetilhidrazina (DMH) foi intensamente inibida nestes animais. Demonstrou-se que a alteração de qualquer um de tais parâmetros deve influenciar ativamente o processo de carcinogênese, e que os mesmos estão inter-relacionados. O aumento da ß-catenina parece levar à desregulação mitótica das criptas, fenômeno crucial para a formação das unidades criptais aberrantes, sendo que ambos são dependentes da proliferação celular epitelial e mostraram intensa diminuição em animais denervados[15].

A inibição da carcinogênese colorretal que se verifica na doença de Chagas também parece envolver proteínas metalotioneínas (MT), proteínas de baixo peso molecular, que podem executar várias funções como a detoxificação e *clearance* de radicais livres de tecidos e células. As metalotioneínas podem exercer funções protetoras durante o dano ao DNA, presumivelmente por

atuarem como antioxidantes. Observou-se que a carcinogênese colorretal é caracterizada por uma diminuição significativa da expressão de MT[16]. A infecção pelo *T. cruzi*, por sua vez, causa um aumento pronunciado da expressão de MT, assim como ocorre na utilização de anti-inflamatórios não hormonais (AINH). Escalante *et al*. sugerem que o aumento da formação de criptas colônicas super-expressando MT deva estar relacionada à proteção contra carcinogênese promovida pelo *T. cruzi* e AINH[16]. A relevância oncológica destas criptas é ainda incerta, mas seu surgimento deve prevenir mutações adicionais que poderiam eventualmente levar ao fenótipo neoplásico, além de constituírem biomarcadores de melhor prognóstico no câncer colorretal. O estudo de seu potencial metastático demonstra uma variação clonal da resposta ao cádmio em linhas de células tumorais humanas, a qual deve estar relacionada ao nível de expressão de MT[16].

2.1.2 Células imunológicas

Vários tipos celulares, incluindo neutrófilos, linfócitos, macrófagos, células dendríticas e mastócitos estão presentes na mucosa entérica e na musculatura lisa. Cada um desses tipos celulares podem ser encontrados em íntima associação com elementos do SNE, fibras nervosas vagais e nervos sensoriais espinais[10] e cooperam com o SNE estabelecendo a primeira linha de defesa contra a invasão de antígenos. Todas as células imunológicas são fontes potentes de sinais parácrinos para o SNE, a exemplo dos mastócitos, que armazenam mediadores farmacológicos em seus grânulos implicados na resposta a estímulos imunológicos potencialmente prejudiciais à integridade do trato gastrintestinal, incluindo proteínas com atividades antitumorais[17].

Na colopatia chagásica, diversas alterações nesses elementos são encontradas, incluindo infiltração de linfócitos T e aumento do número de mastócitos[13], provavelmente relacionadas à denervação colônica *per se*. A associação entre processos inflamatórios crônicos e carcinogênese tem sido muito aventada[18], particularmente envolvendo gastrite, pancreatite crônica e retocolite ulcerativa no desenvolvimento de neoplasias de estômago, pâncreas e cólon, respectivamente[19,20,21].

Entretanto, apesar do intenso processo inflamatório observado nos segmentos acometidos do cólon na vigência da infecção pelo *T. cruzi*, a influência da denervação plexular sobre o sistema imunológico entérico parece contradizer a assertiva acima. Estofolete *et al*. demonstraram em estômagos denervados que as neoplasias epiteliais gástricas induzidas por MNNG também apresentam um aumento significante do número de mastócitos, porém com uma mudança fenotípica de "mastócitos de mucosa" para "mastócitos de tecido conectivo", os quais parecem exibir maior liberação de mediadores antitumorais[17]. Estudos adicionais devem ser desenvolvidos para verificar se há correspondência histológica em cólons denervados, bem como determinar o *status* funcional de elementos celulares e moleculares na imunomodulação do câncer nesses órgãos.

2.1.3 Sistema neuroendócrino

É conhecido que a lesão neuronal mioentérica altera de maneira significante o sistema neuroendócrino gastrintestinal, e que a acetilcolina, a serotonina, a noradrenalina, a somatostatina e o polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) podem produzir modificações celulares morfocinéticas[15]. Por exemplo, o VIP parece aumentar o número de tumores induzidos pelo carcinógeno DMH em ratos. Interessantemente, também foi observado que as junções aderentes entre as células epiteliais são reguladas pela gastrina, cujos níveis são influenciados pela denervação gástrica[15]. Especula-se a possibilidade de que a degeneração plexular colônica também altere as concentrações deste hormônio, e assim o controle da adesão entre células epiteliais vizinhas, um fato que pode contribuir no entendimento da carcinogênese colorretal[15].

Ainda, fatores intraluminares, tais como a flora bacteriana e o pH, e parietais, relacionados às modificações nos componentes da parede intestinal como consequência da visceromegalia, poderiam influenciar os níveis de neurotrasmissores, neuropeptídeos e outros ainda desconhecidos. Por fim, alterações nas atividades da enzima óxido nítrico sintase foram demonstradas no intestino de camundongos infectados pelo *T. cruzi*[3]. Entretanto, Garcia *et al*. relataram que o óxido nítrico é suscitado pela resposta inflamatória contra a infecção colônica e seria o responsável pela destruição dos neurônios nos plexos intestinais[5]; assim, o aumento de sua expressão constituiria causa, e não consequência, do megacólon.

2.2 Megaesôfago e câncer

De maneira inversa à colopatia chagásica, portadores de megaesôfago apresentam, reconhecidamente, maior propensão para o desenvolvimento de carcinoma espinocelular de esôfago, o qual pode se localizar em qualquer porção do órgão nesses pacientes e cuja prevalência (3,9% a 10%) determina implicações práticas de seguimento endoscópico[22,23]. O adenocarcinoma do esôfago também pode ser observado em pacientes submetidos a dilatação do cárdia ou miotomia da transição esofagogástrica, pois tais intervenções predispõem ao refluxo ácido e, então, metaplasia intestinal (Barrett), lesão precursora desse tipo de tumor[23].

A simples infecção pelo *T. cruzi* não justifica tal associação, uma vez que não há aumento na frequência de câncer de esôfago em pacientes chagásicos sem megaesôfago[3]. Por outro lado, a presença de megaesôfago confere o mesmo risco de malignização daquele apresentado por indivíduos com acalasia idiopática. Assim, sugere-se que a relação do câncer esofágico, como na acalasia, é com o megaesôfago, e não com a doença de Chagas[22].

Este achado pode ser explicado pela estase alimentar consequente à dilatação do órgão, levando à esofagite crônica, deficiências vitamínicas associadas à subnutrição e contato prolongado entre os agentes carcinogênicos da dieta e a mucosa[3,23]. A ação carcinogênica pode estar relacionada à produção, a partir de nitratos da dieta e mediada por bactérias presentes no líquido de estase, de compostos N-nitrosos na luz do órgão, cuja capacidade mutagênica no DNA celular já foi demonstrada em estudos experimentais[1]. Assim, o supercrescimento bacteriano constituiu outro possível fator envolvido no aparecimento de displasia epitelial e câncer esofágico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mostrou-se que há uma associação positiva entre a doença de Chagas e o leiomioma uterino[5], este fato evidencia que a relação entre a infecção pelo *T.cruzi* e a incidência de neoplasias mostra-se muito complexa. Sabe-se que o *T. cruzi* produz um processo de inflamação crônica persistente ao longo do tubo digestório com distribuição desigual. Algumas infecções crônicas por vírus, bactérias e parasitas são bem conhecidas como fatores de risco em cânceres humanos. Resta saber por que a infecção crônica pelo *T.cruzi* não se comporta da mesma maneira.

As infecções crônicas causadas por parasitas intracelulares, entre eles os protozoários *Toxoplasma gondii* e o *Besnoitia jellisoni*[24]podem induzir determinado grau de proteção contra alguns tipos de tumores[24]. Um papel alternativo da própria infecção contra a carcinogênese seria o aumento da resistência imunológica decorrente da inflamação crônica, otimizando também a capacidade de vigilância dos sistemas de defesa do organismo em relação ao desenvolvimento de células mutantes[5]. O *T. cruzi* já foi objeto de pesquisa experimental em bioterapia para o câncer[22].

Estas observações indicam que múltiplos mecanismos estão envolvidos na inibição do processo de carcinogênese na colonopatia chagásica, com destaque para o processo de denervação mioentérica e seu papel na homeostase da mucosa intestinal. Investigações adicionais sobre a função destes componentes, aliadas a uma maior compreensão da biologia do *T. cruzi* e da interação parasito-hospedeiro, devem certamente elucidar a complexa associação entre a doença de Chagas e seu efeito protetor sobre a neoplasia colorretal.

A B S T R A C T

The authors analyze the relation between gastrointestinal carcinogenesis and Chagas disease, based on detailed review of the literature. To this end, epidemiological, experimental and human material pathology description studies have been selected. The article discusses the possibility of protection being afforded by not fully known morphokinetic cellular, immune and neuroendocrine factors that would be secondary to plexus degeneration. Also aspects related to the parasite-host interaction from the viewpoint of epithelial modulation of colonic mucosa and its antitumor implications are presented. Finally, it exposes the pathophysiological mechanism of esophageal cancer development in patients with mega-organ. In conclusion, chagasic colopathy, especially the intrinsic neuronal damage, is a study model that can contribute to the understanding of colorectal carcinogenesis.

Key words: *Chagas disease. Autonomic denervation. Colorectal neoplasms. Megaesophagus. Esophageal neoplasms.*

REFERÊNCIAS

1. Pajecki D, Zilberstein B, Santos MAA, Quintanilha AG, Cecconello I, Gama-Rodrigues J. Microbiota do megaesôfago e carcinogênese. Arq Gastroenterol. 2003;40(1):16-9.
2. Garcia SB, Oliveira JSM, Pinto LZ, Muccillo G, Zucoloto S. The relationship between megacolon and carcinoma of the colon: an experimental approach. Carcinogenesis. 1996;17(8):1777-9.
3. Adad SJ, Etchebehere RM, Araújo JR, Madureira AB, Lima VGF, Silva AA et al. Association of chagasic megacolon and cancer of the colon: case report and review of the literature. Rev Soc Bras Med Trop. 2002;35(1):63-8.
4. Oliveira EC, Leite MSB, Miranda JA, Andrade AL, Garcia SB, Luquetti AO, Moreira H. Chronic Trypanosoma cruzi infection associated with low incidence of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in rats. Carcinogenesis. 2001;22(5):737-40.
5. Garcia SB, Paiva A, Basile F, Aranha A, Zucoloto S. A retrospective study of histopathological findings in 894 cases of megacolon. What is the relationship between megacolon and colonic cancer?. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2003;45(2):91-3.
6. Polli-Lopes AC, Zucoloto S, Cunha FQ, Figueiredo LAS, Garcia SB. Myenteric denervation reduces the incidence of gastric tumors in rats. Cancer Lett. 2003;190(1):45-50.
7. Hoffman HH, Schnitzlein HN. The number of nerve fibers in the vagus nerve of man. Anat Rec. 1961;139:429-35.
8. Gershon MD, Kirchgessner AL, Wade PR. Functional anatomy of the enteric nervous system. In: Johnson LR, editor. Physiology of the gastrointestinal tract. New York, Raven Press. 1994;381-422.
9. Furness JB, Costa M. Types of nerves in the enteric nervous system. Neuroscience. 1980;5(1):1-20.
10. Genton L, Kudsk KA. Interactions between the enteric nervous system and the immune system: role of neuropeptides and nutrition. Am J Surg. 2003;186(3):253-8.
11. Ribeiro Júnior U, Safatle-Ribeiro AV, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues JJ, Sohn J, Reynolds JC. Análise das alterações do óxido nítrico em pacientes com megacólon chagásico. Rev Bras Colo-Proctol. 1998;18(1):52-7.
12. Marino AP, Silva AA, Pinho RT, Lannes-Vieira J. Trypanosoma cruzi infection: a continuous invader-host cell cross talk with participation of extracellular matrix and adhesion and chemoattractant molecules. Braz J Med Biol Res. 2003;36(8):1121-33.

13. Iantorno G, Bassotti G, Kogan Z, Lumi CM, Cabanne AM, Fisogni S et al. The enteric nervous system in chagasic and idiopathic megacolon. Am J Surg Pathol. 2007;31(3):460-8.
14. Sanchez-Lermen RLP, Dick E, Salas JAP, Fontes CJF. Sintomas do trato digestivo superior e distúrbios motores do esôfago em pacientes portadores da forma indeterminada da doença de Chagas crônica. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40(2):197-203.
15. Vespúcio MVO, Turatti A, Modiano P, Oliveira EC, Chicote SRM, Pinto AMP et al. Intrinsic denervation of the colon is associated with a decrease of some colonic preneoplastic markers in rats treated with a chemical carcinogen. Braz J Med Biol Res. 2008;41(4):311-7.
16. Escalante RD, Oliveira EC, Cunha FQ, Vespúcio MVO, Ribeiro-Silva A, Aprilli F et al. Trypanosoma cruzi infection and/or administration of the nonsteroidal anti-inflammatory nimesulide increase the number of colonic crypts overexpressing metallothioneins in rat colon carcinogenesis. Braz J Med Biol Res. 2006;39(7):895-9.
17. Estofolete CF, Botelho-Machado C, Taboga SR, Zucoloto S, Polli-Lopes AC, Gil CD. Effects of myenteric denervation on extracellular matrix fibers and mast cell distribution in normal stomach and gastric lesions. Cancer Cell Int. 2010;10:18.
18. Lawrence T. Inflammation and cancer: a failure of resolution?. Trends Pharmacol Sci. 2007;28(4):162-5.
19. Clevers H. At the crossroads of inflammation and cancer. Cell. 2004;118(6):671-4.
20. Farrow B, Sugiyama Y, Chen A, Uffort E, Nealon W, Mark Evers B. Inflammatory mechanisms contributing to pancreatic cancer development. Ann Surg. 2004;239(6):763-9.
21. Vasto S, Carruba G, Lio D, Colonna-Romano G, Di Bona D, Candore G et al. Inflammation, ageing and cancer. Mech Ageing Dev. 2009;130(1-2):40-5.
22. Fagundes JJ, Góes JRN, Coy CSR, Ayrizono MLS, Mochizuki M, Chadu M et al. Associação entre megacólon chagásico e câncer do intestino grosso: apresentação de casos e revisão da literatura/ The association between chagasic megacolon and colorectal cancer: presentation of cases and revision of literature. Rev Bras Colo-Proctol. 2002;22(4):252-6.
23. Henry MACA, Lerco MM, Oliveira WK. Câncer do esôfago em paciente com megaesôfago chagásico. Arq Gastroenterol. 2007;44(2):151-5.
24. Hibbs JB Jr, Lambert LH Jr, Remington JS. Resistance to murine tumors conferred by chronic infection with intracellular protozoa, Toxoplasma gondii and Besnoitia jellisoni. J Infect Dis. 1971;124(6):587-92.

Recebido em 07/12/2010
Aceito para publicação em 20/01/2011
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhum

Como citar este artigo:
Gullo CE, Estofolete CF, Gil CD, Christiano AB, Netinho JG. Formas digestivas da doença de Chagas e carcinogênese: um estudo de associação. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2012; 39(2). Disponível em URL: http://www.scielo.br/rcbc

Endereço para correspondência:
João Gomes Netinho
Email: jgnetinho@riopreto.com.br

Ossificação heterotópica em saco herniário incisional

Heterotopic ossification in incisional hernia sac

Renato Miranda de Melo, TCBC-GO[1]; Edson Tadeu de Mendonça[2]; Ernesto Quaresma Mendonça[3]; Mateus Quaresma Mendonça[4]

RESUMO

O achado de ossificação heterotópica (OH) sobre cicatriz cirúrgica abdominal é um evento raro, mas que soma morbidade ao paciente. Manifesta-se por dor, endurecimento ou desconforto na cicatriz, levando a novas abordagens cirúrgicas. Relatamos um caso de OH no saco herniário incisional com o objetivo precípuo de chamar a atenção para o potencial "totipotente" do fibroblasto, já que sua íntima relação com a OH é inegável. A partir dessa prerrogativa, qualquer forma de tratamento das hérnias incisionais deveria associar o reparo tecidual ao uso de prótese (tela), para enriquecê-lo com os fibroblastos e seus fatores de crescimento celular do próprio paciente, todos autólogos e prontos para uso. A tática é oferecer uma abordagem combinada ou mista, com menores chances de recidiva na correção dessas afecções.

Descritores: Ossificação heterotópica. Cicatriz. Osteogênese. Morbidade. Hérnia ventral.

INTRODUÇÃO

Ossificação heterotópica (OH) é a formação de tecido ósseo fora do sistema esquelético, que pode ocorrer em todos os tipos de tecidos moles[1-3]. Também chamada de miosite ossificante, é uma doença relativamente comum após operações ortopédicas, sobretudo as artroplastias, embora a patogênese exata da doença ainda não tenha sido esclarecida[3]. Na cirurgia abdominal é considerada uma complicação rara, ocorrendo principalmente na linha média. Pode eventualmente causar dor ou desconforto e o tratamento consiste na ressecção cirúrgica completa do tecido ósseo neoformado. Apresentamos um caso de OH abdominal, no saco herniário de paciente com hérnia incisional mediana e suas implicações cirúrgicas.

Técnica

Paciente masculino, 35 anos de idade, apresentou-se com hérnia incisional mediana xifopúbica, volumosa e dor no epigástrio (ângulo superior da hérnia). Dez meses antes, foi submetido à nefrectomia direita e controle de dano em lesão hepática, decorrente de trauma abdominal contuso. Foi reoperado dois dias depois para retirada de compressas e confecção de peritoniostomia com tela de polipropileno revestida. Permaneceu internado por 45 dias com sepse abdominal grave. Foi submetido ao fechamento da peritoniostomia, mediante aproximação apenas da pele, antes de receber a alta.

Ao exame, apresentava hérnia incisional mediana xifopúbica volumosa e algo doloroso na sua porção cranial. Palpava-se, abaixo do rebordo costal esquerdo, massa irregular e endurecida. A suspeita era de que um fragmento da tela de polipropileno, utilizada por ocasião da peritoniostomia, justificasse as queixas do paciente.

Procedeu-se à abordagem do saco herniário, que revelou extenso tecido ósseo em formação nos ângulos da cicatriz, sobretudo no superior (Figuras 1 e 2). Ressecou-se todo o tecido ósseo neoformado, que estava fortemente aderido às bordas do anel herniário, com auxílio do bisturi elétrico (Figuras 3 e 4). A peça cirúrgica consistia de dois fragmentos ósseos, sendo o inferior de aproximadamente 3cm em seu maior eixo, e o superior de 11cm (Figura 5). A hérnia incisional foi corrigida pela técnica de Lázaro da Silva[4] (transposição peritônio-aponeurótica longitudinal bilateral – TRANSPALB) e o paciente evoluiu sem outras complicações.

DISCUSSÃO

A ossificação heterotópica (OH) representa um subtipo de miosite ossificante traumática, na qual elementos ósseos e cartilaginosos são formados dentro de tecidos moles, onde normalmente não há esse tipo de formação. Ocorre, por exemplo, na pele, em cicatrizes e na gordura subcutânea[1-3,5]. O mais comum é surgir após traumatismo músculo-esquelético ou do sistema nervoso central (lesão

Trabalho realizado no Hospital e Maternidade Jardim América e no Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.
1. Cirurgião Geral do Hospital e Maternidade Jardim América-GO-BR; 2. Médico Residente de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas da FM-USP-SP-BR; 3. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da FM-UFG e da PUC-Goiás-BR; 4. Acadêmico de Medicina da FM-UF-GO-BR.

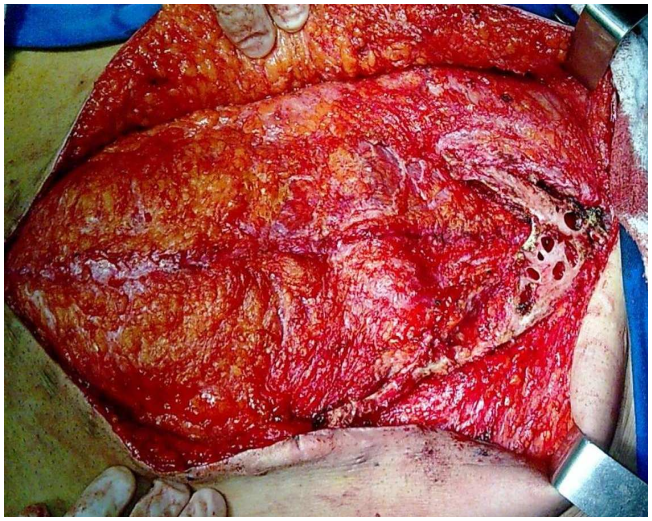

Figura 1 - *Achado intraoperatório da ossificação heterotópica.*

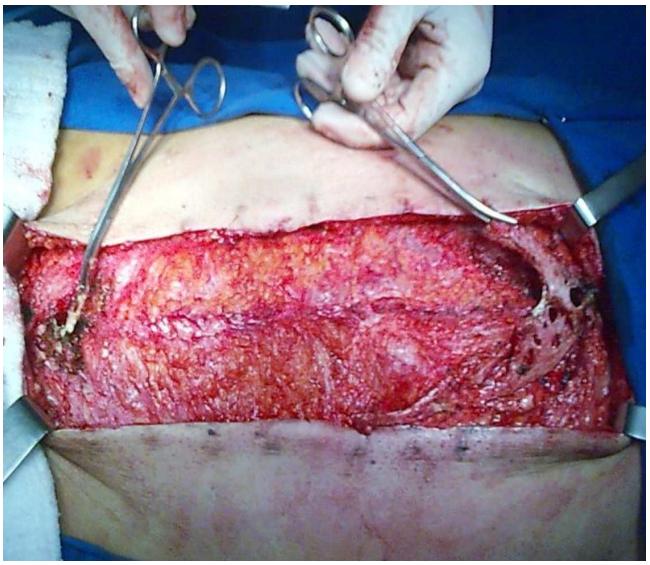

Figura 2 - *Demonstração de ossificação em ambos os ângulos da ferida operatória.*

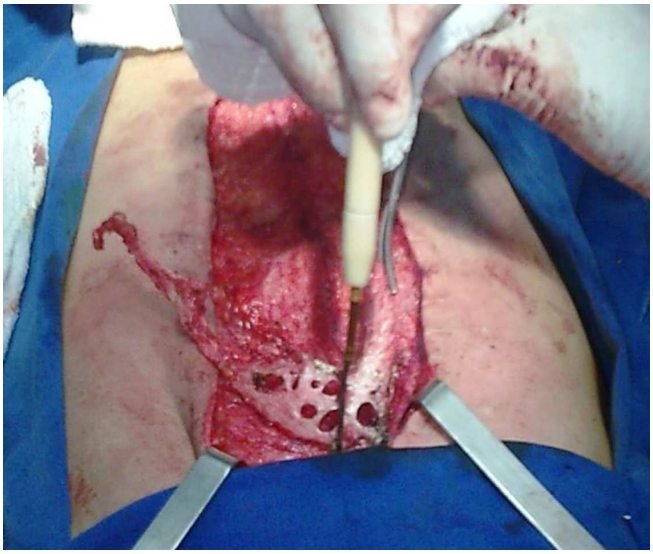

Figura 3 - *Descolamento do tecido com auxílio do bisturi elétrico.*

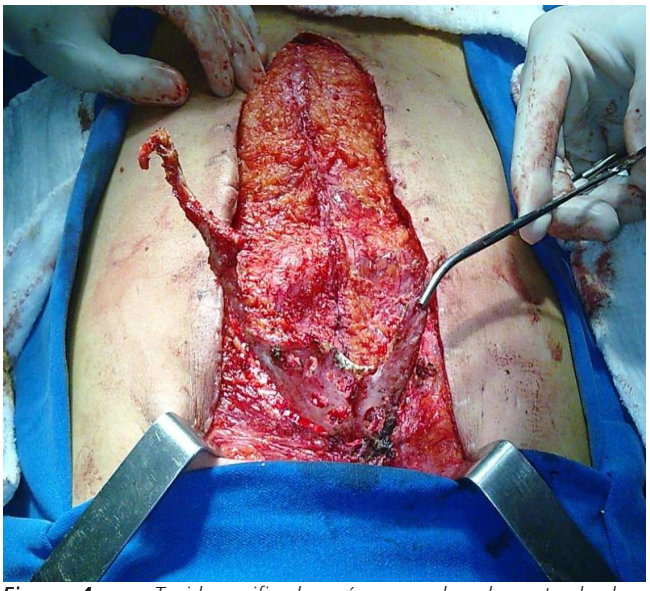

Figura 4 - *Tecido ossificado após o seu descolamento das bordas do anel herniário.*

Figura 5 - *Aspecto pós-operatório dos fragmentos ósseos.*

medular). Observa-se que pacientes submetidos à operações ortopédicas, tais como artroplastias do ombro ou do quadril, ou que apresentaram paraplegia após lesão medular, têm maior risco para desenvolverem a OH. A miosite ossificante traumática tem sido repetidamente relatada na literatura, em geral depois de contusão muscular causada pela prática de esportes[6].

Embora a etiologia da OH seja incerta, é inquestionável sua íntima relação com as ações do fibroblasto. Quando um tecido é lesado, os fibroblastos mais próximos migram para esse tecido, proliferam e produzem grandes quantidades de matriz colágena, contribuindo para isolar e reparar aquele dano. O fibroblasto também parece ser a mais versátil célula do tecido conjuntivo, mostrando uma notável capacidade de se diferenciar em outros ele-

mentos, tais como o osteoblasto, o condroblasto, o adipócito e a célula muscular lisa[7]. Algumas teorias tentam explicar essa formação óssea anômala[1,2].

Na primeira, as partículas do periósteo ou do pericôndrio, seja do processo xifóide e/ou da sínfise púbica, são inoculadas na ferida, durante a operação primária, e, assim, levam à neoformação óssea. Esta teoria não é suficiente para explicar a OH, quando não há estreita relação anatômica (contiguidade) com o tecido ósseo primário.

A segunda teoria afirma que a formação de osso heterotópico é o resultado de células mesenquimais pluripotentes imaturas, que se diferenciam em osteoblastos ou condroblastos, em resposta à lesão próxima. Esta seria a explicação mais lógica, para os raros casos de formação óssea intra-abdominal descritos na literatura (miosite ossificante intra-abdominal ou ossificação heterotópica mesentérica)[8]. No presente caso, esta teoria explicaria, de modo satisfatório, a OH no saco herniário incisional mediano, uma vez que ele é constituído, eminentemente, de tecido conjuntivo cicatricial (fibroblastos, fibras e matriz extracelular).

A terceira teoria é a da tensão excessiva na linha de sutura, que poderia levar à implantação intramuscular de partículas arrancadas dos locais de inserção no osso.

Em geral, a formação óssea ectópica em cicatriz mediana ocorre dentro de poucos meses e, quase sempre, no primeiro ano depois da operação. Nesse paciente, ela foi observada dentro de dez meses após as várias abordagens cirúrgicas a que foi submetido. A ossificação de cicatriz cirúrgica tem sido observada apenas em incisões longitudinais, e, até agora, não foi descrita em incisões transversais[1,2,5]. Também não foram relatados casos dessa afecção no saco herniário, seja incisional, seja de outro tipo ou localização.

Embora rara, a OH em cicatrizes de laparotomias medianas pode causar dor ou desconforto local. O tratamento consiste na excisão completa do tecido neoformado, com novo fechamento da ferida. Algumas formas adicionais de tratamento como, por exemplo, a terapia com radiação, são utilizadas como forma de prevenção e de tratamento da OH após cirurgia ortopédica, mas ainda são controversas, principalmente na cirurgia abdominal[3].

Na literatura, existem três relatos de OH recorrente em cicatrizes cirúrgicas[5]. No presente caso, nenhuma recorrência foi observada seis meses após a excisão. Refere-se que a formação óssea ectópica recorrente deve ser tratada mediante nova excisão e radioterapia pós-operatória. Eventualmente, anti-inflamatórios não esteroidais podem ser usados para prevenir a formação de osso heterotópico recorrente[1,5].

É importante distinguir esta entidade, que é de natureza benigna, de outras complicações pós-operatórias locais (infecção do sítio cirúrgico e corpos estranhos, entre outras) e também da neoplasia primária ou metastática intraincisional. Para isso, pode-se utilizar exames de imagem, como tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e estudos com medicina nuclear envolvendo radiofármacos[2]. No caso, a hipótese levantada foi de que poderia existir um fragmento de tela de polipropileno deixado por ocasião da peritoniostomia. A exclusão da hipótese de tecido ósseo neoplásico, por meio do exame anatomopatológico, é também vital. Histologicamente, a OH é composta de osso maduro com medula e elementos cartilaginosos, rodeados por tecido fibroso. Esse foi o padrão encontrado no caso em questão.

Talvez o principal desdobramento a ser considerado, neste relato, é chamar a atenção do cirurgião para o potencial "pluripotente" do fibroblasto, cujo papel nesta afecção não foi elucidado completamente, mas sabe-se que ele está presente durante a cicatrização e também no desenvolvimento da OH. Isso reitera a importância de se utilizarem os próprios tecidos do paciente, ricos nesses elementos celulares e em seus fatores de crescimento, nas herniorrafias de qualquer tipo ou localização, ainda que suplementando-as com prótese (tela). Além disso, o cirurgião deve se esmerar na técnica operatória empregada, para evitar o desencadeamento da ossificação heterotópica.

ABSTRACT

The heterotopic ossification (HO) on abdominal scars is a rare but very unconfortable finding. It causes pain, induration and discomfort in the scar, leading patients to undergo reoperation. This report aims to describe a case of HO, and especially to call attention of surgeons to fibroblast transforming potential, once its close relationship with HO is undeniable. Therefore the surgeon should endeavor all atempts on good surgical practice to avoid HO occurrence. He should also associate pure tissue repair techniques to prosthetic management of incisional hernias, in the hope that patient's fibroblast grow factors can be offered to the wound healing as a biologically reinforcement of the repair.

Kew words: *Ossification, heterotopic. Cicatrix. Osteogenesis. Morbidity. Hernia, ventral.*

REFERÊNCIAS

1. Degirmenci B, Acar M, Albayrak A, Haktanir A, Cel AY, Dülek ON. Heterotopic bone formation in upper midline abdominal incision. Turk J Med Sci. 2005;35:189-91.
2. Jacobs JE, Birnbaum BA, Siegelman ES. Heterotopic ossification of midline abdominal incisions: CT and MR imaging findings. AJR Am J Roentgenol. 1996;166(3):579-84.
3. Koolen PG, Schreinemacher MH, Peppelenbosch AG. Heterotopic ossifications in midline abdominal scars: a critical review of the literature. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010;40(2):155-9.

4. Melo RM. Reconstruindo a parede abdominal: o advento de uma técnica. Rev Col Bras Cir. 2010; 37(6):450-56
5. Sanders RL. Bone formation in upper abdominal scars. Ann Surg. 1955;141(5):621-6.
6. King JB. Post-traumatic ectopic calcification in the muscles of athletes: a review. Br J Sports Med. 1998;32(4):287-90.
7. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular biology of the cell, 4nd ed. New York: Garland Science; 2002. Fibroblasts and their transformations: the connective-tissue cell family. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28373/
8. Athanazio DA, Carvalho ALL, Silva NO, Athanazio PRF. Heterotopic intraabdominal ossification: report of a case and review of the literature. J Bras Patol Med Lab. 2009;45(2):125-30.

Recebido em 03/04/2011
Aceito para publicação em 05/07/2011
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:
Mendonça MQ, Mendonça ET, Mendonça EQ, Melo RM. Ossificação heterotópica em saco herniário incisional. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2012; 39(2). Disponível em URL: http://www.scielo.br/rcbc

Endereço para correspondência:
Mateus Quaresma Mendonça
E-mail: mateusqm@hotmail.com

Tolerância, coragem e compaixão: virtudes cardinais do cirurgião

Tolerance, courage and compassion: cardinal virtues of the surgeon

Cleber Soares Júnior, TCBC – MG[1]; Carlos Augusto Gomes, TCBC – MG[2]; Rodrigo de Oliveira Peixoto[3]; Fernanda Pardo de Toledo Piza Soares[4]

RESUMO

As interações entre os seres humanos são muito complexas. A abordagem de um conflito moral utilizando apenas como referencial um código de ética é quase sempre insuficiente. A ética da responsabilidade demanda uma reflexão muito mais profunda, uma discussão sobre a essência do homem e seu papel na sociedade. A responsabilidade do cirurgião é inerente a uma profissão construída desde sua origem não somente sobre o altruísmo e a humanidade, mas também compaixão, coragem e tolerância. O estudo e a compreensão destas qualidades, assim como a transmissão destes valores aos alunos e residentes de cirurgia são fundamentais para formação humana destes indivíduos. Este ensaio se propõe a mostrar que estas virtudes essenciais estão indissoluvelmente ligadas ao trabalho que o cirurgião faz, conquanto sua responsabilidade se inicia antes do ato operatório, já na intenção de agir.

Descritores: Educação médica. Códigos de ética. Personalidade. Moral. Virtudes.

INTRODUÇÃO

Os melhores cirurgiões reconhecem as limitações da tecnologia, da ciência e do talento humano. Entretanto, não admitem limites para a busca pela verdade, não admitem imposições, não se esquivam da possibilidade do erro. Este decorre da enorme capacidade de pensar e agir a que se submetem, e da necessidade de agir intuitivamente em determinadas situações[1,2]. Os cirurgiões vivem num mundo à parte, à margem do cotidiano. Supõe-se que sejam mais fortes, controlados e impassíveis, capazes de suportar o desgaste físico e psicológico. Seria pretensão ter certeza de que se comportam desta forma, mas, em verdade, pode-se pensar que eles refletem estas características nas pessoas, e que, de certa forma, é bom que seja assim. De fato, são a coragem, tolerância e a compaixão que eles demonstram de uma maneira peculiar, própria da profissão, que são confundidas com arrogância, empáfia e impiedade. Uma visão mais detalhada daquelas virtudes é essencial para compreensão das atitudes dos cirurgiões, e para o entendimento de que o ato de operar exige que o médico desenvolva estas qualidades e valores indispensáveis à profissão.

Tolerância

O vocábulo tolerância deriva do latim *tolerare*, e significa sofrer, suportar, mas também combater. Na verdade ele nos reporta a uma condição assimétrica, no qual alguém tem posição superior a outrem.

Nenhum cirurgião concordará que simplesmente aceitem seus fracassos e tolerem seus erros.

"*O direito ao erro somente existe até a demonstração do mesmo, não autoriza persistir nele, nem dá direito algum*"[3]. Por isso a cirurgia é mais ciência que arte, já que esta não permite correção. Não obstante, a ciência só se desenvolve corrigindo seus erros. As pesquisas se encarregam de modificar os dogmas, de corrigir as teorias, de alterar conclusões, de simplificar quando possível, e de tornar complexo quando necessário. É por isso que a tolerância tem seu lugar.

O cirurgião lida com incertezas, destarte tolerar deve fazer parte de seu caráter. Não a tolerância do erro puro e simples, não com sentido de resignação ou indiferença, mas como respeito e prudência. Infelizmente, o cirurgião é confundido como arrogante e autoritário. Engana-se quem pensa desta forma. Em decorrência da imprecisão com que lida, ele necessita ser mais tolerante para "renunciar a parte de seu poder, de sua força, de sua cólera"[3].

A medicina e a cirurgia são, de certa forma, perturbadoras, os riscos que aceitamos são altos. Atul Gawande, muito apropriadamente, nos diz que "*quando chegamos bem perto, o que encontramos são cenhos franzidos, dúvidas e passos errados (...) os limites nos quais a*

Trabalho realizado no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora-MG-BR.
1. Supervisor do Programa de Residencia Médica em Cirurgia Geral do Hospital Therezinha de Jesus da Faculdade de Ciências Médicas de Juiz de Fora. Mestre em Cirurgia-MG-BR; 2. Professor Doutor da Disciplina de Cirurgia Gastroenterológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) –MG-BR; 3. Professor Mestre da Disciplina de Cirurgia Gastroenterológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) –MG-BR; 4. Professora Mestre da Faculdade de Nutrição da Universidade Presidente Antônio Carlos / Juiz de Fora (MG)- MG-BR.

nossa arte se revela em seu limite, desordenada e surpreendente"[4]. Trabalho duro e padrões altos de excelência são exigidos de todos os cirurgiões, pois a vida de cada paciente é valiosa, e os deslizes e quedas são irreparáveis.

A natureza do trabalho do cirurgião também o incita a responsabilizar-se por seus atos e pelas consequências destes. Tolerar é se responsabilizar. Em ciência este é um fato importante: ter o acesso ao conhecimento não autoriza ninguém a forçá-lo aos outros. Mesmo que soubéssemos toda a verdade, não estaríamos autorizados a impô-la, pois assim como "a verdade não obedece, o conhecimento não julga, nem comanda"[3].

Não é um caso simples de perdoar-nos reciprocamente, é preciso mais. É preciso superação da inveja, do nosso próprio interesse, de nossa impaciência e sofrimento. Não há tolerância quando nada se tem a perder[3]. O verdadeiro não é o bem comum, o conhecimento nem sempre é capaz de estimular a vontade, o desejo da verdade não é igual para todos.

Marcelo Gleiser está correto quando diz que "*a ciência precisa de liberdade para progredir. É difícil imaginar que idéias possam fluir em uma realidade cheia de obstáculos morais e censuras legislativas. A censura e a rigidez moral castram a criatividade (tão importante para o cirurgião), mas não conseguem destruí-la*"[5].

A tolerância ocupa uma posição intermediária entre as grandes virtudes, que são a justiça, coragem, prudência e temperança, e as pequenas virtudes como a polidez e a inocência. De forma alguma corresponde a um ato passivo. Tolerar é um ato permanente de educação dos outros e de si mesmo, mas que exige ação contra todo tipo de repressão, opressão e discriminação.

A história mostra o que ocorre quando se ama mais a certeza que a verdade, quando o conhecimento governa sem sabedoria, quando quem comanda pensa que pode desvirtuar a verdade, subjulgá-la e modificá-la; mas a verdade não obedece a ninguém. "Somos todos feitos de fraquezas e de erros; perdoemo-nos reciprocamente nossas tolices"[3]. Assim é o conhecimento médico-cirúrgico: imperfeito, desordenado e em modificação constante, feito "de informações incertas, de indivíduos falíveis, de vidas em risco"[4].

A formação cirúrgica, assim como, médica deve estar embasada em: aprender a conhecer; aprender a compartilhar o conhecimento; aprender a fazer (e quando); aprender a viver em comunidade; aprender a ser e aprender a tolerar. A tolerância demanda que os fatores anteriores estejam presentes, que tenham sido introjetados, que estejam sendo aplicados, que tenham sido compreendidos.

De certa forma, o cirurgião é como Prometeu acorrentado ao Cáucaso, orgulhoso de suas vitórias, mas conhecedor de suas limitações e fracassos. Ele se orgulha daquilo que é, e daquilo que faz em prol do paciente[6]: "*Titã, a cujos olhos imortais / As dores dos mortais / Mostram-se em sua crua realidade, / Como algo que os próprios deuses vêem/,Que prêmio mereceu tua piedade? / Um profundo e silente sofrimento, / O abutre, a corrente, a rocha, / E o orgulho de sofrer sem um lamento*".

Coragem

A "nossa vida desperta o nosso caráter. Você descobre mais a respeito de você mesmo à medida que vai em frente. Por isso é bom estar apto a se colocar em situações que despertem o mais elevado (sentimento) e não o mais baixo da natureza"[7]. É, sobretudo, preciso coragem para seguir em frente quando se pode recuar, para persistir quando se pode desistir. Não apenas pelo prazer da disputa, mas pela beleza de proporcionar ao nosso caráter um desafio, cujos beneficiados somos nós e nossos pacientes. As pessoas verdadeiramente corajosas o são pela beleza do ato, pelo gesto, e nada mais[3].

A vida de um cirurgião exige coragem. Ela inclui certa "insensibilidade" ao medo, mas isto não é um pressuposto[3]. A capacidade de superá-lo, de dominá-lo, é que exige uma vontade mais forte, e cada desafio que não os derrota, torna-os ainda mais fortes. A coragem encanta e inspira histórias, é a virtude dos cirurgiões.

A coragem é a virtude mais admirada, não como bravura, menos ainda como um espetáculo. O que estimamos na coragem é o risco aceito e corrido, mas também o desapego e o desprendimento. Ela somente é estimável quando se põe a serviço de outrem, quando escapa do interesse, quando é generosa. O medo e a covardia são egoístas"[3].

Uma disposição para a coragem pode ser encontrada na Oração do Médico (1793), escrita por Maimônides e traz: "*Concede-me força de coração e de mente, para que ambos possam estar prontos...*"; e também em: "*fazei com que eu seja moderado em tudo, mas insaciável em meu amor pela ciência*"[8]. A busca pela verdade exige coragem !

Neste contexto pode-se discordar de Comte-Sponvile[3] quando este diz que a ciência nunca deu coragem a ninguém e que a razão não tem medo. O conhecimento multiplica a coragem. A ciência transforma uma atitude temerária nesta virtude. Ela retira os homens da apatia. Ela os estimula, os ilumina, cria condições para que medos verdadeiros e não superstições e fanatismo sejam o foco das atenções. O conhecimento coloca realidade no mundo e somente sentem medos ilusórios aqueles à margem do progresso científico ou os insanos. A razão tem medo sim ! Um medo controlado, não um pavor desmedido. Nas palavras de Claude Bernard: "*a ciência aumenta nossa potência e diminui o nosso orgulho*"[9].

Quando há uma operação indicada num paciente muito grave, ponderamos se o melhor é submetê-lo ao risco ou não. Comte-Sponvile citando Jankélévitch afirma que "*o raciocínio nos diz o que devemos fazer, se o devemos, mas não nos diz que devemos fazê-lo*"[3]. Pelo contrário, a razão é que diz que devemos fazer determinado trabalho, ou ter determinada atitude. Não operar pelo ris-

co imposto pelas morbidezes presentes, também é mérito da razão. Temos medo de não curar o paciente e temos medo de que ele venha a falecer durante o procedimento. A razão se amedronta dentro da realidade imposta. Seus limites não são iguais aos dos mitos e lendas, e muito menos similares aos dos não esclarecidos. Seus limites são o certo e o errado, dentro da esfera do conhecimento médico. Entretanto, é preciso concordar com Sponvile quando diz que a razão e a verdade não são suficientes, ainda é preciso superar os riscos para atingir os objetivos[3], e, por isso, a coragem é tão importante para o cirurgião, já que ela é constitída basicamente de vontade.

Talvez não haja na Medicina outra especialidade que demande mais desta qualidade que a cirurgia. Dr. Harold Ellis, professor da Universidade de Edimburgo, cita que, na ânsia de responder a pergunta "O que constitui uma cirurgia histórica ?" precisou classificar o assunto em três categorias: tipo I, cirurgias que reconhecidamente marcaram sua época em virtude do avanço que proporcionaram; tipo II, aquelas operações que são insignificantes em si mesma, mas adicionam um passo técnico novo no que tange ao tratamento; tipo III, cirurgias realizadas sobre pacientes ilustres, mesmo que a cirurgia não tenha nenhuma novidade técnica[10].

Podemos dizer que um cirurgião que esteja incluído em qualquer destes tipos deve ser portador de uma coragem incomum. Não nos referimos ao cirurgião imprudente, que fere o princípio da não-maleficência ao praticar um ato cirúrgico, mesmo inédito, para o qual não estava preparado. Conhecimento prévio de anatomia, fisiologia, patologia, entre outras, é fundamental para o sucesso de qualquer procedimento. A serendipidade é um evento raro na medicina. E neste ponto precisa-se discordar de alguns livros que contam a história da cirurgia como se tudo fosse devido ao acaso. A medicina e a cirurgia têm um passado glorioso e honrado. As descobertas são frutos de muito esforço, disciplina, estudo e raramente são devidas à sorte.

A coragem é uma força de espírito, uma condição necessária às outras virtudes: o agir com lucidez. Na medida em que o sofrimento é o pior dos sentimentos (pior que o medo e a morte), é preciso muita coragem para enfrentá-lo.

Winston Churchill foi bastante claro em reconhecer o valor desta virtude. Para ele "*a profissão da medicina e da cirurgia deve sempre se posicionar como a mais nobre que o homem pode adotar. O espetáculo de um médico em ação entre soldados em igual perigo e com a mesma coragem, salvando vidas quando todos os outros as estão tirando, aliviando a dor quando todos os outros a estão causando, deve sempre parecer glorioso, seja para Deus ou para o homem*"[11].

Acima de tudo a coragem é importante para o cirurgião. Não é qualquer um que, tendo conhecimento e oportunidade, teria ímpeto para inovar ou improvisar durante um ato operatório. A história mostra claramente isto: cirurgiões obstinados, de bom coração e cuja coragem mudou os rumos da profissão.

Parafraseando Alcebíades, general romano: não é a força que produz a vitória, mas a sua aparição. Um cirurgião habilidoso manipula mais que pinças, manipula percepções. Sua entrada, às vezes triunfal, e sua presença imponente estão imbuídas de coragem, talvez sua virtude principal.

Compaixão

Assim como a coragem toma posição pelo outro, a compaixão toma posição com o outro[3]. E isso significa não apenas sofrer dores em si mesmo, mas participar das dores alheias. "Quando o coração desperta e transita do egoísmo bestial para a verdadeira humanidade, aí se dá a compaixão"[7]. É isto o que significa o termo, literalmente sofrer com: "*... Pois quem suportaria o açoite e o escárnio do tempo, / a maldade dos opressores, a arrogância dos orgulhosos, / a tortura do amor frustrado, a ineficácia das leis, / a insolência do poder e o desprezo que vence a paciência ...*"[12]

É a compaixão que nos impele sem refletir, a levar alívio aos que sofrem. A compaixão pode ser observada no cirurgião à cabeceira do doente, na compreensão dos fatores pessoais e afetivos envolvidos durante o ato operatório: "o médico às vezes cura, frequentemente alivia, consola sempre"[9,13]. Thomas Sydenhan claramente expressou a importância do cuidado com os doentes afirmando que devemos cuidar do enfermo com ternura e lembrar-nos de ser o companheiro de sofrimento deles[9].

Notoriamente o cirurgião transparece confiança em seu julgamento e este não pode estar divorciado da capacidade de se colocar na posição do paciente. A alteridade é componente indispensável no entendimento da dor de nosso semelhante. Por mais que a relação médico-paciente esteja abalada nos tempos modernos, compaixão e tecnologia não são incompatíveis, "podem se reforçar mutuamente"[4]. É preciso, entretanto, entender e diferenciar a compaixão da piedade e da misericórdia.

Diz-se que o cirurgião é cruel porque corta a carne sem pena. Ledo engano! O cirurgião sofre junto, mas aquele que opera não deve lamentar, e sim agir. O sofrimento que ele deliberadamente promove, a dor que ele causa, tem uma finalidade, um propósito. Não é piedade, pois esta é passiva. É compaixão, pois decorre da ação de tentar ajudar.

Compaixão é um amor entristecido. Não se resume a um sentimento, mas a uma disposição, e é esta a virtude do cirurgião. É uma afeição que implica em ter a capacidade de sentir. Assim como uma operação bem sucedida, consiste em esforço e excelência e atesta o valor do ser humano"[3].

A prática cirúrgica transcende o tecnicismo, é ciência guiada não somente pelas mãos, mas também pelos corações e mentes dos médicos. O ato cirúrgico representa muito mais do que atuar em hospitais, ambulatórios e enfer-

marias, traduz a certeza de que o saber científico não está encerrado em si mesmo. Ser cirurgião é ser capaz de levar conforto e alívio ao ser humano debilitado pela doença, fazendo da técnica um caminho entre o médico e paciente.

David Hume, em seu Tratado da Natureza Humana (1738), diz que: "*Nenhuma qualidade da natureza humana é mais importante, quer por si, quer por suas consequências, do que a propensão que nós temos para simpatizar (compadecer) uns com os outros, para receber por comunicação seus sentimentos e suas disposições, por mais diferentes que sejam dos nossos, e até mesmo contrários...*"[14].

Quão importante é a participação dos outros, notadamente dos médicos e cirurgiões, na dor alheia, traduzindo uma compaixão na forma de evitar a solidão do sofredor: "*... quem sofre sozinho, sofre muito mais em sua mente. / Deixa para trás a liberdade e a alegria. / Mas a mente com muito sofrimento pode superar-se. / Quando a dor tem amigos e suportam a sua companhia, / Quão leve e suportável, a minha dor parece agora...*"[15].

CONCLUSÃO

Em todo trabalho cirúrgico o que está em jogo é a vida: o cirurgião se coloca entre a doença e a morte. Retórica, disciplina, imanência, temperança, polidez, desprendimento, perseverança, trabalho, metodicidade, liderança, amizade, lealdade, justiça, humildade, alteridade, simplicidade. Virtudes reconhecidamente importantes à formação moral de qualquer ser humano. Costuma-se afirmar que não vemos o mundo como ele é, mas como nós somos. Na verdade vemos o mundo como nos ensinaram, e, por isso, o professor de cirurgia tem tanta importância. Ele ensina estas qualidades as demonstrando aos seus discípulos. Gostamos quase que incondicionalmente destes docentes, não porque eles sejam perfeitos, nem tanto pelos seus feitos médico-cirúrgicos, mas pelo seu caráter, coragem, compaixão e tolerância. A oportunidade de aprender com eles é um privilégio e uma honra.

A B S T R A C T

Interactions among human beings are very complex. Using only an ethical code as reference to deal with moral conflicts is hardly ever enough. Responsibility ethics demand such a profound reflection as well as a discussion about human essence and its role in society. The responsibility of a surgeon is inherent in a profession based since its origin, not only on altruism and humanity, but also on compassion, courage and tolerance. The studies and the comprehension of these qualities as well as the transmission of these values to the students and to the surgery residents are essential for human education of these individuals. This essay offers to show that these essential virtues are strongly connected to the work the surgeon develops whereas his/her responsibility starts before the surgery – when one intends to act.

Key words: *Education, medical. Codes of ethics. Personality. Morale. Virtues.*

REFERÊNCIAS

1. Reason J. Human error: models and management. BMJ. 2000;320(7237):768-70.
2. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. N Engl J Med. 1991;324(6):370-6.
3. Comte-Sponville A. Pequeno tratado das grandes virtudes. São Paulo: Martins Fontes; 2004. Tradução de Eduardo Brandão.
4. Gawande A. Complicações: dilemas de um cirurgião diante de uma ciência imperfeita. Rio de Janeiro: Objetiva; 2002. Tradução Ana Deiró.
5. Gleiser M. Micro Macro. Reflexões sobre o homem, o tempo e o espaço. São Paulo: Publifolha; 2005.
6. Bullfinch T. O Livro de ouro da mitologia. História de deuses e heróis. Rio de Janeiro: Ediouro; 2000. Tradução David Jardim Júnior.
7. Campbell J. O poder do mito. 20ª ed. São Paulo: Palas Athena; 2002. Tradução de Carlos Felipe Moises.
8. Jorge Filho I. Os compromissos do médico: reflexões sobre a oração de maimônides. Rev Col Bras Cir. 2010;37(4):306-7.
9. Costa ML. Estórias da história da medicina. 2ª ed. Belo Horizonte: Coopmed; 1999.
10. Ellis H. Operations that made history. London: Greenwich Medical Media; 1996.
11. Gordon R. Os grandes desastres da medicina. 2ª ed. Rio de Janeiro: Ediouro; 1997.
12. Harvey J. Homens de preto. São Paulo: Unesp; 2003. Tradução Fernanda Veríssimo.
13. Rezende JM. À sombra do plátano. Crônicas de história da medicina. São Paulo: Unifesp; 2009.
14. Hume D. Tratado da natureza humana. São Paulo: Unesp; 2001. Tradução de Déborah Danowski.
15. Shakespeare W. The complete works. Oxford: Clarendon; 1991.

Recebido em
Aceito para publicação em
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhum

Como citar este artigo:
Soares Júnior C, Gomes CA, Peixoto RO, Soares FPTP. Tolerência, coragem e compaixão: virtudes cardinais do cirurgião. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2012; 39(2). Disponível em URL: http://www.scielo.br/rcbc

Endereço para correspondência:
Cleber Soares Júnior
E-mail: cleberdoc@ig.com.br

Apendicite aguda não complicada em adultos: tratamento cirúrgico ou clínico?

Not complicated acute appendicitis in adults: clinical or surgical treatment?

Elcio Shiyoiti Hirano,TCBC-SP[1]; Bruno Monteiro Tavares Pereira[2]; Joaquim Murray Bustorff-Silva[3]; Sandro Rizoli[4]; Bartolomeu Nascimento Jr[5]; Gustavo Pereira Fraga,TCBC-SP[6]

INTRODUÇÃO

A apendicite aguda é uma das causas mais frequentes de abdome agudo e pode ser classificada em não-complicada e complicada (flegmão e/ou peritonite). Apesar de ter sido originalmente descrita há mais de 125 anos, a etiologia da apendicite aguda continua a ser motivo de debate. Classicamente, a obstrução do apêndice vermiforme por fecalito, corpo estranho, parasitas, hiperplasia linfonodal e tumores, tem sido implicada no desenvolvimento da apendicite aguda. De acordo com esta teoria, a apendicite aguda é considerada uma condição progressiva, que se inicia com o aumento na secreção de muco e a elevação da pressão intraluminal, resultando em estase venosa, compressão arterial e isquemia das paredes do órgão. Com a isquemia da mucosa, o mecanismo protetor de barreira é perdido, levando à invasão bacteriana da parede do apêndice, que por sua vez favorece o infarto e a perfuração do apêndice. Baseado na noção de complicação inevitável, a remoção cirúrgica do apêndice tem sido o tratamento de escolha há mais de um século[1]. Entretanto, a observação da resolução espontânea de casos de apendicite aguda e os relatos de alguns autores de boa evolução em casos tratados com antibiótico sugerem que nem todos os casos de apendicite aguda enquadram-se na teoria da obstrução mecânica e progressão para apendicite complicada[2,3]. Alguns investigadores sugerem que a apendicite não-complicada e a complicada são duas doenças distintas, com etiologias diversas. Assim como em outros processos intra-abdominais infecciosos como a salpingite, a diverticulite e a enterocolite, que frequentemente são tratadas apenas com antibióticos, a etiologia infecciosa da apendicite aguda é defendida por alguns estudiosos[4].

Apesar da apendicectomia ser a conduta adotada na maioria das instituições, há relatos, desde 1959, do tratamento não operatório com uso de antibioticoterapia em ambas as apresentações clínicas[2]. Nos casos de flegmão apendicular, o tratamento clínico com antibióticos na fase inicial é comumente utilizado por muitos cirurgiões[5,6].

Nos últimos anos uma série de trabalhos científicos, retrospectivos e prospectivos, tem sido conduzida com o objetivo de comparar o tratamento operatório com o conservador (não operatório)[6-10]. Entretanto, a condução de estudos comparativos nesta área é desafiadora devido aos seguintes fatores: 1) Apendicite aguda é uma doença que possui um espectro de apresentação clínica amplo e vários métodos diagnósticos (clínico, laboratorial, ultrassonográfico, tomográfico e cirúrgico) podem ser utilizados e variar entre os diversos serviços cirúrgicos, o que desafia a classificação diagnóstica de pacientes para inclusão em estudos; 2) A população acometida pela apendicite é heterogênea, incluindo faixas etárias diversas, dificultando a comparação entre pacientes; 3) A taxa de mortalidade geral associada com a apendicite aguda é relativamente baixa, o que torna extremamente difícil avaliar e demonstrar diferenças em mortalidade em trabalhos científicos; 4) A dificuldade em definir "sucesso" ou "superioridade" do tratamento cirúrgico em relação ao conservador, e "equivalência" ou "não inferioridade" da antibioticoterapia em relação à apendicectomia, a fim de permitir uma comparação adequada. A variabilidade do perfil da população estudada, a técnica cirúrgica adotada, os métodos diagnósticos, a escolha e tempo de uso da antibioticoterapia, a periodicidade e os critérios de reavaliação, os critérios de inclusão e exclusão, e os métodos de estudo, são responsáveis pela inconsistência dos

Reunião de Revista TBE-CiTE em 27 de fevereiro de 2012, com a participação dos serviços: Programa de Trauma do Departamento de Cirurgia do Hospital Sunnybrook Health Sciences Centre da Universidade de Toronto, Canadá; Disciplina de Cirurgia do Trauma da Unicamp, Campinas, SP; Disciplina de Cirurgia de Urgência e Trauma do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP); Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF; Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM; e Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ.

1. Médico Assistente Doutor da Disciplina de Cirurgia do Trauma do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil; 2. Médico Assistente da Disciplina de Cirurgia do Trauma do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil; 3. Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Pediátrica e Chefe do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil; 4. Professor Doutor Associado de Cirurgia e Terapia Intensiva dos Departamentos de Cirurgia e Terapia Intensiva da Universidade de Toronto, Toronto, Canadá; 5. Fellow, Trauma Program, Departamento de Cirurgia da Universidade de Toronto, Toronto, Canadá; 6. Professor Doutor Coordenador da Disciplina de Cirurgia do Trauma do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil.

resultados tornando difícil a interpretação entre os estudos clinicos[6-8].

As instituições que participaram do TBE-CiTE conduziram uma análise crítica de dois artigos originais e de duas revisões sistemáticas recentes no assunto e geraram recomendações "baseadas nestas evidências" quanto a validade do tratamento não operatório da apendicite aguda não complicada em adulto.

ESTUDO 1

Estudo clínico randomizado da antibioticoterapia *vesus* apendicectomia como tratamento inicial da apendicite aguda em pacientes não selecionados[9].

Justificativa

O resultado do tratamento não operatorio (antibioticoterapia) da apendicite aguda é incerto. Este estudo foi planejado para avaliar o uso da antibioticoterapia no tratamento da apendicite aguda em pacientes adultos não selecionados.

Pergunta

É a antibioticoterapia eficaz como primeira escolha para tratar apendicite aguda em adultos?

Achados principais deste estudo

Estudo prospectivo, que não foi totalmente randomizado, em três hospitais na Suécia que incluiu todos os pacientes adultos (>18 anos) com diagnóstico provável de apendicite (diagnóstico clínico, com ou sem confirmação laboratorial, ultrassonográfico ou tomográfico). Os pacientes foram separados em três grupos: referência (pacientes operados no Hospital Ostra), antibioticoterapia ou cirurgia. A cirurgia podia ser aberta ou laparoscópica enquanto que a antibioticoterapia começava com cefotaxime e metronidazol intravenoso pelas primeiras 24 horas, seguidos de ciprofloxacina e metronidazol oral num total de 10 dias. Os pacientes recebiam um questionário 1 e 12 meses depois e se não respondessem eram contatados por telefone. O estudo tinha dois desfechos principais: eficácia e complicações graves. A definição de eficácia mudou de acordo com o grupo: para antibioticoterapia foi definida como "a não necessidade de operação"; e para o grupo cirúrgico a confirmação que "o diagnóstico de apendicite estava correto ou havia uma doença que requeria operação". Os autores avaliaram vários desfechos secundários, incluindo custo.

Este estudo incluiu 369 pacientes, 202 no grupo de antibióticos e 167 no cirúrgico. Apenas 52% dos pacientes alocados para antibioticoterapia foram tratados não operatoriamente enquanto que 96% dos alocados para cirurgia foram operados. Os grupos eram semelhantes em relação ao sexo, idade, dosagem da proteína C reativa, contagem de leucócitos no sangue, temperatura corporal e presença de peritonite local. Apenas 11 dos 119 pacientes tratados com antibiótico tiveram que ser operados, resultando numa eficácia de 90,8% para antibioticoterapia. Para a apendicectomia a eficácia foi de 89,2% (diagnóstico correto de apendicite ou outra patologia cirúrgica). Dos 108 pacientes não operados, 15 tiveram apendicite recorrente (13,9%) no período de um ano. Um terço das recorrências aconteceram nos primeiros 10 dias e 2/3 entre 3 e 16 meses após a alta hospitalar. Complicações menores foram semelhantes entre os grupos. As complicações maiores foram três vezes mais frequentes em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico ($p<0,05$). Complicações sem gravidade foram similares nos dois grupos, mas os custos totais foram maiores nos pacientes operados.

Pontos fortes

O estudo pode ser considerado generalizável já que incluiu todos os pacientes adultos com diagnóstico provável de apendicite aguda; desenho de estudo prospectivo permite uma melhor avaliação de desfechos e coleta de dados; as principais complicações foram avaliadas: reoperação, abscesso, obstrução intestinal, deiscência de sutura, hérnias ou problemas graves da anestesia; relata achados diagnósticos associados com formas complicadas de apendicite. Flegmão e apendicite gangrenosa estão associadas com leucocitose enquanto que a apendicite perfurada está associada com proteína C reativa elevada, leucocitose e aumento da temperatura corporal ($p<0,001$). Esta informação pode ser usada para ajudar médicos na identificação precoce de doentes que desenvolverão complicações; avalia complicações de acordo com a técnica utilizada. Complicações cirúrgicas foram similares na cirurgia aberta e laparoscópica; avalia desfechos relacionados com o bem estar do paciente. Pacientes tratados com antibiótico tiveram dor abdominal por mais tempo do que o grupo controle.

Limitações

· O estudo não foi completamente randomizado, pois a determinação de incluir o paciente em um determinado grupo do estudo foi feita de acordo com a data de nascimento, e uma vez determinado, os médicos responsáveis poderiam seguir ou não o esquema de randomização do estudo. Devido à impossibilidade de mascarar as intervenções do estudo, isto pode introduzir um viés na randomização de certos pacientes;

· Uma taxa alta de troca na randomização. Dos 202 pacientes alocados para antibioticoterapia, praticamente metade (96 pacientes ou 48%) foram operados, o que diminui a capacidade do estudo em demonstrar um efeito positivo desta intervenção se este efeito realmente existir. Por outro lado, esta troca de randomização pode indicar uma falha nos critérios de inclusão do estudo, ou até mesmo um problema real com a concepção do estudo em si;

· Um índice alto de perda do seguimento de pacientes para avaliar os desfechos do estudo. Metade dos pacientes foi acompanhada por 12 meses. Isto deixa sempre uma interrogação a respeito do resultado das intervenções nos pacientes que não completaram o seguimento;

· Inclui tanto apendicites complicadas como não complicadas e não excluiu o flegmão, que é tratado não operatoriamente por muitos cirurgiões;

· Não é possível saber com certeza se os grupos são realmente similares. Os dois grupos têm tamanhos diferentes (250 *vs.* 119), os pacientes operados tinham mais peritonite localizada e difusa; não é possível saber com certeza a gravidade dos pacientes em cada grupo ou quantos de fato tinham apendicite;

· Falha em considerar os dois pacientes que tinham um câncer que só foi descoberto por causa da operação;

· A população estudada pode não refletir a realidade de países pobres ou daqueles onde o comprometimento com tratamentos prolongados (10 dias) é pequena;

· Não avalia a população pediátrica (menor que 18 anos).

ESTUDO 2

Amoxicilina com ácido clavulônico *versus* apendicectomia para o tratamento da apendicite aguda nao-complicada: um estudo randomizado, controlado, aberto e não-inferior[10].

Justificativa

Diversos estudos têm indicado a antibioticoterapia (ATB) como tratamento da apendicite aguda. Entretanto, devido às limitações do ponto de vista metodológico, os estudos não permitem uma conclusão definitiva. Avaliar o uso da amoxacilina + clavulanato *versus* apendicectomia em pacientes com apendicite aguda não complicada em adultos.

Pergunta

O uso de antibiótico para o tratamento de apendicite aguda é seguro e tão eficaz quanto a conduta cirúrgica?

Achados principais desse estudo

A taxa de peritonite até 30 dias foi significantemente maior no grupo tratado com antibióticos. Os pacientes do grupo ATB que foram operados apresentaram maior incidência de complicações pós operatórias no seguimento de um ano.

Pontos fortes

Desenho do estudo prospectivo, randomizado e controlado, o que é importante para reduzir a possibilidade de viés na formação dos grupos do estudo e tentar distribuir igualmente diferenças que por ventura possam existir entre os pacientes dos dois grupos do estudo. De fato, o grupo da apendicectomia e ATB são bem parecidos em relação às características basais avaliadas; critérios de inclusão bem definidos, diagnóstico feito através de tomografia computadorizada, incluindo apenas os casos de apendicite não complicada baseados em critérios na tomografia; avaliou como desfecho principal do estudo uma complicação comum aos dois tratamentos (peritonite); identificou que a presença de fecalito é um indicador de apendicite complicada ou de insucesso de tratamento com antibióticos; estudo realizado em população definida, no caso, em adultos.

Limitações

· Margem de não inferioridade de 10%, pode ser considerada elevada;

· Comparação do grupo cirúrgico com duas técnicas distintas (videolaparoscópica e aberta) onde a evolução pós operatória pode ser diferente;

· Não comparou diretamente o subgrupo dos pacientes alocvados a ATB e que foram operados com o grupo cirúrgico. Foi calculado a taxa de complicações utilizando o número total e não sobre o número de pacientes operados do grupo ATB, o que resulta em um índice menor de morbidade;

· Os casos que foram operados no período de 30 dias devido à peritonite do grupo ATB e que no intra operatório não foi confirmado o diagnóstico de apendicite aguda, estes casos não foram considerados na amostra para comparação com grupo cirúrgico;

· O antibiótico mencionado na introdução (ertapenem) não foi o antibiótico usado nesse estudo;

· Foram utilizados dois aparelhos diferentes de tomografia para o diagnóstico de apendicite;

· Não avaliou o custo socio-economico de cada forma de tratamento para o paciente;

· Não foram realizadas hemoculturas para melhor avaliação do seguimento do sucesso ou insucesso do tratamento com antibiótico.

ESTUDOS 3 E 4

O uso exclusivo de antibióticos para o tratamento da apendicite aguda não complicada: uma revisão sistemática e meta-análise[7].

Apendicectomia *versus* tratamento com antibiótico para apendicite aguda. (Revisão da Cochrane)[8].

Justificativa

Embora o tratamento não operatório já seja uma prática comum em muitos centros nos casos de apendicite complicada por abscesso intraperitoneal, as controvérsias permanecem no que diz respeito à melhor abordagem para a apendicite não complicada. Estudos demonstram resultados inconsistentes e de difícil interpretação. Devido à

frequência alta da apendicite aguda e certamente grande impacto com a adoção generalizada da antibioticoterapia como primeira escolha no tratamento de sua forma não complicada, a revisão e análise conjunta dos melhores estudos clínicos no tópico são de extrema importância. Duas revisões sistemáticas da literatura pertinente dos últimos 30 anos procuram avaliar as evidências e determinar a utilidade do tratamento com antibiótico em relação à apendicectomia para o tratamento da apendicite aguda.

Perguntas

Liu e Fogg[7]: O tratamento não operatório exclusivo, baseado no uso de antibióticos, da apendicite aguda não complicada é efetivo? O tratamento não operatório exclusivo, baseado no uso de antibióticos, da apendicite aguda não complicada é seguro?

Wilms *et al.*[8]: O tratamento com antibióticos é tão efetivo quanto a apendicectomia (aberta ou laparoscópica) na cura dentro de duas semanas e sem complicações, avaliadas até um ano, em pacientes com apendicite aguda? Esta revisão considera uma margem de 20% aceitável para a definição de não inferioridade da antibioticoterapia.

Achados principais desses estudos

As duas revisões avaliaram quatro estudos clínicos randomizados em comum. Além destes estudos, Liu e Fogg[7] incluíram um trabalho cientifico retrospectivo próprio e o estudo clínico "quasi-randomizado" e controlado de Hasson *et al.*[9], enquanto que Wilms *et al.*[8] colegas incluiram o estudo do Vons *et al.*[10], discutidos anteriormente neste artigo, totalizando 1.444 pacientes em todos os trabalhos combinados. Apesar de avaliaram praticamente os mesmos estudos, as duas revisões relatam achados distintos e até certo ponto contraditórios.

Liu e Fogg[7] observaram que o índice de sucesso imediato da antibioticoterapia exclusiva variou de 88,1% a 100% nos seis estudos incluídos, com um índice de recorrência tardio de 5,3% a 14%, tendo atingido 35% em um estudo. O índice de complicações do tratamento clínico foi de 0% em cinco dos seis estudos incluídos e variou de 4,4% até 34% nos pacientes submetidos à apendicectomia. Os autores concluiram que: 1 - As evidências sugerem que o tratamento não operatório é eficiente e seguro em pacientes com apendicite não complicada; 2 - Estudos prospectivos, randomizados e controlados são necessários para definir o papel do tratamento não operatório da apendicite não complicada.

Wilms *et al.*[8] relataram que 73,4% (62,7 – 81,9%; intervalo de confiança [IC] 95%) e 97,4% (94,4 – 98,8%; IC 95%) dos pacientes tratados com antibióticos e apendicectomia, respectivamente, foram curados dentro de duas semanas e sem complicações significativas (incluindo recorrência do quadro) até um ano. A margem inferior do IC 95% de 15,2% foi menor do que o 20% aceitável para declarar que a antibioticoterapia não é não-inferior. Permanência hospitalar foi menor no grupo da apendicetomia. Nehuma diferença significativa foi observada em relação aos dias de licença por motivo de doença, o que foi avaliado em apenas dois estudos. Portanto, os autores concluíram:

- Apesar de uma taxa menor de sucesso no grupo antibiótico, o estudo é considerado inconclusivo, devido ao IC que atingiu a margem de 20% tolerada para declarar que o tratamento é não-inferior;
- Devido à qualidade baixa dos estudos, os resultados devem ser interpretados cuidadosamente e conclusões definitivas não podem ser realizadas;
- A apendicectomia continua a ser o tratamento padrão para apendicite aguda; a antibioticoterapia exclusiva pode ser usada no contexto de pesquisa ou em situações onde a cirurgia é contra-indicada.

Pontos fortes

Como toda revisão sistemática e metanálise, um número maior de pacientes combinados geralmente possibilita a realização de uma análise mais definitiva para determinação da eficácia de um tratamento quando comparado com estudos individuais; a revisão realizada por Wilms *et al.*[8] segue as recomendações do grupo Cochrane, utilizando uma metodologia científica bem estabelecida e rigorosa, particularmente em relação a avaliação da qualidade dos estudos selecionados e métodos de análise estatística. Esta revisão possui um desfecho principal que permite uma comparação significante entre os estudos e tratamentos. Os autores também avaliaram fatores relacionados com as repercussões para o paciente e os custos das intervenções; após uma avaliação padronizada e estabelecida da qualidade dos estudos selecionados, os autores excluíram o estudo de Hansson *et al.*[9], classificado como de qualidade ruim; os dois estudos conduziram uma revisão detalhada da literatura pertinente, com critérios de inclusão dos estudos bem explicitados.

Limitações

- Independente de ser bem conduzida e de alto nível, qualquer revisão sistemática e meta-análise representa a qualidade dos estudos combinados. Na revisão de Wilms *et al.*[8] todos os estudos selecionados foram classificados como sendo de qualidade baixa ou moderada;
- A revisão de Liu e Fogg[7] considerou todos os estudos como sendo de qualidade alta. Entretando, os autores utilizaram uma escala de classificação (*Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Cohort Studies*) indicada para estudos que não são randomizados. Entre os seis estudos incluídos nesta revisão, quatro são estudos randomizados, um "parcialmente randomizado" e apenas um retrospectivo não randomizado;
- A maioria dos estudos incluídos nas revisões não relata o uso profilático de antibióticos em pacientes submetidos à cirurgia, que é associado com redução de

infecção de sítio cirúrgico. Isto pode introduzir um viés em favor do tratamento cirúrgico;

· Os estudos não fornecem informação a respeito do número de pacientes inicialmente abordados para entrada nos trabalhos cientificos. Esta informação é importante para se avaliar a opinião dos pacientes em relação ao tratamento estudado. Um número alto de pacientes não concordando em participar num estudo de antibioticoterapia para apendicite sugeriria que este tratamento não é bem aceito;

· No estudo de Liu e Fogg[7], embora o título sugira a realização de uma meta-análise, trata-se na verdade apenas de uma revisão sistemática de estudos comparativos;

· Embora quatro dos estudos incluídos sejam definidos como prospectivos randomizados, faltam informações a respeito dos critérios de inclusão, tipo de randomização e outros dados que permitam melhor avaliar o nível de evidência de todos os trabalhos;

· Os autores da revisão sistemática da Cochrane aceitaram uma margem de inferioridade de até 20% na antibioticoterapia em relação à apendicectomia para o desfecho principal do estudo para considerá-la não inferior[8]. Em termos práticos, isto seria o mesmo que aceitar que de cada 5 pacientes tratados com antibióticos, um não seria curado dentro de duas semanas ou teria complicações importantes até um ano de seguimento. Alguns cirurgiões certamente considerariam isto um risco muito elevado para os seus pacientes;

· Aparentemente foram incluídos, em alguns desses estudos, pacientes com peritonite localizada ou generalizada, o que dificilmente pode ser classificado com apendicite não complicada, e pode introduzir um viés importante de seleção;

· Os métodos de avaliação e diagnóstico da apendicite diferem muito de estudo para estudo tornando muito difícil avaliar o grau de evolução da apendicite nos diversos grupos estudados.

CONCLUSÃO DA TBE-CITE

As conclusões são baseadas nas publicações discutidas acima e nos artigos que constam nestas revisões.

Existem alguns artigos que sugerem o tratamento clínico com antibióticos para a apendicite aguda, com morbidade e mortalidade semelhantes ou maiores que o tratamento cirúrgico.

A qualidade metodológica dos estudos que comparam a antibioticoterapia com a apendicectomia é o maior fator limitante para obter conclusões mais definitivas no tópico.

Não há evidência de vantagens ou eficácia maior no tratamento de apendicite aguda com antibioticoterapia, seja do ponto de vista clínico-cirúrgico ou sócio-econômico do paciente.

O papel da antibioticoterapia exclusiva no tratamento da apendicite aguda não complicada em adultos precisa ser melhor determinada através de estudos de melhor qualidade.

Não foram avaliados os resultados do tratamento em crianças.

Recomendações da TBE-CiTE sobre "Apencicite aguda não complicada em adultos: tratamento cirúrgico ou clínico?"

1. O tratamento de escolha da apendicite aguda não complicada em adultos continua a ser cirúrgico;
2. O tratamento exclusivo com antibióticos não pode ser recomendado rotineiramente na prática médica atual, devendo apenas ser considerada em pacientes selecionados ou no contexto de estudos clínicos.

REFERÊNCIAS

1. McBurney C. Experience with early operative interference in cases of disease of the vermiform appendix. NY Med J. 1889;50:676-84.
2. Coldrey E. Five years of conservative treatment of acute appendicitis. J Int Coll Surg. 1959;32:255-61.
3. Mason RJ. Surgery for appendicitis: is it necessary? Surg Infect. 2008;9(4):481-8.
4. Sisson RG, Ahlvin RC, Harlow MC. Superficial mucosal ulceration and the pathogenesis of acute appendicitis. Am J Surg. 1971;122(3):378-80.
5. Vianna AL, Otero PM, Cruz CAT, Carvalho SM, Oliveira PG, Puttini SMB. Tratamento conservador do platrão apendicular. Rev Col Bras Cir. 2003;30(6):442-6.
6. Fitzmaurice GJ, McWilliams B, Hurreiz H, Epanomeritakis E. Antibiotics versus appendectomy in the management of acute appendicitis: a review of the current evidence. Can J Surg. 2011;54(5):307-14.
7. Liu K, Fogg L. Use of antibiotics alone for treatment of uncomplicated acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. Surgery. 2011;150(4):673-83.
8. Wilms IM, de Hoog DE, de Visser DC, Janzing HM. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. Cochrane Database Syst Rev. 2011;9(11):CD008359.
9. Hansson J, Körner U, Khorram-Manesh A, Solberg A, Lundholm K. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendicectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. Br J Surg. 2009;96(5):473-81. Erratum in: Br J Surg. 2009;96(7):830.
10. Vons C, Barry C, Maitre S, Pautrat K, Leconte M, Costaglioli B, et al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet. 2011;377(9777):1573-9.

Declaração:
As recomendações e conclusões deste artigo representam a opinão dos participantes da reunião de revista TBE-CiTE e não necessariamente a opinião das instituições a que eles pertencem.

Recebido em 28/02/2012
Aceito para publicação em 23/03/2012
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:
Hirano ES, Pereira BMT, Bustorff-Silva JM, Rizoli S, Nascimento Júnior B, Fraga GP. Apendicite aguda não complicada em adultos: tratamento cirúrgico ou clínico?. Rev Col Bras Cir. [periódico na internet] 2012; 39(2). Disponível em URL: http://www.scielo.br/rcbc

Endereço para correspondência:
Gustavo Pereira Fraga
Rua Alexander Fleming, 181
Cidade Universitária "Prof. Zeferino Vaz" - Barão Geraldo
13.083-970 - Campinas, SP
E-mail: fragagp2008@gmail.com

Carcinoma de células de Merkel em extremidade inferior

Merkel cell carcinoma in lower end

Marcelo Wilson Rocha Almeida[1]; Catiucia Carneiro Lopes[2]; Hiram Larangeira de Almeida Junior[3]; Luis Eugênio Costa[4]

INTRODUÇÃO

O Carcinoma de Células de Merkel (CCM) é uma neoplasia cutânea rara e sua incidência aumentou de 0,15 para 0,44 casos em 100.000 na população entre 1986 e 2001[1]. Existe predileção pelo sexo masculino, com uma razão homem/mulher de 1,4:1 a 2,3:1. A maioria dos pacientes apresenta-se com uma média de idade de 66 anos ao diagnóstico. É uma neoplasia incomum em indivíduos da raça negra (0,023 casos/100.000 habitantes-ano) comparado com brancos (0,26 casos/100.000 habitantes-ano) e a maioria ocorre em áreas da pele expostas ao sol (cabeça, pescoço e extremidades)[2]. Existe pouco menos de 600 casos de CCM na literatura, apresentando-se, clinicamente, como uma lesão nodular, de coloração vermelha-azulada e de crescimento rápido[3].

A etiologia ainda é desconhecida, e uma hipótese sugere que o tumor origina-se de uma célula-tronco totipotencial imatura que adquire características neuroendócrinas durante sua transformação maligna[4].

O presente relato apresenta um novo caso de carcinoma de células de Merkel em extremidade, tratado com ressecção local, radioterapia adjuvante e, no terceiro mês de pós operatório, foi submetido à linfadenectomia inguinal radical .

RELATO DO CASO

MAVP, 74 anos de idade, branca, viúva, natural e residente em Pelotas/RS, procura o ambulatório de Cirurgia Geral por apresentar lesão vegetante no joelho esquerdo, dolorosa ao toque, com aproximadamente 4cm de diâmetro. Refere que há quatro anos sofreu trauma contuso no local, quando, então, percebeu o surgimento de pequena tumoração que há um ano vem aumentando de tamanho gradativamente (Figura 1). Relata histerectomia abdominal total por adenocarcinoma de endométrio pouco diferenciado, grau 1 (estadiamento T1NxM0), atingindo terço interno do útero há oito meses, sendo submetida a seis sessões de braquiterapia no Hospital Santa Rita em Porto Alegre. Refere internação prévia para tratamento de celulite periorbitária estreptocóccica há três anos. Nega outras doenças ou uso de medicação. Apresenta alergia à penicilina e história familiar de neoplasia hepática e pulmonar.

Foi realizada biópsia incisional que revelou neoplasia maligna indiferenciada (Figura 2). Os exames de estadiamento (Rx tórax, US abdominal total e laboratório)

Figura 1 - *a) tumoração no joelho.*

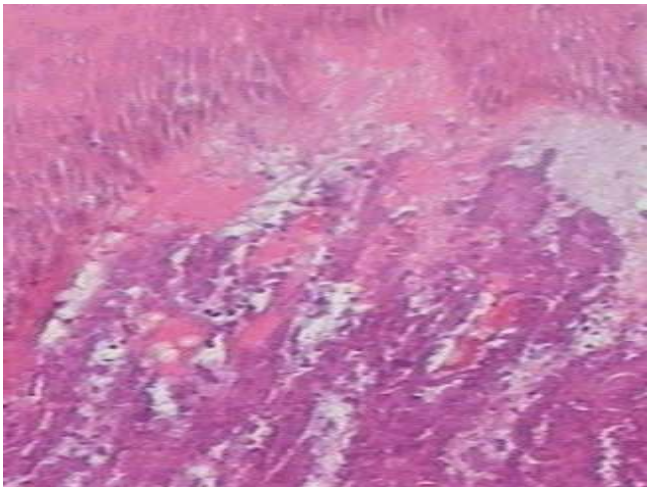

Figura 2 - *Cordões de células neoplásicas na derme papilar (HE 100x).*

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Geral do HUSFP, Pelotas, RS, Brasil.
1. Cirurgião Plástico formado no Instituto Ivo Pitanguy e Membro da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica; 2. Médica pela Universidade Católica de Pelotas (UCPel); 3. Professor Adjunto de Dermatologia da Escola de Medicina da UCPel; 4. Professor Adjunto da Clínica-Cirúrgica da Escola de Medicina da UCPel.

não evidenciaram nenhuma alteração. Foi, então, submetida à exérese cirúrgica do tumor associada à confecção de retalho cutâneo. A paciente evoluiu favoravelmente recebendo alta no primeiro dia de pós-operatório, sendo encaminhada para radioterapia adjuvante.

O resultado do exame anátomo-patológico demonstrou neoplasia maligna indiferenciada, composta por células epiteloides com foco de necrose com margem profunda livre. Não se exclui lesão metastática, sendo necessário complementar com estudo imunoistoquímico. Foi, então, solicitado o exame que evidenciou Carcinoma Neuroendócrino Primário de Pele (Tumor de Merkel), contudo não se detecta expressão de cromogranina, o que pode ocorrer em 36% dos casos, tendo como anticorpos positivos a Citoqueratina 20 (clone Ks 20.8) (*dot-like*) e Queratina (AE1/AE3) (*dot-like paranuclear*) (Figuras 3A e B).

A paciente foi diagnosticada como portadora de doença no estádio I, sendo submetida à radioterapia no joelho esquerdo com 46 aplicações, cada uma de 180GY.

No terceiro mês após a operação apresentou nodulação na região inguinal esquerda dolorosa à palpação, sendo submetida à biópsia incisional que evidenciou linfonodo com metástases de neoplasia maligna indiferenciada. Os exames de estadiamento (Rx tórax, TC abdominal total e laboratório) não evidenciaram nenhuma alteração. Foi, então, submetida à linfadenectomia inguinal radical. A paciente evoluiu favoravelmente recebendo alta no quarto dia do pós-operatório, sendo encaminhada para continuação da radioterapia adjuvante e avaliação para quimioterapia. O exame anátomo-patológico demonstrou linfonodos com metástases de neoplasia maligna indiferenciada, demonstrando a progressão da doença.

DISCUSSÃO

Os pacientes com CCM apresentam-se tipicamente com um nódulo de rápido crescimento, indolor, firme, vermelho-azulado, medindo aproximadamente 2cm de diâmetro. A lesão é mais comumente encontrada em áreas expostas ao sol, como a cabeça e pescoço[1-4], acometendo a extremidade inferior em apenas 16,8%[4] dos casos.

A maioria dos pacientes apresenta doença localizada quando do diagnóstico, entretanto, o CCM é uma doença que apresenta alto índice de recidiva local (20-75%), metástases em linfonodos regionais (31-80%) e metástases à distância (26-75%). Apresenta mortalidade de aproximadamente 65%[3]. Quando desenvolve doença sistêmica os sítios mais comuns são o fígado, pulmão, ossos e o cérebro[4]. Aproximadamente, 42% dos pacientes com CCM tiveram alguma neoplasia maligna prévia[1,3].

A elaboração diagnóstica inicial deve incluir uma radiografia de tórax para excluir um tumor pulmonar primário, dada sua semelhança histológica com o carcinoma de pequenas células[2].

O diagnóstico é baseado na biópsia da lesão, que deve revelar um tumor dentro da derme com extensão para o tecido subcutâneo. A epiderme, derme papilar e estruturas anexas não estão usualmente envolvidas. A imuno-histoquímica revelará marcadores epiteliais, como a citoqueratina 20 e neuroendócrino, fazendo a sua diferenciação[1,2,4].

O tratamento inicial consiste em uma excisão cirúrgica com margens negativas de 2cm[1]. Não existem evidências de que margens livres reduzam índices de recorrência e/ou sobrevida. A indicação de linfadenectomia profilática devido à alta probabilidade de metástases linfonodais é discutível, pois, apesar de ocorrer um maior

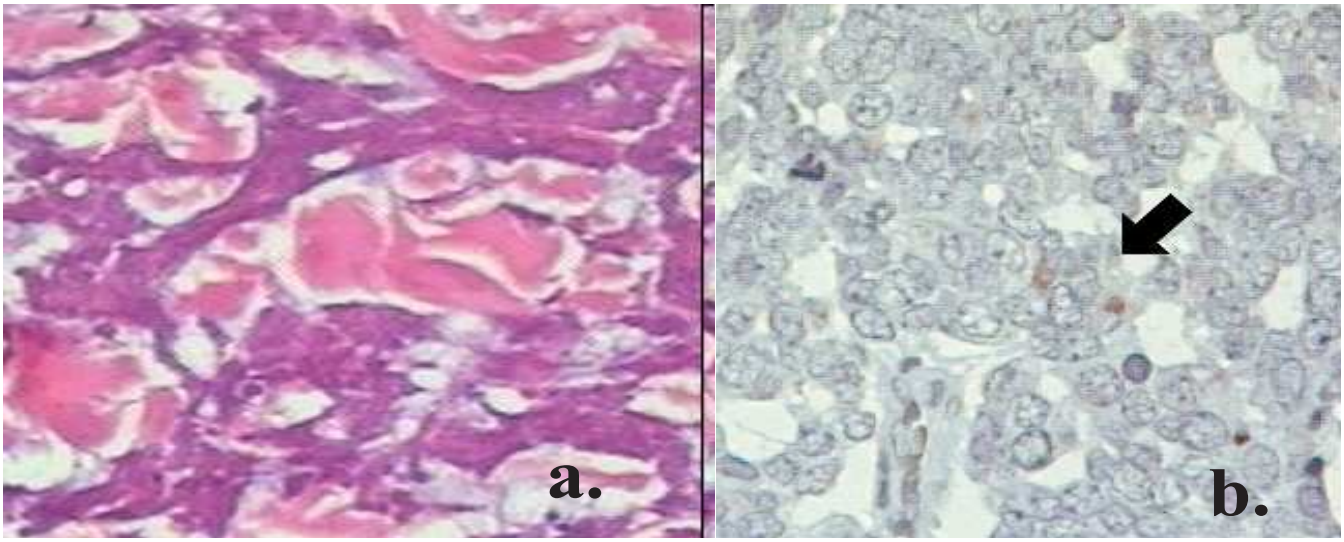

Figura 3 - *a) formação de trabéculas na derme profunda (HE 100x); b) imuno-histoquímica com células positivas (seta) para citoqueratina 20 (imunoperoxidase 400x).*

controle locorregional da doença, não apresenta melhora na sobrevida[1].

Não existem evidências de que o tamanho da lesão ou margens livres reduzam índices de recorrência e/ou sobrevida[3]. Entretanto[5], em uma revisão dos CCM constatou que o tamanho do tumor, o sexo (masculino), as metástases regionais e à distância no diagnóstico ou durante o seguimento apresentam um mal prognóstico.

A radioterapia adjuvante é frequentemente recomendada e está associada com diminuição da recorrência local, locorregional e com aumento na sobrevida. Todavia, a quimioterapia adjuvante não tem sido recomendada, não obstante o CCM ser um tumor quimiossensível[4].

Apesar de a maioria dos pacientes apresentarem doença limitada à admissão, aqueles que possuírem diagnósticos e/ou terapêutica tardios têm sobrevida semelhante aos pacientes portadores de melanoma maligno. Daí a importância de fazermos um precoce diagnóstico diferencial desta importante malignidade cutânea com as demais lesões que encontramos na prática médica diária.

A B S T R A C T

Merkel Cells Carcinoma is a rare cutaneous neoplasia. Studies revealed an increase in the occurrence from 0.15 to 0.44 cases for every 100.000 inhabitants between 1986 and 2001. Around 50% of the patients, eventually, develop systemic disease, being the most common sites the liver, the bones and the brain. The etiology is still unknown. The present study presents a new case of Merkel cells carcinoma in extremity, treated with local resection and adjuvant radiotherapy.

Key words: *Carcinoma, Merkel cell. Skin neoplasms. Lower extremity. Radiotherapy. Drug therapy.*

REFERÊNCIAS

1. Duprat JP, Landman G, Salvajoli JV, Brechtbühl ER. A review of the epidemiology and treatment of Merkel cell carcinoma. Clinics. 2011;66(10):1817-23.
2. Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, Goytia V, Jones WE 3rd, Joyner M, et al. A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. Am J Clin Oncol. 2007;30(6):624-36.
3. Kaae J, Hansen AV, Biggar RJ, Boyd HA, Moore PS, Wohlfahrt J, et al. Merkel cell carcinoma: incidence, mortality, and risk of other cancers. J Natl Cancer Inst. 2010;102(11):793-801.
4. Becker JC, Kauczok CS, Ugurel S, Eib S, Bröcker EB, Houben R. Merkel cell carcinoma: molecular pathogenesis, clinical features and therapy. J Dtsch Dermatol Ges. 2008;6(9):709-19.
5. Pectasides D, Pectasides M, Economopoulos T. Merkel cell cancer of the skin. Ann Oncol. 2006;17(10):1489-95.

Recebido em 05/03/2007
Aceito para publicação em 05/04/2007
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhum

Como citar este artigo:
Almeida MWR, Lopes CC, Almeida Júnior HL, Costa LE. Carcinoma de células de Merkel em extremidade inferior. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2012; 39(2). Disponível em URL: http://www.scielo.br/rcbc

Endereço para correspondência:
Marcelo Wilson Rocha Almeida
E-mail: contato@drmarceloalmeida.com.br

Evaluation of pulmonary function in patients submitted to reduction mammaplasty

Dear Sir,

We recently read with interest the paper by Cunha MS et al(1) recently published in Rev Col Bras Cir.

The study offers some important conclusions regarding the benefits of breast reduction in patients with macromastia on lung function. This study demonstrated a significant difference ($p<0.05$) in postoperative TLC and RV pointing to improvement in ventilatory excursion and pulmonary function following breast reduction surgery.

We would like to raise the following points for discussion.

Due to the small study population the possibility of a type 1 statistical error increases, therefore these results should be interpreted with caution.

The above study documented the change in pulmonary function tests (PFTs) as 'pre-operative' and 'post-operative' only. We understood the post-operative PFTs were measured in the early post-operative period, at 3 months and 6 months post-operatively. It would therefore be interesting to determine whether the improvement in PFTs is merely transient (only significant in the early post-operative phase) or maintained (at 3 and 6 months) as this was not specified by the authors. If the improvement is only a transient phenomenon then the case for breast reduction surgery based on improvement of PFTs only is significantly undermined. By demonstrating a maintained improvement however the benefits of reduction mammaplasty would be highlighted.

Another important point is that lung function test can be a "learned skill" with improved scores (2) over time depending on the number of tests patients undergo (in other words the effort can improve over time just by learning the action required), thus the best way to assess lung function is to have a control group who also have macromastia but do not receive any operative intervention, which was lacking in this study. It is therefore difficult to conclude that the outcome of this work has realistically added to the literature one way or the other.

Kind regards,

Miss KE Carney Specialist Registrar in General Surgery, Sunderland Royal Hospital

Mr OC Iwuchkuwu; Consultant Breast and Oncoplastic Surgeon, Sunderland Royal Hospital

REFERENCES

1. Cunha MS, Santos LL, Viana AA, Bandeira NG, Lima Filho JA, Meneses JVL. Evaluation of pulmonary function in patients submitted to reduction mammaplasty. Rev Col Bras Cir. 2011;38(1):11-4
2. Guidelines for the measurement of respiratory function. Recommendations of the British Thoracic Society and the Association of Respiratory Technicians and Physiologists. Respir Med. 1994;88(3):165-94.

RESPOSTA DA CARTA AO EDITOR

Salvador, 09 de Março de 2012
Prezado Editor
Revista do CBC

Os trabalhos da Literatura que estudaram o assunto apresentaram n variando de 10 a 73. O n do trabalho é de 12 (pacientes que foram aproveitadas diante de todo rigor metodológico) e é possível que com o aumento do n possamos evidenciar um falso positivo. Estamos dando continuidade ao trabalho para obter esta resposta.

O período pós operatório de 3 a 6 meses foi considerado diante da dificuldade de retorno de pacientes após este período em nosso serviço e também para evitar a variação de peso com períodos mais longos, comum em nossas pacientes. Outra medida após seis meses nos responderia se as alterações encontradas são transitórias ou não, em nosso serviço isto não foi possível.

Plast. Reconstr. Surg. 118:1, 2006. Este trabalho foi escrito por Iwuagwu, O.C. Trata-se de um trabalho randomizado que utilizou um grupo controle com desenho semelhante de trabalho. Não foram encontradas diferenças estatísticas nos resultados, negando a possibilidade de aprendizado e melhoria dos resultados dos testes de função pulmonar. Desta forma não concordo que seja um teste que modifique com o aprendizado. Acredito nos dados de Iwuagwu que, salvo erro de grafia na carta ao editor, é um dos autores.

Alertamos que todos os dados obtidos com os testes de função pulmonar são normais (pré e pós operatórios) pois tratam-se de pacientes sadias e sem doenças respiratórias. Os resultados sugerem melhorias dos valores e possíveis benefícios em casos em que a fisiologia pulmonar seja ameaçada. Em situações normais, estes resultados não representam alterações clínicas.

Agradeço muito as considerações dos autores. Espero ter respondido aos questionamentos.

Estou à disposição: cunha.ms@ig.com.br

Atenciosamente,
Marcelo Sacramento Cunha
Professor Livre Docente Cirurgia Plástica
Faculdade de Medicina - UFBA

Avaliação da qualidade da produção cientifica brasileira: Devemos criar uma política de cotas?

Prezado senhores,

Vários são os artigos que questionam a viabilidade da utilização das atuais regras estabelecidas pelas Capes para avaliação da qualidade da produção cientifica brasileira. Os contrários baseiam suas críticas num falso argumento de que ao utilizar o parâmetro FI das revistas onde nossas pós-graduações publicam seus trabalhos, estariam a Capes e seus dirigentes inviabilizando a publicação de bons trabalhos nacionais em revistas brasileiras. É nessa linha de pensamento que caminha o editorial do Prof. Dr. Andy Petroianu publicado nesta revista[3]; destacando não ser este o único editorial publicado em anos recentes em outros periódicos.

Esta é uma visão enviesada de uma realidade muito maior. É como se a ciência brasileira fosse submetida também a uma política de cotas de publicação. Sabemos que muito mais relevante do que revistas de qualidade, o Brasil precisa sim é de ciência de qualidade. Desde que atingido a meta de produzir ciência de ponta, onde publicar passa a ser uma questão secundária. Ao estabelecer critérios de avaliação[4], a Capes faz sua parte que é normatizar a avaliação das pós-graduações diminuindo o viés político que pode sim, privar bons programas da visibilidade merecida. Com regras claras, todos os programas poderão estruturar-se para alcançar a qualidade e padrão internacional tão desejados por todos nós.

Todo pesquisador, independente das normas de avaliação quer mostrar seu trabalho para um maior numero de pares possível. E ele conseguirá isto, somente quando publicar numa revista com ampla penetração no meio acadêmico-científico. O que o FI faz é mostrar quais são os periódicos de alta visibilidade[5], ou seja, aquele periódico onde uma vez publicado um artigo o mesmo terá maior chance de ser lido.

Na prática também o que aconteceu foi o inverso do propagado pelos opositores da política de avaliação do Capes. Se tomar-mos como base o número de revistas que tiveram seu FI calculado nos últimos anos veremos que houve um grande aumento. Em 2001, apenas 15 revistas brasileiras tiveram seu FI calculado e publicado no Journal Citation Reports (JRC)[6], sendo que o maior FI foi 1,5. Em 2010, 89 revistas brasileiras tiveram seu FI calculado e publicado no JRC, sendo que atualmente o maior FI é de 2,058. Ou seja o número de periódicos que tiveram seu FI calculado pela JCR aumentou em 5,9 vezes nesta última década. Isto nada mais é do que o reflexo da melhoria da qualidade do que se publica nas revistas brasileiras e vai contra a idéia de fuga de qualidade tão alardeada.

Todo editor sabe quais metas devem ser cumpridas para conseguir a tão desejada indexação em bases de dados nacionais e internacionais como: ISI, SCIELO, SCIRUS, SCOPUS, MEDLINE, EMBASE, quais sejam: publicar os artigos em inglês na versão online, aumentar o número de artigos publicados, sobretudo os originais, processo de avaliação e arbitragem pelos pares (*peer review*), em sistema duplo cego, garantindo a qualidade e a imparcialidade na escolha dos trabalhos a serem publicados, que deverá ser feita em um período de tempo aceitável evitando a caducidade do artigo publicado, regularidade de publicação entre outros. Implementar estas políticas, nem sempre é simples, e na maioria das vezes depende da profissionalização da equipe de editoração, aumentando os gastos para a revista e consumindo tempo para a implementação.

Petrônio Generoso Thomaz[1]; Giovana Muramoto[2]

1. Doutor em ciências pela FMUSP. Medico Segundo Assistente do Serviço de Terapia Intensiva da Santa Casa de São Paulo. Cirurgião cardiovascular; 2. Pediatra Intensivista e Nutrológa do Hospital Infantil Darcy Vargas – São Paulo.

REFERÊNCIAS

1. Petroianu A. Perversidade contra a publicação médica no Brasil. Rev Col Bras Cir. 2011; 38(5): 290-1.
2. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Relatórios de avaliação trienal 2007-2009 [online]. Brasília/DF: CAPES, 2010. [acessado em: 16 mar. 2012]. Disponível em: http://trienal.capes.gov.br/?page_id=1135
3. Garfield E. Citation indexes for science; a new dimension in documentation through association of ideas. Science. 1955;122(3159):108-11
4. Thomaz PG, Assad RS, Moreira LF. Using the impact factor and H index to assess researchers and publications. Arq Bras Cardiol. 2011;96(2):90-3.
5. ISI Web of Knowledge. Journal Citation Reports [online]. [acessado em: 16 mar. 2012]. Disponível em: http://admin-apps.isiknowledge.com/JCR/JCR

RESPOSTA À CARTA AO EDITOR

Andy Petroianu, TCBC-MG[1]

1. Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina, UFMG

Agradeço à Dra. Giovana Muramoto e ao Dr. Petrônio Generoso Thomaz a deferência da Carta ao Editor relativa ao meu editorial intitulado "Perversidade contra a publicação médica no Brasil". Sou grato também ao Prof. José Eduardo Ferreira Manso, Editor da Revista do CBC, por permitir resposta a esse artigo e pela oportunidade de incluir mais alguns pontos de vista sobre esse assunto de capital importância.

No editorial que escrevi, não mencionei o nome de instituição alguma, tendo em vista meu grande respeito pela CAPES, CNPq e todas as FAP estaduais, cujo trabalho tem sido admiravelmente em prol do desenvolvimento da ciência brasileira e da publicação científica nacional em todos os seus níveis. Meu foco foi alertar sobre alguns professores e professoras mal-intencionados, que, ao se tornarem membros transitórios de comitês assessores, utili-

zam sua função para modificarem critérios de julgamento das publicações em benefício próprio, valorizando mais seus institutos de pesquisa e suas coautorias do que o verdadeiro pesquisador. A referência a traidores no final do editorial foi direcionada a esses indivíduos que prejudicam as revistas médicas nacionais ao menosprezá-las e enaltecerem as de outros países.

O Brasil já possui "ciência de qualidade e de ponta" em todas as áreas, com especial destaque para a Medicina, que está entre as mais bem conceituadas do mundo, principalmente nas especialidades cirúrgicas. O aspecto perverso está no fato de a boa produção científica nacional ser encontrada em grandes revistas de impacto do exterior em vez de valorizar prioritariamente os periódicos brasileiros.

O valor do trabalho científico não está no fator de impacto da revista em que foi publicado, mas na mudança de conceitos que ele trouxe e na sua contribuição científica e social. Devem ser revistos os valores do avaliador que enaltece um entre muitos autores de um artigo medíocre publicado em uma boa revista e desconsidera o autor principal de um trabalho importante, por estar em uma revista de menor impacto. Cabe ainda ressaltar que nas especialidades cirúrgicas o maior fator de impacto é 7,474 (Annals of Surgery) e apenas 24 periódicos no mundo possuem fator de impacto superior a três. Portanto, os autores de artigos científicos em Cirurgia, assim como as revistas dessa área devem ser avaliados mais criteriosamente.

Outro aspecto relevante é direcionado aos autores de trabalhos científicos, com relação às referências bibliográficas. Esses profissionais raramente incluem artigos da literatura nacional em sua produção científica, seja teses, capítulos de livros ou artigos científicos, mesmo quando periódicos brasileiros são consultados. Parece haver o receio de que essas referências possam ser vistas com descrédito pelo leitor, enquanto as do exterior somariam valor à publicação. O resultado desse comportamento é o prejuízo ainda maior para as revistas nacionais.

O aspecto de mais valia no fator de impacto concedido a um periódico não é sua redação em inglês, versão eletrônica ou quantidade de artigos originais, mas o número de citações de seus artigos em referências bibliográficas. O mesmo parâmetro é utilizado para avaliar o pesquisador, sendo sua qualificação atrelada à quantidade de menções de sua produção científica. As revistas brasileiras somente elevarão seu fator de impacto se os autores mudarem sua conduta adversa à ciência nacional, que é de elevada qualidade.

Cabe ao corpo editorial das revistas e aos comitês de avaliação científica educar o médico e o pesquisador brasileiros, encorajando-os a incluir em suas referências a maior quantidade possível de artigos nacionais pertinente ao seu trabalho científico. Os editores podem auxiliar nesse sentido, indicando os artigos de suas revistas relacionados aos manuscritos que lhes são submetidos. A legítima insistência na inclusão de referências nacionais em toda publicação brasileira deve tornar-se meta maior.

Essa educação com a consequente mudança de comportamento, não trará resultados imediatos, porém, em médio prazo, a ciência brasileira, seus pesquisadores e, principalmente, os vetores de divulgação científica serão muito beneficiados.

E-mail:petroian@gmail.com

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 decidem 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 Committe 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 sumarizando 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 concedem 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 - 3° 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