

EDITOR

JOSÉ EDUARDO FERREIRA MANSO
TCBC - Rio de Janeiro

EDITORES ASSOCIADOS

JUAN MIGUEL RENTERÍA
TCBC - RJ

CARLOS ALBERTO GUIMARÃES
TCBC - RJ

JÚLIO CÉSAR BEITLER
TCBC - RJ

RODRIGO MARTINEZ
ACBC - RJ

ASSISTENTE DE PUBLICAÇÕES

MARIA RUTH MONTEIRO

JORNALISTA RESPONSÁVEL

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

CONSELHO DE REVISORES

ABRAO RAPOPORT – ECBC-SP
ADAMASTOR HUMBERTO PEREIRA - TCBC-RS
ADEMAR LOPES - TCBC-SP
ALBERTO GOLDENBERG - TCBC-SP
ALBERTO SCHANAIDER - TCBC-RJ
ALDO DA CUNHA MEDEIROS- TCBC-RN
ALESSANDRO BERSCH OSVALDT - TCBC-RS
ÁLVARO ANTONIO BANDEIRA FERRAZ - TCBC-PE
ANDY PETROIANU - TCBC-MG
ANGELITA HABR-GAMA - TCBC-SP
ANTONIO JOSÉ GONÇALVES - TCBC-SP
ANTONIO NOCCHI KALIL - TCBC-RS
ANTONIO PEDRO FLORES AUGÉ - SP
ARTHUR BELARMINO GARRIDO JUNIOR - TCBC-SP
AUGUSTO DIOGO FILHO - TCBC-MG
CARLOS ALBERTO MALHEIROS - TCBC-SP
CLEBER DARIO KRUEL - TCBC-RS
DAN LINETZKY WAITZBERG - TCBC-SP
DANILO NAGIB SALOMÃO PAULO - TCBC-ES
DIOGO FRANCO- TCBC-RJ
DJALMA JOSE FAGUNDES - TCBC-SP
EDMUND CHADA BARACAT - TCBC - SP
EDNA FRASSON DE SOUZA MONTERO - TCBC-SP
EDUARDO CREMA - TCBC-MG

FABIO BISCEGLI JATENE- TCBC-SP
FRANCISCO SÉRGIO PINHEIRO REGADAS-TCBC-CE
FERNANDO QUINTANILHA RIBEIRO - SP
GUILHERME PINTO BRAVO NETO - TCBC-RJ
GUSTAVO PEREIRA FRAGA - TCBC-SP
HAMILTON PETRY DE SOUZA - TCBC-RS
IVAN CECCONELLO - TCBC-SP
JOÃO GILBERTO MAKSOUD - ECBC-SP
JOÃO GILBERTO MAKSOUD FILHO
JOAQUIM RIBEIRO FILHO - TCBC-RJ
JOSÉ IVAN DE ANDRADE- TCBC-SP
JOSÉ EDUARDO DE AGUILAR-NASCIMENTO - TCBC-MT
JOSÉ EDUARDO P. MONTEIRO DA CUNHA - ECBC-SP
JÚLIO CEZAR WIERDERKEHR- TCBC-PR
JÚLIO CEZAR UILI COELHO- TCBC-PR
LISIEUX EYER DE JESUS- TCBC-RJ
LUCIANO ALVES FAVORITO- TCBC-RJ
LUIS CARLOS FEITOSA TAJRA- TCBC-PI
LUIS FELIPE DA SILVA - TCBC-RJ
LUIZ ALBERTO RONALDI - ACBC-MG
LUIZ CARLOS VON BAHTEN - TCBC-PR
LUIZ FRANCISCO POLI DE FIGUEIREDO - TCBC-SP
MANOEL XIMENES NETO- ECBC-DF
MANUEL DOMINGOS DA CRUZ GONÇALVES - TCBC-RJ

MARIA DE LOURDES P. BIONDO SIMOES – TCBC-PR
MARIO MANTOVANI - ECBC-SP
MARCEL C. C. MACHADO - TCBC-SP
MARCEL A. C. MACHADO - TCBC-SP
NELSON ADAMI ANDREOLLO - TCBC-SP
NELSON FONTANA MARGARIDO - TCBC-SP
MAURO DE SOUZA LEITE PINHO - TCBC-SC
ORLANDO JORGE MARTINS TORRES- TCBC-MA
OSVALDO MALAFAIA - TCBC-PR
OSMAR AVANZI - SP
PAULO FRANCISCO GUERREIRO CARDOSO - ACBC-RS
PAULO GONÇALVES DE OLIVEIRA - TCBC-DF
PAULO LEITÃO DE VASCONCELOS - CE
PAULO ROBERTO SAVASSI ROCHA - TCBC-MG
RAUL CUTAIT - TCBC-SP
RICHARD RICACHENEVSKY GURSKI - TCBC-RS
RODRIGO ALTENFELDER SILVA - TCBC-SP
RUFFO DE FREITAS JÚNIOR - TCBC-GO
RUI HADDAD - TCBC-RJ
RUY GARCIA MARQUES - TCBC-RJ
SÉRGIO MIES - TCBC-SP
SILVIA CRISTINE SOLDÁ - TCBC-SP
TALITA ROMERO FRANCO - ECBC-RJ
WILLIAM ABRÃO SAAD - ECBC-SP

CONSULTORES NACIONAIS

ADIB DOMINGOS JATENE – ECBC-SP
ALCINO LÁZARO DA SILVA, ECBC-MG
ALUIZIO SOARES DE SOUZA RODRIGUES, ECBC-RJ
ANTONIO LUIZ DE MEDINA, TCBC-RJ
ANTONIO PELOSI DE MOURA LEITE, ECBC-SP
DARIO BIROLINI, ECBC-SP
EVANDRO COSTA DA SILVA FREIRE, ECBC-RJ
FARES RAHAL, ECBC-SP
FERNANDO MANOEL PAES LEME, ECBC-RJ
FERNANDO LUIZ BARROSO, ECBC-RJ

HENRIQUE WALTER PINOTTI, ECBC-SP
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

EDITORES DA REVISTA DO CBC

1967 - 1969
JÚLIO SANDERSON

1973 - 1979
HUMBERTO BARRETO

1983 - 1985
JOSÉ LUIZ XAVIER PACHECO

1992 - 1999
MERISA GARRIDO

1969 - 1971
JOSÉ HILÁRIO

1980 - 1982
EVANDRO FREIRE

1986 - 1991
MARCOS MORAES

2000 - 2001
JOSÉ ANTÔNIO GOMES DE SOUZA

2002 - 2005
GUILHERME PINTO BRAVO NETO

A REVISTA DO COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIÕES é indexada no Latindex, Lilacs e Scielo, Scopus, Medline/PubMed, DOAJ, Free Medical Journals e enviada bimestralmente a todos os membros do CBC, aos seus assinantes, a entidades médicas, bibliotecas, hospitais, e centros de estudos, publicações com as quais mantém permuta, e aos seus anunciantes.

REDAÇÃO, ASSINATURAS e ADMINISTRAÇÃO

Rua Visconde de Silva, 52 - 3º andar - Botafogo - 22271-092 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil
Tel.: + 55 21 2138-0659; Fax: + 55 21 2286-2595; E-mail: revistacbc@cbc.org.br
<http://www.cbc.org.br>

Preço da assinatura anual: a vista, R\$ 150,00
ou três parcelas de R\$ 60,00
Números avulsos e/ou atrasados: R\$ 40,00
Preço da assinatura para o exterior: US\$ 248,00
Tiragem: 5.000 exemplares

International Standard Serial Number
ISSN 0100-6991

PUBLICIDADE

Farmídia Planejamento Gráfico e
Promoções Ltda
Tel.: (21) 3432-9600
E-mail: farmidia@farmidia.com.br
Responsável: Petrich Faria

IMPRESSÃO e ACABAMENTO

Gráfica e Editora Prensa Ltda
Rua João Alvares, 27
Saúde - Rio de Janeiro - RJ
Tel.: (21) 2253-8343

PROJETO GRÁFICO

Márcio Alvim de Almeida

PROJETO GRÁFICO - CAPA

Tasso

REVISTA DO COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIÕES

Indexada no Latindex, LILACS e SciELO, Medline/PubMed, Scopus, DOAJ e Free Medical Journals



Scientific Electronic Library Online



SUMÁRIO / CONTENTS

Rev Col Bras Cir 2010; 37(2)

EDITORIAL

A cirurgia no século XXI <i>The surgery in XXI century</i> Augusto Paulino Netto	083
A ascensão comportamental do cirurgião <i>The behavior upgrade of the surgeon</i> Fernando Pitrez	084

ARTIGOS ORIGINAIS

Fistulas orocutâneas após cirurgia de câncer da cavidade oral: fatores de risco <i>Oral cancer surgery and oral cutaneous fistulas: risk factors</i> Gyl Henrique A. Ramos; André Luiz Soares Crivelaro; Benedito Valdecir de Oliveira; Paola Andrea G. Pedruzzi; Rosyane Rena de Freitas	086
Análise epidemiológica das pericardiotomias realizadas em um hospital universitário de Curitiba <i>Epidemiological analysis of pericardiotomys held in a university hospital of Curitiba</i> Márcia Mie Uchimura; Juliana Battiston; Patrícia Moreira; Carla Martinez Menini Stahlschmidt; Fábio Luiz Lubachevski	092
Repercussão da perda de peso sobre parâmetros nutricionais e metabólicos de pacientes obesos graves após um ano de gastroplastia em Y-de-Roux <i>Nutritional and metabolic evaluation of patients after one year of gastric bypass surgery</i> Luziane Della Costa; Antonio Carlos Valezi; Tiemi Matsuo; Isaias Dichi; Jane Bandeira Dichi	096
Experiência obtida em 100 transplantes de pâncreas <i>Experience with 100 pancreas transplants</i> João Eduardo Leal Nicoluzzi; Fábio Silveira; Fábio Porto Silveira; Mateus Macri	102
Níveis séricos pré-operatórios dos marcadores CEA e CA19-9 e imunexpressão tecidual do marcador CA19-9 no carcinoma colorretal: relação com os aspectos morfológicos da neoplasia <i>Pre-operative sera levels of CEA and CA19-9 and tissular distribution of tumor marker CA19-9 in colorectal carcinoma: correlation with morphological features of neoplasia</i> José Roberto Martins de Souza; José Eduardo Gonçalves; Leandro Luongo Matos; Ana Maria Amaral Antonio Mader; Vera Luiza Capelozzi; Jaques Waisberg	106
Foco de criptas aberrantes e câncer da junção colorretal: análise da presença de lesões precoces microscópicas na periferia do câncer colorretal e correlação com a expressão da β -catenina e Ki-67 <i>Aberrant crypt foci and cancer of the colorectal junction: the correlation between β-catenin/Ki-67 expression and the occurrence of early microscopic secondary lesions surrounding periphery colorectal cancer</i> Daniel Cury Ogata; Fernando Hintz Greca; Murilo de Almeida Luz; Sérgio Ossamu Ioshii; Flávio Daniel Saavedra Tomasich	114
Avaliação de cicatrizes cutâneas: apresentação de um método quantitativo <i>Assessment of surgical scars: a quantitative method</i> Fernando Mendonça Vidigal; Andy Petroianu	121
Expressão imunohistoquímica de P53 e Ki-67 na carcinogênese esofágica induzida pela dietilnitrosamina: modelo experimental <i>Immunohistochemical expression of P53 and Ki-67 in diethylnitrosamine-induced carcinomas esophageal: experimental model</i> Miguel Angelo Martins de Castro Junior; Cleber Dario Pinto Kruel; Luise Meurer; Angela Potter de Castro	128
Uso de 2-octil cianoacrilato em anastomose colônica: estudo experimental em ratos wistar <i>The use of 2-octyl cyanoacrylate in colonic anastomosis: experimental study in wistar rats</i> Cleber Soares Júnior; Cláudio de Souza	135

ARTIGO DE REVISÃO

Tratamento endoscópico das lesões biliares <i>Endoscopic treatment of the biliary injuries</i> Everson L. A. Artifon; Décio Sampaio Couto Júnior; Paulo Sakai	143
---	-----

Rev. Col. Bras. Cir.	Rio de Janeiro	Vol 37	Nº 2	p 083 / 163	mar/abr	2010
----------------------	----------------	--------	------	-------------	---------	------

COMUNICAÇÃO CIENTÍFICA

Revisão sistemática da acurácia dos testes diagnósticos: uma revisão narrativa

Systematic review of diagnostic tests accuracy: a narrative review

Glória Maria de Oliveira; Fábio Trinca Camargo; Eduardo Costa Gonçalves; Carlos Vinicius Nascimento Duarte;

Carlos Alberto Guimarães 153

RELATO DE CASO

Derivação gastrojejunal com anel de contenção no tratamento de obesidade mórbida em paciente com *situs inversus totalis*

The gastric bypass banding for morbid obesity in a patient with situs inversus

Cássio Jerônimo Machado de Barros; Abrão Rapoport; Josias de Andrade Sobrinho; Rogério Aparecido Dedivitis;

Eduardo Halfen Grill 157

Embolização pré operatória no tratamento de Paraganglioma abdominal: relato de caso

Pré-operative embolization of abdominal paraganglioma – case report

Fernando Nakamura; Rodrigo Altenfelder Silva; Vanessa Prado dos Santos; Álvaro Razuk Filho; Roberto Augusto Caffaro 159

CARTA AO EDITOR

Jose Eduardo Ferreira Manso 162

A cirurgia no século XXI

The surgery in XXI century

ECBC, AUGUSTO PAULINO NETTO

Ao completar 53 anos de prática da medicina e cirurgia, com amplo contato com as doenças, quer do lado do médico como do lado do paciente, alguns conceitos merecem ser lembrados para que os novos cirurgiões mantenham nossa tradição para o futuro.

As grandes mudanças no tratamento médico, mais especificamente na cirurgia, aconteceram nos últimos 80 anos, idade de nosso Colégio Brasileiro de Cirurgiões. Os nomes de Barbosa Vianna, Brandão Filho, Armando Aguinaga, Augusto Paulino, Domingos de Góes, Carlos Werneck, Jayme Poggi, Mario Kroeff, Fernando Vaz, Jorge de Gouvêa, Vinelli Baptista, Pedro Paulo Paes de Carvalho, Castro Araujo, Alfredo Monteiro, Ugo Pinheiro Guimarães e muitos outros, estão indelevelmente ligados à criação de nosso Colégio.

A lembrança e a herança deixada por eles devem continuar em nossas mentes. Sem história e tradição uma instituição não se mantém. Todos os seus seguidores e cada Diretoria do Colégio Brasileiro de Cirurgiões têm se esforçado em manter esta tradição viva. Sem tradição e herança cada geração deverá iniciar de novo um processo de aperfeiçoamento.

A cirurgia moderna no Brasil nasceu em 1900, quando Eduardo Chapot Prevost,, professor de Histologia na Escola de Medicina do Rio de Janeiro realizou a primeira separação das gêmeas xifópagas na Casa de Saúde São Sebastião. Só Rosalina sobreviveu, mas o fato foi reconhecido em todo o mundo, à época.

Com o avanço da medicina e cirurgia nos últimos 60 anos, criou-se um sistema integrado de saúde, que prefiro denominar "sistema integrado de tratamento de doenças", que, baseado em informações obtidas por evidências comprovadas, possibilita melhor tratamento médico na atualidade. Atualmente, devido às novas tecnologias, há necessidade de que este tratamento seja efetuado por equipes especializadas, pois é impossível a um só médico conhecer os detalhes de cada aparelho, cada novo refinamento técnico, havendo necessidade do auxílio de engenheiros e técnicos como auxiliares inestimáveis nessas equipes.

O cirurgião continuará sendo uma peça importantíssima nestas equipes, principalmente na área do trau-

ma, que nunca deixará de se fazer presente no mundo atual. Os custos de tratamento e prevenção de doenças vêm se tornando cada vez mais alto, devido, principalmente às descobertas, quer no âmbito de medicamentos e vacinas, e principalmente, na pesquisa, construção e manutenção de novas máquinas, como para cirurgia (cirurgia endoscópica, laparoscópica, toracoscópica, robótica), imagenologia, radioterapia e tantas outras.

O que nós aprendemos com nossos predecessores? Francis Moore escreveu em seu livro que "o ato fundamental da prática médica é o de assumir a responsabilidade". Esta responsabilidade não se restringe a nossos pacientes, mas também a nossos alunos, auxiliares, professores, colegas e a todos os chamados profissionais de saúde enfermeiros, auxiliares e técnicos de enfermagem, laboratório, radiologia e tantos outros. Atualmente, nota-se uma quebra deste sentimento de responsabilidade e parece que os novos médicos, em minoria, esquecem que a razão de nossa existência é nosso paciente, pelo qual devemos dedicar nossas vidas, deixando de lado, com frequência, família e lazer.

Bondade, carinho, atenção, cuidado contínuo, são obrigações nossas com todos aqueles sob nossa responsabilidade. O cirurgião do futuro deverá participar das atividades do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, não somente como assistente ou participante de congressos e jornadas, mas ainda como colaborador, trazendo idéias para aperfeiçoamento de suas atividades, com a finalidade de, como um conjunto coeso, o Colégio possa cada vez mais efetivamente, participar no aperfeiçoamento, prática e pesquisa no campo de cirurgia.

Termino com uma frase do Professor Augusto Paulino escrita na década de 30 do século passado e ainda muito atual nos dias de hoje:

"O verdadeiro cirurgião deve ter sempre em vista que a grandeza do homem não está nem na riqueza, nem na glória, nem no exercício do poder público, nem nas altas posições sociais, nem mesmo no brilho do seu talento e na vastidão da sua cultura, mas na força e na energia de seu caráter, na firmeza de suas convicções. É nelas que se acha a verdadeira nobreza do homem. Esto vir!"

A ascensão comportamental do cirurgião

The behavior upgrade of the surgeon

TCBC/RS FERNANDO PITREZ

Independente do crescimento científico, o cirurgião, assim como o médico em geral em sua longa atividade é passível de um processo evolutivo, muitas vezes inconsciente, que se reflete, no correr dos anos por um paulatino amadurecimento e uma benéfica sensatez no arrosto da cirurgia e no modo de encarar a dor e o padecimento gerados pela moléstia.

No exato momento em que um jovem vestibulando, ainda no frescor da juventude, adentra no fascinante mundo da cirurgia associado às outras disciplinas, inicia-se, um processo de ascensão pessoal que só tem término no derradeiro ato médico.

O complexo e contínuo avanço da cirurgia segue uma árdua e sinuosa trilha, permeada por obstáculos desafiadores, que refletem no comportamento ético, profissional e filosófico perante o enfermo e à enfermidade.

Esse percurso compõe-se de uma sucessão de etapas distintas progressivamente ascendentes do ponto de vista comportamental e do desempenho do próprio ofício. Iniciando-se na incerteza e insegurança advindas dos primeiros passos, segue-se uma fase de suposta onipotência, que tem prosseguimento em um período de amadurecimento e finalmente, um estágio derradeiro de humildade e plena consciência de si mesmo, de suas deficiências cirúrgicas e da missão primordial de agente na luta pela cura.

Como estudante, ainda não tem uma compreensão exata da nobreza da vocação que abraçou, preocupando-se apenas em alcançar um bom conceito nas múltiplas disciplinas curriculares e estágios práticos.

Poucos na época de formação acadêmica já atingem um patamar de entendimento tal que o faça vislumbrar a importância e o profundo significado do curso diferenciado e da especialidade a que se destinam. Uma parcela substantiva de acadêmicos inclusive vislumbram a futura especialidade cirúrgica apenas como uma forma de alcançar sucesso financeiro e social. Uma visão equivocada levada mais à juventude e à inexperiência. Essa perspectiva distorcida somente dará lugar à inóspita realidade quando, mais tarde quando chegar à conclusão inevitável de que o encargo a que se destinam é muito mais uma vocação diferenciada do que propriamente uma profissão.

A insegurança dos primeiros atos operatórios e decisões, conforme o diploma ostentado com orgulho, que o habilita legalmente a exercer o nobre missão de "operar para salvar", é comum e passageira.

Mais tarde, à medida em que se torna mais seguro na prática cirúrgica, a inação incipiente cede lugar a uma ilusória sensação de poder diante da enfermidade.

Instintivamente tende a colocar-se em um patamar superior aos eventuais pacientes por considerar-se à margem da fragilidade humana, insensível à doença. É capaz de tudo resolver com a lâmina afiada de um bisturi. Para ele, como ilusoriamente julga ter uma vara de condão salvadora, a dor sofrimento são apanágios somente dos pacientes que dependem de seu mágico poder de cura.

É preciso, nessa fase, que o cirurgião tenha uma base sólida, moral e filosófica pois serão essas virtudes as que irão circunscrever indelevelmente a futura identidade no árido campo da cirurgia.

Como é sabido e facilmente comprovado, no desenvolvimento do ser humano todas as sensações e vivências, desde as primeiras e mais antigas, permanecem indelevelmente gravadas no inconsciente. Quando, mais tarde, acionadas por um estímulo qualquer, afloram à superfície cerebral, influenciando decisivamente sobre o comportamento atual.

No exercício da arte cirúrgica, observa-se um fenômeno psicológico semelhante. Mesmo em tempos bem mais tardios, as experiências e impressões iniciais vão-se refletir de maneira inofismável nas práticas futuras. O cirurgião atual, apesar da experiência e confiança adquiridas através dos anos, no âmago do seu íntimo, será o reflexo fiel do que foi no início de sua carreira. Raramente essa constatação deixa de seguir esse arquétipo. Reside aí, a relevância dos primeiros passos vacilantes do longo aprendizado da cirurgia.

Com o passar dos anos, o alvorecer da maturidade e o conseqüente acúmulo da experiência, aos poucos inicia um processo evolutivo distinto de transmutação de pensamentos, condutas e atitudes que se tornam mais precavidas e coerentes. Aqueles que exercitam a arte da reflexão produtiva começam a ter consciência clara da natural fragilidade do ser humano e das grandes limitações da própria cirurgia, apesar dos últimos avanços científicos e tecnológicos.

A respeito disso é lícito e adequado recordar as palavras de Júlio Sanderson, médico e escritor carioca, já falecido "o jovem médico está atolado no pragmatismo, com natural inclinação para o imediatismo... e se afasta um pouco da necessidade introspectiva de meditação e autocrítica". Sábias palavras que definem com sabedoria essa concepção.

A obsolescência de recursos diagnósticos tecnológicos é cada vez mais célere, renunciando o alvo-receber de um novo e fascinante paradigma cirúrgico baseado na emergente tecnologia, caso da videolaparoscopia e, mais, recentemente, a cirurgia robótica, já uma realidade.

Essas e outras inovações são promessas alvissareiras que alteram de modo radical a cirurgia atual e renovam conceitos e condutas até então tidos como definitivos e imutáveis. Os inventos já ultrapassam em muito o que sequer foi aclamado pelos mais argutos futurólogos.

Com tudo isso, deve o cirurgião de hoje estar consciente de sua condição diferenciada e procurar dentro das naturais limitações impostas ao ser humano, acompanhar essas inovações.

O fruto mais evidente desse desenvolvimento astronômico e rápido foi um dos fatores fundamentais no surgimento das múltiplas e complexas especialidades que são benéficas e bem-vindas. Não é lícito, na avançada quadra profissional dar-se conta do que no século XVII, afirmou Ângelus Silesius (1614-1677): "Eu não sei o que sou, eu não sou o que sei".

Diante de tamanha magnitude, finalmente aflora a derradeira quadra do extenso e exaustivo ciclo de formação cirúrgica comportamental da formação cirúrgica: a humildade.

Corolário natural da experiência e da temperança, constituiu-se em um atributo essencial no reconhecimento das limitações intelectuais, físicas e temporais diante da magnitude do ato cirúrgico.

Ressalte-se que não se trata de uma humildade subserviente mas apenas o discernimento claro daquilo que

é capaz cientificamente e manualmente dentro das naturais insuficiências humanas. Chega à percepção de que a missão derradeira é a de seguir a benemérita norma: "curar, quando viável, aliviar quando não for exequível e consolar sempre". Entende que, muito acima da perspectiva do lucro, o sacerdócio deve prevalecer. Nesse pensamento jamais abdica do conhecimento atualizado, nem tampouco da imprescindível destreza cirúrgica, em benefício do paciente, que deve ser o objetivo primordial de sua atividade.

Normalmente essa virtude floresce nessa fase mais adulta à medida em que se embrenha nos difíceis atos de diagnosticar, decidir e operar. Vem à percepção que não é demiurgo da vida e da morte, Apenas um privilegiado humano que devido ao sacrifício e abnegação, alcançou o sagrado direito de julgar e decidir eticamente, muitas vezes sobre o destino do semelhante. Uma responsabilidade incomensurável para a qual infelizmente muitos não estão à altura pois para isso é preciso o despojamento dos ímpios instintos herdados de nossos ancestrais pré-históricos.

Embora extremamente dificultoso, aquele que porventura ousar atingir esse patamar de sinergia em relação ao exercício da cirurgia, poderá considerar-se como um verdadeiro cirurgião na mais pura e completa acepção do termo.

Fístulas orocutâneas após cirurgia de câncer da cavidade oral: fatores de risco

Oral cancer surgery and oral cutaneous fistulas: risk factors

GYL HENRIQUE A. RAMOS, TCBC-PR¹; ANDRÉ LUIZ SOARES CRIVELARO ²; BENEDITO VALDECIR DE OLIVEIRA³; PAOLA ANDREA G. PEDRUZZI ¹; ROSYANE RENA DE FREITAS, ACBC-PR²

R E S U M O

Objetivo: Quantificar as fístulas após cirurgia de câncer da cavidade oral e identificar fatores de risco. **Métodos:** Estudo retrospectivo, interessando pacientes submetidos à cirurgia. Seguimento pós-operatório mínimo de dois anos. Variáveis estudadas: sexo, comorbidades, tabagismo, etilismo, risco anestésico e pulmonar, estadiamento clínico, linfadenectomia cervical, tratamento radioterápico, acidentes cirúrgicos, infecção ou deiscência de ferida operatória, seroma ou hematoma de sítio cirúrgico, infecção respiratória no pós-operatório, tipo de cirurgia e reconstrução realizadas. **Resultados:** Estudados 159 pacientes. Ocorreu fístula orocutânea em 30,3% (48 pacientes). Pacientes T3 tiveram fístula em 16% dos casos, T4 em 40,3% e naqueles estágio T1 ou T2, 26,6% e 1,8% respectivamente ($p=0,0138$). Os casos N+ evoluíram com fístula em 22,9% (N2c com 42,8%, $p=0,0136$), os com radioterapia pré-operatória em 63,6% ($p=0,0346$). Aqueles com infecção de sítio cirúrgico em 47,3% ($p=0,0146$) e aqueles com deiscência de ferida operatória em 53,7% ($p=0,0030$). O índice de fístula foi de 60% nos retalhos regionais mucocutâneos, de 39,2% nos miocutâneos e de 12,5% com retalho microcirúrgico ($p=0,0286$). **Conclusão:** O índice de fístulas foi de 30,3%. Foram estatisticamente significativos para ocorrência de fístulas: estágio T, linfadenectomia cervical bilateral, radioterapia pré ou pós-operatória, infecção e deiscência de ferida operatória, e o uso de retalhos para reconstrução.

Descritores: Câncer oral. Complicações. Fístulas orocutâneas. Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas é a neoplasia maligna mais frequente da cabeça e pescoço, e no Brasil o da cavidade bucal é o quinto mais freqüente em pacientes do sexo masculino (4,7%), e o sexto em pacientes do sexo feminino (2%), considerando todas as topografias da cabeça e pescoço¹. A maioria dos pacientes apresenta doença avançada na primeira consulta, ou seja, tumores com estágio clínico III ou IV em 53,4% dos casos, segundo estatísticas do Serviço de Registro Hospitalar de Câncer do Hospital Erasto Gaertner, em Curitiba².

Os tumores mais avançados necessitam frequentemente de procedimentos cirúrgicos mais complexos, com ressecção de partes moles, ossos da face e algumas vezes da pele, necessitando de fechamento com retalhos locais, regionais ou à distância, microcirúrgicos ou não. Os tipos de cirurgia empregados dependem principalmente da localização e da extensão do tumor, das condições clínicas do paciente, da prática da equipe médica e da disponibilidade técnica na instituição³.

A reconstrução deve ser imediata, principalmente a reconstrução mandibular, sempre que possível. Diversas opções são consideradas para cada caso, como: enxer-

to cutâneo, retalhos de língua, miomucoso de bucinador, muscular de masseter, nasogeniano, miocutâneos (peitoral maior, peitoral menor, platisma, trapézio, grande dorsal e nasogeniano) e fasciocutâneos. Nos últimos anos, sempre que indicados e existirem condições técnicas favoráveis, tem sido usado as reconstruções microcirúrgicas (reto abdominal, crista ilíaca, fíbula, retalho de antebraço, retalho lateral do braço e grande dorsal) as quais ocupam um espaço significativo no capítulo das reconstruções^{3,4}.

As complicações das cirurgias para câncer da boca são inerentes ao processo do tratamento, levando-se em conta os fatores de risco próprios da doença e dos pacientes, o tipo de ressecção e reconstrução. Como exemplo, podemos citar alterações da deglutição, causando broncoaspiração e pneumonia, distúrbios respiratórios e fonatórios, atrofia do músculo trapézio e consequente queda do ombro (ressecção ou lesão do nervo espinhal), elevação da cúpula diafragmática levando a desconforto respiratório e ao risco de atelectasia pulmonar (lesão do nervo frênico), perda dos movimentos dos músculos da mímica labial e da sensibilidade dos mesmos (lesão do ramo mandibular do nervo facial), hematomas, seromas, acúmulo de linfa (lesão do ducto torácico), edema facial (distúrbio de drenagem venosa por lesão da veia jugular interna), infec-

Trabalho realizado no Hospital Erasto Gaertner – Curitiba/PR.

1. Cirurgião de Cabeça e Pescoço e Titular do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba – PR; 2. Residente de Cirurgia Oncológica do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba – PR; 3. Cirurgião de Cabeça e Pescoço e Chefe do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba – PR.

ção da ferida operatória, fístulas oro ou faringocutâneas, dentre outras⁵.

Este estudo tem como objetivo quantificar as fístulas oro ou faringocutâneas após cirurgia por câncer da cavidade oral no Hospital Erasto Gaertner, e identificar possíveis fatores de risco relacionados.

MÉTODOS

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Liga Paranaense de Combate ao Câncer. Foi um estudo retrospectivo de 2000 à 2005, dos prontuários de pacientes com carcinoma espinocelular da cavidade oral que receberam tratamento cirúrgico no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Erasto Gaertner em Curitiba, com ou sem tratamento prévio (quimioterapia e/ou radioterapia), com seguimento mínimo de dois anos e que evoluíram com fístula oro ou faringocutânea.

O instrumento utilizado foi um protocolo que incluiu as variáveis: sexo, comorbidades associadas, tabagismo, etilismo, ASA⁶ (risco anestésico de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologia), risco pulmonar (avaliado com espirometria e graduado de I à IV de acordo com protocolo específico do Serviço de Fisioterapia do Hospital Erasto Gaertner) estadiamento clínico do tumor, realização de linfadenectomia cervical uni ou bilateral, radioterapia pré ou pós-operatória, acidentes durante a cirurgia, infecção ou deiscência de ferida operatória,

seroma ou hematoma de sítio cirúrgico, infecção respiratória no pós-operatório, tipo de cirurgia e reconstrução realizada.

A análise dos dados e a correlação dos mesmos foram feitas com os testes do qui-quadrado e o exato de Fisher (intervalo de confiança de 95% e com valor significativo de $p < 0,05$).

RESULTADOS

Foram incluídos 159 pacientes e a idade média encontrada foi de 54,4 anos. Destes, 134 (84,8%) eram do sexo masculino, 107 (67,7%) eram tabagistas, 51 (32%) apresentavam alguma comorbidade, 90 (56,6%) eram estágio T3 ou T4, 28 (17,7%) tinham doença cervical N1, 32 (20,2%) N2 e cinco (3,1%) N3. O estágio clínico mais comum obtido neste estudo foi o IV (41,7%) com 66 pacientes, seguido do III (22,1%) com 35. Cento e dezoito (74,6%) tinham risco anestésico ASA I ou II e 40 (25,4%) eram ASA III ou IV. Todos os pacientes foram operados com finalidade curativa (Tabelas 1, 2 e 3).

Os tipos de procedimentos realizados ficaram assim distribuídos: 128 (81%) pelveglossomandibulectomias, 16 (10,1%) pelveglossectomias, duas (1%) pelvemandibulectomias, uma (0,6%) pelvectomia, sete (4%) glossectomias, duas (4%) mandibulectomias e duas (1,2%) bucofaringectomias. A linfadenectomia cervical foi realizada em 141 (89,2%) pacientes, sendo que 57

Tabela 1 - Distribuição das variáveis sexo, comorbidades, estágio t, estágio n e tabagismo correlacionadas à porcentagem de fístulas ($p < 0,05$; IC 95%).

Sexo	Total	Fístulas	p
Masculino	134	38 (28,3%)	p=0,3541
Feminino	25	10 (40%)	
COMORBIDADES			
Sem	78	31 (39,7%)	p=0,9664
1 comorbidade	20	7 (35%)	
2 comorbidades	3	1 (33,3%)	
3 comorbidades	1	1 (100%)	
ESTÁDIO T			
T1	15	4 (26,6%)	
T2	54	1 (1,8%)	
T3	31	6 (16%)	
T4	59	24 (40,6%)	
ESTÁDIO N			
0	83	24 (28,9%)	p=0,5142
I	28	1 (39,2%)	
IIA	9	2 (22,2%)	
IIB	16	4 (25%)	
IIC	7	3 (42,8%)	
III	5	1 (20%)	
TABAGISMO			
Sim	140	45 (31,7%)	p=0,7017
Não	19	6 (29,9%)	

(40,4%) foram unilateral supraomohioídea, 49 (34,7%) radical unilateral, e 35 (24,9%) bilateral (Tabela 2).

A ocorrência de fístulas orocutâneas foi de 30,3% (48 pacientes). Quanto ao sexo, 28,3% dos pacientes masculinos e 40% dos pacientes do sexo feminino evoluíram com fístula. Dentre os pacientes que apresentavam alguma comorbidade (30%), as mais comuns foram a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a insuficiência cardíaca congestiva. Isoladamente, os que tinham DPOC e/ou HAS cursaram com fístula em 33,3% dos casos (Tabela 1). Aqueles pacientes que tinham duas ou mais comorbidades desenvolveram fístula em 50% dos casos e aqueles que tinham somente uma ou nenhuma desenvolveram fístula em 38,7% (Tabela 1).

Entre os tabagistas (a média de cigarros de papel fumados por dia foi de 20,4 cigarros), 32 (29,9%) tiveram fístula no pós-operatório, sendo que 61,6% daqueles que fumavam mais de 15 cigarros/dia. Entre os etilistas (62 pacientes) ocorreu fístula em 17 (27,4%), dos não etilistas 28,5 % e dos ex etilistas 37 % (Tabela 1).

Os pacientes estadiados como T3 tiveram fístula em 18,1% dos casos, os T4 em 50% (24 pacientes) e naqueles que eram estágio T1 ou T2 o índice de fístulas foi de 37,5%. A ocorrência de fístula nos pacientes N+ foi de 32,3%, sendo mais comum no estágio N2c com 42,8% (Tabela 1).

Considerando o risco anestésico, aqueles classificados como ASA I e II (74,6%), tiveram fístula em 30,5%, os ASA III e IV tiveram em 40%. Dezesete pacientes (10,7%) tinham risco pulmonar III ou IV no pré-

operatório e sete deles (41,1%) evoluíram com fístula (Tabela 2).

Cento e vinte e cinco pacientes foram tratados com cirurgia e radioterapia. Onze (8%) fizeram radioterapia pré-operatória e 114 (92%) pós-operatória. O índice de fístula dentre os pacientes submetidos à radioterapia foi de 77%, sendo de 63,3% daqueles submetidos à radioterapia pré-operatória (Tabela 2).

Dentre os pacientes que apresentaram algum acidente durante a cirurgia (contaminação, sangramento ou lesão de estruturas como nervo acessório, veia jugular interna ou artéria carótida, nervo facial e seus ramos) o índice de fístulas foi de 30%. Dentre os 38 pacientes que apresentaram infecção de sítio cirúrgico, 18 (47,3%) complicaram com fístula, contra 30 (24,7%) daqueles que não tiveram infecção (Tabela 3).

Outras complicações locais estudadas, como seroma e hematoma, quando concomitantes, evoluíram com fístula em 25% dos casos. Dentre os pacientes que apresentaram deiscência de ferida operatória, total ou parcial, 53,7% tiveram fístula.

Onze (6,9%) pacientes apresentaram infecção respiratória (traqueobronquite ou broncopneumonia) no pós-operatório e destes, cinco (45,4%) complicaram com fístula, contrastando com os 29% naqueles que não apresentaram complicação respiratória (Tabela 3).

Quando avaliado o tipo de reconstrução realizada, o índice de fístula foi de 60% nos retalhos regionais cutâneos e de 39,3% nos miocutâneos. Dos oito pacientes submetidos à reconstrução com retalho microcirúrgico, somente um evoluiu com fístula no pós-operatório (Tabela 4).

Tabela 2 - Distribuição das variáveis etilismo, risco pulmonar, asa, linfadenectomia e radioterapia correlacionadas à porcentagem de fístulas ($p < 0,05$; IC 95%).

Etilismo	Total	Fístulas	p
Sim	100	28 (27,4%)	p=0,4713
Não	59	22 (37,2%)	
RISCO PULMONAR			
I	39	12 (30,7%)	p=0,2969
II	13	5 (38,4%)	
III	8	5 (62,2%)	
IV	9	2 (22,2%)	
ASA (RISCO ANESTÉSICO)			
I	23	11 (47,8%)	p=0,0976
II	95	25 (26,3%)	
III	19	7 (36,8%)	
IV	1	1 (100%)	
LINFADENECTOMIA CERVICAL			
Sem esvaziamento	18	8 (47%)	p=0,0136
Unilateral	35	4 (11,4%)	
Bilateral	106	35 (33%)	
RADIOTERAPIA			
Pré operatória	11	7 (63,6%)	
Pós operatória	114	30 (26,3%)	
Sem radioterapia	34	11 (32,3%)	

Tabela 3 - Distribuição das variáveis acidentes cirúrgicos, infecção de ferida operatória, hematoma/sangramento, deiscência de ferida operatória, seroma e infecção respiratória pós-operatória correlacionadas à porcentagem de fístulas ($p < 0,05$; IC 95%).

Acidentes Cirúrgicos	Total	Fístulas	p
Sim	10	3 (30%)	p=0,6471
Não	149	45 (30,2%)	
INFECÇÃO DE FERIDA OPERATÓRIA			
Sim	38	18 (47,3%)	p=0,0146
Não	121	30 (24,7%)	
HEMATOMA/SANGRAMENTO			
Sim	16	4 (25%)	p=0,3109
Não	105	44 (30%)	
DEISCÊNCIA DE FERIDA OPERATÓRIA			
Sim	54	29 (53,7%)	p=0,0030
Não	105	19 (18%)	
SEROMA			
Sim	4	3 (75%)	p=0,0825
Não	155	45 (29%)	
INFECÇÃO RESPIRATÓRIA PÓS-OPERATÓRIA			
Sim	11	5 (45,5%)	p=0,3093
Não	148	43 (29%)	

Tabela 4 - Tipos de reconstrução e fístulas ($p=0,0286$; IC 95%).

Tipo de Reconstrução	Número de Pacientes	Índice (%) de Fístulas
Primária	93	20,4%
Retalho Mucoso/Cutâneo Regional	5	60%
Retalho Miocutâneo Regional	51	39,2%
Retalho Microcirúrgico	8	12,5%
Não Informado	2	-

DISCUSSÃO

As complicações em cirurgias complexas para câncer da cavidade oral aumentam os custos do tratamento, retardam o início da terapia adjuvante, influenciam negativamente na qualidade de vida do paciente, e podem levar à morte. Portanto, a identificação dos fatores de risco para tais intercorrências, e no caso as fístulas orocutâneas, propicia a prevenção, leva a uma melhora no atendimento e no tratamento destes pacientes⁷.

Múltiplos fatores podem estar relacionados a uma evolução pós-operatória desfavorável, considerando o resultado do tratamento e o grau de morbidade associada às cirurgias da boca e da orofaringe. São citados o tamanho tumoral, os linfonodos comprometidos, os fatores histopatológicos, a presença de comorbidades, a idade e o sexo, o grau de etilismo de tabagismo, fatores inerentes ao tratamento (como tipo de ressecção e reconstrução empregadas, irradiação prévia ou adjuvante à cirurgia) e a aderência do paciente ao tratamento⁸.

Neste estudo, o índice de complicação pós-operatória com fístulas orocutâneas foi de 30,2%, se-

melhante ao citado por outros autores^{8,9}. O gênero não foi considerado, em outros estudos, um fator de risco para complicações pós-operatórias como infecção de sítio cirúrgico e/ou fístulas orocutâneas⁹, e não foi neste estudo encontrado diferença estatística significativa na incidência de fístulas entre homens e mulheres ($p=0,3541$).

O etilismo e o tabagismo, considerados como fatores prejudiciais à cicatrização, são hábitos frequentes dos portadores de carcinomas de vias aerodigestivas superiores, e estes pacientes geralmente possuem algum grau de doença cardiorrespiratória crônica, além de deficiência nutricional importante^{6,8}, e assim possuem maior risco de complicações tanto quando tratados com cirurgia ou radioterapia. Embora a maioria dos pacientes estudados fossem tabagistas ou etilistas, ou ex-usuários destas substâncias, não houve diferença estatística no índice de fístulas entre os pacientes etilistas e não etilistas ($p=0,4713$) e, entre os tabagistas, (principalmente os que fumavam mais do que 15 cigarros por dia) o índice desta complicação foi percentualmente maior, mas não estatisticamente significativa ($p=0,7017$).

Diabetes Melitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) são doenças sistêmicas que causam microvasculopatia e imunossupressão, levando a deficiências e atrasos na cicatrização em geral¹⁰⁻¹². Os resultados deste estudo mostraram que pacientes portadores de comorbidades crônicas como DM ou HAS apresentaram maior índice de fístulas. A doença pulmonar obstrutiva crônica é um fator de risco para complicações de tratamento, principalmente pelo estado de hipóxia basal destes pacientes, além de aumentar a probabilidade de infecções respiratórias como traqueobronquite ou broncopneumonia. Pneumopatias prévias elevam o risco de complicações pós-operatórias, potencializadas pela aspiração de conteúdo da cavidade oral, muito comum no pós-operatório de cirurgias para câncer desta topografia¹¹. Neste estudo, a presença de risco pulmonar III ou IV implicou em uma correlação com fístulas de 66,2% e 22,2% respectivamente, porém este dado não foi estatisticamente significativo ($p=0,2969$). Dos 11 pacientes que tiveram infecção respiratória no pós-operatório, cinco (45,5%) evoluíram com fístula, sem, no entanto, ter sido significativo neste estudo ($p=0,3093$).

Mesmo não havendo diferença estatística ($p=0,9664$), aqueles pacientes que tinham duas ou mais comorbidades (DM, HAS e DPOC) tiveram maior percentual de fístulas neste estudo. Portanto, o controle da glicemia, um controle contínuo da pressão arterial, além de fisioterapia respiratória no pré e pós-operatórios, são muito importantes e podem diminuir o risco de complicações cirúrgicas, como a fístula orocutânea⁷.

Cerca de 70% a 80% dos pacientes com neoplasias malignas da cavidade oral se apresentam no momento do diagnóstico com doença avançada (EC III ou IV)¹. Neste estudo, 19,3% dos pacientes com lesões T3 e 40,6% daqueles com lesões T4 evoluíram com fístula orocutânea ($p=0,038$), confirmando que é um fator prognóstico associado não somente à evolução da doença após o tratamento, mas também às taxas de complicações pós-operatórias¹².

Marchetta *et al.* encontraram 43% de complicações da ferida operatória em pacientes tratados previamente com radioterapia, contra 22% naqueles não tratados, provavelmente devido à má perfusão das partes moles da cavidade oral, associado à exposição dos tecidos às secreções naturais do local, que leva a um maior índice de fístulas orocutâneas (15% a 30% dos casos)¹³. Neste estudo, o índice de fístulas foi estatisticamente significativo nos pacientes que realizaram tratamento radioterápico, tanto pré quanto pós-operatório ($p=0,0346$).

Complicações infecciosas podem ocorrer em até 50% dos casos, provavelmente devido à complexidade anatômica e a proximidade de áreas com alto grau de contaminação, como a boca¹¹, apesar da

antibioticoprofilaxia ter reduzido drasticamente estes índices (o Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Erasto Gaertner atua em conjunto e com a orientação da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar). Neste estudo, a infecção de ferida operatória foi significativa para o desenvolvimento de fístulas ($p=0,0146$), não tendo sido possível determinar qual fato antecedeu a qual, pois um pode levar ao outro ou até mesmo serem concomitantes.

As complicações e sequelas decorrentes dos esvaziamentos cervicais por carcinoma de boca geralmente não abrangem as fístulas¹⁰ porém nesta casuística, os pacientes submetidos a linfadenectomias bilaterais de qualquer tipo evoluíram com maior índice de fístulas orocutâneas ($p=0,0136$). Provavelmente foi devido ao tipo do procedimento e o maior tempo cirúrgico decorrente, a maior perda sanguínea, e ou ao comprometimento do estado clínico geral do paciente, pois a maior parte deles tinham doença mais avançada.

Hematomas ou seromas são prevenidos pela atenção aos fatores possivelmente implicados na sua formação (hipertensão arterial e/ou venosa, uso excessivo do eletrocautério, radioterapia prévia, dentre outros)³. Neste estudo, os pacientes que apresentaram seroma ou hematoma de ferida operatória tiveram índices de fístulas maiores, porém, sem significância estatística ($p=0,3109$). Uma técnica adequada, a manipulação cuidadosa dos tecidos e dos retalhos e os cuidados intensivos com a ferida operatória, favorecem o não surgimento de fístulas no pós-operatório¹²⁻¹⁵.

A incidência de complicações cirúrgicas em pacientes submetidos à reconstruções com retalhos regionais, cutâneos ou miocutâneos, varia de 16% a 41%¹⁶. Cinquenta e seis pacientes (35,2%) foram submetidos à reconstruções com retalhos regionais mucosos/cutâneos ou miocutâneos, e o índice de fístulas foi de 60% e 39,2% respectivamente, estatisticamente significativo ($p=0,0296$), refletindo também o estágio mais avançado dos casos, o procedimento cirúrgico de maior porte, e um maior risco de complicações pós-operatórias.

Previamente, ao considerar os fatores de risco para fístulas detectadas neste estudo, o cirurgião poderá atuar na sua prevenção, esclarecerá o paciente, de forma mais realista, sobre os perigos e sequelas do procedimento, como também poderá optar pela contra-indicação da cirurgia.

O índice de fístulas foi de 30,3%. Os fatores de risco para fístulas oro-cervicais estudados e que foram estatisticamente significativos foram: o estágio T, a linfadenectomia cervical bilateral, a radioterapia pré ou pós-operatória, a infecção e deiscência de ferida operatória, e a reconstrução com retalhos regionais cutâneomucosos ou miocutâneos.

A B S T R A C T

Objective: To quantify the oral cutaneous fistulae after surgery and to identify possible risk factors. **Methods:** A retrospective study, interesting patients that were submitted to surgery, with a two years minimum post-operative follow up. The considered variables were: sex, concomitant diseases, tobacco and alcohol use, the anesthetic and pulmonary risks, clinical stage, cervical lymphadenectomy, pre or postoperative radiotherapy, accidents during the surgery, wound infection and or hematoma, pulmonary infection, surgery and reconstruction extension. **Results:** In 159 patients, oral cutaneous fistulae occurred in 48 patients (30,3%): Patients stage T1 in 26,6 %, T2 in 1,8 %, T3 in 16%, and T4 in 40,3% ($p=0,0138$). The cases N+ developed fistulae in 22,9%, (N2c with 42,8%, ($p=0,0136$), those with preoperative radiotherapy in 63,6% ($p=0,0346$) Those with wound infection in 47,3% ($p=0,0146$), and those with wound deiscense in 53,7 % ($p=0,0030$). The fistulae rate was of 60% in the regional mucocutaneous flaps reconstruction cases, 39,2% in the myocutaneous ones and 12,5% of microsurgery ones ($p=0,0286$). **Conclusion:** The general rate of oral cutaneous fistulae was 30,3%. The significant factors were: T stage, cervical lymphadenectomy, pre or postoperative radiotherapy, wound infection and deiscense, and the use of flaps.

Key words: Oral cancer. Complications. Orocutaneous fistulae. Risk factors.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2005.
2. Liga Paranaense de Combate ao Câncer. 10 anos de Registro Hospitalar de Câncer – 1990 a 1999 – Hospital Erasto Gaertner. Curitiba: LPCC; 2002.
3. Kowalski LP, Alcantara PS, Magrin J, Parise Júnior O. A case-control study on complications and survival in elderly patients undergoing major head and neck surgery. *Am J Surg.* 1994; 168(5):485-90.
4. Ramos GHA, Oliveira BV, Rapoport A. Uso do retalho nasogeniano musculocutâneo em ilha, por via submandibular, na reconstrução do soalho da boca. *Rev Col Bras Cir.* 1998; 25(1):45-51.
5. Spiro JD, Spiro RH, Strong EW. The management of chyle fistula. *Laryngoscope.* 1990; 100(7):771-4.
6. American Society of Anesthesiologists [homepage on the Internet]. Washington: The Association; c1995-2009. ASA Physical Status Classification System; [about 1 screen]. Available from: <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>
7. Beahrs OH. Factors minimizing mortality and morbidity rates in head and neck surgery. Hayes Martin lecture. *Am J Surg.* 1973; 126(4):443-51.
8. Coleman JJ 3rd. Complications in head and neck surgery. *Surg Clin North Am.* 1986; 66(1):149-67.
9. Hooley R, Levine H, Flous TC, Wheeler T, Steiger E. Predicting postoperative head and neck complications using nutritional assessment: the prognostic nutritional index. *Arch Otolaryngol.* 1983;109(2):83-5.
10. McCulloch TM, Jensen NF, Girod DA, Tsue TT, Weymuller EA Jr. Risk factors for pulmonary complications in the postoperative head and neck surgery patient. *Head Neck.* 1997;19(5):372-7.
11. Magrin J, Kowalski LP. Complicações pós-operatórias em pacientes submetidos a esvaziamento cervical radical bilateral simultâneo. *Acta Oncol Bras.* 1996; 16(1):3-11.
12. Chedid HM, Franzi AS, Dedivitis RA, Andrade Sobrinho J. Fatores prognósticos em pacientes com carcinoma espinocelular de cavidade oral e orofaringe submetidos à cirurgia de resgate. *Rev Col Bras Cir.* 2008; 35(1):14-7.
13. Marchetta FC, Sako K, Maxwell W. Complications after radical head and neck surgery performed through previously irradiated tissues. *Am J Surg.* 1967; 114(6):835-8.
14. Agra IM, Carvalho AL, Pontes E, Campos OD, Ulbrich FS, Magrin J, Kowalski LP. Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 129(12):1317-21.
15. de Melo GM, Ribeiro KC, Kowalski LP, Deheinzelin D. Risk factors for postoperative complications in oral cancer and their prognostic implications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 127(7):828-33.
16. Dedivitis RA, Guimarães AV. Pectoralis major musculocutaneous flap in head and neck cancer reconstruction. *World J Surg.* 2002; 26(1):67-71. Epub 2001 Nov 26.

Recebido em 16/01/2009

Aceito para publicação em 19/03/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Ramos GHA, Crivelaro ALS, Oliveira BV, Pedruzzi PAG, Freitas RR. Fístulas orocutâneas após cirurgia de câncer da cavidade oral: fatores de risco. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2010; 37(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Gyl H. A. Ramos

E-mail: gharamos@hotmail.com

Análise epidemiológica das pericardiotomias realizadas em um hospital universitário de Curitiba

Epidemiological analysis of pericardiotomys held in a university hospital of Curitiba

MÁRCIA MIE UCHIMURA¹; JULIANA BATTISTON¹; PATRÍCIA MOREIRA²; CARLA MARTINEZ MENINI STAHLSCHEIDT, ACBC-PR³; FÁBIO LUIZ LUBACHEVSKI, ASCBC-PR⁴

R E S U M O

Objetivo: Analisar epidemiologicamente a utilização da janela pericárdica (JP) no diagnóstico de lesão cardíaca em um hospital universitário de trauma de Curitiba. **Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo, de análise dos prontuários de pacientes que foram submetidos a pericardiotomia por trauma contuso ou penetrante, no período de seis anos, no serviço de Urgência e Emergência do Hospital Universitário Cajuru. **Resultados:** 120 pacientes foram submetidos à Janela Pericárdica no período acima referido. A faixa etária variou de 15 a 80 anos, sendo a maior prevalência entre os 20 a 30 anos (49,7%), 105(87,5%) pacientes eram homens e 15(12,5%) mulheres. Os traumas fechados foram 14(11,67%) e penetrantes 105(87,5%). Dos penetrantes, 41 foram por ferida de arma branca, 60 por ferida de arma de fogo e quatro por ambas. Quanto à localização das lesões: 47,5% foram precordiais, 34,16% em transição tóraco-abdominal, 5,0% em ambas e 13,33% em outras localizações. Das JP realizadas, 72,5% foram negativas e 27,5% positivas. Dentre as positivas, as lesões cardíacas encontradas foram: átrio direito 21,2%, ventrículo direito 30,3%, ventrículo esquerdo 24,2%, aorta ascendente 3%, nenhuma lesão 21,2%. Houve 35 óbitos: 18 deles até 24hs e 17 após 24hs. **Conclusão:** A janela pericárdica foi mais realizada em homens jovens com ferimentos penetrantes por arma de fogo, em sua maioria com lesão do ventrículo direito como principal achado, concordando com a literatura revisada.

Descritores: Janela pericárdica. Pericardiotomia. Trauma. Cirurgia.

INTRODUÇÃO

O trauma prevalece como a principal causa de morte entre adultos jovens¹⁻³, em virtude do aumento da violência e do desenvolvimento de meios de transporte mais velozes^{1,3}.

A maioria dos pacientes que sofre lesões cardíacas penetrantes não sobrevive até receber atendimento médico⁴⁻⁷. Esta lesão é uma causa freqüente de óbito, cerca de 60%⁶ e deve ser rapidamente diagnosticada^{4,6}. O paciente pode estar hemodinamicamente estável, porém, próximo a um colapso circulatório⁸. A clínica depende do tipo de lesão, do tempo entre a lesão e chegada ao centro de atendimento e de seu manejo inicial⁸.

Pacientes com tamponamento cardíaco ou em choque, que não respondem à reposição volêmica, necessitam de abordagem cirúrgica urgente^{2,8-10}. Já os hemodinamicamente estáveis, podem ser submetidos a exames não invasivos^{2,6,8,10} como a tomografia computadorizada¹⁰ ou o FAST (focused assessment with sonography for trauma), que pode indicar a JP imediatamente⁶ se o resultado for questionável⁸ ou dispensá-la².

A janela pericárdica é considerada por alguns autores^{4,7,9} o padrão-ouro para o diagnóstico de lesão car-

díaca, pois rapidamente identifica ou exclui a presença de ferimento, tem alta sensibilidade e especificidade^{2,4,9,11}, de fácil execução⁸. A visualização direta do pericárdio assegura se há sangue ou coágulo no saco pericárdico^{2,4,11}. Se o resultado da janela for negativo, com saída de líquido claro, a incisão cirúrgica pode ser fechada^{4,11,12}. Se for positiva, há indicação absoluta de toracotomia⁷. Em casos nos quais a ecografia não estiver disponível ou o paciente apresentar indicação cirúrgica imediata, está indicada a JP^{4,11}.

Quando o paciente apresenta lesões abdominais associadas, ele pode ser submetido a laparotomia exploradora com janela pericárdica transdiafragmática⁴.

O objetivo do estudo é analisar epidemiologicamente as pericardiotomias realizadas durante seis anos no Hospital Universitário Cajuru, avaliar os dados obtidos e relacioná-las ao trauma.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, longitudinal, através da análise de prontuários de pacientes submetidos à JP, no Hospital Universitário Cajuru,

Trabalho realizado no Hospital Universitário Cajuru - Curitiba- PR- BR.

1. Médica formada pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná em 2008 Curitiba- PR-BR; 2. Médica formada pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná em 2009 Curitiba- PR-BR; 3. Mestra em Clínica Cirúrgica pela PUCPR- Curitiba- PR-BR; 4. Residente de Cirurgia Geral do Hospital Universitário Cajuru – PUCPR- Curitiba- PR-BR.

no período de 01 de janeiro de 2002 a 31 de dezembro de 2007.

Foram selecionados 120 prontuários. Os dados foram coletados utilizando-se um protocolo com os seguintes itens: idade, gênero, tipo de trauma, local da lesão, informações da ficha do Sistema Integrado de Atendimento ao Trauma em Emergência (SIATE) que é o serviço de atendimento pré-hospitalar ao traumatizado no Paraná) e da admissão hospitalar, reposição de cristalóides ou sangue, exames de imagem realizados, gasometria, motivo da janela pericárdica, resultado da JP e tipo da lesão cardíaca, transfusão intra-operatória, complicações pós-operatórias e óbito antes ou após 24 horas.

As informações obtidas foram processadas pelo programa Epi-info, versão 3.5.1, e analisadas.

O projeto foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná.

RESULTADOS

O estudo compreendeu 120 pacientes, destacando-se o sexo masculino, representando 105 pacientes.

A faixa etária variou entre 15 a 80 anos, sendo a maior prevalência entre 20 a 30 anos (Tabela 1).

Das JP realizadas neste período, houve predomínio dos traumas penetrantes, sendo 105 (87,5%) casos, 14 (11,67%) por trauma fechado e um caso de pesquisa de neoplasia em paciente politraumatizado. Dos ferimentos penetrantes, 41 (39,05%) foram por ferida de arma branca, 60 (57,14%) por ferida de arma de fogo e quatro (3,81%) por ambas (Tabela 2). 47,5% das feridas estavam localizadas no precórdio, 34,16% na transição tóraco-abdominal, 5,0% em ambas e 13,33% em outras localizações.

Os motivos que levaram à realização da janela pericárdica foram: o local da lesão próxima ao precórdio

Tabela 1 - Idade dos pacientes.

Idade	Nº pacientes	%
<20	15	12,50
20-30	59	49,17
30-40	25	20,83
>40	20	16,67
Desconhecida	1	0,83

Tabela 2 - Resultados das Janelas Pericárdicas.

	Aberto			Fechado			
	FAB	FAF	FAB e FAF	atropelamento	colisão	acidente veiculo motor	queda
JP positiva	14	14	1	0	2	1	1
JP negativa	27	46	3	2	3	3	2
Total	105			14			

em 100 (83,33%) pacientes, a instabilidade hemodinâmica trans ou pós-operatória sem causa evidente em seis (6%) pacientes e 14 (11,67%) por ambos os motivos.

Das JP realizadas, 87 (72,5%) foram negativas e 33 (27,5%) positivas. Dentre as positivas, as lesões cardíacas encontradas foram em ventrículo direito (VD), ventrículo esquerdo (VE), átrio direito (AD), aorta ascendente (Tabela 3). Observou-se que 32,8% das lesões no precórdio e 22,22% das que acometem a região de transição tóraco-abdominal resultaram em janela positiva.

Houve 35 (29%) óbitos, 18 (51%) deles até 24 horas e 17 (49%) após as 24 horas. De todos os óbitos, 15 (42,8%) deles tiveram JP positiva e 27 (77%) tiveram lesões associadas e 28 precisaram de transfusão intra-operatórias. Entre os casos fatais com lesão cardíaca, houve predomínio de injúria em VE e AD (Tabela 4).

A maioria dos pacientes evoluiu bem, sendo que 32 apresentaram complicações durante o internamento pós-operatório: três pacientes apresentaram coagulação intravascular disseminada, sete, síndrome da angústia respiratória aguda, 10 infecções pulmonares, três, infecções no sítio cirúrgico e outras complicações não incluídas no protocolo de investigação. Não houve nenhuma infecção ocasionada pelo cateter.

DISCUSSÃO

Os traumas torácicos representam uma causa importante de atendimento nos serviços de Emergência^{12,13}. Acomete na maioria homens, jovens, que estão expostos a mecanismos de violência e agressão^{13,14}, o que condiz com os dados coletados neste estudo.

De acordo com a literatura, a maioria dos traumas cardíacos é penetrante^{2,3,14}, principalmente por arma de fogo^{2,14}, sendo que as lesões penetrantes são as mais fatais^{3,7}, concordando com os dados encontrados neste estudo. O número de traumas penetrantes é elevado (87,5%) em relação ao de traumas fechados (11,67%).

Os traumas contusos podem lesar as câmaras cardíacas através das desacelerações bruscas³. A mortalidade nestes casos pode alcançar 71,4%³. Fraga GP *et al.* notaram que o ventrículo esquerdo tende a ser mais acometido que o direito no trauma fechado. A alta pressão intracavitária e a baixa complacência do VE favorecem a ruptura por trauma fechado. Na investigação, houve lesão apenas de AD por causa contusa nos pacientes atendidos

Tabela 3 - Local das lesões.

Local	Número	%
Ventrículo Direito	10	30,3
Ventrículo Esquerdo	8	24,2
Átrio Direito	7	21,2
Aorta ascendente	1	3
Nenhuma lesão	7	21,2

Tabela 4 - Relação entre lesão cardíaca e óbitos.

Lesão	Óbito antes de 24h.	Óbito após 24h.
VE	3	1
VD	2	2
Aorta ascendente	1	0
AD	4	0

pelo hospital, o que pode indicar a gravidade e letalidade pré-hospitalar de rotura cardíaca contusa. Já nas lesões penetrantes, houve predomínio de lesões de VD, concordando com alguns trabalhos^{3,11}.

As lesões por arma de fogo causam grandes lacerações que provocam sangramento o qual pode não ser contido pelo saco pericárdico, levando rapidamente ao choque hemorrágico³. Os sinais clínicos relacionados à lesão cardíaca são: estado de choque hemorrágico, tamponamento cardíaco, alterações da ausculta cardíaca^{14,15}. No Serviço do Hospital Cajuru, observou-se que a maioria dos pacientes investigados, com prontuário preenchido, apresentava-se clinicamente bem, com bulhas cardíacas normofonéticas e com pulsos periféricos palpáveis.

Os ferimentos cardíacos podem ser investigados de acordo com o protocolo e disponibilidade de equipamento de cada hospital. O FAST é um dos exames reco-

mendados para pesquisa de lesão tanto em pacientes estáveis como instáveis pois tem sensibilidade aproximada de 100%, especificidade em torno de 96,9% e acurácia de 97,3%⁷. Tem a desvantagem de ser operador dependente². Nos 120 pacientes investigados, nenhum deles foi submetido ao FAST por falta de condições propícias na sala de politraumatizados. Os critérios adotados para a indicação cirúrgica foram a instabilidade hemodinâmica e a localização da ferida próxima ao precórdio.

A JP, por sua sensibilidade e eficácia, é considerada o padrão-ouro e tem indicação em casos de suspeita de lesão cardíaca^{2,11,14}. Por sua alta sensibilidade, deve-se ter cuidado na sua realização, qualquer descuido técnico pode resultar em falso-positivo. Pode ser encontrado sangue no saco pericárdico sem lesão cardíaca^{4,9}. Verificou-se que em 21,2% das pericardiotomias positivas investigadas foram falso-positivo^{4,9}. A positividade das janelas varia de acordo com o serviço onde é realizada. O resultado obtido no Hospital Cajuru foi de 27,5%, e se enquadra dentro dos valores encontrados na literatura, em torno de 18 a 30%⁴.

As duas abordagens de JP, subxifóidea e a transdiafragmática, têm bons resultados com alta sensibilidade e especificidade. O acesso abdominal necessita de maior atenção devido à possibilidade de contaminação pelo conteúdo da cavidade peritoneal⁹. A maioria das JP avaliadas neste estudo fez-se com acesso pela via transdiafragmática, utilizada de rotina no Serviço de Trauma do Hospital Cajuru..

Com o presente estudo, pode se concluir que, a janela pericárdica foi mais realizada em homens jovens com ferimentos penetrantes por arma de fogo, em sua maioria com lesão do ventrículo direito como principal achado. procedimento permite rápido diagnóstico, é indicado para casos em que há a suspeita de lesão cardíaca mas não é indispensável que o paciente apresente clínica. Se houver instabilidade hemodinâmica, a janela deve ser realizada prontamente; se o paciente permanecer estável é possível aguardar pelos exames de imagem.

A B S T R A C T

Objective: Epidemiologically analyze the use of the pericardiostomy in the diagnosis of cardiac injury in a trauma university hospital in Curitiba. **Methods:** Observational, retrospective study, analyzing medical records of patients who were submitted to penetrating or blunt trauma, in a period of 06 years, in Urgency and Emergency unit of Cajuru University Hospital. **Results:** 120 patients had been submitted to pericardiostomy in the period above related. The age group varied from 15 to 80 years, the major prevalence between 20 and 30 years (49.7%), 105 patients were men and 15 women. Blunt trauma corresponded to 14 patients and penetrating to 105 patients. From penetrating ones, 41 patients were inflicted by stabwound, 60 by gunshot wound and 4 by both. About injury sites: 47.5% had been precordial, 34.16% in thoraco-abdominal transistion, 5.0% in both and 13.33% in other sites. From the accomplished JP, 72.5% had been negative and 27.5% positive. Among the positive, cardiac injuries diagnosed by immediate thoracotomy were: right atrium 21.2%, right ventricle 30.3%, left ventricle 24.2%, ascending aorta 3%, no injury 21.2%. 35 patients died: 18 of them up to 24hs and 17 after 24hs. **Conclusion:** The pericardiostomy were performed mostly in young men with penetrating trauma caused by gunshot wounds., in its majority with injury of the right ventricle as main finding, which agreed to the reviewed literature.

Key words: Pericardiostomy. Pericardiotomy. Trauma. Surgery.

REFERÊNCIAS

1. Cuba RMBF, Bezerra JAF. Traumatismo torácico. Estudo retrospectivo de 168 casos. *Rev Col Bras Cir.* 2005; 32(2):57-9.
2. Gabrielli MN, Muñoz SG, Troncoso PG, Felmer OE, Kinast AC, Sánchez AH et al. Herida penetrante cardíaca. *Cuad Cir.* 2007; 21(1):75-83.
3. Fraga GP, Heinzl LR, Longhi BS, Silva DC, Fernandes Neto FA, Mantovani M. Trauma cardíaco: estudo de necropsias. *Rev Col Bras Cir.* 2004; 31(6):386-90.
4. Mantovani M, Espinola JP, Fraga GP. Janela pericárdica transdiafragmática no diagnóstico de Lesão cardíaca. *Rev Col Bras Cir.* 2006; 33(1):29-34.
5. Cáceres M, Buechter K, Rodriguez JA, Liu D. Delayed hemopericardium after penetrating chest trauma: thoracoscopic pericardial window as a therapeutic option. *South Med J.* 2004; 97(10):994-8.
6. Barbelen A, Huerta S, Mendonza R, Patel CV. Left ventricle injury with a normal pericardial window: case report and review of the literature. *J Trauma.* 2007;63(2):414-6.
7. Navsaria PH, Nicol AJ. Haemopericardium in stable patients after penetrating injury: Is subxiphoid pericardial window and drainage enough? A prospective study. *Injury.* 2005; 36(6):745-50. Epub 2005 Mar 128.
8. Méndez EAJ, Zamora JL, Zeledón FS, Zamora FR. Trauma cardíaco: una revisión práctica II Parte. Traumatismo penetrante. *Rev Costarric Cardiol.* 2005; 7(1):39-46.
9. Fraga GP, Espinola JP, Mantovani M. Pericardial window used in the diagnosis of cardiac injury. *Acta Cir Bras.* 2008; 23(1):208-15.
10. Stassen NA, Lukan JK, Spain DA, Miller FB, Carrillo EH, Richardson JD, Battistella FD. Reevaluation of diagnostic procedures for transmediastinal gunshot wounds. *J Trauma.* 2002; 53(4):635-8; discussion 638.
11. Isla Ortiz D, Barrera F, Espinosa Mendonza A. Ventana pericárdica en pacientes com herida penetrante em tórax hemodinamicamente estáveis. *Trauma.* 2004; 7(3):85-8.
12. Meredith JW, Hoth JJ. Thoracic trauma: when and how to intervene. *Surg Clin North America.* 2007; 87(1):95-118.
13. Valenzuela MD, Cancin PA, Cabezas FS, Danoso GD, La Torre I. Experiencia en el tratamiento de lesiones de corazón por el cirujano general. *Cir Gen.* 2004; 26(1):7-12.
15. Giurgius M, Al Asfar F, Dhar PM, Al Awadi N. Penetrating cardiac Injury. *Med Princ Pract.* 2006; 15(1):80-2.

Recebido em 28/01/2009

Aceito para publicação em 30/03/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Uchimura MM, Battiston J, Moreira P, Stahlschmidt CMM, Lubachevski FL. Análise epidemiológica das pericardiotomias realizadas em um hospital universitário de Curitiba. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2010; 37(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Márcia Mie Uchimura

E-mail: marcia_uchimura@hotmail.com

Repercussão da perda de peso sobre parâmetros nutricionais e metabólicos de pacientes obesos graves após um ano de gastroplastia em Y-de-Roux

Nutritional and metabolic evaluation of patients after one year of gastric bypass surgery

LUZIANE DELLA COSTA¹; ANTONIO CARLOS VALEZI, TCBC-PR²; TIEMI MATSUO³; ISAIAS DICHÍ³; JANE BANDEIRA DICHÍ³

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a evolução metabólico-nutricional e a atividade inflamatória em pacientes com obesidade grave submetidos à cirurgia bariátrica. **Métodos:** Realizou-se um estudo prospectivo em 56 pacientes (50 mulheres e seis homens), apresentando média de idade de 40 $\pm$ 9,9 anos, submetidos à RYGB. Avaliação metabólica e nutricional e da atividade inflamatória foram verificadas antes, seis e 12 meses após o procedimento cirúrgico. **Resultados:** Verificou-se redução significativa nos valores iniciais, em relação à perda de peso de 138 $\pm$ 28,8 to 90 $\pm$ 19,5 kg ($p < 0,0001$), glicemia de 116 $\pm$ 47,3 to 84 $\pm$ 9,8 mg/dL ($p < 0,0001$), níveis de triacilglicerol de 137 $\pm$ 61,4 to 84 $\pm$ 38,6 mg/dL ($p < 0,0001$), colesterol total de 189 $\pm$ 41,6 to 166 $\pm$ 36,4 mg/dL ($p < 0,0001$) e LDL-colesterol de 119 $\pm$ 36,1 para 104 $\pm$ 30,7 mg/dL ($p < 0,0005$). Os níveis de proteína C-reativa reduziram de 11,33 $\pm$ 10,82 para 3,62 $\pm$ 4,49 mg/dL ($p < 0,0001$). Embora os níveis de ferro tenham permanecido dentro do limite de normalidade, após um ano, observou-se diminuição significativa na hemoglobina de 13 $\pm$ 1,3 para 12 $\pm$ 1,4 g/dL ($p < 0,01$), e redução nos níveis de ferritina, particularmente nas mulheres, que apresentou queda de 101,2 $\pm$ 123,3 para 85,0 $\pm$ 101,9 g/dL ($p < 0,03$). **Conclusão:** A melhora verificada no estado metabólico e inflamatório concomitantemente após tratamento cirúrgico pode reduzir substancialmente as co-morbidades associadas com o risco cardiovascular aumentado.

Descritores: Obesidade. Gastroplastia. Perda de peso. Dislipidemia. Proteína C-reativa.

INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada uma doença crônica, de etiologia multifatorial, cujo excesso de adiposidade está relacionado à pré-disposição genética e, principalmente aos fatores ambientais. Monteiro *et al.*¹ verificaram aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade na população adulta brasileira.

Sabe-se que o excesso de gordura corpórea está associado com risco elevado de doença cardíaca isquêmica, acidente vascular cerebral, hipertensão arterial, diabetes melito tipo 2, dislipidemia, osteoartrite e apnéia obstrutiva do sono, contribuindo dessa forma para aumentar a morbidade e mortalidade nestes pacientes².

Opções clássicas, não cirúrgicas para conquistar perda de peso, em pacientes obesos, incluem restrição dietética, atividade física, modificações comportamentais, medicamentos e suporte psicológico, cujos resultados, frequentemente são limitados e obtidos em curtos períodos de tempo³.

Atualmente, terapia cirúrgica para tratar obesidade grave é considerada a melhor maneira para reduzir o

excesso de peso corpóreo concomitantemente com melhora na qualidade de vida em vários estudos no longo prazo, pois contribui para diminuir as co-morbidades relacionadas à obesidade, principalmente em pacientes selecionados⁴. Além disso, pacientes obesos submetidos ao tratamento cirúrgico apresentam redução na mortalidade total e menor risco de desenvolver doenças cardiovasculares, neoplasias, alterações endócrinas, anormalidades psiquiátricas e mentais quando comparados aos obesos que não tiveram oportunidade de serem submetidos à correção cirúrgica de obesidade⁵.

Há várias opções cirúrgicas disponíveis para tratamento de obesidade, mas a gastroplastia vertical em Y de Roux (GVYR) é considerada como padrão ouro para que o paciente consiga uma perda de peso sustentável [6], haja vista que associa restrição gástrica com algum grau de má absorção. Buchwald *et al.*⁷, em um estudo de meta-análise, concluíram que este procedimento cirúrgico suprime ou melhora a intolerância gástrica e/ou diabetes, dislipidemia, hipertensão, e apnéia do sono. Além disso, pessoas com IMC elevado podem apresentar também nível no sangue de proteína C-reativa (PCR) alto e, dessa forma, a perda de

Este trabalho foi realizado no Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina – Londrina – PR-BR.

1. Nutricionista do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina – Londrina – PR-BR; 2. Professor Livre Docente do Departamento de Cirurgia da Universidade Estadual de Londrina – Londrina – PR-BR; 3. Professor Associado do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual de Londrina – Londrina – PR-BR.

peso acarretaria não só redução de PCR como também de interleucina-1 concomitantemente à diminuição na resistência periférica à insulina, diminuindo o risco de doença cardiovascular⁸. Sabe-se que, embora ocorra melhora clínica após tratamento cirúrgico, o paciente necessitará de acompanhamento nutricional regular com o objetivo de promover uma reeducação alimentar para a aquisição de hábito dietético saudável, prevenindo deficiências de vitaminas e micronutrientes⁹.

O objetivo do presente estudo é avaliar, em pacientes com obesidade grave submetidos à gastroplastia vertical em Y de Roux, os efeitos da perda de peso sobre a glicemia, o perfil de lipídios, o metabolismo do ferro e a atividade inflamatória.

MÉTODOS

O objetivo do presente estudo é avaliar, em pacientes com obesidade grave submetidas à gastroplastia vertical em Y de Roux, os efeitos da perda de peso sobre a glicemia, o perfil de lipídios, o metabolismo do ferro e a atividade inflamatória.

Todos os pacientes assinaram termo de consentimento e o protocolo de estudo foi totalmente aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Londrina.

Realizou-se estudo prospectivo, clínico-nutricional, envolvendo 56 pacientes, 50 mulheres (89%) e seis homens (11%), média de idade de $40,2 \pm 9,9$ anos, submetidos à gastroplastia vertical em Y-de-Roux, no Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital Universitário de Londrina, Paraná.

Todos os pacientes foram avaliados, mediante parâmetros clínicos, laboratoriais e nutricionais, antes do procedimento cirúrgico e após seis e 12 meses. Avaliação nutricional foi realizada mediante questionário de frequência alimentar e índice de massa corpórea (IMC (kg/m^2) =

peso/estatura²), e os pacientes classificados de acordo com recomendação da Organização Mundial de Saúde¹⁰.

Após jejum de 12 horas, os pacientes foram submetidos aos seguintes exames laboratoriais sanguíneos: hemoglobina (automated counter - Pentra 120 Retic ABX), ferro, transferrina e ferritina (Método Ferrozine com analisador químico automático - Dimension AR, Dade-Behring), glicose, colesterol total (colesterol oxidase), HDL-colesterol (precipitação seletiva) e triacilglicerol (lipase/glicerol dehidrogenase - auto-analisador bioquímico Dade AR); LDL-colesterol (calculado pela equação de Friedwald); albumina (Método do verde de bromocresol) e proteína C-reativa (nefelometria).

Todos os dados estão apresentados como média $\pm$ desvio padrão. As variáveis medidas nos diferentes momentos do estudo foram testadas pela ANOVA, sendo o valor de $P < 0,05$ considerado como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Após a gastroplastia em Y de Roux, foram observadas várias mudanças na ingestão alimentar habitual dos pacientes, haja vista que muitos relatavam diminuição na ingestão de arroz, feijão, doces, pães e ovos, e ingestão aumentada de biscoitos, frutas e sucos de fruta. Além disso, houve relatos de intolerância à carne, especialmente carne vermelha, passando a preferir frango, enquanto a ingestão de leite permaneceu inalterada (dados não mostrados).

Com relação aos valores do peso inicial ($138 \pm 28,8$ kg), verificou-se significativa ($p < 0,0001$) perda de peso após seis ($102 \pm 22,4$ kg) e 12 meses ($90 \pm 19,5$ kg), sendo que o mesmo comportamento foi observado em relação ao IMC que diminuiu, significativamente ($p < 0,0001$), passando de $52 \pm 8,6$ kg/m^2 , antes da cirurgia para $39 \pm 7,3$ após seis e $34 \pm 6,6$ kg/m^2 após 12 meses de cirurgia (Tabela 1).

Tabela 1 - Parâmetros do estado nutricional e os valores de proteína C-reativa (Média $\pm$ DP) antes, seis e doze meses após "bypass" gástrico*.

Parâmetros	Pré operatório		Pós operatório 6 meses		Pós operatório 12 meses	
Peso (kg)	138 $\pm$	28,8	102 $\pm$	22,4 ^a	90 $\pm$	19,5 ^b
IMC (kg/m^2)	52 $\pm$	8,6	39 $\pm$	7,3 ^a	34 $\pm$	6,6 ^b
Glicose (mg/dL)	116 $\pm$	47,3	85 $\pm$	12,0 ^a	84 $\pm$	9,8 ^b
Colesterol Total (mg/dL)	189 $\pm$	41,6	169 $\pm$	37,9 ^a	166 $\pm$	36,4 ^b
Colesterol HDL (mg/dL)	41 $\pm$	10,3	39 $\pm$	10,0	43 $\pm$	10,4
Colesterol LDL (mg/dL)	119 $\pm$	36,1	110 $\pm$	28,9 ^c	104 $\pm$	30,7 ^d
Triacilglicerol (mg/dL)	137 $\pm$	61,4	99 $\pm$	43,1 ^a	84 $\pm$	38,6 ^b
Albumina (g/dL)	3,63 $\pm$	0,33	3,73 $\pm$	0,37	3,75 $\pm$	0,30 ^e
Proteína C-reativa (mg/dL)	11,33 $\pm$	10,82	5,96 $\pm$	5,95 ^c	3,62 $\pm$	4,49 ^b

* Número de pacientes = 56; IMC = Índice de massa corporal

^a Diferença significativa nos valores pré-operatórios vs 6 mo ($P < 0,0001$)

^b Diferença significativa nos valores pré-operatórios vs 12 mo ($P < 0,0001$)

^c Diferença significativa nos valores pré-operatórios vs 6 mo ($P = 0,03$)

^d Diferença significativa nos valores pré-operatórios vs 12 mo ($P < 0,0005$)

^e Diferença significativa nos valores pré-operatórios vs 12 mo ($P < 0,01$)

Em relação aos níveis de glicemia, verificou-se redução com significância estatística ($p < 0,0001$) nos valores basais que eram de $116 \pm 47,3$ mg/dL para $85 \pm 12,0$ e $84 \pm 9,8$ mg/dL após seis e 12 meses, respectivamente. Este mesmo comportamento foi observado em relação ao colesterol total, cujos valores diminuíram, de modo significativo ($p < 0,0001$) a partir do basal que era de $189 \pm 41,6$ mg/dL para $169 \pm 37,9$ e $166 \pm 36,4$ mg/dL após seis e 12 meses, respectivamente, após a gastroplastia. Por sua vez, o nível de LDL-colesterol mostrou significativa redução de $119 \pm 36,1$ mg/dL para $110 \pm 28,9$ ($p = 0,03$) e $104 \pm 30,7$ mg/dL ($p = 0,0005$) após seis e 12 meses, respectivamente, em relação ao nível basal. Além disso, os níveis de triacilglicerol também apresentaram queda significativa ($p < 0,0001$) de $137 \pm 61,4$ mg/dL inicialmente para $99 \pm 43,1$ e $84 \pm 38,6$ mg/dL, após seis e 12 meses, respectivamente. Entretanto, em relação ao HDL-colesterol, não houve diferença estatística entre os valores iniciais e após seis e 12 meses (Tabela 1).

Os valores basais de albumina plasmática ($3,63 \pm 0,33$ g/dL) aumentaram após seis meses ($p = 0,09$), porém, aumento com significância estatística ($p = 0,01$) ocorreu, somente após 12 meses de estudo ($3,75 \pm 0,3$ g/dL). Entretanto, os níveis de proteína C-reativa mostraram redução significativa após seis ($p = 0,03$) e 12 meses ($p < 0,0001$), passando de $11,33 \pm 10,82$ mg/dL no momento inicial para $5,96 \pm 5,95$ e $3,62 \pm 4,49$, respectivamente (Tabela 1).

Os resultados de hemoglobina, índices hematimétricos e do metabolismo do ferro encontram-se na tabela 2. Quando comparados aos valores basais, verificou-se redução significativa ($p = 0,01$) na hemoglobina de $13 \pm 1,27$ g/dL para $12 \pm 1,36$ e $12 \pm 1,39$ g/dL, respectivamente, aos seis e 12 meses após a cirurgia, e na contagem de plaquetas cujos valores eram de 300340 ± 77967 n°/mm³ e passaram para 285170 ± 69863 e 266979 ± 60354 n°/mm³, respectivamente, aos seis ($p = 0,05$) e 12 meses ($p = 0,001$) após a operação.

Após um ano da realização da gastroplastia em Y de Roux, foi verificado também aumento significativo ($p = 0,05$) no nível sanguíneo de transferrina em relação aos valores basais, isto é de $261 \pm 85,2$ para $285 \pm 85,1$ µg/dL.

O nível sérico de ferro, após um ano de cirurgia não mostrou qualquer alteração significativa, entretanto os níveis de ferritina sérica diminuíram, passando de $125 \pm 196,9$ para $87 \pm 118,4$ µg/L ($p = 0,08$) (Tabela 2). Em relação à avaliação dos níveis séricos de ferritina, especificamente entre as mulheres que participaram deste protocolo, verificou-se redução, estatisticamente significativa ($p = 0,03$), de $101,2 \pm 123,3$ para $89,7 \pm 100,7$ após seis meses e para $85,0 \pm 101,9$ após um ano (dados não mostrados).

A tabela 3 mostra redução progressiva na frequência de vários fatores de risco de doença cardiovascular, tais como IMC, glicemia, HDL-colesterol, e

Tabela 2 - Parâmetros dos valores sanguíneos antes e após a operação.

Parâmetros	Pré operatório	Pós operatório 6 meses	Pós operatório 12 meses
Hemoglobina (g/dL)	13 $\pm$ 1,3	12 $\pm$ 1,4 ^a	12 $\pm$ 1,4 ^b
Hematócrito (%)	38 $\pm$ 4,7	37 $\pm$ 4,0	37 $\pm$ 4,2
VCM (fL)	84 $\pm$ 6,8	83,41 $\pm$ 5,7	84 $\pm$ 5,4
HCM (pg)	27 $\pm$ 2,4	27 $\pm$ 2,3	28 $\pm$ 2,3
CHCM (%)	33 $\pm$ 0,8	33 $\pm$ 0,9	33 $\pm$ 0,7
Plaquetas (n/m ³ × 10 ⁴)	30,0 $\pm$ 7,8	28,5 $\pm$ 7,0 ^d	26,7 $\pm$ 6,0 ^c
Ferro (µg/L)	67 $\pm$ 31,6	65 $\pm$ 28,0	67 $\pm$ 28,7
Ferritina (µg/L)	125 $\pm$ 196,9	96 $\pm$ 116,7	87 $\pm$ 118,4 ^e
Transferrina (µg/dL)	261 $\pm$ 85,2	255 $\pm$ 81,3	285 $\pm$ 85,1 ^d

* Número de pacientes = 56; VCM = volume corpuscular médio; HCM hemoglobina corpuscular média; CHCM = concentração de hemoglobina corpuscular média

^a Diferença significativa nos valores pré-operatórios vs 6 and 12 mo ($P < 0,01$)

^b Diferença significativa nos valores pré-operatórios vs 6 and 12 mo ($P < 0,01$)

^c Diferença significativa nos valores pré-operatórios vs 12 mo ($P = 0,001$)

^d Diferença significativa nos valores pré-operatórios vs 6 and 12 mo ($P = 0,05$)

^e Diferença significativa nos valores pré-operatórios vs 12 mo ($P = 0,08$)

Tabela 3 – Percentagem de pacientes com alteração dos parâmetros relacionados à síndrome metabólica antes e após *bypass* gástrico.

Parâmetros	P	Pré operatório N (%)	Pós operatório 6 meses N (%)	Pós operatório 12 meses N (%)
IMB > 40 kg/m ²		56 (100)	24 (42,9)	3 (5,4)
Glucose > 110 mg/dL		21 (37,5)	4 (7,4)	1 (1,8)
Colesterol HDL < 40 mg/dL		32 (57,1)	27 (48,2)	15 (26,8)
Triacilglicerol > 150 mg/dL		22 (40,7)	10 (18,5)	4 (7,4)

n = número de pacientes.

triacilglicerol dos pacientes avaliados, após seis e 12 meses após a cirurgia.

DISCUSSÃO

No presente estudo, a perda de peso verificada nos pacientes foi 34% do peso total ao final de um ano de acompanhamento ambulatorial, e este valor é semelhante ao encontrado por Valezi *et al.*¹¹, em estudo prévio no mesmo Hospital Universitário, isto é de 37, 5%. No geral, a literatura refere que perda de peso entre 35 to 40% ocorre, principalmente, 12 meses após gastroplastia bem sucedida e frequentemente, grande parte deste efeito permanece durante muitos anos^{2,4,12}.

Após a GVYR, observa-se redução na ingestão calórica, acompanhada de alterações no padrão dietético habitual dos pacientes, o que explicaria, parcialmente, a significativa perda de peso e IMC, isto é: ingestão reduzida de leite, arroz e principalmente feijão, doces e sorvetes^{13,14}, assim como intolerância à carne^{15,16} que ocorreria devido ao déficit de enzimas proteolíticas e ácido clorídrico, necessários para iniciar a digestão no estômago¹³. Por outro lado, os pacientes deste estudo referiam aumento na quantidade de ovos ingeridos.

Dessa forma, os dados obtidos no presente estudo, são comparáveis aos de outros resultados prévios, que salientam que a redução na ingestão alimentar após cirurgia bariátrica não era substituída por uma ingestão de alimentos mais saudáveis, tornando o acompanhamento clínico-nutricional após a cirurgia altamente recomendável para evitar alterações nutricionais e metabólicas¹⁷ que podem estar relacionados à múltiplas deficiências nutricionais ou ganho de peso corporal.

Com relação aos dados encontrados sobre o metabolismo do ferro, vale ressaltar que embora os valores de ferro sérico se apresentassem dentro dos padrões de normalidade seis e 12 meses após a operação, verificou-se redução significativa na hemoglobina após seis e 12 meses acompanhada também, de redução em 30% na ferritina sérica e um significativo aumento nos níveis de transferrina após 12 meses, sugerindo uma queda progressiva nos estoques de ferro corporal.

Deficiências de ferro e vitamina B12 são consideradas como as mais frequentes deficiências nutricionais de pacientes submetidos a este tipo de operação¹⁸. Elas tornam-se mais graves em decorrência das alterações nos hábitos dietéticos que os pacientes apresentam após a gastroplastia, especialmente, em relação à ingestão de carne vermelha. Além disso, redução na secreção de ácido clorídrico e o desvio cirúrgico duodenal, considerado o local mais eficaz de absorção de ferro, contribuiria também para o aparecimento de anemia por deficiência de ferro. A prevalência de anemia por deficiência de ferro, após esse procedimento cirúrgico pode alcançar um percentual superior a 50% dos pacientes^{19,20}, e as mulheres em idade fértil são mais vulneráveis a apresentar esta síndrome¹⁶, sendo neste caso recomendada suplementação de ferro²¹. No pre-

sente estudo, a maioria dos indivíduos era de mulheres na pré-menopausa ($39 \pm 8,9$ anos), e este fato pode ter contribuído para o progressivo achado de queda nos níveis de hemoglobina e ferritina. As mulheres representavam, aproximadamente, 90% dos pacientes no presente estudo, e verificou-se redução, com significância estatística nos níveis de ferritina tanto após seis meses como também após um ano, estando estes dados de acordo com os da literatura vigente.

A má nutrição protéica pode ocorrer no pós-operatório imediato²², mas é menos frequente aparecer no longo prazo em pacientes operados^{15,18}. Os resultados verificados no presente trabalho são semelhantes ao de estudos prévios, em que não foi mostrado déficit protéico visceral, verificado mediante níveis séricos de albumina e transferrina após um ano de estudo.

Com relação ao perfil lipídico, verificou-se redução no colesterol total e triacilglicerol de aproximadamente 40% e 72%, respectivamente, após a gastroplastia⁷, sendo que há um conjunto considerável de evidências mostrando que diminuição isolada de colesterol total e/ou triacilglicerol nos pacientes com outras co-morbidades diminui risco de infarto do miocárdio. Brolin *et al.*²³ verificaram queda no colesterol total e triacilglicerol e elevação no HDL-colesterol após gastroplastia, e estes achados persistiram por um longo período de tempo naqueles pacientes que mantiveram a perda de peso, mas também nos que apresentaram reganho de peso durante sua evolução. A melhora no perfil de lipídeos verificada mediante diminuição no colesterol total, LDL-colesterol, e triacilglicerol ocorreu também no presente trabalho, e persistiu mesmo após 12 meses do procedimento cirúrgico. Redução no peso corpóreo e nível de triacilglicerol associada com redução na glicemia refletem o impacto positivo da perda de peso sobre a sensibilidade periférica à insulina²⁴.

Em relação à atividade inflamatória, a proteína C-reativa é o marcador de inflamação crônica mais utilizado na prática clínica e fator de risco independente de doença cardiovascular^{25,26}. Além disso, níveis elevados desta proteína têm sido associados com obesidade e risco de desenvolver diabetes melito tipo 2²⁷. Dessa forma, perda de peso e redução nos níveis de proteína C-reativa são considerados parâmetros importantes para reduzir o risco de doença cardiovascular em indivíduos obesos²⁶. No presente estudo, houve redução na atividade inflamatória verificada mediante queda nos níveis de proteína C-reativa e, resultados semelhantes são referidos em pacientes obesos submetidos a tratamento cirúrgico⁸ ou não cirúrgico²⁸ para perda de peso.

Na presente pesquisa, diminuição no nível das proteínas reagentes de fase aguda positiva, proteína C-reativa e ferritina e aumento no nível das proteínas reagentes de fase aguda negativa albumina e transferrina permite aos autores reforçarem acerca da importância da perda de peso em reduzir a atividade inflamatória em pacientes com obesidade grave.

Em conclusão, tratamento cirúrgico em pacientes com obesidade grave apresenta efeitos benéfi-

cos, pois a perda de peso propicia a redução do colesterol total, do LDL-colesterol, do triacilglicerol e da glicemia. Ocorre também melhora na atividade inflamatória, evidenciada principalmente pela diminuição nos níveis de proteína C-reativa e elevação da albuminemia. A melhora verificada no estado metabólico e inflamatório concomitantemente após o tratamen-

to cirúrgico, pode reduzir substancialmente as comorbidades associadas com o risco cardiovascular aumentado.

Estudos posteriores são necessários para esclarecer o real papel da transferrina e ferritina como parâmetros do estado do ferro e atividade inflamatória em pacientes submetidos à gastroplastia em Y de-Roux.

ABSTRACT

Objective: To assess nutritional and metabolic evolution and inflammatory activity in severe obese patients submitted to bariatric surgery. **Methods:** This prospective study evaluated 56 patients (50 female and 6 male), mean age $40 \pm 9,9$ years, submitted to RYGB. Nutritional, metabolic, and inflammatory parameters were assessed prior to and 12 months postsurgery. **Results:** It was verified significant decreases in weight loss in relation to baseline values from $138 \pm 28,8$ to $90 \pm 19,5$ kg ($p < 0,0001$), glucose levels from $116 \pm 47,3$ to $84 \pm 9,8$ mg/dL ($p < 0,0001$), triacylglycerol levels from $137 \pm 61,4$ to $84 \pm 38,6$ mg/dL ($p < 0,0001$), and also in total cholesterol from $189 \pm 41,6$ to $166 \pm 36,4$ mg/dL ($p < 0,0001$) and LDL-cholesterol from $119 \pm 36,1$ to $104 \pm 30,7$ mg/dL ($p < 0,0005$). C-reactive protein levels reduced from $11,33 \pm 10,82$ to $3,62 \pm 4,49$ mg/dL ($p < 0,0001$). Although maintenance of iron levels was verified after one year, there was a significant decrease in hemoglobin from $13 \pm 1,3$ to $12 \pm 1,4$ g/dL ($p < 0,01$), and reduction in ferritin levels, especially in women who showed a decrease from $101,2 \pm 123,3$ to $85,0 \pm 101,9$ ($p < 0,03$). **Conclusion:** Therefore, weight loss in patients with severe obese after RYGB showed improvement in both metabolic and inflammatory status and may reduce substantially co-morbidities associated with increased cardiovascular risk.

Key words: obesity, gastric bypass surgery, weight loss, dyslipidemia, C-reactive protein.

REFERÊNCIAS

- Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Is obesity replacing or adding to undernutrition? Evidence from different social classes in Brazil. *Public Health Nutr.* 2002; 5(1A):105-12.
- Mun EC, Blackburn GL, Matthews JB. Current status of medical and surgical therapy for obesity. *Gastroenterology.* 2001;120(3):669-81.
- Schneider BE, Mun EC. Surgical management of morbid obesity. *Diabetes Care.* 2005;28(2):475-80.
- Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown BM et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.* 1995;222(3):339-50, discussion 350-2.
- Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg.* 2004;240(3):416-23; discussion 423-4.
- Blackburn GL. Solutions in weight control: lessons from gastric surgery. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82(1 Suppl):248S-52S.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004; 292(14):1724-37. Erratum In: *JAMA.* 2005; 293(14):1724.
- Kopp HP, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(6):1042-7. Epub 2003 Apr 24.
- Alvarez-Leite JL. Nutrient deficiencies secondary to bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7(5):569-75.
- World Health Organization: Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity: Geneva; 1998.
- Valezi AC, Mali J Jr, Brito EM, Marson AC. Gastroplastia vertical com bandagem em Y-de-Roux: análise de resultados. *Rev Col Bras Cir.* 2004;31(1):49-56.
- Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA.* 2002;288(22):2793-6.
- Brown EK, Settle EA, Van Rij AM. Food intake patterns of gastric bypass patients. *J Am Diet Assoc.* 1982;80(5):437-43.
- Kenler HA, Brolin RE, Cody RP. Changes in eating behavior after horizontal gastroplasty and Roux-en-Y gastric bypass. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(1):87-92.
- Avinoah E, Ovnat A, Charuzi I. Nutritional status seven years after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surgery.* 1992;111(2):137-42.
- Moize V, Geliebter A, Gluck ME, Yahav E, Lorence M, Colarusso T et al. Obese patients have inadequate protein intake related to protein intolerance up to 1 year following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2003;13(1):23-8.
- Lindroos AK, Lissner L, Sjöström L. Weight change in relation to intake of sugar and sweet foods before and after weight reducing gastric surgery. *Int J Obesity* 1996;20(7):634-43.
- Fujioka K. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. *Diabetes Care.* 2005;28(2):481-4.
- Amaral JF, Thompson WR, Caldwell MD, Martin HF, Randall HT. Prospective metabolic evaluation of 150 consecutive patients who underwent gastric exclusion. *Am J Surg.* 1984;147(4):468-76.
- Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC, Petschenik AJ, Bradley LJ, Kenler HA et al. Are vitamin B12 and folate deficiency clinically important after roux-en-Y gastric bypass? *J Gastrointest Surg.* 1998;2(5):436-42.
- Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC et al. Prophylactic iron supplementation after roux-en-Y gastric bypass: a prospective, double-blind, randomized study. *Arch Surg.* 1998;133(7):740-4.
- Martínez N, Martínez MJ, Morales MJ, Peña E, Fariña MA et al. Perioperative protein malnutrition in bariatric surgery. *Clin Nutr.* 2001;20(Suppl 3): Abstract:69.
- Brolin RE, Bradley LJ, Wilson AC, Cody RP. Lipid risk profile and weight stability after gastric restrictive operations for morbid obesity. *J Gastrointest Surg.* 2000;4(5):464-9.
- Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2608-15.

25. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103(13):1813-8.
26. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.
27. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleucine 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(3):327-34.
28. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation*. 2002;105(5):564-9.

Recebido em 02/02/2009

Aceito para publicação em 03/04/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Costa LD, Valezi AC, Matsuo T, Dichi I, Dichi JB. Repercussão da perda de peso sobre parâmetros nutricionais e metabólicos de pacientes obesos graves após um ano de gastroplastia em Y-de-Roux. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2010; 37(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Jane Bandeira Dichi

E-mail: dichi@sercomtel.com.br

Experiência obtida em 100 transplantes de pâncreas

Experience with 100 pancreas transplants

JOÃO EDUARDO LEAL NICOLUZZI, TCBC-PR¹; FÁBIO SILVEIRA ²; FÁBIO PORTO SILVEIRA ²; MATEUS MACRI ²

R E S U M O

Objetivo: Relatar nossa experiência com 100 transplantes de pâncreas realizados em um período de sete anos. **Métodos:** Entre janeiro de 2001 e janeiro de 2008, 100 pacientes foram submetidos a transplante de pâncreas em nosso serviço, sendo 88 transplantes de pâncreas e rim simultâneo (TPRS) e 12 transplantes de pâncreas isolado (TPI). Todos foram transplantes primários. O manejo da porção exócrina do enxerto pancreático envolveu drenagem entérica em oito casos (todos TPRS) e a bexiga em 92 casos. O sistema venoso sistêmico do receptor foi utilizado para a drenagem venosa do enxerto em todos os casos. Nossos últimos 30 pacientes submetidos à TPRS não receberam terapia de indução independentemente do painel imunológico. Os pacientes TPRS receberam basiliximab e TPI receberam timoglobulina nos casos induzidos. Imunossupressão de manutenção foi realizada com tacrolimus, micofenolato mofetil e corticóides. O volume de perfusão do enxerto pancreático foi limitado a 800ml da solução de Celsior ou UW. **Resultados:** Demonstram que os enxertos ainda funcionantes são atualmente 64 dos 100 realizados. Perda do enxerto foi causada por: rejeição (oito pacientes), trombose venosa (nove pacientes), trombose arterial (um paciente). Complicações cirúrgicas encontradas: fístula anastomótica (tres pacientes), infecção peri-enxerto (10 pacientes), pancreatite do enxerto (cinco pacientes). A Rejeição foi observada com menos frequência nos TPRS (5/92) que nos TPI (3/12). A morte ocorreu em 24 pacientes. **Conclusão:** Nossa impressão é que o transplante de pâncreas é altamente efetivo como terapia para o diabetes mellitus apesar da morbidade do procedimento.

Descritores: Transplante de pâncreas. Diabetes mellitus. Complicações cirúrgicas.

INTRODUÇÃO

Após décadas de controvérsias em relação à eficácia terapêutica do transplante de pâncreas, o procedimento conquistou espaço e foi aceito como o tratamento preferencial para pacientes selecionados, com o diabetes mellitus do tipo I e complicações secundárias do diabetes, sobretudo as renais. É atualmente a única maneira de terapia de substituição endócrina em que seguramente se obtém um estado euglicêmico e de normalidade da homeostasia glicêmica. Suas desvantagens incluem os riscos cirúrgicos do transplante de pâncreas e a necessidade de imunossupressão de maneira crônica¹.

O Registro Internacional de Transplantes de Pâncreas, organizado em 1980, fornece dados históricos e atualizados do transplante de pâncreas. De 16 de dezembro de 1966 a dezembro de 2004, mais de 17000 transplantes de pâncreas foram realizados nos Estados Unidos, e aproximadamente 6000 em outros locais do mundo².

No Brasil, o transplante simultâneo de pâncreas-rim tem ganhado aceitação desde a década de 90, após legislação federal específica que garantiu a prioridade na alocação de órgãos para os candidatos a essa modalidade de transplante. O nosso programa de transplante de pâncreas teve início em janeiro de 2001.

Nosso objetivo é relatar nossa experiência com 100 transplantes de pâncreas realizados em um período de sete anos.

MÉTODOS

Entre janeiro de 2001 e janeiro de 2008, 100 pacientes foram submetidos ao transplante de pâncreas em nosso Serviço, sendo 88 deles transplante pâncreas-rim simultâneo (TPRS) e 12 transplantes de pâncreas isolado (TPI). Todos foram transplantes primários.

A duração do diabetes tende a ser menor em pacientes submetidos à TPI (média de 20±8 anos) do que os TPRS (25±8 anos). A incidência no sexo feminino foi proporcionalmente menor tanto no TPRS (43%) quanto no TPI (47%).

Em relação à técnica de drenagem da porção exócrina, utilizamos a drenagem entérica em oito pacientes (todos TPRS) e vesical nos outros 92 pacientes. O sistema de drenagem venosa foi o sistêmico em todos os transplantes.

Os enxertos pancreáticos foram considerados funcionantes pelo tempo que os receptores se mantiveram insulino-independentes. Falhas técnicas incluíram trom-

Trabalho realizado no Serviço de Transplante de Fígado e Pâncreas do Hospital Angelina Caron e Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

1. Doutor em Cirurgia. Cirurgião do Aparelho Digestivo; 2. Cirurgião do Aparelho Digestivo – Membro ABTO.

bose do enxerto primária ou remoção de um enxerto funcionante por complicações como fístula, infecção peri-enxerto ou pancreatite. Outros casos foram considerados tecnicamente bem-sucedidos.

Em relação à imunossupressão, nossos últimos 30 pacientes submetidos à TPRS não receberam terapia de indução, independente do painel de anticorpos (PRA). Todos os outros receberam basiliximab no dia do transplante e no quarto dia pós-transplante. Todos os submetidos à TPI receberam timoglobulina 0,5mg/kg por sete dias.

Todos os pacientes receberam tacrolimus oral (TAC) iniciado imediatamente no pós-transplante em uma dose de 0,1-0,2mg/kg em duas doses diárias objetivando concentração sérica de 10-12ng/ml durante os três primeiros meses. Micofenolato mofetil (MMF) também foi iniciado imediatamente no pós-operatório na dose de 2-3g/dia em duas ou quatro doses diárias. Corticóides eram administrados da seguinte maneira: 500mg de metilprednisolona no intra-operatório, 250mg no primeiro pós-operatório e diminuído progressivamente até 30mg/dia aproximadamente entre o 7º-10º pós-operatório.

Todas as captações foram realizadas pela mesma equipe cirúrgica, treinada para a captação do enxerto de acordo com técnica padronizada, que preconiza a dissecação completa do enxerto à quente antes do clampeamento da aorta, sendo a perfusão realizada via aorta de maneira exclusiva. O volume da solução de preservação foi limitado a 800ml da solução de Celsior em nossos últimos 30 pacientes de TPRS, independente do peso do doador, com o objetivo de evitar pancreatite do enxerto por sobrecarga de volume. Todos os outros enxertos foram captados com a solução da Universidade de Wisconsin (UW-Belzer) da mesma maneira. Os enxertos pancreáticos não foram reperfundidos ex-vivo, e foram armazenados a frio. Todos os doadores com menos de 55 ou mais de 10 anos de idade, sem histórico de diabetes mellitus, doença pancreática ou trauma pancreático eram considerados potenciais doadores. Hiperglicemia ou hiperamilasemia, instabilidade hemodinâmica necessitando drogas vasoativas (independente da dosagem) e períodos longos de internamento em terapia intensiva não eram considerados contra-indicações absolutas. A decisão final para a utilização do órgão era baseada no seu aspecto macroscópico, qualidade dos vasos sanguíneos, bem como as características macroscópicas após a perfusão.

As variáveis demográficas e de base são descritas de acordo com suas características estatísticas. Os dados em relação à modalidade do transplante são descritos pela frequência e porcentagem. Os dados contínuos são descritos pela média.

RESULTADOS

A idade do doador cadáver variou de 10 a 55 anos, sendo que os doadores tenderam a ser mais velhos no TPI que no TPRS. A média de idade para TPRS foi de 28 ± 18 anos e para TPI de 38 ± 17 anos. O trauma foi a

causa de óbito do doador em 69% dos mais jovens que 45 anos e 20% para os mais velhos que 45 anos. A incidência de doença cerebro-vascular foi a causa de óbito para o restante dos doadores.

O tempo de preservação variou pouco em relação à modalidade do transplante. Variou de 5-24 horas, sendo que o tempo médio foi de $11 \pm$ quatro horas. O tempo de preservação foi de 3-11, 12-23 e mais de 24 horas em 56%, 42% e 2% dos casos, respectivamente.

Os resultados gerais demonstram que o número de enxertos pancreáticos funcionantes é de 64 após 100 transplantes realizados. Sendo que estratificando em diferentes períodos, 90% dos doentes tiveram alta hospitalar com enxertos pancreáticos funcionantes. Com seis meses de seguimento ainda 85% dos doentes apresentavam enxertos funcionantes. Com um e cinco anos respectivamente 80 e 70%, sendo que após este período outros seis perderam o enxerto por complicações adversas. As perdas de enxerto foram: rejeição (oito casos), trombose venosa (nove casos), trombose arterial (um caso), ou complicações cirúrgicas como fístula anastomótica (três casos), infecção peri-pancreática (cinco casos). A maior parte dos casos de pancreatite (80%) ocorreu quando o tempo de preservação foi maior do que 18 horas. No gráfico 1 observa-se a evolução da experiência cirúrgica mostrando a maior parte das complicações nos primeiros anos do programa.

Os episódios de rejeição foram observados menos frequentemente na modalidade TPRS (cinco de 92 casos) do que em TPI (três de 12 casos). Para o diagnóstico de rejeição pancreática, a rejeição do rim foi utilizada como marcador e confirmada com biópsia pancreática. O uso da amilásúria foi decepcionante nesse sentido.

Óbito foi observado em 24 casos, sendo na maioria dos casos relacionadas a infecção (20 casos). Esses pacientes foram manejados por drenagem ampla e antibioticoterapia de largo espectro. Três desses casos foram manejados de maneira bem sucedida com transplantectomia. Observamos uma diminuição da incidência das taxas de infecção relacionadas a óbito quando paramos de realizar rotineiramente terapia de indução nos TPRS, sem observarmos aumento das taxas de rejeição. As quatro outras causas de morte foram acidente vascular cerebral hemorrágico, infarto agudo do miocárdio (dois casos) e acidente automobilístico.

DISCUSSÃO

Durante décadas a elevação dos níveis séricos de glicose tem sido correlacionada com as complicações microvasculares do diabetes. Em decorrência das limitações da terapia insulínica de maneira intensiva, o transplante de células beta pancreáticas, através de um enxerto vascularizado (pâncreas), se mostrou efetivo e capaz de prolongar a sobrevida dos pacientes diabéticos tanto nefropatas quanto neuropatas¹.

O sistema brasileiro de alocação de pâncreas para transplante é inicialmente estadual e depois em base naci-

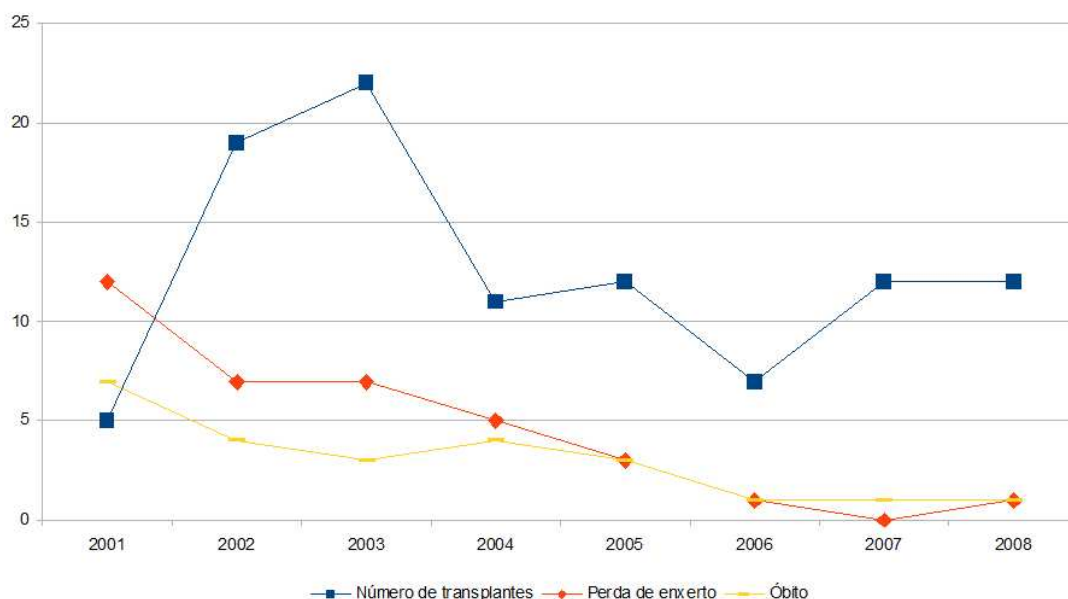


Figura 1

onal. Em nível estadual, a secretaria de saúde coordena as atividades de procura de órgãos. Os receptores são selecionados de acordo com a compatibilidade do sistema ABO e teste de *cross match* negativo.

Nossos doadores preencheram os critérios de "doadores ideais", ou seja, vítima jovem, de trauma (causa externa) e sem comorbidades. Apesar dessas características demográficas, o uso de "doadores marginais" foi aceito, visto que as características macroscópicas do pâncreas durante a captação, antes e após a perfusão, era considerada a variável mais importante na determinação da adequabilidade do enxerto pancreático³. Essa abordagem, inspeção direta do enxerto, apesar de subjetiva, é adotada pela maioria dos especialistas⁴.

Nosso procedimento padrão de captação, quando possível, é firmemente baseado em dissecação a quente ampliada, com ligadura de todos os pequenos vasos sanguíneos e linfáticos peri-pancreáticos, atitude que claramente reduziu nossa incidência de sangramento pós-reperusão, diminuiu tempo cirúrgico e intervenções pós-operatórias para tratamento de sangramentos e fístulas linfáticas.

Inicialmente nós utilizamos a solução da Universidade de Wiscosin (UW) para a preservação do pâncreas, utilizando baixo volume de solução (800ml) pela preocupação em relação ao edema pancreático e aumento da lesão de reperusão. Durante o programa, o aumento da indisponibilidade no Brasil da solução UW, nos direcionou para o uso da solução de Celsior, que utilizando o mesmo volume (800ml), se provou tão eficaz quanto a solução UW para prevenir edema e pancreatite do enxerto pós-reperusão, assim como trombose do enxerto^{5,6}.

Mais que em qualquer outro transplante de órgãos sólido, a discussão entre as diferentes técnicas cirúrgicas do transplante de pâncreas é controversa⁷. A drenagem venosa sistêmica associada à drenagem vesical das secreções exócrinas pancreáticas foi a técnica por

nós escolhida. Mesmo considerando os conhecidos problemas de hiperinsulinemia periférica e complicações metabólicas e urológicas únicas ao método, essa técnica cirúrgica é segura e eficaz¹. Atualmente, utilizamos a drenagem entérica-sistêmica de rotina, já que a utilização da amilásúria foi gradualmente sendo abandonada com o aumento da experiência no uso da tríade função renal – glicose sérica – biópsia renal, como marcador da rejeição. A drenagem vesical ainda é utilizada para pacientes de TPI.

Antes considerado um transplante de "alto-risco" em relação à imunossupressão, a alvorada de novos agentes após 1994 transformou o transplante de pâncreas. Desde o início de nosso programa em 2001, a terapia de indução com basiliximab (TPRS) ou timoglobulina (TPI) e manutenção com TAC-MMF-prednisona foi bem estabelecida na literatura⁸, e em consequência utilizada em nossos pacientes.

Apesar de existirem inúmeras razões para a utilização de terapia de indução, por exemplo, redução de rejeição precoce, acelerar função do aloenxerto renal e indução de efeito toleragênico ao aloantígeno do doador, uma importante modificação de nosso protocolo ocorreu quando suspendemos o uso da terapia de indução anti-células T para o TPRS, estratégia utilizada em outros centros⁸, sendo que nosso objetivo era a redução das complicações infecciosas locais⁹. A retirada do esteróide, um ano após o transplante, em pacientes sem episódios de rejeição, será o nosso próximo objetivo.

Nós observamos uma redução das complicações cirúrgicas ano após ano, experiência também relatada em outras séries^{1,10}. A Trombose venosa foi uma grande causa de perda de enxerto em nossa série. A incidência dessa complicação foi reduzida de maneira marcante após 2003, após iniciarmos a realização de rotina da liberação completa de todos os vasos ilíacos. Apenas dois pacientes per-

deram seus enxertos devido a essa complicação após 2003. Não observamos que a heparinização reduziu o risco de trombose, entretanto isso não é universalmente observado^{11,12}.

A incidência de complicações urológicas da drenagem vesical é uma constante, e não reduziu com o passar do tempo, assim como observado por outros^{13,14}, mas a gravidade raramente foi extrema. A incidência de outras complicações cirúrgicas (trombose arterial, fístula duodenal, pancreatite) se mostrou pontual e semelhante à da literatura^{15,16}.

Nossa impressão, apesar de complicações cirúrgicas e de imunossupressão, é que o transplante de pâncreas é uma terapia altamente eficaz para o diabetes mellitus, e após sete anos de programa e cem transplantes realizados, concluímos que ele tem papel definido no manejo deste frágil e seletivo grupo de doentes.

Agradecimentos

O autor agradece a todas as pessoas que sabidamente estiveram envolvidas durante a empreitada descrita no presente artigo.

A B S T R A C T

Objective: Report our experience with 100 pancreas transplants performed in a period of seven years. **Methods.** Between January 2001 and January 2008, 100 patients underwent pancreatic transplantation at our center, 88 simultaneous pancreas kidney transplantation (SPK) and 12 pancreas transplantation alone (PTA). All of these were primary transplants. Pancreas graft management of the exocrine drainage technique involved enteric drainage in 8 (all SPK) and bladder in 92 cases. The recipient systemic venous system was used for the pancreas graft venous effluent in all cases. Our last thirty patients submitted to SPK did not receive any induction therapy regardless of the PRA. SPK received basiliximab and PTA patients received thymoglobulin. Maintenance immunosuppression was with TAC, MMF and corticosteroids. Graft perfusion volume was limited to 800ml of Celsior or UW solution. **Results.** Overall results show that the number of functioning pancreatic grafts is 64 after 100 performed. Graft losses were: rejection (8 cases), venous thrombosis (9 cases) arterial thrombosis (1 case), or surgical complications such as anastomotic leak (3 cases), perigraft infection (10 cases), pancreatitis of the graft (5 cases). Rejection was observed less frequently in SPK recipients 5 cases (5/92 recipients) than PTA recipients (3/12). Death was observed in 24 cases. **Conclusion.** Our impression is that pancreas transplantation is highly effective therapy for diabetes mellitus and there is still a role in the diabetes treatment for allograft transplantation in a near future.

Key words: Pancreas transplantation. Diabetes mellitus. Surgical complications.

REFERÊNCIAS

1. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg.* 2001; 233(4):463-501.
2. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant.* 2005; 19(4):433-55.
3. Iwanaga Y, Sutherland DE, Harmon JV, Papas KK. Pancreas preservation for pancreas and islet transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008; 13(2):135-41.
4. Gruessner RWG. Donor procedures. Gruessner RWG, Sutherland DE, editors. *Transplantation of the pancreas.* New York: Springer-Verlag; 2004. p. 126-42.
5. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Signori S, Croce C, Pietrabissa A et al. Pancreas preservation with University of Wisconsin and Celsior solutions: a single-center, prospective, randomized pilot study. *Transplantation.* 2004; 77(8):1186-90.
6. Nicoluzzi J, Macri M, Fukushima J, Pereira A. Celsior versus Wisconsin solution in pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 2008; 40(10):3305-7.
7. Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Reddy KS, Alloway RR, Egidi MF et al. Evolution in pancreas transplantation techniques: simultaneous kidney-pancreas transplantation using portal-enteric drainage without antilymphocyte induction. *Ann Surg.* 1999; 229(5):701-8; discussion 709-12.
8. Singh RP, Stratta RJ. Advances in immunosuppression for pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008; 13(1):79-84.
9. Nicoluzzi J. Successful pancreas-renal transplantation without induction therapy. *Transplant Proc.* 2005; 37(10):4438-9.
10. Rossi M, Lai Q, Spoletini G, Poli L, Nudo F, Ferretti S, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: a single-center experience and prospective analysis. *Transplant Proc.* 2008; 40(6):2024-6.
11. Humar A, Kandaswamy R, Granger DK, Gruessner RW, Gruessner AC, Sutherland DE. Decreased surgical risks of pancreas transplantation in the modern era. *Ann Surg.* 2000; 231(2):269-75.
12. Sollinger H. Pancreatic transplantation and vascular graft thrombosis [editorial]. *J Am Coll Surg.* 1996; 182(4):362-3.
13. Sindhi R, Stratta RJ, Lowell JA, Sudan D, Cushing KA, Castaldo P, Jerius JT. Experience with enteric conversion after pancreatic transplantation with bladder drainage. *J Am Coll Surg.* 1997; 184(3):281-9.
14. Ploeg RJ, Eckhoff DE, D'Alessandro AM, Stegall MD, Knechtle SJ, Pirsch JD et al. Urological complications and enteric conversion after pancreas transplantation with bladder drainage. *Transplant Proc.* 1994; 26(2):458-9.
15. Reddy KS, Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Alloway R, Egidi MF, Gaber AO. Surgical complications after pancreas transplantation with portal-enteric drainage. *J Am Coll Surg.* 1999; 189(3):305-13.
16. Pirsch JD, Odorico JS, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Becker BN, Sollinger HW. Posttransplant infection in enteric versus bladder-drained simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1998; 66(12):1746-50.

Recebido em 05/02/2009

Aceito para publicação em 07/04/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Nicoluzzi JEL, Silveira F, Silveira FP. Experiência obtida em 100 transplantes de pâncreas. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2010; 37(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Dr João Eduardo Nicoluzzi

E-mail: jenicoluzz@yahoo.com

Níveis séricos pré-operatórios dos marcadores CEA e CA19-9 e imunoexpressão tecidual do marcador CA19-9 no carcinoma colorretal: relação com os aspectos morfológicos da neoplasia

Pre-operative sera levels of CEA and CA19-9 and tissular distribution of tumor marker CA19-9 in colorectal carcinoma: correlation with morphological features of neoplasia

JOSÉ ROBERTO MARTINS DE SOUZA¹; JOSÉ EDUARDO GONÇALVES¹; LEANDRO LUONGO MATOS²; ANA MARIA AMARAL ANTONIO MADER³; VERA LUIZA CAPELOZZI⁴; JAQUES WAISBERG, TCBC-SP¹

R E S U M O

Objetivo: Comparar os níveis séricos de CA19-9 e CEA e a expressão tecidual do CA19-9 e relacioná-los com os aspectos morfológicos do carcinoma colorretal. **Métodos:** Quarenta e cinco pacientes com carcinoma colorretal foram operados com coleta de CEA e CA19-9 séricos pré-operatórios. Valores séricos de CEA = 5,0ng/mL e de CA19-9 = 37UI/mL foram considerados aumentados. A avaliação da imunoexpressão do CA19-9 no tecido neoplásico foi realizada por meio de estudo imunoistoquímico com anticorpo monoclonal anti-CA19-9. A intensidade de expressão do CA19-9 no tecido neoplásico foi semiquantificada em leve(+/-+++), moderada(++/+++), intensa(+++/+++), e ausente. **Resultados:** Os valores do CA19-9 sérico foram progressivamente maiores conforme o aumento da expressão do CA19-9 no tecido neoplásico, porém sem significância ($p=0,06$). O aumento do nível sérico do CA19-9 foi acompanhado de elevação significativa ($p<0,001$) do nível sérico do CEA. O nível sérico do CA19-9, a imunoexpressão tecidual do CA19-9 e o nível sérico do CEA não apresentaram associação significativa com características morfológicas do carcinoma colorretal. **Conclusão:** As expressões sérica e tissular do CA19-9 demonstraram relação diretamente proporcional entre si, enquanto que os aspectos morfológicos da neoplasia não tiveram influência no CEA e CA19-9 séricos ou na imunoexpressão do CA19-9 tissular.

Descritores: Carcinoma. Neoplasias colorretais. Marcadores biológicos.

INTRODUÇÃO

Nos países ocidentais, inclusive no Brasil, o carcinoma colorretal é uma das neoplasias mais frequentes do trato gastrointestinal. É considerado o 3º carcinoma mais frequente no mundo e o 2º em países desenvolvidos¹⁻³.

O estadiamento da neoplasia colorretal é, ainda, o fator prognóstico mais consistente^{4,5}, porém tal informação não é, habitualmente disponível no pré-operatório.

Para a tomada de decisão de se submeter ou não o doente operado de carcinoma colorretal à quimioterapia pós-operatória, é necessário selecionar os enfermos com prognóstico desfavorável, especialmente aqueles com lesões avançadas, e nesse particular, os marcadores tumorais séricos podem ser instrumentos úteis para este propósito.

Devido sua baixa sensibilidade, os marcadores tumorais séricos não são utilizados para diagnóstico precoce e para a realização de varredura (screening) neoplásica⁶,

e são utilizados, principalmente, para monitorização do doente após o tratamento indicado - cirúrgico ou não -, e para o diagnóstico precoce da recidiva da neoplasia. Mesmo nos enfermos submetidos à ressecção da doença primária com intenção curativa, a recidiva neoplásica pós-operatória é frequente causa de óbito^{7,8}.

O antígeno CA19-9, identificado por Koprowski *et al.*⁹, é um dos marcadores mais utilizados no carcinoma colorretal. Esse antígeno carboidratado citosólico é uma lacto-N-fucopentose sializada, proteína da família das mucinas, relacionada com o antígeno monossializado do grupo sanguíneo Lewis^a que se expressa sobre a membrana celular e no citosol do carcinoma colorretal humano. É sintetizado normalmente pelas células dos ductos pancreáticos e pelos epitélios cólico, gástrico, da vesícula biliar, endometrial e salivar^{10,11}. Salces *et al.*¹¹ sugeriram a utilização do nível sérico do CA19-9 para avaliar o grau de progressão da neoplasia, a radicalidade da operação ou a detecção da sua recidiva.

Trabalho realizado no Hospital do Servido Público Estadual – HSPE – Francisco Morato de Oliveira, São Paulo, SP, Brasil.

1. Membro do Serviço de Gastroenterologia Cirúrgica do Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo, SP; 2. Membro do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP; 3. Membro do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP; 4. Membro do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

Os antígenos de carboidrato associados com tumor são formados em associação com processo de glicolização encontrado essencialmente em todas as células neoplásicas. Os tumores que expressam níveis elevados de determinados tipos de antígenos de carboidrato tumor-associado apresentam maior incidência de metástases e de estádios mais avançados do que as neoplasias que expressam níveis mais baixos, o que se reflete em índices de sobrevivência também menores¹². O CA19-9 tecidual foi associado à maior incidência de acometimento linfonodal, invasão linfática⁽¹³⁾ e metástases¹⁴.

Os objetivos desse estudo foram investigar a relação entre o nível sérico pré-operatório do CA19-9 com os do CEA e com a distribuição tecidual do CA19-9 em doentes com carcinoma colorretal, correlacionando-os com os aspectos morfológicos da neoplasia.

MÉTODOS

No período de outubro de 2006 a janeiro de 2008 foram estudados 45 doentes com carcinoma colorretal operados com intenção curativa ou paliativa no Serviço de Gastroenterologia Cirúrgica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - Francisco Morato de Oliveira. Neste estudo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IAMSPE, foram considerados critérios de inclusão a presença de carcinoma colorretal confirmada pela análise histopatológica da lesão extirpada com intenção curativa ou de modo paliativo. Foram excluídos pacientes menores de 18 anos. O termo intenção curativa foi definido como todo paciente sem sinais clínicos e radiológicos de doença avançada no estadiamento pré-operatório. O termo paliativo foi utilizado para designar procedimentos em que se constatou a presença de lesão neoplásica residual macro ou microscópica.

A média de idade dos doentes estudados foi de $69,53 \pm 12,37$ anos (41 - 101 anos), sendo 23 (51,1%) do sexo masculino e 22 (48,9%) do sexo feminino.

O estadiamento foi realizado pelo exame clínico e proctológico completos, determinação sérica do CEA e do CA19-9, colonoscopia com biópsia da lesão colorretal e respectivo estudo histopatológico, enema opaco quando indicado, radiografia do tórax, tomografia computadorizada de abdome e ultra-sonografia abdominal.

Para a coleta do CEA e do CA19-9 séricos, todos os enfermos foram submetidos à punção da veia cefálica do membro não dominante imediatamente antes do início da operação. As amostras de sangue foram encaminhadas de forma imediata para mensuração dos níveis séricos de CEA e CA19-9. Adotou-se o nível de corte (cut-off) para o CEA de $\geq 5,0$ ng/mL e para o CA19-9 de ≥ 37 UI/mL.

Para a realização do estudo histopatológico todos os espécimes cirúrgicos, previamente fixados em solução de formol a 10%, foram incluídos em blocos de parafina. Três cortes de 4 mm foram obtidos de cada bloco na periferia do tumor, para obtenção de áreas com e sem tumor, sendo corados pela técnica de hematoxilina-eosina

(HE) para diagnóstico anatomopatológico e avaliação do grau de invasão da parede cólica e do grau de diferenciação celular. A verificação de comprometimento neoplásico dos linfonodos ressecados foi realizada por meio de cortes corados por HE.

Para a realização do estudo imunoistoquímico, todos os espécimes previamente fixados em formol e incluídos em blocos de parafina foram submetidos a dois cortes adicionais de 4mm depositados em lâminas previamente silanizadas. As lâminas foram desparafinadas por três banhos sucessivos de cinco minutos de xilol e três banhos em etanol absoluto. A seguir, foram acondicionadas em recipiente próprio e submersas em solução tampão fosfato de sódio 0,05M e pH 7,2 (PBS) por 10 minutos. Foi realizado bloqueio das peroxidases endógenas pelo gotejamento de peróxido de hidrogênio 30V a 3%, em câmara úmida a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de mais uma lavagem com PBS por 10 minutos. Terminada esta etapa, realizou-se recuperação antigênica. As lâminas foram acondicionadas em cuba com solução de citrato 10mM, pH 6,0 e submetidas ao calor em banho-maria em temperatura de 35°C por período de 40 minutos e, ao final deste processo, foram deixadas esfriar por 20 minutos em temperatura ambiente, sendo realizada lavagem com PBS por cinco minutos. As lâminas foram coradas por meio da técnica imunoistoquímica com anticorpo monoclonal anti-CA19-9.

Foi utilizado o complexo estreptavidina-biotina-peroxidase (ABC) adaptado às nossas condições laboratoriais. As lâminas foram incubadas com anticorpo específico anti-CA19-9 (GI-MA®, clone L2KGI2, Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., United Kingdom) diluído em albumina bovina (Sigma®) durante 16 a 18 horas a 4°C. Em seguida, foram lavadas em tampão PBS, com três trocas de três a cinco minutos, e incubadas com anticorpo secundário biotinilado (anti-IG) (Dako®) diluído em albumina bovina durante 30 minutos a temperatura ambiente. Seguiram-se as etapas: lavagem em tampão PBS com três trocas de cinco minutos cada; incubação com o complexo ABC (®StretABC-HRP) diluído em tampão Tris, durante 30 minutos à temperatura ambiente; lavagem em tampão PBS com três trocas de três a cinco minutos cada; revelação com solução de diaminobenzidina (DAB) (®Sigma) 0,6%, peróxido de hidrogênio (H_2O_2) 0,06%. As lâminas foram lavadas em água corrente e água destilada, e contra-coradas com hematoxilina de Harris por um minuto, e novamente lavadas em água corrente e água destilada.

O processo final de desidratação das lâminas obedeceu às seguintes passagens: etanol 80%, etanol 90%, etanol absoluto, xilol 1, xilol 2 e xilol 3. Após o processo de imunocoloração as lâminas foram montadas com lamínula e resina.

A leitura de todas as lâminas foi sempre realizada de modo conjunto por dois patologistas experientados na interpretação imunoistoquímica. A reação foi considerada positiva quando a expressão ocorreu de modo difuso, com distribuição homogênea. A intensidade de expressão do CA19-9 nas áreas neoplásicas foi semi-quantificada em

cada área de diferenciação tumoral em leve (+/+++), moderada (++/+++), intensa (+++/+++ e ausente. Áreas de diferentes graus de diferenciação celular foram avaliadas em varredura, sempre que presentes nas lâminas (figuras 1a e 1b).

As variáveis consideradas para análise estatística foram idade, sexo, localização, diâmetro, presença de invasão vascular linfática e/ou venosa, presença de acometimento linfonodal, presença de infiltração neural, grau de diferenciação celular, profundidade de invasão na parede intestinal, presença de metástases sincrônicas, estadiamento TNM, recidiva, níveis séricos de CA19-9 e CEA e imunexpressão do CA19-9 tecido do carcinoma colorretal.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p = 0,05$). Foram realizados cálculos paramétricos e não paramétricos, de acordo com a natureza das variáveis e o N de cada grupo estudado.

Os modelos estatísticos foram: média aritmética e respectivo desvio-padrão, porcentuais, teste t de Student, teste de Mann-Whitney, teste exato de Fisher, análise de variância (Anova), segundo um critério de classificação e cálculo de concordância e discordância. O programa estatístico utilizado foi: SPSS for Windows 16.0 (SPSS Inc., USA).

RESULTADOS

Os valores médios séricos do CEA sérico e do CA19-9 foram, respectivamente, de $51,6 \pm 241,4$ ng/mL e $120,5 \pm 440,6$ UI/mL. O CEA sérico estava elevado em 15 (33,3%) doentes com carcinoma colorretal e o CA19-9 sérico em 10 (22,2%). Oito (17,7%) doentes apresentaram elevação de ambos marcadores. Os doentes com elevação do CA19-9 sérico apresentaram correlação significativa ($p < 0,001$) com a elevação do CEA sérico.

Em relação à imunexpressão do CA19-9 no tecido neoplásico colorretal, cinco (11,1%) doentes apresentavam imunexpressão ausente e os valores médios do CEA e do CA19-9 foram, respectivamente, $3,8 \pm 2,6$ ng/mL e $2,8 \pm 2,9$ UI/mL; 12 (26,7%) doentes tinham imunexpressão

leve e os valores médios do CEA e do CA19-9 foram, respectivamente, $2,8 \pm 2,9$ ng/mL e $11,1 \pm 11,1$ UI/mL; 17 (37,8%) doentes exibiam imunexpressão moderada e os valores médios do CEA e do CA19-9 foram, respectivamente, $102,1 \pm 381,1$ ng/mL e $167,3 \pm 584,1$ UI/mL; 11 (24,4%) doentes tinham imunexpressão intensa e os valores médios do CEA e do CA19-9 foram, respectivamente, $48,4 \pm 125,6$ ng/mL e $221,0 \pm 521,6$ UI/mL. Todos os doentes com imunexpressão do CA19-9 tecidual ausente apresentavam níveis normais de CA19-9 sérico. A imunexpressão tecidual do CA19-9 no carcinoma colorretal apresentou tendência ($p = 0,06$) de aumento de sua intensidade conforme ocorreu aumento do seu nível sérico. Dos 45 doentes, em 29 (64,4%) a neoplasia estava localizada no cólon - dois no ceco, sete no cólon ascendente, dois no cólon transverso, dois no cólon descendente, 14 no sigmóide -, além de dois doentes com neoplasia sincrônica, uma delas envolvendo sigmóide e cólon transverso e outra envolvendo sigmóide e cólon ascendente. Em 16 (35,6%) enfermos, a neoplasia estava localizada no reto.

Foi realizada neoadjuvância com radioterapia e quimioterapia (radioterapia de 5040cGy em 28 frações de 180cGy e quimioterapia com 5-fluoracil 1000mg/m²/dia nos primeiros cinco dias e nos últimos cinco dias da radioterapia) em quatro doentes com lesão localizada no reto médio ou baixo.

O nível sérico do CA19-9, o nível sérico do CEA e a imunexpressão tecidual do CA19-9 não apresentaram relação com as variáveis diâmetro da lesão, acometimento linfonodal, invasão vascular sanguínea e/ou linfática, infiltração neural, grau de diferenciação celular e presença de metástases sincrônicas (Tabelas 1 a 3).

O nível do CEA sérico apresentou tendência de aumento de seus valores com o estadiamento TNM mais avançado, porém não foi significativa ($p = 0,058$). O nível do CA19-9 sérico não apresentou relação com o estadiamento TNM ($p = 0,90$). A comparação da imunexpressão tecidual do CA19-9 no tecido neoplásico classificada como ausente/leve ou moderada/intensa com o estadiamento TNM não foi significativa ($p = 0,45$).

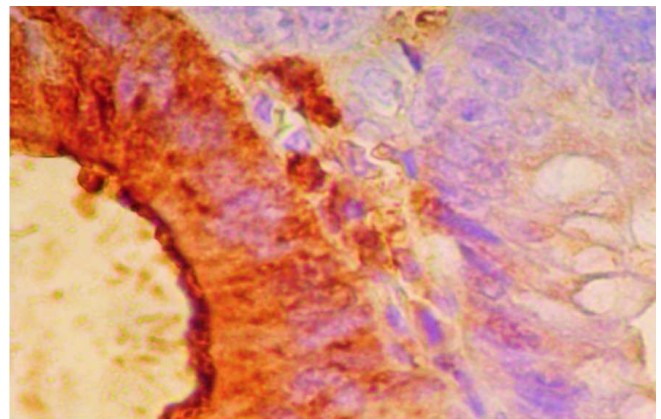
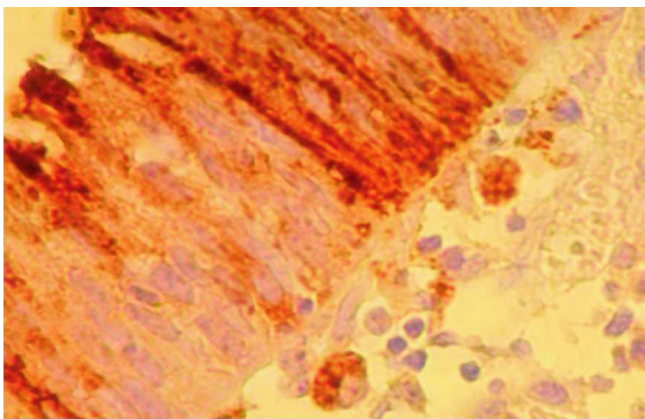


Figura 1 - A - Fotomicrografia de imunexpressão positiva representada pelo colorido acastanhado no citoplasma das células neoplásicas do carcinoma colo-retal (imunistoquímica CA 19-9, 400x). B - Fotomicrografia de imunexpressão fortemente positiva no citoplasma das células neoplásicas do carcinoma colorretal da transição carcinoma-mucosa adjacente e fracamente positiva na mucosa adjacente (imunistoquímica CA 19-9, 400x).

Tabela 1 – Valores do CEA sérico comparado com variáveis biodemográficas e morfológicas em doentes operados de carcinoma colorretal.

	CEA < 5,0ng/mL (N=30)		CEA > 5,0ng/mL (N=15)		p =
Idade	71,53 + 13,12 anos		65,53 + 9,93 anos		0,12633 ns
Sexo	M=16 (53,3%)	F=14 (46,7%)	M=7 (46,7%)	F=8 (53,3%)	0,75753 ns
Local	Cólon=20 (66,7%)	Reto=10 (33,3%)	Cólon=9 (60,0%)	Reto=6 (40,0%)	0,74630 ns
Diâmetro	<5cm=20 (66,7%)	>5cm=10 (33,3%)	<5cm=8 (53,3%)	>5cm=7 (46,7%)	0,51667 ns
Neoadjuvância	N=27 (90,0%)	S=3 (10,0%)	N= 14 (93,3%)	S=1 (6,7%)	0,99999 ns
Linfonodos					
Alinfonodos Acometidos	N=18 (60,0%)	S=12 (40,0%)	N=5 (33,3%)	S=10 (66,7%)	0,12045 ns
Invasão Vascular Sanguínea	N=24 (80,0%)	S=6 (20,0%)	N=9 (60,0%)	S=6 (40,0%)	0,17360 ns
Invasão Vascular Linfática	N=22 (73,3%)	S=8 (26,7%)	N=7 (46,7%)	S=8 (53,3%)	0,10452 ns
Invasão Neural	N=26 (86,7%)	S=4 (13,3%)	N=11 (73,3%)	S=4 (26,7%)	0,40995 ns
Grau de Diferenciação Celular	I/P=2 (6,7%)	M/B=28 (93,3%)	I/P=0 (0,0%)	M/B=15 (100,0%)	0,54545 ns
Profundidade de Invasão de Parede	T1/T2=10 (33,3%)	T3/T4=20 (66,7%)	T1/T2=2 (13,3%)	T3/T4=13 (86,7%)	0,28329 ns
Metástase	N=29 (96,7%)	S=1 (3,3%)	N=10 (66,7%)	S=5 (33,3%)	0,01168 *
CEA Sérico	2,04 + 1,20ng/ml		150,77 + 409,20ng/ml		0,05026 ns
CA 19-9 Sérico	15,11 + 24,25UI		331,39 + 733,17UI		0,02140 *
CA 19-9 Dicotomizado	<37UI=28 (93,3%)	>37UI=2 (6,7%)	<37UI=7 (46,7%)	>37UI=8 (53,3%)	0,00093 *
Tecido Dicotomizado	0/+ =14 (46,7%)	++/+++ =16 (53,3%)	0/+ =3 (20,0%)	++/+++ =12 (80,0%)	0,10973 ns

UI: unidades internacionais; ns: não significante; *: significante; M: masculino; F: feminino; N: não; S: sim; I: indiferenciado; P: pouco diferenciado; M: moderadamente diferenciado; B: bem diferenciado; 0: ausência de expressão do CA19-9; +: expressão leve; ++: expressão moderada; +++: expressão intensa.

O tempo médio de acompanhamento dos doentes com carcinoma colorretal foi de 18±9,65 meses (1 a 34 meses). Ocorreu recidiva tumoral em 10 (22,2%) doentes. A recidiva tumoral foi peritoneal em três (30,0%) doentes, locorregional em quatro (40,0%) e hepática em três (30,0%). O valor médio do CEA sérico foi de 7,8±15,6ng/mL e o CA19-9 sérico foi de 257,1±763,6UI/mL. Nestes doentes, a imunexpressão do CA19-9 no tecido neoplásico estava

ausente em dois (20,0%) doentes, leve em dois (20,0%), moderada em dois (20,0%) e intensa em quatro (40,0%).

DISCUSSÃO

Estudos¹⁵⁻¹⁷ relataram que a expressão do antígeno CA19-9 em tumores colorretais é indicador útil da

Tabela 2 – Valores do CA19-9 sérico comparado com variáveis biodemográficas e morfológicas em doentes operados de carcinoma colorretal.

	CA 19-9 < 37UI (N=35)		CA 19-9 > 37UI (N=10)		p =
Idade	68,77 + 13,05 anos		72,20 + 9,68 anos		0,44575 ns
Sexo	M=19 (54,3%)	F=16 (45,7%)	M=4 (40,0%)	F=6 (60,0%)	0,49077 ns
Local	Cólon=23 (65,7%)	Reto=12 (34,3%)	Cólon=6 (60,0%)	Reto=4 (40,0%)	0,72592 ns
Diâmetro	<5cm=22 (62,9%)	>5cm=13 (37,1%)	<5cm=6 (60,0%)	>5cm=4 (40,0%)	0,99978 ns
Neoadjuvância	N=31 (88,6%)	S=4 (11,4%)	N= 10 (100,0%)	S=0 (0,0%)	0,56072 ns
Linfonodos Acometidos	N=19 (54,3%)	S=16 (45,7%)	N=4 (40,0%)	S=6 (60,0%)	0,49077 ns
Invasão Vascular Sanguínea	N=27 (77,1%)	S=8 (22,9%)	N=6 (60,0%)	S=4 (40,0%)	0,41815 ns
Invasão Vascular Linfática	N=24 (68,6%)	S=11 (31,4%)	N=5 (50,0%)	S=5 (50,0%)	0,45502 ns
Invasão Neural	N=31 (88,6%)	S=4 (11,4%)	N=6 (60,0%)	S=4 (40,0%)	0,05926 ns
Grau de Diferenciação Celular	I/P=1 (2,9%)	M/B=34 (97,1%)	I/P=1 (10,0%)	M/B=9 (90,0%)	0,39899 ns
Profundidade de Invasão de Parede	T1/T2=10 (28,6%)	T3/T4=25 (71,4%)	T1/T2=2 (20,0%)	T3/T4=8 (80,0%)	0,70539 ns
Metástase	N=31 (88,6%)	S=4 (11,4%)	N=8 (80,0%)	S=2 (20,0%)	0,60033 ns
CEA Sérico	48,85 + 266,46ng/mL		61,27 + 129,19ng/mL		0,88791 ns
CEA Dicotomizado	<5,0=28 (80,0%)	>5,0=7 (20,0%)	<5,0=2 (20,0%)	>5,0=8 (80,0%)	0,00093 *
CA 19-9 Sérico	10,22 + 7,66UI		506,66 + 857,90UI		0,00101 *
Tecido Dicotomizado	0/+ =16 (45,7%)	++/+++ =19 (54,3%)	0/+ =1 (10,0%)	++/+++ =9 (90,0%)	0,06399 ns

UI: unidades internacionais; ns: não significante; *: significante; M: masculino; F: feminino; N: não; S: sim; I: indiferenciado; P: pouco diferenciado; M: moderadamente diferenciado; B: bem diferenciado; 0: ausência de expressão do CA19-9; +: expressão leve; ++: expressão moderada; +++: expressão intensa.

Tabela 3 – Imunoexpressão do CA19-9 no tecido com neoplasia colorretal comparado com variáveis biodemográficas e morfológicas em doentes operados de carcinoma colorretal.

	CA 19-9 Tecidual (0/+) (N=17)		CA 19-9 Tecidual (++/+++) (N=28)		p =
Idade	69,71 + 11,90 anos		69,43 + 12,45 anos		0,94286 ns
Sexo	M=9 (52,9%)	F=8 (47,1%)	M=14 (50,0%)	F=14 (50,0%)	0,99999 ns
Local	Cólon=11 (64,7%)	Reto=6 (35,3%)	Cólon=18 (64,3%)	Reto=10 (35,7%)	0,99999 ns
Diâmetro	<5cm=11 (64,7%)	>5cm=6 (35,3%)	<5cm=17 (60,7%)	>5cm=11 (39,3%)	0,99999 ns
Neoadjuvância	N=16 (94,1%)	S=1 (5,9%)	N=25 (89,3%)	S=3 (10,7%)	0,99999 ns
Linfonodos Acometidos	N=6 (35,3%)	S=11 (64,7%)	N=17 (60,7%)	S=11 (39,3%)	0,12994 ns
Invasão Vascular Sanguínea	N=12 (70,6%)	S=5 (29,4%)	N=21 (75,0%)	S=7 (25,0%)	0,74278 ns
Invasão Vascular Linfática	N=10 (58,8%)	S=7 (41,2%)	N=19 (67,9%)	S=9 (32,1%)	0,74883 ns
Invasão Neural	N=15 (88,2%)	S=2 (11,8%)	N=22 (78,6%)	S=6 (21,4%)	0,68996 ns
Grau de Diferenciação Celular	IP=1 (5,9%)	M/B=16 (94,1%)	IP=1 (3,6%)	M/B=27 (96,4%)	0,99999 ns
Profundidade de Invasão de Parede	T1/T2=3 (17,6%)	T3/T4=14 (82,4%)	T1/T2=9 (32,1%)	T3/T4=19 (67,9%)	0,48803 ns
Metástase	N=15 (88,2%)	S=2 (11,8%)	N=24 (85,7%)	S=4 (14,3%)	0,99999 ns
CEA Sérico	3,12 + 2,79ng/mL		81,05 + 304,36ng/mL		0,29918 ns
CEA Dicotomizado	<5=14 (82,4%)	>5=3 (17,6%)	<5=16 (57,1%)	>5=12 (42,9%)	0,10973 ns
CA 19-9 Sérico	8,72 + 10,10UI		188,43 + 551,08UI		0,18783 ns
CA 19-9 Dicotomizado	<37=16 (94,1%)	>37=1 (5,9%)	<37=19 (67,9%)	>37=9 (32,1%)	0,06399 ns

0: ausência de expressão do CA19-9; +: expressão leve; ++: expressão moderada; +++: expressão intensa; UI: unidades internacionais; ns: não significante; *: significante; M: masculino; F: feminino; N: não; S: sim; I: indiferenciado; P: pouco diferenciado; M: moderadamente diferenciado; B: bem diferenciado.

agressividade da neoplasia e do prognóstico dos doentes. A perda da capacidade das células tumorais para sintetizar ou liberar o CA19-9 pode ser uma explicação para níveis variáveis de CA19-9 no tecido. Outras possíveis explicações incluem a distribuição irregular das lesões e presença de vastas áreas necróticas dentro dos tumores¹¹. Por outro lado, Arends *et al.*¹⁸ e Nakagoe *et al.*¹⁹ relataram que a presença do CA19-9 tecidual nos carcinomas gastrointestinais não está relacionada com os parâmetros de importância prognóstica. A relação entre a expressão do CA19-9 tecidual e o comportamento metastático da neoplasia colorretal permanece, ainda, obscura.

Akamine *et al.*¹² verificaram que o nível sérico do antígeno CA19-9 aumentou de acordo com a intensidade da expressão imunoistoquímica do CA19-9 no tecido neoplásico colorretal. No presente estudo, o CA19-9 sérico mostrou tendência ($p=0,06$) de correlação de seus níveis com a intensidade de imunoexpressão do CA19-9 no carcinoma colorretal. Este fato pode sugerir algum grau de facilidade de acesso do CA19-9 produzido pela neoplasia à corrente sanguínea, podendo o marcador alcançar esta via por drenagem venosa e/ou linfática. Da mesma forma, Nakayama *et al.*¹³ observaram que doentes com imunoexpressão do CA19-9 tecidual ausente não apresentaram níveis séricos elevados de CA19-9, o que também foi observado no presente estudo. Aqui o CA 19-9 sérico estava aumentado em 10 (22,2%) doentes, resultado semelhante ao encontrado por outros autores^{20,21} e a elevação do CA19-9 sérico apresentou correlação significativa com a elevação do nível sérico do CEA.

Nozoe *et al.*²² encontrou nas neoplasias de reto, nível sérico mais elevado, porém não significante de CA19-9. Na atual série, também se encontrou tendência ($p=0,054$) de valores maiores do CA19-9 sérico nos carcinomas loca-

lizados no reto. Esta diferença de níveis séricos do CA19-9 entre o cólon e reto pode ser explicada devido à presença de lesões mais infiltrativas no reto e pelo fato da drenagem retal poder ocorrer pelos sistemas porta e cava inferior e o acesso do marcador à circulação portal permite sua metabolização pelo fígado e a redução de seus níveis circulantes, exceto, provavelmente, na presença de metástases hepáticas produtoras de CA19-9.

Nakayama *et al.*¹³ e Nakagoe *et al.*²³ não encontraram relação significativa da localização da neoplasia com a imunoexpressão tecidual do CA19-9, resultados concordantes com os do presente estudo.

Existe discordância na literatura a respeito da relação entre os níveis séricos do CA 19-9 e o diâmetro do carcinoma colorretal. Chen *et al.*²⁴ e Sasaki *et al.*²⁵ não encontraram relação do nível sérico do CA19-9 com o diâmetro da lesão colorretal, o que ocorreu também na atual série onde os doentes com carcinomas com diâmetro < 5,0cm e = 5,0cm tiveram níveis de CA19-9 sérico semelhantes ($p=0,99$). Porém, Nakayama *et al.*¹³ e Nozoe *et al.*²² encontraram níveis significativamente maiores de CA19-9 sérico em tumores com diâmetro > 5,0cm.

Em relação à imunoexpressão tecidual do CA19-9, este estudo não encontrou relação significativa com o diâmetro das lesões colorretais, achado idêntico ao de outros autores^{17,23}.

No presente estudo, não foi encontrado relação significativa entre o CA19-9 sérico e o acometimento linfonodal, resultado semelhante ao de Sasaki *et al.*²⁵ Por sua vez, Zheng *et al.*²⁰ e Nozoe *et al.*²² encontraram maior acometimento de linfonodos em doentes com CA19-9 sérico elevado.

Nakayama *et al.*¹³ relataram correlação significativa da imunoexpressão tecidual CA19-9 com a pre-

sença de linfonodos acometidos. No presente estudo, esta relação não foi significativa ($p=0,12$), assim como a da imunexpressão com a presença de linfonodos acometidos pela neoplasia e a presença de invasão linfática microscópica. Esta divergência nos resultados pode ser devido à diferença entre as casuísticas. Na atual série, a maioria dos doentes não tinha comprometimento linfonodal, o que você ter influenciado o resultado. Estudos^{13,22,25} sugeriram que a presença de invasão vascular angiolinfática não está relacionada com os níveis séricos de CA19-9. O mesmo resultado foi encontrado em relação à imunexpressão tecidual do CA19-9 neste trabalho, resultado também observado por Nakayama *et al.*¹³.

O presente estudo encontrou níveis séricos elevados, porém não significantes do CA19-9 na presença de invasão neural em doentes com carcinoma colorretal. Já a imunexpressão tecidual do CA19-9 foi semelhante nos doentes com ou sem presença de invasão neural. Não foi possível realizar o cotejamento destes achados com o de outros autores devido à pequena quantidade de publicações que avaliaram a invasão neural.

Em relação ao grau de diferenciação celular, Zheng *et al.*²⁰, Chen *et al.*⁽²⁴⁾, Sasaki *et al.*²⁵ e Nozoe *et al.*²² não encontraram diferença significativa quando compararam esta variável com os níveis séricos de CA19-9, resultados semelhantes aos aqui apresentados.

A imunexpressão do CA19-9 também não mostrou relação significativa com o grau de diferenciação celular, o que também foi relatado por Nakayama *et al.*¹³.

A literatura é divergente em relação aos resultados entre o nível sérico de CA19-9 e a profundidade de invasão de parede. Nakayama *et al.*¹³ e Zheng *et al.*²⁰ encontraram valores significativamente elevados de CA19-9 sérico conforme a maior profundidade de invasão da parede colorretal, o que não foi observado por Nozoe *et al.*²² e pelo presente estudo.

Nakayama *et al.*¹³ não encontraram relação significativa entre a profundidade de invasão visceral e o grau de imunexpressão tecidual do CA19-9, resultado semelhante ao verificado na atual série. Estes resultados podem ser considerados conflitantes, uma vez que há tendência de ocorrer maiores níveis séricos de marcadores tumorais conforme aumenta a profundidade de invasão e o tamanho da massa tumoral²⁶. Nesta casuística, a maioria dos doentes (67%) foi classificada como T3/T4 e nenhum T1, ou seja, uma amostra provavelmente adequada de doentes para avaliar a profundidade de invasão e seria esperado valores séricos de CA19-9 e imunexpressão tecidual do CA19-9 mais expressivos, porém este fato não ocorreu.

No tocante à classificação TNM, este estudo não obteve correlação com os níveis séricos de CA19-9, resultado semelhante ao encontrado por Chen *et al.*²⁴, Zheng *et al.*²⁰ e Nozoe *et al.*²², por sua vez encontraram relação significativa dos níveis séricos do CA19-9 e do CEA com o estadiamento mais avançado na classificação de Dukes.

No presente estudo, comparando-se a imunexpressão tecidual do CA19-9 no tecido neoplásico classificada como ausente/leve ou moderada/intensa, não

se encontrou resultados significantes. Por outro lado, Morales-Gutiérrez *et al.*²⁷ mostraram que a imunexpressão tecidual do CA19-9 aumenta progressivamente conforme o estadiamento de Dukes torna-se mais avançado. Na atual série, 48,8% dos doentes foram classificados como estágios I/II, ou seja, estágios considerados não avançados e apenas 13,3% dos doentes em estágio IV, o que pode ter influenciado os resultados.

Na presente série, o tempo médio de acompanhamento pós-operatório foi de 18 meses (1 a 34 meses) e 22,2% dos doentes apresentaram recidiva do carcinoma colorretal neste período. Nakayama *et al.*¹³ e Zheng *et al.*²⁰ encontraram recidivas significativamente maiores em doentes com níveis séricos pré-operatórios elevados de CA19-9. Nakayama *et al.*¹³ encontraram ainda, relação significativa entre o CA19-9 sérico pré-operatório e a imunexpressão tecidual do CA19-9 com a recidiva da neoplasia, principalmente a hematogênica. Nakagoe *et al.*¹⁹ relataram que a elevação pré-operatória no nível sérico de CA19-9 era preditor independente da recidiva do tumor dos doentes com carcinoma colorretal, mesmo sem comprometimento linfonodal e que tinham sido tratados com ressecção curativa. Morales-Gutiérrez *et al.*²⁷ sugeriram que a recidiva do carcinoma colorretal é significativamente maior nas neoplasias de reto e a probabilidade de recidiva aumenta progressivamente com a maior intensidade de imunexpressão tecidual do CA19-9.

Takada *et al.*²⁸ relataram que o antígeno CA19-9 serve como ligante específico para a molécula de adesão endotelial de leucócito (ELAM-1), o que pode ajudar as células tumorais na adesão às células circulantes e, conseqüentemente, iniciar o processo metastático. O antígeno CA19-9 pode estar envolvido no processo de angiogênese tumoral influenciando o rápido crescimento do tumor e das metástases. Esta pode ser uma das razões principais devido a qual os casos com níveis séricos mais elevados de CA19-9 mostraram frequência maior de metástases e, conseqüentemente, pior prognóstico²⁹. Nakagoe *et al.*²³ relataram que o CA19-9 sérico é fortemente associado à metástases à distância. No presente estudo, não se constatou relação do CA19-9 sérico e da imunexpressão do CA19-9 tecidual com a incidência de metástases. Seguindo o raciocínio que conforme aumenta a profundidade de invasão e o tamanho da massa, aumentam os níveis séricos dos marcadores tumorais²⁶, é esperado que neoplasias em estágios mais avançados tenham maiores chances de recidiva e metástases, já que são consideradas doenças sistêmicas.

Estudo conduzido por Shimono *et al.*¹⁶ utilizou o método imunoistoquímico para determinar a imunexpressão do CA19-9 em 149 pacientes com câncer colorretal primário. Oitenta e seis (56%) tumores marcaram positivamente, e 22 (15%) revelaram teste padrão fortemente expressado. Nestes casos, o CA19-9 não foi somente marcado nas áreas apicais e citoplasmáticas de células do tumor, mas igualmente no estroma. Constatou-se que os doentes com CA19-9 acentuadamente expressado sobrevivem significativamente menos do que aqueles com

o marcador negativo ou marcado somente na área apical das células do tumor. Por outro lado, Nakagoe *et al.*²³ não encontraram diferença significativa de sobrevivência em relação à imunoexpressão tecidual do CA19-9.

No tocante à imunoexpressão do tecido neoplásico do CA19-9, a detecção e quantificação de um marcador com diferentes reagentes podem não produzir resultados idênticos, mesmo que estes reagentes sejam utilizados em formatos similares do ensaio. Teste específico para marcador individual, mesmo se realizado de forma uniforme, pode ser interpretado de maneira diferente com a utilização de diferentes sistemas de análise de sinal. Vários métodos de escore de imunocoloração foram propostos. A mesma lâmina pode ser lida por microscopia de luz com a interpretação humana ou por computador. Poder-se-ia considerar apenas coloração nuclear e ignorar todos os outros padrões de coloração (por exemplo, citosólicas ou membrana) ou vice-versa. Em algumas escalas, considera-se apenas que as células são positivas ou negativas. Em outras, a intensidade de coloração está consignada com a percentagem de células positivas coradas por imunoistoquímica para criar índice ou escore. A comparação de resultados entre estas duas análises separadas poderia conduzir a conclusões bastante diferentes³⁰.

O significado clínico e biológico do marcador detectado em associação com uma célula (por exemplo, no citosol ou membrana) pode ser muito diferente do que o do mesmo marcador quando é visto como um fator solúvel em fluidos. Os resultados obtidos a partir de biópsia por aspiração por agulha podem ser diferentes daqueles utilizando a mesma análise de células idênticas coletadas em amostra de biópsia de maiores dimensões, na qual a ar-

quitetura do tecido é preservada. Diferentes estratégias de modelos de preparação e armazenamento das amostras podem alterar radicalmente os resultados do ensaio. Muitos ensaios de marcador tumoral - especialmente aqueles que são baseadas em reações antígeno-anticorpo -, são muito mais sensíveis em espécimes frescos ou congelados. Em tecidos fixados, a "sobrevivência" do antígeno pode variar de acordo com os diferentes fixadores. Os ensaios podem ser influenciados não só pelo fixador ou tipos de anticoagulantes utilizados na preparação da lâmina, mas também pelas condições de armazenamento, bem como pela duração do armazenamento. Para muitos marcadores solúveis, ciclos de congelamento e descongelamento múltiplos podem diminuir a reatividade das células, dependendo do ensaio específico. Mesmo que os métodos de coleta e armazenamento sejam padronizados, as diferenças de amostragem podem alterar substancialmente os resultados³⁰.

O presente estudo encontrou aumento progressivo do grau de imunoexpressão tecidual do CA19-9 conforme ocorreu aumento dos níveis séricos do CA19-9, porém não significativa. O nível sérico do CA19-9 e a imunoexpressão tecidual do CA19-9 não apresentaram relação com as variáveis morfológicas do carcinoma colorretal. É possível que a intensidade de imunoexpressão tecidual do CA19-9 possa predizer pior prognóstico em doentes com estadiamento não avançado (estádios I e II) e sugerir a realização de tratamento rádio e quimioterápico mais agressivo. Julga-se ser importante a padronização do estudo imunoistoquímico e da leitura da imunoexpressão tecidual do marcador CA19-9 para esclarecer-se o papel biológico do marcador CA 19-9 no carcinoma colorretal.

A B S T R A C T

Objective: To compare sera levels of CEA and CA19-9 and tissular expression of the CA19-9 and to correlate these with morphological features of the colorectal carcinoma. **Methods:** Forty five patients with colorectal carcinoma underwent surgical treatment following measurement of pre-operative levels of CA19-9 and CEA. Sera levels of CEA = 5.0ng/ml and CA19-9 = 37UI were deemed high values. Evaluation of CA19-9 immunoexpression in neoplastic tissue was carried through by means of immunohistochemical study with monoclonal antibody anti-CA19-9. The intensity of expression of CA19-9 in neoplastic areas was semi-quantified in each area of tumor differentiation into mild(+/+++), moderate(++/+++), intense(+++/+++), or absent. **Results:** Sera CA19-9 values were progressively higher in the presence of elevated CA19-9 immunoexpression in colorectal carcinoma tissue, although not significant ($p=0.06$). Increased sera CA19-9 levels were found to be associated with significantly elevated ($p<0.001$) sera CEA levels. Levels of sera CA19-9, tissular immunoexpression of CA19-9 and sera levels of CEA presented no significant association with morphological features of the colorectal carcinoma. **Conclusion:** Sera and tissular levels of the CA19-9 marker exhibited, each other, a directly proportional relationship. The morphological features of the neoplasia had no influence on sera CEA or CA19-9 levels or tissular immunoexpression of CA19-9.

Key words: Carcinoma. Colorectal Neoplasias. Biologicals Markers.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2007.
2. Jantschkeff P, Terraciano L, Lowy A, Glatz-Krieger K, Grunert F, Micheel B et al. Expression of CEACAM6 in resectable colorectal cancer: a factor of independent prognostic significance. J Clin Oncol. 2003; 21(19):3638-46.
3. Levy M, Visokai V, Lipska L, Topolcan O. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma. Neoplasma. 2008; 55(2):138-42.
4. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. Dis Colon Rectum. 1988; 31(1):33-41.

5. Ponz de Leon M, Sant M, Micheli A, Sacchetti C, Di Gregorio C, Fante R et al. Clinical and pathologic prognostic indicators in colorectal cancer. A population-based study. *Cancer*. 1992; 69(3):626-35.
6. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer*. 2007; 43(9):1348-60.
7. Daniels IR, Fisher SE, Heald RJ, Moran BJ. Accurate staging, selective preoperative therapy and optimal surgery improves outcome in rectal cancer: a review of the recent evidence. *Colorectal Dis*. 2007; 9(4):290-301.
8. Stein U, Schlag PM. Clinical biological and molecular aspects of metastasis in colorectal cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2007; 176:61-80.
9. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet*. 1979; 5(6):957-72.
10. Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman UH, Alfthan H, Järvinen H, Haglund C. Estimating the probability of cancer with several tumor markers in patients with colorectal disease. *Oncology*. 2004; 66(4):296-302.
11. Salces I, Vegh I, Rodriguez-Muñoz S, Colina F, Pérez A, Soto S et al. Tissue CA19-9 content in colorectal adenomas and its value in the assessment of dysplasia. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004; 96(4):246-54.
12. Akamine S, Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T, Tanaka K, Hidaka S et al. Differences in prognosis of colorectal cancer patients based on the expression of sialyl Lewis^a, sialyl Lewis^x, and sialyl Lewis^{yn} antigens in serum and tumor tissue. *Anticancer Res*. 2004; 24(4):2541-6.
13. Nakayama T, Watanabe M, Teramoto T, Kitajima M. CA19-9 as a predictor of recurrence in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 1997; 66(4):238-43.
14. Matsui T, Kojima H, Susuki H, Hamajima H, Nakazato H, Ito K, Nakao A, Sakamoto J. Sialyl Lewis^a expression as a predictor of the prognosis of colon carcinoma patients in a prospective randomized clinical trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2004; 34(10):588-93.
15. Asai S, Watanabe T, Sakamoto J, Kiriya K, Ito K, Akiyama S, Takagi H. [Expression and prognostic indicators of type 1 and type 2 Lewis blood group antigens in colorectal cancers]. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1994; 95(10):753-62.
16. Shimono R, Mori M, Akazawa K, Adachi Y, Sgimachi K. Immunohistochemical expression of carbohydrate antigen 19-9 in colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89(1):101-5.
17. Nakayama T, Watanabe M, Teramoto T, Kitajima M. Slope analysis CA19-9 and CEA for predicting recurrence in colorectal cancer patients. *Anticancer Res*. 1997; 17(2B):1379-82.
18. Arends JW, Schutte B, Wiggers T, Verstijnen CP, Blijham GH, Bosman FT. Comparison of phenotypic and genotypic features in human primary large bowel carcinomas and lymph node metastases. *Cancer Res*. 1987; 47(16):4342-4.
19. Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T, Jibiki MA, Nanashima A, Yamaguchi T et al. Difference in prognostic value between sialyl Lewis(a) and sialyl Lewis(x) antigen levels in the preoperative serum of gastric cancer patients. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 34(4):408-15.
20. Zheng CX, Zhan WH, Zhao JZ, Zheng D, Wang DP, He YL, Zheng ZQ. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2001; 7(3):431-4.
21. Morita S, Nomura T, Fukushima Y, Morimoto T, Hiraoka N, Shibata N. Does serum CA19-9 play a practical role in the management of patients with colorectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 2004; 47(2):227-32.
22. Nozoe T, Rikimaru T, Mori E, Okuyama T, Takahashi I. Increase in both CEA and CA19-9 in sera is an independent prognostic indicator in colorectal carcinoma. *J Surg Oncol*. 2006; 94(2):132-7.
23. Nakagoe T, Fukushima K, Nanashima A, Sawai T, Tsuji T, Jibiki M et al. Expression of Lewis(a), sialyl Lewis(a), Lewis(x) and sialyl Lewis(x) antigens as prognostic factors in patients with colorectal cancer. *Can J Gastroenterol*. 2000; 14(9):753-60.
24. Chen CC, Yang SH, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Chang SC. Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer? *J Surg Res*. 2005; 124(2):169-74.
25. Sasaki A, Kawano K, Inomata M, Shibata K, Matsumoto T, Kitano S. Value of serum carbohydrate antigen 19-9 for predicting extrahepatic metastasis in patients with liver metastasis from colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52(66):1814-9.
26. Coelho JC. *Aparelho Digestivo: clínica e cirurgia*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
27. Morales-Gutiérrez C, Vegh I, Colina F, Gómez-Cámara A, Ignacio Landa J, Ballesteros D, Carreira PE, Enríquez-De-Salamanca R. Survival of patients with colorectal carcinoma: possible prognostic value of tissular carbohydrate antigen 19.9 determination. *Cancer*. 1999; 86(9):1675-81.
28. Takada A, Ohmori K, Yoneda T, Tsuyuka K, Hasegawa A, Kiso M, Kannagi R. Contribution of carbohydrate antigens sialyl Lewis A and sialyl Lewis X to adhesion of human cancer cells to vascular endothelium. *Cancer Res*. 1993; 53(2):354-61.
29. Ueda T, Shimada E, Urakawa T. The clinicopathologic features of serum CA 19-9-positive colorectal cancers. *Surg Today*. 1994; 24(6):518-25.
30. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H Jr, Kemeny NE, Jessup JM et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88(20):1456-66.

Recebido em 20/01/2009

Aceito para publicação em 23/03/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Souza JRM, Gonçalves JE, Matos LL, Mader AMAA, Capelozzi VL, Waisberg J. Níveis séricos pré-operatórios dos marcadores CEA e CA19-9 e imunexpressão tecidual do marcador CA19-9 no carcinoma colorretal: relação com os aspectos morfológicos da neoplasia. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2010; 37(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

José Roberto Martins de Souza

E-mail: joserobertomtsouza@hotmail.com

Foco de criptas aberrantes e câncer da junção colorretal: análise da presença de lesões precoces microscópicas na periferia do câncer colorretal e correlação com a expressão da β -catenina e Ki-67

Aberrant crypt foci and cancer of the colorectal junction: the correlation between β -catenin/Ki-67 expression and the occurrence of early microscopic secondary lesions surrounding periphery colorectal cancer

DANIEL CURY OGATA¹; FERNANDO HINTZ GRECA²; MURILO DE ALMEIDA LUZ³; SÉRGIO OSSAMU IOSHII⁴; FLÁVIO DANIEL SAAVEDRA TOMASICH, TCBC-PR⁵

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a presença de foco de criptas aberrantes (FCA) em mucosa macroscopicamente normal, localizada na periferia de um câncer colorretal (CCR) e correlacionar a progressão tumoral destes FCA para o CCR, por meio da expressão da β -catenina e o Ki-67. **Métodos:** Utilizou-se 21 espécimes cirúrgicos contendo adenocarcinoma de junção retossigmóide. Foram coletadas amostras localizadas a 1 e 5 cm proximal e distal ao tumor, quando possível, bem como um fragmento da neoplasia. Os FCA foram selecionados. Subseqüentemente foi realizado estudo imunoistoquímico com os anticorpos b-catenina e o Ki-67. **Resultados:** A expressão nuclear da b-catenina nos adenocarcinomas, revelou freqüência de 81%. O Ki-67 apresentou a mesma freqüência. Apesar disso o coeficiente Kappa revelou fraca concordância entre estes anticorpos. Foram observados 20 FCA, sendo que 13 destes focos localizavam-se nas proximidades do tumor. Nenhum dos FCA apresentou expressão da β -catenina nuclear, tampouco para o Ki-67. **Conclusão:** Nas áreas situadas a 1 cm da neoplasia colorretal, foi observada maior concentração de FCA em relação às áreas situadas a 5 cm do tumor. No entanto, não se observou correlação entre a expressão da β -catenina e ki-67 nos colonócitos das criptas aberrantes das áreas estudadas, com as células neoplásicas do adenocarcinoma.

Descritores: Adenocarcinoma, β -catenina, Foco de criptas aberrantes.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é a quinta neoplasia maligna mais comum em homens e a quarta em mulheres. A faixa etária de maior incidência situa-se entre os 50 e 70 anos, todavia não é raro o surgimento deste tumor em pacientes mais jovens, abaixo dos 40 anos¹.

O processo evolutivo do CCR envolve uma série de etapas que estão relacionados com o acúmulo de mutações genéticas². Mutações nos genes *K-ras* e *APC*, por exemplo, têm importante papel na carcinogênese colorretal. O gene *APC* atua principalmente na regulação de uma proteína denominada b-catenina³. Esta proteína, cuja função é aderência celular, é degradada no citoplasma por meio de proteólise pelo complexo de ataque APC/ axina/ GSK-3 β . A mutação do gene *APC* pode ativar uma via que dissolve o complexo de ataque. Com isso, a proteólise da b-catenina não ocorre e esta molécula torna-se estável no citoplasma, podendo posteriormente alcançar o núcleo. No

núcleo, a β -catenina pode modular a expressão de vários genes alvos que favorecem a carcinogênese. Assim, a partir de um epitélio normal, dá-se início a proliferação celular, passando pela etapa de adenoma até carcinoma invasor^{4, 5}. Apesar do conhecido papel da β -catenina na carcinogênese do cólon, a identificação desta proteína no núcleo de células neoplásicas de adenocarcinoma não é constante^{2, 6, 7}.

Recentemente foram observadas, utilizando-se um endoscópico de magnificação, criptas colônicas anormalmente alargadas, identificadas em cólon humano após serem coradas com azul de metileno. Em um paralelo, estas criptas tinham similaridade àquelas observadas em roedores, quando expostos ao azoximetano (AOM), um carcinógeno específico para cólon⁸. A análise histológica destas lesões, mostrou alterações peculiares que, além do aumento destas criptas, vistas endoscopicamente, havia também espessamento epitelial, maior espaço pericriptico e eventualmente, displasia⁹. Bird foi quem primeiro descre-

Trabalho realizado nos Departamentos de Cirurgia e Patologia Experimental da PUC-PR e Hospital Erasto Gaertner, apresentado como pré-requisito para a obtenção do grau de Mestre em Cirurgia pela PUC-PR.

1. Médico Patologista do Hospital Erasto Gaertner; Mestre em Cirurgia pela PUCPR; 2. Professor Titular de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da PUCPR Doutor em Cirurgia Experimental pela UNIFESP-EPM; 3. Cirurgião Oncológico do Hospital Erasto Gaertner; 4. Professor Titular de Patologia da PUCPR; 5. Cirurgião Oncológico do Hospital Erasto Gaertner.

veu esta entidade, chamando-a de foco de criptas aberrantes (FCA), além de reconhecê-la como lesão precoce e precursora do CCR⁸.

Alguns autores acreditam que os FCA, ou pelo menos alguns deles, podem ser precursores do CCR. Em humanos, a maior concentração de CA coincidem justamente com as áreas mais distais do cólon, em que o CCR é mais freqüente, aliás, situação essa, também verificada em estudos animais, quando adenocarcinomas foram induzidos em cólon de ratos. O tamanho destas lesões tende aumentar com o tempo. A presença de displasia foi um marco na evolução destas lesões para a progressão neoplásica¹⁰⁻¹⁶.

As mutações dos genes *APC* e *K-ras*, alterações importantes observadas em pacientes com CCR, também foram identificadas em pacientes com FCA¹¹. Contudo, a expressão nuclear da β -catenina em FCA é controversa. Alguns autores classificam as criptas que acumulam β -catenina nuclear como entidade distinta. Outros defendem a expressão nuclear desta proteína em FCA¹⁷⁻¹⁹.

As alterações moleculares, os achados morfológicos e o padrão de crescimento têm contemplado a hipótese de que os FCA são lesões precursoras iniciais do CCR. Alguns autores sugerem que a tradicional seqüência adenoma-carcinoma na progressão tumoral do intestino grosso pode ser estendida para a seqüência FCA-adenoma-carcinoma⁹.

A natureza pré neoplásica dos FCA parece já estar bem estabelecida. No entanto, estudos que mostrassem a distribuição, a densidade e a dimensão destas criptas no cólon de populações de risco, constituiriam importante contribuição na profilaxia do CCR¹¹. O objetivo deste trabalho é em primeiro lugar, avaliar a presença de FCA em mucosa macroscopicamente normal, localizada na periferia de um CCR e está relacionada à progressão tumoral destes FCA para o CCR, por meio da expressão da β -catenina e o Ki-67.

MÉTODOS

SELEÇÃO DOS CASOS

Para a realização desta pesquisa foram utilizados 21 espécimes cirúrgicos de pacientes submetidos a retossigmoidectomia, com diagnóstico prévio de adenocarcinoma de junção colorretal. Esta coleta procedeu-se durante o período de novembro de 2006 a julho de 2007, no departamento de Anatomia Patológica do Hospital Erasto Gaertner.

Após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa, foi iniciada a fase de coleta de materiais. Utilizando um cilindro de aço inoxidável com área cortante de 1 cm², foram retirados de três a quatro fragmentos de mucosa macroscopicamente normal (dependendo do diâmetro do órgão), situados a 1 cm e 5 cm do bordo inferior e superior do tumor, bem como um fragmento da própria neoplasia (Figura 1). Todo o material coletado foi submetido a processamento histológico, sendo as lâminas coradas com coloração de rotina. A análise histológica da mucosa macroscopicamente normal foi feita com o intuito de identificar FCA. Estes foram identificados pelo alargamento das criptas, aumento do espaço peri-críptico e espessamento epitelial (Figura 2A). A displasia nestes focos era caracterizada por células hiper cromáticas, núcleos alongados, estratificação nuclear e depleção de mucina (Figura 2B).

Com a finalidade de minimizar custos com a imunoistoquímica, realizou-se um método denominado *tissue microarray* (TMA). Este método consiste em confeccionar um bloco de parafina com representações histológicas multi-amostrais. Para isso, foram selecionados um fragmento com 2 mm de diâmetro de cada neoplasia, bem como um fragmento com as mesmas dimensões de cada caso que continha FCA.

Os blocos de TMA foram cortados à espessura de 4 μ m, sendo confeccionadas três lâminas, uma delas corada em hematoxilina-eosina e as restantes submetidas ao processamento imunoistoquímico.

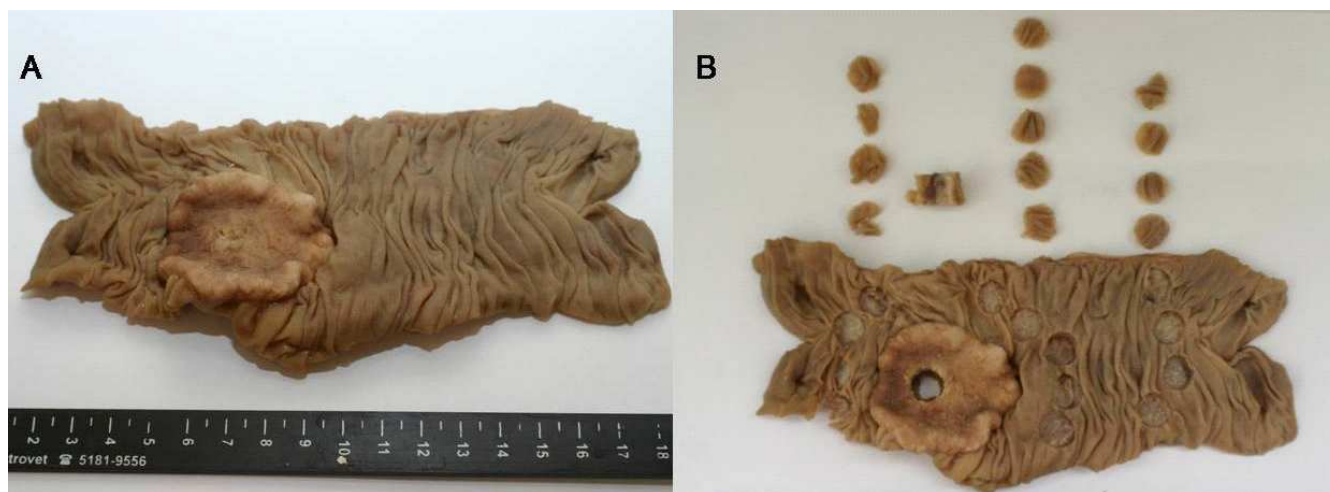


Figura 1 - Segmento de intestino grosso, aberto longitudinalmente e evidenciando neoplasia colorretal (A); O mesmo espécime cirúrgico da figura 3 após a coleta dos fragmentos a 1 e 5 cm proximais da lesão e 1 e 5 cm distais da lesão (B).



Figura 2 - Fotomicrografia de cólon, mostrando cripta aumentada de tamanho, lúmen com aspecto de dente de serra e células caliciformes hiperdistendidas (asterisco) (HE 200x) (A); Fotomicrografia revelando cripta aberrante com redução na produção de mucina, além de pseudoestratificação (asterisco) (HE 400x) (B).

ESTUDO IMUNOISTOQUÍMICO

As lâminas de TMA foram submetidas ao processo de imunohistoquímica pela técnica da imunoperoxidase. Esta permite a pesquisa de antígenos específicos em material parafinado. O protocolo apresenta fases distintas como deparafinização e re-hidratação, primeiro e segundo bloqueio da peroxidase endógena, recuperação antigênica, incubação com anticorpo primário e secundário, revelação, contra-coloração, desidratação, clarificação e montagem. A deparafinização é realizada com xilol quente à 37°C e a re-hidratação com banhos sucessivos de álcool, em concentrações decrescentes, conforme técnicas convencionais. Todos os casos foram corados em duplicata, utilizando-se uma lâmina como controle negativo, na qual não será adicionado o anticorpo primário.

O primeiro bloqueio da peroxidase endógena, realizado antes da recuperação antigênica, é feito com álcool metílico mais peróxido de hidrogênio na proporção 1:10. Para o segundo bloqueio, que ocorrerá após a recuperação, será utilizado água destilada e peróxido de hidrogênio.

Os anticorpos utilizados foram da marca Novocastra® e tiveram como controle positivo a reação com amígdala de rato, apresentando as seguintes especificações (classe e diluições): β -catenina – IgG classe 2a, na diluição 1:800; Ki-67 clone MIB-1- IgG classe 1, na diluição 1:50.

A incubação com os anticorpos (β -catenina e Ki-67) nas diluições determinadas, tem duração de uma hora, em câmara úmida e temperatura ambiente. O anticorpo secundário, associado ao polímero dextrana (Envision Dual link Dako®) foi incubado com o material por 30 minutos, também em temperatura ambiente.

Para revelação é adicionado o complexo DAB + substrato sobre as lâminas, por três minutos, conforme técnicas convencionais.

A contra-coloração foi realizada com hematoxilina de Mayer por 1 minuto, seguida de desidra-

tação com banhos de álcool etílico 100% e da clarificação com xilol em temperatura ambiente.

Para a montagem das lâminas foi utilizado Bálsamo do Canadá, em técnica similar à montagem de lâminas convencionais.

A análise da reação dos anticorpos foi qualitativa, analisando apenas a positividade ou negatividade para os anticorpos utilizados.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística, foram utilizadas a descrição das variáveis e a aferição do coeficiente de concordância Kappa, para avaliar se existia correlação entre a imunorreação dos anticorpos.

RESULTADOS

Foram analisados 21 casos com diagnóstico prévio de câncer de junção colorretal, com idades variando de 36 anos a 82 anos (média de 59,7 anos), sendo 11 mulheres e 10 homens. Todos os tipos histológicos eram de adenocarcinoma usual.

A expressão da b-catenina nuclear foi observada em 17 dos 21 adenocarcinomas, atingindo uma frequência de 81% (Figura 3A).

O Ki-67 atendeu esta mesma distribuição, em que 17 dos 21 adenocarcinomas obtiveram expressão (Figura 3B). Apesar disso o coeficiente de concordância (Kappa) com a expressão nuclear da b-catenina com este anticorpo foi de 0,38, revelando fraca concordância.

Em relação aos FCA, foram observados 20, que atenderam a seguinte distribuição: oito localizados à 1 cm proximal ao tumor, cinco localizados à 5 cm proximal ao tumor, cinco localizados à 1 cm distal ao tumor e dois localizados à 5 cm distal ao tumor (Tabela 1). A displasia foi observada em apenas dois casos, localizados a 1 cm proximal e outro a 1 cm distal ao tumor (Figura 4).

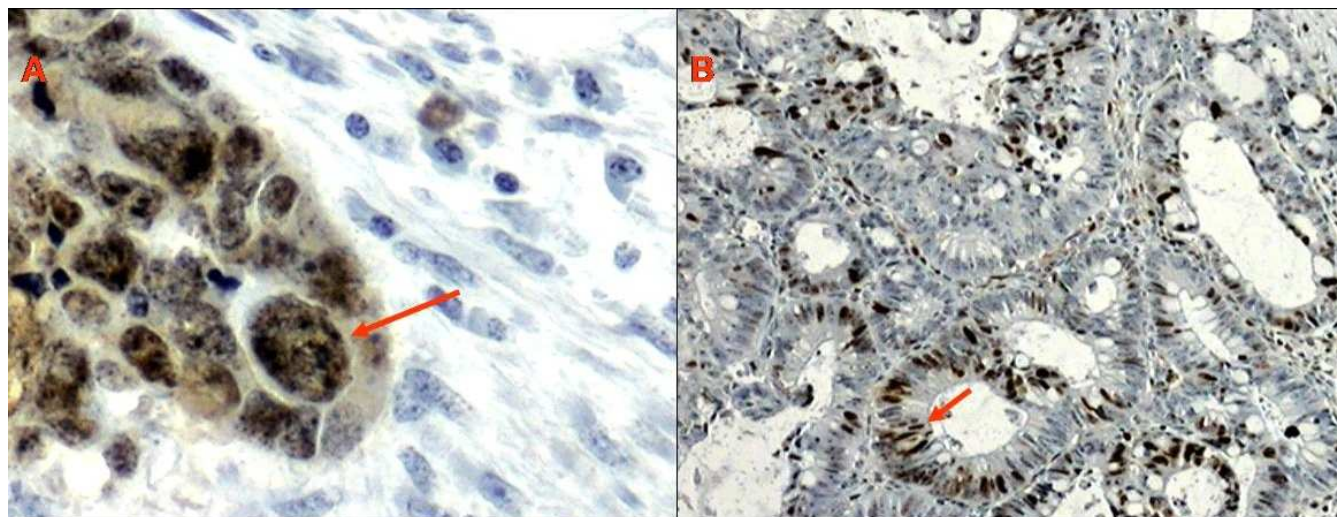


Figura 3 - Fotomicrografia realçando imunorreatividade nuclear (coloração acastanhada - seta) para β -catenina 1000 (x) (A); Fotomicrografia mostrando imunorreatividade nuclear (coloração acastanhada - seta) para o Ki-67 (Ki-67 200x.) (B).

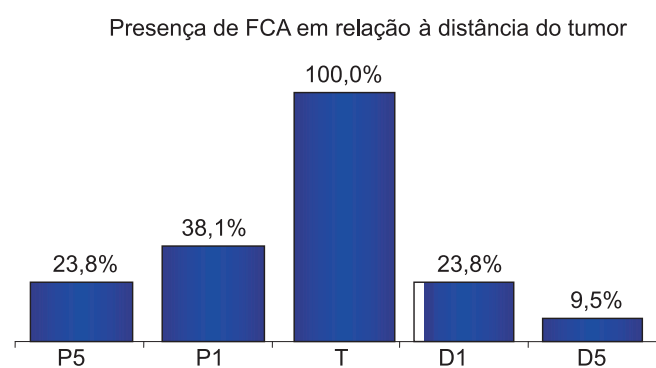


Figura 4 - Distribuição dos FCA ao redor do tumor. (T = tumor; P1 = 1 em proximal ao tumor; P5 = 5 cm proximais ao tumor; D1 = 1 em distal ao tumor; D5 = 5 cm distais ao tumor).

Nenhum dos FCA apresentou expressão dos anticorpos β -catenina nuclear e Ki-67.

DISCUSSÃO

O sul do país é a região com maior incidência de CCR no Brasil, sendo encontrado em 15,09 a 27,68/100000 homens e 16,51 a 28,07/100000 mulheres, dependendo do estado. A proporção homens: mulheres foi muito próximo, refletindo os resultados deste trabalho, em que foram

observados 1,1 mulheres para cada homem. A maior incidência dos casos ocorre na faixa etária situada entre 50 e 70 anos¹.

O desenvolvimento e a progressão do CCR, assim como em outros cânceres, passam por etapas que vão desde um epitélio normal, passando por um estado hiperproliferativo, chegando à forma de um adenoma até tornar-se um carcinoma francamente invasor. Isto denomina-se progressão tumoral¹³.

Recentemente foram observadas criptas anormalmente alargadas, com espessamento epitelial e aumento do espaço peri-críptico em ratos expostos a carcinógenos específicos para cólon. Tais criptas agrupavam-se em focos e foram chamadas de FCA⁸. Essas lesões são provavelmente o evento mais precoce da progressão tumoral dos cólons. Os FCA foram freqüentes em indivíduos com doenças de risco para o desenvolvimento do CCR, como, por exemplo, adenomas. Observou-se também freqüência menor em pacientes portadores de doenças não relacionadas ao CCR, ou seja, que não carregam este risco como, por exemplo, a diverticulose^{11,15,16}. A localização de tais criptas coincide com a dos CCR, portanto, na junção retossigmóide, reforçando o seu caráter precursor de malignidade¹⁴. Muitos estudos têm tentado correlacionar alterações progressivas nos FCA, como por exemplo, a displasia na sua evolução para o adenocarcinoma¹⁰⁻¹⁶. As alterações genéticas importantes no cenário da progressão carcinogênica para este tipo de

Tabela 1 - Localização dos FCA.

Região	Frequência de criptas aberrantes	Percentual
Proximal a 5 cm	5	23,8%
Proximal a 1 cm	8	38,1%
No tumor	21	100%
Distal a 1 cm	5	23,8%
Distal a 5 cm	2	9,5%

neoplasia, também foram identificadas nos FCA, como por exemplo, as mutações que ocorrem nos genes *APC* e *K-ras*. As mutações no gene *APC* são provavelmente o evento mais precoce em CCR. Sua presença tem sido descrita desde em adenomas macroscópicos até lesões menores com 0,3 cm de diâmetro. No entanto, mutações no gene *APC* não têm sido identificadas nos FCA em humanos³. Pretlow *et al.*²⁰ realizaram estudo, utilizando ratos com mutação induzida no gene *APC* e sugeriram que a mutação deste gene está implicada na iniciação dos FCA, mas não na progressão. Já em estudos prévios, foram observadas mutações nos genes *ras* em ratos e uma pequena série de FCA em humanos³.

RELAÇÃO COM A β -catenina

As células epiteliais normais deixam de se multiplicar assim que estabelecem contato com a célula vizinha. Isto é conhecido como inibição de contato. Elas aderem-se umas às outras por meio de moléculas de adesão celular. Nas células tumorais, esta comunicação intercelular pode estar interrompida, devido à expressão defeituosa de alguns genes. Esta situação conduz as células tumorais a exibir um crescimento "anti-social" destrutivo²¹.

A catenina é uma família de genes, cujo primeiro integrante descrito, definido como α -catenina, tem a função de ligar a molécula caderina ao citoesqueleto, resultando em aderência celular²¹. A β -catenina um outro representante desta família, com função semelhante, responsável em se ligar a outros tipos de proteína, não apenas a α -catenina e a actina, mas também a axina, caderina, fatores de transcrição e ligantes Wnt. Em células normais, a β -catenina é responsável pela adesão celular e quando encontra-se livre no citoplasma é fosforilada e degradada pelo complexo *APC*/Axina/*GSK 3 β* ^{4-6, 21}. O gene *APC* é o gene supressor de tumor. A axina é um gene que age concomitantemente com o glicogênio sintetase kinase 3 (*GSK-3*). Esta última é uma proteína que media a adição das moléculas de fosfato e trabalha com a via de sinalização Wnt na fosforilação da β -catenina⁴. Na ausência dos ligantes Wnt, as proteínas *APC* e Axina seqüestram a β -catenina, permitindo que a caseína quinase 1 (*CK-1*) fosfore o seu N terminal em Seronina/Treonina. Após isso, ocorre na seqüência a ubiquitinação e condução da β -catenina a proteólise pelo complexo de ataque. Alguns estudos sugerem que a ativação da via da β -catenina tem sido responsável pela iniciação da maioria dos cânceres colorretal. Em mais de 80% dos pacientes com esta neoplasia, o gene *APC* é inativado por mutações, resultando em ativação dos ligantes Wnt. Estes ligantes unem-se a proteína trans-membrana da família Frizzled, ativando outra proteína, denominada Dishevelled. Esta inibe o complexo *APC*/Axina/*GSK 3 β* , fazendo com que a molécula da β -catenina não sofra proteólise. Assim, esta molécula torna-se estável, acumula-se no citoplasma e posteriormente alcança o núcleo, transcrevendo subsequenteemente genes alvos. Esta programação carcinogênica culmina na transcrição de diversos genes alvos da via Wnt^{5, 22}.

β -catenina E FCA

Yamada *et al* realizaram estudo experimental com ratos, administrando AOM para indução de CA. Eles utilizaram endoscópio de magnificação e observaram dois tipos de criptas. O primeiro tipo lembrava endoscopicamente FCA, sendo distinguida pelo seu tamanho aumentado, espessamento epitelial e aumento do espaço peri-criptico. O segundo tipo de criptas alteradas não tinha aparência de FCA, devido ao seu tamanho reduzido. Foram realizados estudos imunoistoquímicos destas lesões, que detectaram super expressão da β -catenina citoplasmática em 13 de 15 criptas. Também observou-se em quase todos os casos, localização anômala da β -catenina no núcleo. Estas lesões foram denominadas "criptas com acúmulo de b-catenina", sendo enquadradas como entidade distinta. Naquelas criptas semelhantes aos FCA, a expressividade da β -catenina não revelou acúmulo citoplasmático, tampouco translocação em direção ao núcleo^{17,18}.

Para Pretlow e Bird¹⁹, os resultados de Yamada *et al*¹⁷ são controversos. Os autores questionaram o fato do grupo "criptas com acúmulo de β -catenina" ser uma entidade independente dos FCA. Segundo esses autores, as criptas com acúmulo de β -catenina têm características semelhantes a um subgrupo de FCA, que inclui a maioria dos FCA com displasia. Pretlow e Bird¹⁹ referiram ainda, que as preparações "em face", ou seja, com a superfície luminal voltada para baixo, podiam mostrar FCA em diferentes níveis de secção histológica e tal situação poderia explicar o tamanho reduzido nas criptas observadas.

Em nosso estudo, esperava-se expressão nuclear da β -catenina tanto nos FCA como nos respectivos adenocarcinomas. Esta expressividade era esperada pelo menos nos casos em que existia displasia, já que este é um forte preditor morfológico de pré-malignidade. Esta positividade nuclear concomitante poderia indicar uma via molecular comum, que teria conduzido os FCA para a transformação maligna. No entanto, nenhum FCA expressou a β -catenina no núcleo. Esta situação poderia fortalecer a teoria de Yamada *et al*, que rotularam as criptas com acúmulo de β -catenina como entidade distinta. Ou seja, sabendo-se da correlação dos FCA como lesões precursoras do CCR, a falta de acúmulo da β -catenina nuclear nos colonócitos das CA, poderia favorecer realmente a existência de dois tipos de criptas, conforme postulado por Yamada *et al*¹⁷. No entanto, Pretlow e Bird¹⁹ quando rebateram esta teoria, referiram as criptas com acúmulo de β -catenina como um subtipo de FCA com displasia. Sendo assim, não é possível separar estas criptas em dois grupos com os dados desta pesquisa, pois foram observados apenas dois casos de FCA com displasia, tornando-os estatisticamente insignificantes para este tipo de afirmação.

β -catenina E CCR

A expressão nuclear deste anticorpo foi extremamente variável na literatura. Enquanto Bondi *et al*⁷ encontraram expressão no núcleo dos tumores em apenas 22,2% dos seus casos, Kim *et al*⁶ obtiveram 40,3% de positividade, Chen *et al*^{82,3%}² e Kawada *et al*²³ 70%.

Nosso estudo revelou dados muito próximos ao de Chen *et al.*², com frequência de 81%. No entanto, todas estas pesquisas foram realizadas comparando a expressão da β -catenina, com outras proteínas implicadas em um determinado passo da via carcinogênica. Foram feitos comparativos com o c-myc^{2,7}, proteína atuante na transdução de sinais, o Pin1, cuja função é regular a ciclina D1, que por sua vez controla o início e a progressão do ciclo celular e por último⁶, o STAT3, que é um ativador de sinal e transdutor de sinais²³. Não foi encontrado nenhum trabalho correlacionando a expressão da β -catenina nuclear nos colonócitos dos FCA com os respectivos colonócitos dos adenocarcinomas, semelhante ao modelo experimental realizado no presente estudo. Outra situação que poderia alterar os resultados desta pesquisa foi o tamanho da amostra. Enquanto Kim *et al.*⁶ e Bondi *et al.*⁷ utilizaram respectivamente, 124 e 162 casos, Chen *et al.*² utilizaram 85 pacientes e Kawada *et al.*²³, 90 indivíduos. Nosso estudo envolveu apenas 21 casos. Sendo assim, pode-se supor que o aumento da amostragem poderia alterar a frequência. Outro dado que pode explicar a ampla variação de resultados encontrados na literatura foi postulado por Yang *et al.*⁴. Segundo estes autores, os mecanismos da função do APC em regular a β -catenina são mais complicados do que se costumava pensar. No estudo realizado por esses autores,

foram obtidos dados que sugeriram que a degradação da β -catenina era feita por domínios distintos e mecanismos moleculares separados. Observou-se em seus experimentos que o gene APC, cuja maior função é regular a β -catenina, quando mutado, bloqueava o complexo de ataque, responsável pela fosforilação desta proteína. Apesar do fato da β -catenina ter sua degradação inibida nas células tumorais por meio deste mecanismo, ainda observou-se algum grau de fosforilação da β -catenina. Com isso, os autores partiram da hipótese que as células tumorais com alto nível de β -catenina, podem ter um mecanismo de fosforilação independente do APC. Nas células com o APC mutante, o índice de fosforilação e degradação da β -catenina é menor que o de síntese, podendo levar ao acúmulo desta proteína no citoplasma e posteriormente no núcleo. Sendo assim, a discrepância nos resultados obtidos na literatura mundial, podem ter relação com os diversos mecanismos responsáveis pelo controle da degradação e síntese da β -catenina.

Nas áreas situadas a 1 cm da neoplasia colorretal, foi observada maior concentração de FCA em relação às áreas situadas a 5 cm do tumor. No entanto não se observou correlação entre a expressão da β -catenina e ki-67 nos colonócitos das criptas aberrantes das áreas estudadas, com as células neoplásicas dos adenocarcinomas.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the occurrence of aberrant crypt foci (ACF) in macroscopic normal mucosa surrounding colorectal cancers (CRC); additionally, analyze tumor progression from ACF to CRC by means of β -catenin and Ki-67 expression. **Methods:** Twenty-one surgical specimens showing colorectal junction adenocarcinoma were included. Macroscopic normal mucosa proximal and distal to the primary tumor was sampled at a distance of 1 and 5 cm in both sides. A primary tumor sample was also retrieved. Eventually, ACF's were selected and immunohistochemical analysis of β -catenin and Ki-67 were carried out. **Results:** Among all adenocarcinoma samples, the frequency of positive β -catenin nuclear expression was 81%. The Ki-67 expression demonstrated the same percentage of positivity as did β -catenin. However, the Kappa coefficient showed weak relationship between those two antibodies. Among 20 ACF's analyzed, 13 were located close (1 cm) to the tumor. None of the ACF's demonstrated nuclear expression of β -catenin or Ki-67. **Conclusion:** Higher concentrations of ACF's were observed in colonic mucosa at a distance of 1 cm compared to samples at 5 cm from the primary CRC. However, we could not demonstrate positive correlation between colonocytes β -catenin expression and the occurrence of ACF's.

Key words: Adenocarcinoma. β -Catenin. Aberrant crypt foci.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Incidência de Câncer no Brasil. Internet. Disponível: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/>. Acesso em: 07 set. 2007.
2. Chen WC, Lin MS, Zhang BF, Fang J, Zhou Q, Hu Y, et al. Survey of molecular profiling during human colon cancer development and progression by immunohistochemical staining on tissue microarray. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(5):699-708.
3. Smith AJ, Stern HS, Penner M, Hay K, Mitri A, Bapat BV, et al. Somatic APC and K-ras codon 12 mutations in aberrant crypt foci from human colons. *Cancer Res*. 1994; (54):5527-30.
4. Yang J, Zhang W, Evans PM, Chen X, He X, Liu C. Adenomatous Polyposis Coli (APC) differentially regulates β -catenin phosphorylation and ubiquitination in colon. *J Biol Chem*. 2006; 281(26):17751-7. Epub 2006 May 3.
5. Huang D, Du X. Crosstalk between tumor cells and microenvironment via Wnt pathway in colorectal cancer dissemination. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(12):1823-7.
6. Kim CJ, Cho YG, Park YG, Nam SW, Kim SY, Lee SH et al. Pin1 overexpression in colorectal cancer and its correlation with aberrant β -catenin expression. *World J Gastroenterol*. 2005;11(32):5006-9.
7. Bondi J, Bukholm G, Nesland JM, Bukholm IR. Expression of non-membranous β -catenin and g-catenin, c-Myc and Cyclin D1 in relation to patient outcome in human colon adenocarcinomas. *APMIS*. 2004; 112(1):49-56.
8. Bird RP. Observations and quantification of aberrant crypts in the murine colon treated with a colon carcinogen: preliminary findings. *Cancer Lett*. 1987; 37(2):147-51.
9. Hurlstone DP, Cross SS. Role of aberrant crypt foci detected using high-magnification-chromoscopy colonoscopy in human colorectal carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(2):173-81.

10. Siu IM, Pretlow TG, Amini SB, Pretlow TP. Identification of dysplasia in human colonic aberrant crypt foci. *Am J Pathol* 1997; 150(5):1805-13.
11. Roncucci L, Modica S, Pedroni M, Tamassia MG, Ghidoni M, Losi L et al. Aberrant crypt foci in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1998; 77(12): 2343-8.
12. McLellan EA, Medline A, Bird RP. Sequential analyses of the growth and morphological characteristics of aberrant crypts foci: putative preneoplastic lesions. *Cancer Res*. 1991;51(19): 5270-4.
13. Shpitz B, Hay K, Medline A, Bruce WR, Bull SB, Gallinger S et al. Natural history of aberrant crypt foci. A surgical approach. *Dis Colon Rectum*. 1996; 39(7):763-7.
14. Nucci MR, Robinson CR, Longo P, Campbell P, Hamilton SR. Phenotypic and genotypic characteristics of aberrant crypts foci in human colorectal mucosa. *Hum Pathol*. 1997;28(12):1396-407.
15. Takayama TT, Katsuki S, Takahashi Y, Ohi M, Nojori S, Sakamaki S et al. Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. *N Engl J Med*. 1998; 339(18):1277-84.
16. Nascimbeni R, Villanacci V, Mariani PP, Di Betta E, Ghirardi M, Donato F et al. Aberrant crypt foci in the human colon: frequency and histologic patterns in patients with colorectal cancer or diverticular disease. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(10):1256-63.
17. Yamada Y, Yoshimi N, Hirose Y, Kawabata K, Matsunaga K, Shimizu M et al. Frequent β -catenin gene mutations and accumulations of the protein in the putative preneoplastic lesions lacking macroscopic aberrant crypt foci appearance, in rat colon carcinogenesis. *Cancer Res*. 2000; 60(13):3323-7.
18. Yamada Y, Mori H. Pre-cancerous lesions for colorectal cancers in rodents: a new concept. *Carcinogenesis*. 2003;24(6):1015-9. Epub 2003 Mar 28.
19. Pretlow TP e Bird RP. Correspondence re: Y Yamada et al., Frequent β -catenin Gene mutations and accumulations of the protein in the putative preneoplastic lesions lacking macroscopic aberrant crypt foci appearance, in rat colon carcinogenesis. *Cancer Res*. 2000;60(13):3323-7; and Sequential analysis of morphological and biological properties of β -catenin-carcinogenesis. *Cancer Res*. 2001;61(5):1874-8.
20. Pretlow TP, Edelmann W, Kuchelapati R, Pretlow TG, Augenlicht LH. Spontaneous aberrant crypt foci in Apc1638N Mice with a mutant Apc allele. *Am J Pathol*. 2003; 163(5):1757-63.
21. Riede UN, Werner M. *Color Atlas of Pathology. Pathologic principles, associated diseases, sequelae*. 1st ed. New York: Thieme; 2004.
22. Gregorieff A, Clevers H. Wnt signaling in the intestinal epithelium: from endoderm to cancer. *Genes Dev*. 2005;19(8):877-90.
23. Kawada M, Seno H, Uenoyama Y, Sawabu T, Kanda N, Fukui H et al. Signal transducers and activators of transcription 3 activation is involved in nuclear accumulation of β -catenin in colorectal cancer. *Cancer Res*. 2006; 66(6):2913-7.

Recebido em 26/01/2009

Aceito para publicação em 31/04/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Ogata DC, Greca FH, Luz MA, Ioshii SO, Tomasich FDS. Foco de criptas aberrantes e câncer da junção colorretal: análise da presença de lesões precoces microscópicas na periferia do câncer colorretal e correlação com a expressão da β -catenina e ki-67. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2010; 37(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Daniel Cury Ogata

E-mail: daniel.ogata@gmail.com

Avaliação de cicatrizes cutâneas: apresentação de um método quantitativo

Assessment of surgical scars: a quantitative method

FERNANDO MENDONÇA VIDIGAL, TCBC-MG¹; ANDY PETROIANU, TCBC-MG²

R E S U M O

Objetivo: Descrever um método objetivo de avaliação das cicatrizes cutâneas com base em critérios quantificados e compará-lo com avaliação subjetiva do cirurgião e do paciente. **Métodos:** Foram analisados prospectivamente 136 pacientes submetidos à operações abdominais e inguinais. As cicatrizes foram avaliadas seis meses após o procedimento cirúrgico por meio da medida das alterações encontradas (alargamento, hipertrofia e retração). Essas cicatrizes foram classificadas em quatro tipos objetivos (A, B, C e D) e 10 subjetivos do cirurgião e do paciente (escore de 1 a 10). As classificações foram comparadas entre si. **Resultados:** A avaliação subjetiva do cirurgião mostrou diferença entre os grupos 1 e 2 ($p = 0,021$) e 2 e 3B ($p = 0,011$). Na avaliação dos pacientes não houve diferença entre os grupos ($p = 0,283$). Em todos os grupos a avaliação do paciente foi mais satisfatória. A avaliação objetiva mostrou melhores resultados nos grupos 1 e 3B, sem diferença significativa. O método utilizado na avaliação objetiva foi eficaz e os valores médios atribuídos pelo cirurgião às cicatrizes dos tipos A, B, C e D foram diferentes entre si ($p < 0,001$). **Conclusão:** A avaliação pelo método quantitativo foi adequada para classificar cicatrizes cirúrgicas. Esse método esteve mais de acordo com a realidade do que a impressão subjetiva apoiada em satisfação com o resultado obtido.

Descritores: Cicatriz. Técnicas de sutura.

INTRODUÇÃO

A investigação de cicatrizes cutâneas tem sido feita mediante diversos parâmetros - maioria deles com base em avaliações subjetivas. A diversidade dos métodos utilizados dificulta a comparação entre diferentes publicações e denota a ausência de um sistema aceito por todos os cirurgiões.

Parâmetros diversos têm sido empregados para classificar cicatrizes, desde valores específicos e graduados em escala numérica¹⁻³, até subjetivos de conceituação⁴. A análise fotográfica comparativa é outro método amplamente utilizado, principalmente por cirurgões plásticos^{1,2,5,6}.

Um sistema de avaliação semi-quantitativa foi proposto por Trimbos e tem por base a conceituação do aspecto cicatricial de hipertrofia, cor e marcas transversais. A largura da cicatriz foi quantificada em milímetros, e o resultado final obtido pela soma dos escores das quatro alterações⁷.

Alguns autores adotaram uma escala visual, graduada em milímetros, para a pesquisa da satisfação do paciente⁵. Avaliação do aspecto estético da cicatriz no pós-operatório imediato foi utilizada por observadores médicos. Embora essa escala estética forneça compreensão sobre possíveis falhas na técnica de sutura, não é conhecida

sua eficácia no pós-operatório recente ao correlacioná-la com a aparência tardia da cicatriz⁸. Comparação entre a satisfação do médico e do paciente com a aparência estética da cicatriz cutânea mostrou que existe relação entre elas⁹.

Segundo Singer, em artigo de 1998, uma escala estética de feridas, para ser útil, precisa ser confiável, válida e clinicamente significante. Confiabilidade refere-se aos testes de consistência por medidas repetidas e é relativamente fácil de avaliar. Validade refere-se à maneira como a escala mede as características que são pretendidas no estudo. Deve ser instituída, de preferência, pela comparação dela com um critério padrão estabelecido. No caso de aparência estética de cicatrizes, nenhum critério padrão existe. Nessa situação, a nova escala pode ser validada pela comparação com outros testes que se propõem a medir as mesmas características. É preciso que a escala seja clinicamente aplicável, o que nem sempre implica em avaliação estatística. O resultado da classificação para ser considerado clinicamente válido deve ser claramente percebido pelo paciente e pelo médico¹⁰.

Este trabalho descreve um método objetivo de investigação estética de cicatrizes cutâneas, com base em critérios quantitativos e de fácil aplicação clínica, que pode auxiliar na uniformização de conceitos, facilitando comparações, mediante parâmetros definidos.

Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora e Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora.

1. Professor Adjunto I do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal (UFMG); 2. Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG.

MÉTODOS

Foram analisados prospectivamente 136 pacientes submetidos à operações para tratamento de afecções abdominais e inguinais. Foram excluídos os submetidos à operações contaminadas e infectadas; diabéticos; portadores de neoplasias avançadas; portadores de colagenoses; em uso prolongado de corticosteróides, imunossupressores ou anticoagulantes; aqueles com albumina sérica menor do que 3,1 g/dL ou hemoglobina menor do que 10 g/dL; pacientes com cicatrizes pré-existent, não retiradas completamente por ocasião da intervenção, no mesmo local da incisão cirúrgica.

De acordo com o tipo de fechamento da pele, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente nos seguintes grupos:

Grupo 1 - síntese do tecido subcutâneo, sem sutura da pele com pontos separados de fio de catgut simples 3-0 e nó invertido ou em "U", evitando a presença de espaço vazio. Em todos os casos, as bordas da pele foram aproximadas somente pelo fechamento do tecido subcutâneo, conforme preconizado por Petroianu em 1979¹¹.

Grupo 2 - sutura da pele com pontos simples transdérmicos utilizando fio de mononáilon preto 3-0, sem sutura do tecido subcutâneo;

Grupo 3- síntese da pele com sutura intradérmica contínua, sem sutura do tecido subcutâneo

Subgrupo 3^a - com fio de mononáilon preto 3-0;

Subgrupo 3B - com fio de ácido poliglicólico bege 3-0.

As características dos grupos quanto ao sexo, idade e cor da pele são apresentadas na tabela 1. No Grupo 1, as operações foram consideradas limpas em 21 (70 %) pacientes e potencialmente contaminadas em nove (30 %). No Grupo 2, 23 (63,8 %) operações foram consideradas limpas e 13 (36,2 %) potencialmente contaminadas. No Subgrupo 3A, as operações foram consideradas limpas em 26 (66,7 %) pacientes e potencialmente contaminadas em 13 (33,3 %) pacientes. No Subgrupo 3B, as operações fo-

ram consideradas limpas em 17 (54,8 %) pacientes e potencialmente contaminadas em 14 (45,2 %).

Dentro da rotina pré-operatória para operações abdominais, a avaliação laboratorial incluiu hemograma, coagulograma, glicemia, creatinina e dosagem de proteínas séricas. Outros exames foram realizados de acordo com a necessidade dos doentes. Antibioticoprofilaxia foi instituída nos pacientes submetidos à operações potencialmente contaminadas e em casos específicos de operações limpas.

Todos os pacientes foram orientados a retornar para o primeiro controle entre o 12º e o 15º dias do pós-operatório, quando procedeu-se a remoção de pontos nos pacientes dos grupos 2 e 3A. O segundo controle foi realizado seis meses após o procedimento cirúrgico e teve por objetivo avaliar o resultado estético da cicatriz cirúrgica. A investigação constou de duas avaliações, uma subjetiva e outra objetiva.

Avaliação subjetiva

O cirurgião examinador atribuiu valor em uma escala de 1 a 10, orientado pelo aspecto estético da cicatriz cirúrgica, tomando-se como único critério sua aparência. O paciente também atribuiu valor em escala igual para a cicatriz, tendo por base o mesmo critério do cirurgião. Além disso, foi solicitado ao paciente que emitisse um conceito para a sua cicatriz (ótimo, bom, regular ou ruim).

Avaliação objetiva

Constou de inspeção e palpação da cicatriz, seguidas pela mensuração da sua parte mais larga, utilizando um paquímetro. As cicatrizes foram classificadas de acordo com o critério seguinte: 1) cicatriz normal - com menos de 2 mm de largura, que não apresentasse retração ou hipertrofia; 2) cicatriz alargada - alargamento igual ou superior a 2 mm, subdividindo-se esse tipo em pequeno (2 mm a 3 mm de largura), intermediário (maior que 3 mm até 5 mm) e grande (maior que 5 mm); 3) cicatriz escavada - situada abaixo do nível da pele circunjacente e sua largura foi medida afastando-se as bordas, de modo a tor-

Tabela 1 - Características dos grupos quanto à identificação dos pacientes.

Grupo / Subgrupo	Idade (M ± DPM)	Características				
		Sexo		Cor		
		M	F	L	F	M
1	45± 18	22	8	21	5	4
2	45± 15	24	12	27	3	6
3A	48± 18	28	11	28	0	11
3B	47± 16	15	16	23	4	4

Grupo -: síntese do tecido subcutâneo (fio de catgut), sem sutura da pele.

Grupo 2 - sutura da pele com pontos simples (fio de mononáilon), sem sutura do tecido subcutâneo.

Subgrupo 3A - síntese da pele com sutura intradérmica contínua, sem sutura do tecido subcutâneo (fio de mononáilon).

Subgrupo 3B - síntese da pele com sutura intradérmica contínua, sem sutura do tecido subcutâneo (fio de ácido poliglicólico).

Idade em anos.

Sexo: m=masculino, f=feminino.

Cor: L=leucodérmico, F: feodérmico, M: melanodérmico.

M ± DPM: média e desvio padrão da média.

nar a cicatriz plana; 4) cicatriz hipertrófica - a que na palpação apresentasse consistência endurecida e elevando-se acima do nível da pele circunjacente e classificada quanto à sua largura em pequena (até 3 mm), intermediária (maior que 3 mm até 5 mm) e grande (maior que 5 mm); 5) cicatriz quelóidea - a que crescesse fora dos limites originais da incisão cirúrgica.

De acordo com esses critérios, as cicatrizes foram classificadas em quatro tipos (Figuras 1, 2, 3 e 4): A - normal - cicatriz de excelente qualidade; B - hipertrofia pequena ou alargamento pequeno - cicatriz de boa qualidade; C - hipertrofia intermediária ou alargamento intermediário - cicatriz de qualidade regular; D - hipertrofia grande ou alargamento grande, ou quelóide - cicatriz de qualidade ruim.

Cicatrizes que tiveram alteração em um segmento igual ou menor a 20 % de seu comprimento, independentemente do grau (pequeno, intermediário ou grande), foram classificadas como "B". Se a alteração ocorreu em extensão superior a 20 % do seu comprimento, a classifi-

cação seguiu os critérios já descritos. A que apresentou alargamento associado à hipertrofia foi classificada tomando como referência a alteração mais evidente ou de maior intensidade.

Foram realizados os testes qui-quadrado e exato de Fisher para determinar a associação entre os grupos estudados, além das variáveis sexo, idade, cor da pele e grau de contaminação. Com base nas proporções de cada grupo, no que se refere às complicações do segundo controle (hipertrofia e alargamento), foram realizados testes para diferença de duas proporções, comparando os grupos dois a dois. Nas avaliações subjetivas e objetiva, foram realizados os testes t de Student, Mann Whitney, ANOVA, LSD e Kruskal Wallis. O mesmo foi feito para comparação entre os valores atribuídos pelos pacientes e pelo examinador, tendo como referência a classificação objetiva (A, B, C e D). O nível de significância adotado foi de 5 % e os cálculos foram realizados com o auxílio do programa estatístico SPSS - Statistical Package for Social Sciences v.11.01.

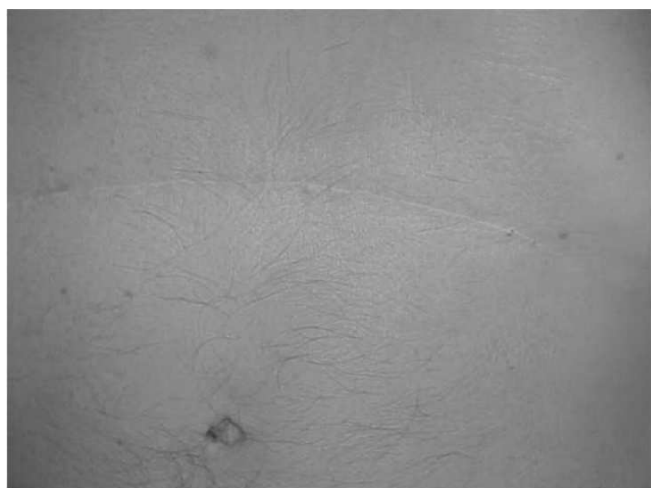


Figura 1 - Aspecto de cicatriz cirúrgica do tipo A (normal).



Figura 3 - Aspecto de cicatriz cirúrgica do tipo C (alargamento intermediário).



Figura 2 - Aspecto de cicatriz cirúrgica do tipo B (alargamento pequeno).

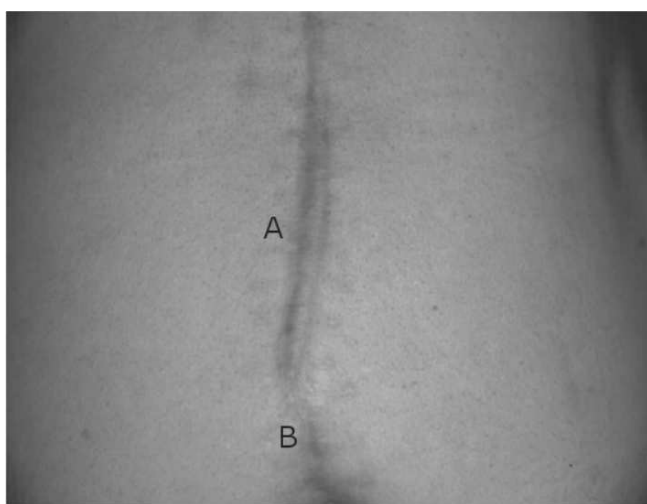


Figura 4 - Aspecto da cicatriz cirúrgica do tipo D. Observa-se hipertrofia grande em A e alargamento intermediário em B.

RESULTADOS

Os grupos foram comparados pelo teste do qui-quadrado, em relação ao sexo ($p = 0,137$), idade ($p = 0,221$), cor da pele ($p = 0,161$) e grau de contaminação da operação ($p = 0,633$). Não houve diferenças entre as características dos pacientes e das operações nos quatro grupos analisados.

Vinte e seis não compareceram para o segundo controle, restando 113, assim distribuídos: 26 no Grupo 1; 28 no Grupo 2; 32 no Subgrupo 3A; 27 no Subgrupo 3B. No Grupo 1, o tempo médio para o comparecimento foi de 236 ± 63 dias pós-operatórios; no Grupo 2, 220 ± 91 dias; no Subgrupo 3A, 227 ± 72 dias; e no Subgrupo 3B, 205 ± 41 dias, valores esses sem diferenças entre si ($p = 0,443$).

Avaliação subjetiva do aspecto estético da cicatriz

A avaliação subjetiva feita pelo cirurgião examinador não foi difícil; no entanto, muitos pacientes tiveram dificuldade em atribuir um valor, em escala de 1 a 10, para classificar a sua cicatriz. Um doente não conseguiu sequer atribuí-lo. Porém, quando solicitados a conceituar a cicatriz (ótima, boa, regular ou ruim), todos o fizeram sem dificuldade e a maioria ficou satisfeita com o resultado estético final, independentemente do grupo.

No Grupo 1 a avaliação do cirurgião examinador resultou em valor médio de 8,0, em escala de 1 a 10, enquanto na opinião do paciente foi de 9,1. Houve diferença entre as duas avaliações ($p = 0,012$). Solicitados a emitir opinião sobre a qualidade da cicatriz, quatro pacientes consideraram-na ótima, 20, boa, um, regular e um, ruim (Tabela 2).

No Grupo 2 o valor médio atribuído pelo cirurgião examinador às cicatrizes dos pacientes deste grupo foi

de 6,9, enquanto a média dos valores atribuídos pelos pacientes foi de 8,6. Houve diferença entre as duas avaliações ($p < 0,001$). Além disso, quatro pacientes consideraram a cicatriz ótima, 20 consideraram-na boa e quatro, ruim (Tabela 2).

No Subgrupo 3A a média dos valores atribuídos pelo cirurgião examinador foi de 7,5, enquanto a dos pacientes foi de 9,5. Houve diferença entre as duas avaliações ($p < 0,001$). Cinco pacientes conceituaram a cicatriz como ótima, 25 consideraram-na boa, um, regular, e um, ruim (Tabela 2).

No Subgrupo 3B a média dos valores na avaliação do cirurgião examinador foi de 8,1 e a dos pacientes foi de 9,4. Houve diferença entre as duas avaliações ($p = 0,001$). Três pacientes consideraram a cicatriz ótima, 21 consideraram-na boa, dois, regular e um, ruim. Um paciente não conseguiu atribuir um valor para sua cicatriz. (Tabela 2).

Comparação entre os grupos

Foram comparados os valores médios atribuídos pelo examinador por grupos, por meio do teste ANOVA. A diferença foi significativa ($p = 0,041$) e ocorreu entre os grupos 1 e 2 ($p = 0,021$), e Grupo 2 e Subgrupo 3B ($p = 0,011$).

Os valores médios atribuídos pelos pacientes foram comparados entre os grupos, não havendo diferença entre eles ($p = 0,283$). Em todos os grupos a avaliação do paciente foi mais satisfatória que a do cirurgião.

Avaliação objetiva do aspecto estético da cicatriz

No Grupo 1 as cicatrizes normais ocorreram em nove pacientes, oito tiveram cicatriz hipertrófica e sete tiveram cicatriz alargada. Em dois pacientes foram registradas

Tabela 2 - Avaliação subjetiva do aspecto estético da cicatriz após período superior a seis meses.

Avaliação	Grupo/Subgrupo				Total
	1	2	3A	3B	
	26 n (%)	28 n (%)	32 n (%)	27 n (%)	113 n (%)
Ótima	4 (15,4)	4 (14,3)	5 (15,6)	3 (11,1)	16 (14,2)
Boa	20 (76,9)	20 (71,4)	25 (78,1)	21 (77,8)	86 (76,1)
Regular	1 (3,8)	-	1 (3,1)	2 (7,4)	4 (3,5)
Ruim	1 (3,8)	4 (14,3)	1 (3,1)	1 (3,7)	7 (6,2)
Valor/cirurgião					
M $\pm$ DPM	8 $\pm$ 1,6	6,9 $\pm$ 1,6	7,5 $\pm$ 1,6	8,1 $\pm$ 1,6	
Valor/paciente					
M $\pm$ DPM	9,1 $\pm$ 1,7	8,6 $\pm$ 2,4	9,5 $\pm$ 1,2	9,4 $\pm$ 1,2	

Grupo 1: síntese do tecido subcutâneo (fio de catgut), sem sutura da pele.

Grupo 2: sutura da pele com pontos simples (fio de mononáilon), sem sutura do tecido subcutâneo.

Subgrupo 3A: síntese da pele com sutura intradérmica contínua, sem sutura do tecido subcutâneo (fio de mononáilon).

Subgrupo 3B: síntese da pele com sutura intradérmica contínua, sem sutura do tecido subcutâneo (fio de ácido poliglicólico).

n: número de pacientes

%: porcentagem

M: média

DPM: desvio padrão da média

(-): avaliação não observada

cicatrizes mistas. Alargamento associado à hipertrofia ocorreu em um caso e hipertrofia associada a retração em outro. Quatro pacientes não compareceram para o controle. Com base na avaliação quantitativa das alterações cicatriciais, houve nove cicatrizes do tipo A, sete do tipo B, cinco do tipo C e cinco do tipo D (Tabela 3).

No Grupo 2, seis pacientes tiveram cicatrizes normais e treze largas, sendo três com retração parcial conferindo-lhe aspecto escavado. Cicatrizes hipertróficas ocorreram em cinco pacientes, sendo que em quatro deles houve associação com alargamento cicatricial. Não compareceram para o controle oito pacientes.

Foram observadas cicatrizes transversais evidentes em dez pacientes, comprometendo o aspecto estético. Em quatro casos as cicatrizes transversais eram finas.

A classificação quantitativa das alterações cicatriciais foram encontradas em seis cicatrizes do tipo A, sete do tipo B, oito do tipo C e sete do tipo D (Tabela 3).

No Subgrupo 3A foram registrados cinco pacientes com cicatrizes normais, alargamento cicatricial ocorreu em 14 pacientes e sete tiveram hipertrofia da cicatriz. Em seis, houve associação de hipertrofia e alargamento, sendo que um deles apresentou também retração em parte da cicatriz. Não compareceram para o controle sete pacientes.

A classificação com base na quantificação das alterações cicatriciais resultou em cinco cicatrizes do tipo A, 11 do tipo B, cinco do tipo C e 11 do tipo D (Tabela 3).

No Subgrupo 3B foram verificadas sete cicatrizes normais, nove com alargamento e oito com hipertrofia. Em três casos, houve associação de alargamento e hipertrofia. Não compareceram para o controle quatro pacientes.

A classificação com base na quantificação das alterações cicatriciais resultou em sete cicatrizes do tipo A, 11 do tipo B, cinco do tipo C e quatro do tipo D (Tabela 3).

Comparação entre as avaliações objetiva e subjetiva das cicatrizes.

A comparação entre as avaliações objetiva e subjetiva do cirurgião examinador evidenciou diferença entre as médias dos valores atribuídos para as cicatrizes dos tipos A, B, C e D ($p < 0,001$). Na avaliação subjetiva do paciente, a média dos valores atribuídos para as cicatrizes dos tipos A, B e C foram semelhantes. Os valores atribuídos às do tipo D foram diferentes em relação aos tipos A, B e C ($p < 0,001$, $p = 0,001$ e $p = 0,01$, respectivamente).

Comparando as médias dos valores atribuídos pelo cirurgião examinador com as do paciente, observou-se diferença para as cicatrizes dos tipos B, C e D ($p < 0,001$). Não houve diferença para a cicatriz do tipo A ($p = 0,126$) (Figura 5).

DISCUSSÃO

O controle tardio da cicatriz cirúrgica, quanto ao aspecto estético, acompanha-se de opiniões divergentes,

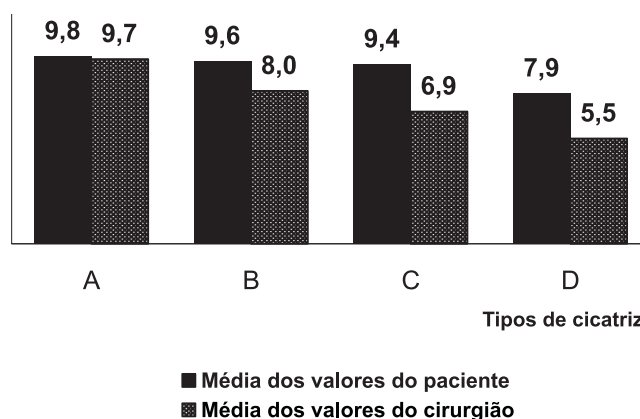


Figura 5 - Média dos valores conferidos pelo cirurgião examinador e pelo paciente nos quatro tipos de cicatrizes.

Tabela 3 - Incidência dos tipos de cicatrizes nos grupos 1, 2, 3A e 3B.

Cicatriz	Grupo/Subgrupo				Total
	1	2	3		
	26 n (%)	28 n (%)	32 n (%)	27 n (%)	113 n (%)
A	9 (34,6)	6 (21,4)	5 (15,6)	7 (25,9)	27 (23,9)
B	7 (26,9)	7 (25)	11 (34,4)	11 (40,7)	36 (31,9)
C	5 (19,2)	8 (28,6)	5 (15,6)	5 (18,5)	23 (20,4)
D	5 (19,2)	7 (25)	11 (34,4)	4 (14,8)	27 (23,9)

(A): Normal. Cicatriz de excelente qualidade.

(B): Hipertrofia pequena ou alargamento pequeno. Cicatriz de boa qualidade.

(C): Hipertrofia intermediária ou alargamento intermediário. Cicatriz de qualidade regular.

(D): Hipertrofia grande ou alargamento grande, ou quelóide. Cicatriz de qualidade ruim.

Grupo 1: síntese do tecido subcutâneo (fio de catgut), sem sutura da pele.

Grupo 2: sutura da pele com pontos simples (fio de mononáilon), sem sutura do tecido subcutâneo.

Grupo 3A: síntese da pele com sutura intradérmica contínua, sem sutura do tecido subcutâneo (fio de mononáilon).

Subgrupo 3B: síntese da pele com sutura intradérmica contínua, sem sutura do tecido subcutâneo (fio de ácido poliglicólico).

n: número

%: porcentagem

tanto em relação ao momento ideal de estudo, quanto aos critérios utilizados na avaliação. Alguns autores sugerem que a avaliação estética da cicatriz deva ser feita após um ano, com base no fato de que o colágeno está totalmente maturado e a ferida completamente cicatrizada¹². Outros autores têm avaliado a cicatriz após seis meses¹³⁻¹⁵. Segundo Trimbo *et al.*, a avaliação da cicatriz com seis meses pós-operatórios é tão confiável quanto com um ano¹⁶. Há ainda cirurgiões que consideram suficiente a revisão após três meses^{12,17}. No período de três meses, a ferida tem 80 % da resistência original da pele, sendo improvável que alterações significativas em sua remodelação ou seu alargamento ocorram após esse tempo, modificando a evolução estética¹², a menos que ocorra interferência externa ou se forme quelóide, fatos esses que não foram encontradas neste trabalho.

Na presente casuística, optou-se pela revisão da cicatriz com seis meses pós-operatórios, tendo por base a literatura¹³⁻¹⁵. Ressalta-se, ainda, que o acompanhamento de pacientes no pós-operatório por longo prazo é difícil, pelo baixo índice de comparecimento nos controles mais tardios, se o paciente não tiver queixas relacionadas à operação.

A ausência de um método objetivo de avaliação clínica torna o estudo da cicatriz um problema complexo e de conceituação difícil. As avaliações subjetivas, tanto de pacientes quanto de examinadores, são imprecisas e utilizam parâmetros distintos, dificultando a comparação de resultados. A aparência estética é o método mais apropriado para avaliar a evolução da síntese de uma ferida cutânea. No entanto, a subjetividade dessa avaliação leva à imprecisão de conceitos, mesmo entre médicos de mesma especialidade e experiência. A avaliação pelos pacientes poderia ser influenciada pelo sexo, idade, condições socioeconômicas e culturais, além de crenças religiosas e relacionamento com o cirurgião. Portanto, a comparação de resultados entre diferentes populações torna-se muito difícil. Um sistema objetivo, mensurável e de fácil aplicação clínica, que complemente a avaliação subjetiva, é fundamental para a quantificação de alterações da cicatrização. A avaliação objetiva utilizada no presente estudo atendeu a esses quesitos.

Para a avaliação subjetiva do cirurgião e do paciente, optou-se pela atribuição de valores em uma escala

de 1 a 10, método já utilizado tanto para pacientes² quanto para examinadores independentes¹. Comparar essas opiniões é válido, principalmente por ter sido pouco relatado na literatura.

Os pacientes tiveram, por vezes, dificuldade em associar um valor numérico à qualidade estética da cicatriz. Em geral, os valores atribuídos por eles foram elevados, indistintamente em todos os grupos, independentemente do seu aspecto, o que sugere incapacidade de discernimento entre as cicatrizes ou cordialidade com o cirurgião. Quando solicitada a conceituar a cicatriz, a maioria dos doentes considerou-a de boa qualidade e mostrou-se satisfeita com ela.

É provável que o aspecto estético tenha sido considerado secundário, indicando que a cicatriz representava muito mais a solução da afecção que levou ao tratamento cirúrgico do que uma seqüela. Esses resultados não devem ser extrapolados para outras populações com cultura e costumes diferentes, principalmente por utilizar critérios subjetivos. Cabe, dessa maneira, associar uma classificação com base em critérios quantificados isentos de influências imponderáveis.

A avaliação do cirurgião examinador encontrou resultados menos favoráveis que a do paciente em todos os aspectos, com valores médios mais baixos em todos os grupos. As avaliações objetiva e subjetiva do cirurgião foram coerentes. Os valores atribuídos para as cicatrizes dos tipos A, B, C e D denotaram distinção evidente entre elas. O mesmo não ocorreu na avaliação dos pacientes, que não diferenciaram bem as cicatrizes, atribuindo valores semelhantes para os tipos A, B e C. Apenas nas cicatrizes do tipo D os valores foram menores. O sistema de avaliação objetiva utilizado neste trabalho parece ser confiável e está de acordo com a avaliação subjetiva do cirurgião, permitindo classificação compreensível do aspecto estético da cicatriz cirúrgica. No entanto, apesar dessa impressão inicial, há a necessidade de sua utilização em outros trabalhos científicos para comprovar sua real eficácia clínica.

Em conclusão, os resultados desse trabalho mostram que é possível quantificar a avaliação do aspecto estético da cicatriz e sugerem que o paciente tende a ficar mais satisfeito do que o cirurgião com cicatrizes abdominais esteticamente imperfeitas.

A B S T R A C T

Objective: To describe an objective assessment method, based on quantifiable criteria, and compare it with subjective patient and surgeon assessments. **Methods:** 136 patients undergoing abdominal surgery were prospectively analyzed. Surgical scars were evaluated six months after surgery, with measurements of widening, hypertrophy and retraction. An objective 4-type scar classification (A, B, C and D) and a subjective 10-point surgeon and patient-assessed score were used. The results were compared. **Results:** The surgeon's subjective assessment was different between groups 1 and 2 ($p = 0.021$) and between groups 2 and 3B ($p = 0.011$). Patients' assessments did not significantly differ between the groups ($p = 0.283$). The objective assessment gave better results for groups 1 and 3B, although without significance. The method used for objective assessment was effective and the surgeon's mean scores differed between the groups ($p < 0.001$). **Conclusion:** Assessment using the quantitative method was adequate to classify surgical scars, and agreed more with reality than a satisfaction-based subjective impression.

Key words: Cicatrix. Suture techniques.

REFERÊNCIAS

1. Lubowski D, Hunt D. Abdominal wound closure comparing the Proximate stapler with sutures. *Aust N Z J Surg.* 1985; 55(4):405-6.
2. Sakka AS, Graham AK, Abdulah A. Skin closure in hip surgery: subcuticular versus transdermal a prospective randomized study. *Acta Orthop Belg.* 1995; 61(4):331-6.
3. Risnes I, Abdelnoor M, Baksaas ST, Lundblad R, Svennevig JL. Sternal wound infections in patients undergoing open heart surgery: randomized study comparing intracutaneous and transcutaneous suture techniques. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72(5):1587-91.
4. Pedersen VM, Jensen BS, Hansen B. Skin closure in abdominal incisions. Continuous nylon suture versus Steristrip tapesuture: a controlled trial. *Acta Chir Scand.* 1981; 147(8):619-22.
5. Quinn JV, Drzewiecki A, Li MM, Stiell EG, Sutcliffe T, Elmslie TJ. Appearance scales to measure cosmetic outcomes of healed lacerations. *Am J Emerg Med.* 1995; 13(2):229-31.
6. Beausang E, Floyd H, Dunn, KW, Orton CI, Ferguson MWJ. A new quantitative scale for clinical scar assessment. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 102(6):1954-61.
7. Trimbo JB, Smeets M, Verdel M, Hermans J. Cosmetic result of lower midline laparotomy wounds: polibutester and nylon skin suture in a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 1993; 82(3):390-3.
8. Hollander JE, Singer AJ, Valentine, S, Henry, M. Wound registry: development and validation. *Ann Emerg Med.* 1995; 25(5):675-85. Erratum in: *Ann Emerg Med* 1995; 26(4):532.
9. Singer AJ, Church AL, Forrestal K, Werblud M, Valentine, SM, Hollander JE. Comparison of patient satisfaction and practitioner satisfaction with appearance after traumatic wound repair. *Acad Emerg Med.* 1997; 4(2):133-7.
10. Singer AJ. Clinical wound evaluation scales. *Acad Emerg Med.* 1998; 5(6):564-6.
11. Petroianu A. Synthesis of surgical wounds without skin suture. *Sir. Plast Reconstr Surg.* 1988; 82(5):919.
12. Guyuron B, Vaughan C. A comparison of absorbable and nonabsorbable suture materials for skin repair. *Plast Reconstr Surg.* 1992; 89(2):234-6.
13. Shetty PC, Dicksheet S, Scalea TM. Emergency department repair of hand lacerations using absorbable Vicryl sutures. *J Emerg Med.* 1997; 12(5):763-4.
14. Gabel EA, Jimenez GP, Eaglstein WH, Kerdel FA, Falanga V. Performance comparison of nylon and an absorbable suture material (polyglactin 910) in the closure punch biopsy sites. *Dermatol Surg.* 2000; 26(8):750-2; discussion 752-3.
15. Chen HH, Tsai WS, Yeh CY, Wang JY, Tang R. Prospective study comparing wounds closed with tape with suture interrupted wounds in colorectal surgery. *Arch Surg.* 2001; 136(7):801-3.
16. Trimbo JB, Mouw R, Ranke G, Trimbo KB, Zwinderman K. The Donati stitch revisited: favorable cosmetic results in a randomized clinical trial. *J Surg Res.* 2002; 107(1):131-4.
17. Soisson AP, Olt G, Soper JT, Berchuck A, Rodrigues G, Clarke-Pearson DL. Prevention of superficial wound separation with subcutaneous retention sutures. *Gynecol Oncol.* 1993; 51(3):330-4.

Recebido em 23/01/2009

Aceito para publicação em 24/03/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Vidigal FM, Petroianu A. Avaliação de cicatrizes cutâneas: apresentação de um método quantitativo. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2010; 37(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Andy Petroianu

E-mail: petroian@gmail.com

Expressão imunohistoquímica de P53 e Ki-67 na carcinogênese esofágica induzida pela dietilnitrosamina: modelo experimental

Immunohistochemical expression of P53 and Ki-67 in diethylnitrosamine-induced carcinomas esophageal: experimental model

MIGUEL ANGELO MARTINS DE CASTRO JUNIOR¹; TCBC-RS¹; CLEBER DARIO PINTO KRUEL, TCBC-RS²; LUISE MEURER³; ANGELA POTTER DE CASTRO⁴

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a expressão imunohistoquímica de p53 e ki-67 na carcinogênese esofágica induzida quimicamente através do uso de dietilnitrosamina, em um grupo de 100 camundongos fêmeas. **Métodos:** O estudo experimental foi realizado com quatro grupos de animais, onde os grupos I e II foram considerados controles, sendo diferenciados por gavagem esofágica, uma vez semana, com água fria (temperatura ambiente) ou quente (60°-70°C). E os grupos III e IV foram considerados estudos, os quais receberam dietilnitrosamina por três dias consecutivos semanalmente, também sendo diferenciados por gavagem, uma vez por semana, com água fria ou quente. O estudo apresentou datas progressivas de sacrifícios com coleta de peças esofágicas, que iniciava aos 30 dias de experimento e terminava aos 150 dias. Demonstrou-se que não houve diferença na incidência tumoral quando foi acrescida a variável temperatura da água; provavelmente devido ao episódio único semanal que era adicionado ao animal em experimentação.

Resultados: A análise imunohistoquímica do p53 não evidenciou diferença estatística durante a evolução da carcinogênese até 150 dias, porém quando analisado a relação com alterações patológicas demonstra-se que apresenta significância em relação à patologia baixo grau de displasia, alto grau e carcinoma. **Conclusão:** A análise imunohistoquímica do ki-67 demonstrou diferença estatística durante a evolução da carcinogênese a partir do dia 120 de experimento e quando analisada a relação com alterações patológicas demonstrou-se que apresenta significância também em relação à lesão intraepitelial de alto grau e carcinoma.

Descritores: Marcadores tumorais biológicos. Esofago. Dietilnitrosamina. Carcinoma de células escamosas. Transcrição genética.

INTRODUÇÃO

Carcinoma epidermóide e adenocarcinoma, são responsáveis por 95% dos tumores esofágicos primários¹. O carcinoma epidermóide do esôfago é neoplasia com alta taxa de mortalidade e distribuição geográfica peculiar. A etiologia dele está comprovadamente ligada ao uso do tabaco e do álcool, em áreas não endêmicas. Outros fatores etiológicos têm sido implicados e estudados: chás em temperaturas elevadas, ervas com carcinógenos e principalmente compostos N-nitrosos¹⁻³.

P53, um dos gens responsáveis pelo ciclo celular, tem papel fundamental nas neoplasias humanas. Principal regulador negativo do ciclo celular, estando envolvido na divisão, diferenciação celular e apoptose. Com o dano a algum segmento de DNA, há aumento dos níveis de proteína codificada por este gene, o que causa parada deste ciclo e permite que o DNA seja reparado, ou que seja programada a apoptose⁴. A inativação da proteína p53 por mutação, perda, seqüestração ou ligação a outras proteínas como proteínas virais, pode levar ao aumento da proli-

feração, à instabilidade genômica e à perda de importantes mecanismos de controle do ciclo celular⁵.

O Ki-67 é um antígeno nuclear associado com a proliferação celular, encontrado em todo o ciclo celular (fases G1, S, G2, M) e ausente em G0. Através da análise imunohistoquímica, tem-se buscado correlacionar sua expressão com o comportamento tumoral. O uso do Ki-67 está restrito ao tecido à fresco, pois o epítipo não sobrevive à fixação histológica de rotina em formaldeído. MIB-1 é um verdadeiro anti-Ki-67 equivalente, que pode ser empregado em tecidos fixados em f0ormalina e em tecidos rotineiramente processados com recuperação antigênica através de microondas. Uma das técnicas imunohistoquímicas na avaliação da proliferação celular é a detecção do Ki-67^{6,7}.

Dietilnitrosamina (DEN) é um carcinógeno químico que induz tumores em muitas espécies animais, particularmente no sistema respiratório, digestivo alto, fígado e rins⁸.

Este trabalho investigou a evolução de carcinomas epidermóides de esôfago induzidos por dietilnitrosamina

Trabalho realizado na Unidade de Experimentação Animal, Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS- BR.

* Dissertação de Mestrado como requisito à obtenção do Grau de Mestre. Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia, UFRGS - BR.

1. Professor de Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande - FURG - BR; 2. Professor de Cirurgia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - BR; 3. Patologista do Departamento de Patologia do HCPA; 4. Doutora pela UNIFESP.

em camundongos, durante um período de 150 dias. A avaliação patológica foi complementada com análise imunohistoquímica do P53 e Ki-67.

MÉTODOS

Este trabalho foi submetido à análise da Comissão Científica e da Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS, como o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e pelo *Office For Human Research Protections* (OHRP)/USDHHS, como o *Institutional Review Board* (IRBOOO0921), sendo aprovado na data de 13 de outubro de 2003, recebendo o número de protocolo: 03-345.

Nesse trabalho foram utilizados camundongos (*Mus musculus, cepa CF1*), num total de 100 fêmeas, com 60 dias de vida e peso médio inicial de 30 gramas, provenientes do biotério da Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde. Os animais foram mantidos na Unidade de Experimentação Animal, do Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em condições estáveis de umidade, temperatura (19 ° - 21°C), fluxo contínuo de ar e ciclo de 12 horas de claro e escuro (luz 9:00h - 21:00h). Todos os animais foram adaptados a estas condições, sete dias antes de entrarem em experimento nesta mesma unidade. Mantidos em gaiolas plásticas, dez por recipiente, com grade metálica servindo de tampa, e fundo forrado com serragem. Estas eram higienizadas conforme rotina da Unidade de Experimentação Animal.

Tratamento

A partir do primeiro dia de experimento, foi acrescentado o carcinógeno DEN (*diethylnitrosamine*), na concentração 0,04mg/1000ml, na água dos animais do Grupo Estudo, e oferecida semanalmente, por três dias consecutivos (terças, quartas e quintas-feiras), para indução de tumores, conforme modelo^{9,10}, mantendo-se alimentação padrão.

Desenho do Experimento

Os animais foram distribuídos em quatro grupos:

-Grupo I e II (10 animais/grupo) receberam água *ad libitum*, como única fonte hídrica, durante todo o experimento, renovada às segundas, quartas e sextas-feiras; e gavagem esofágica, uma vez por semana, com água fria (temperatura ambiente) ou quente (60 - 70°C), respectivamente.

-Grupo III e IV (40 animais/grupo) receberam água *ad libitum*, como fonte hídrica, de sextas a terças-feiras; nas terças-feiras, a água era substituída por uma solução de DEN, que permanecia por 72 horas (terças, quartas e quintas-feiras); e gavagem, uma vez por semana, com água fria (temperatura ambiente) ou quente (60 - 70°C), respectivamente.

Os animais foram sacrificados em diferentes períodos. No grupo controle (I e II), sacrifício de metade da amostra no dia 30 de experimento, e restantes da amostra, no dia 150. No grupo experimento (III e IV), sacrifício de cinco animais de cada amostra no dia 30, 60, 90, 120 de experimento, e os 20 animais restantes dos grupos, no dia 150.

Preparação das Amostras

Cada animal do grupo foi sacrificado em câmara de CO₂. O esôfago foi dissecado através de incisão mediana xifopúbica toracoabdominal, e o lúmen aberto longitudinalmente expondo a mucosa. O material destinado à patologia era mantido estendido sobre a cortiça e acondicionado em potes plásticos, devidamente identificados pelo grupo, com formol a 10%. As peças esofágicas dos 20 animais do grupo estudo (Grupo III e IV), sacrificados aos 150 dias de experimento, foram submetidos ao exame de contagem tumoral (lesões maiores ou iguais a 1 mm) e, depois, sorteadas cinco das peças esofágicas destes animais, as quais foram enviadas para estudo histopatológico.

Análise Histopatológica

Os espécimes esofágicos foram enrolados sobre si mesmos, processados e embebidos em parafina. Lâminas foram preparadas e coradas com hematoxilina e eosina. Segmentos histológicos foram analisados por microscopia ótica para identificação de alterações anatomopatológicas, classificadas conforme estudos prévios^{9,10}.

Avaliação Imunohistoquímica

As amostras com cortes com espessura de 5µ foram submetidos à rotina de imunohistoquímica. Utilizado anticorpo primário monoclonal de camundongo da marca *DAKO Corporation* antiproteína p53 (Clone Pab240) e um anticorpo monoclonal primário de camundongo antiproteína ki-67 (Clone MIB-5). Os anticorpos primários foram incubados por 12 horas, a 4°C, nas diluições de 1:50 para Ki-67 e 1:50 para p53, seguidos da aplicação do complexo estreptavidina-biotina-peroxidase (LSAB, Dako) e revelação com diaminobenzidina tetraidroclorido (Kit DAB, Dako). As reações tiveram como controles positivos, carcinoma de cólon para p53 e linfonodo para Ki-67, sendo o controle negativo realizado sem a utilização do anticorpo primário. Para p53 e ki-67 foram considerados como positivos, na análise imunohistoquímica (Figura 1), as lâminas que apresentaram mais de 10% de núcleos celulares intensamente corados, por campo microscópico de 400 aumentos. As lâminas foram examinadas por dois patologistas do Serviço do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com experiência na análise de amostras animal.

Análise Estatística

Os dados coletados foram processados e analisados com o auxílio dos programas Epi Info V6.04 e Statistica. Os grupos foram comparados pelo uso do teste ANOVA,

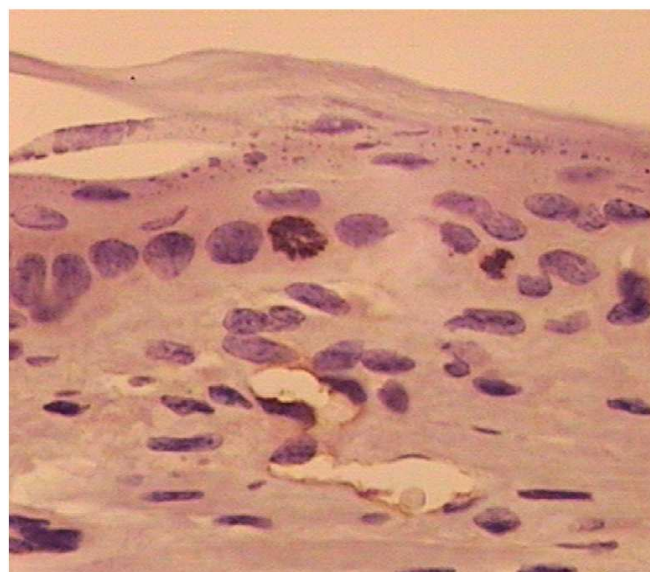
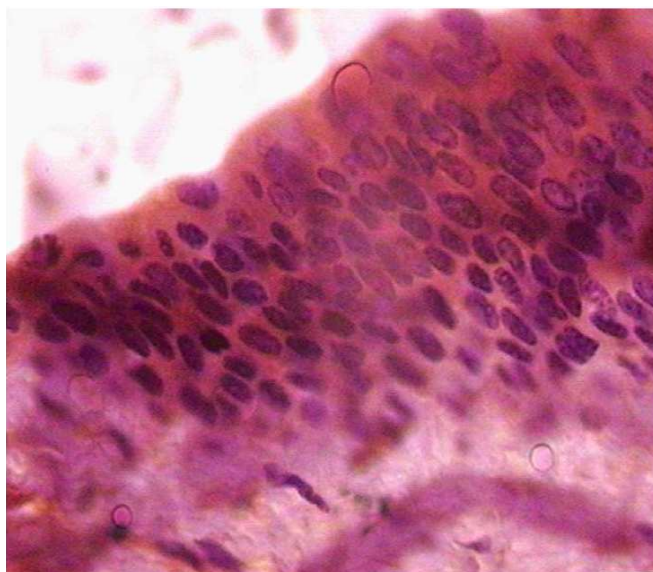


Figura 1 – Expressão imunohistoquímica de P53(a) e Ki-67(b) positivas (200x).

com localização de diferenças significativas pelo teste de TUKEY, Teste t para diferença entre proporções e teste qui-quadrado de PEARSON. O nível de significância dos testes foi estabelecido para um valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram registrados três óbitos, sendo todos do Grupo IV, dois óbitos com 45 dias de experimento, provavelmente relacionados com aspiração pulmonar e um óbito ao final do experimento por debilidade física.

Não foi evidenciado, presença à necropsia, de tumorações em outras localizações de fácil identificação macroscópica.

Não foram detectadas alterações patológicas nos Grupos I e II, cujos esôfagos serviram de padrão de normalidade.

Não houve diferença relevante nas características macroscópica dos tumores nos grupos estudo e, embora não tenham sido objeto especial de atenção, variações na forma e dimensões dos tumores foram comuns aos Grupos III e IV, assim como multiplicidade. O número de tumores, no dia 150, foi maior no Grupo IV, com 13 tumores em 17 peças esofágicas; seguido do Grupo III, com 14 tumores em 20 peças esofágicas. Estes achados não alcançaram diferença estatística ($p=0,6854$). Não havendo, por este resultado diferença entre os grupos que receberam DEN com variação entre gavagem água quente ou fria. Similarmente, não houve diferença relacionada a precocidade de aparecimento ou gravidade das lesões observadas nos grupos III e IV. As alterações observadas nas amostras experimentais, são apresentadas na Figura 2.

A figura 3 demonstra, respectivamente, os resultados da análise imunohistoquímica do p53, considerado positivo e aumentando com o tempo (90, 120 and 150 dias), e do Ki-67, também positivo e tempo-dependente.

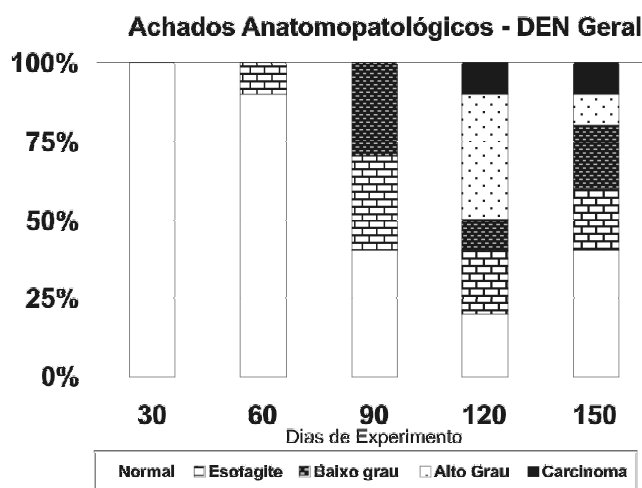


Figura 2 - Achados histológicos durante o experimento nos animais que receberam DEN independente do tipo de gavagem.

A evolução da expressão imunohistoquímica de p53 e ki-67 (Figuras 4 e 5), em percentagem, durante a carcinogênese, sendo utilizado o teste de análise de variância post-hoc (Teste Tukey). Ficou demonstrada diferença estatística somente para a expressão imunohistoquímica de Ki-67, quando analisado o grupo estudo como uma amostra única ($p=0,01880$), a partir do dia 120 de experimento.

Os achados de expressão imunohistoquímica de p53 e Ki-67 foram comparados (Teste qui-quadrado de Pearson) com a variabilidade de achados patológicos de toda a amostra (Tabela 1), havendo significância quanto à expressão negativa em relação aos achados de epitélio normal e expressão positiva para lesão intraepitelial de alto grau e carcinoma.

Quando comparado o achado ao epitélio normal apenas, e não toda a amostra, alcançou significância além das anteriores descritas, a lesão epitelial de baixo grau.

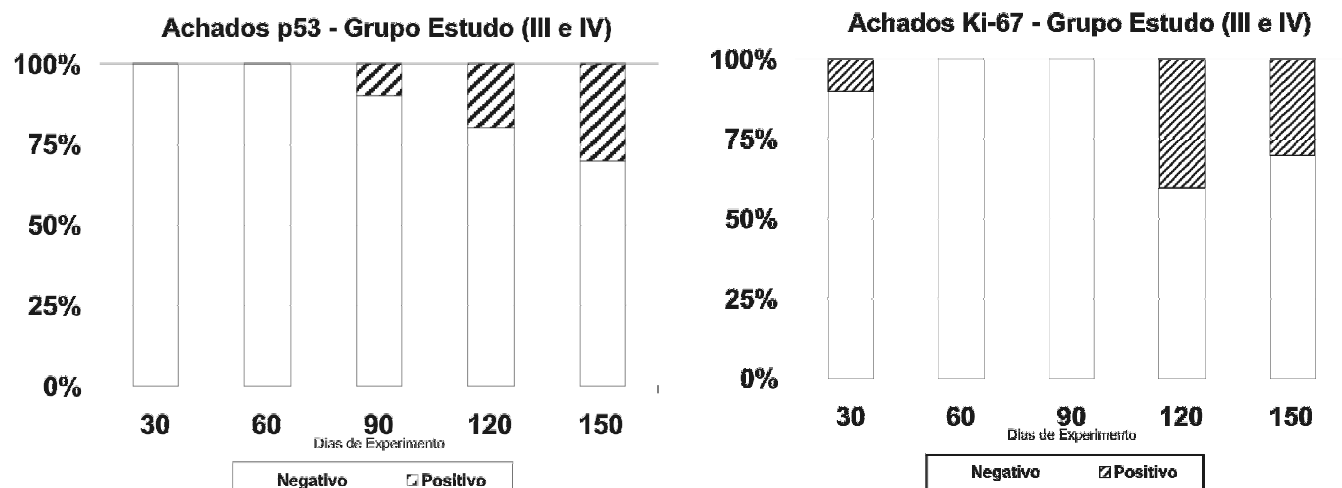


Figura 3 – Expressão imunohistoquímica do P53(a) e Ki-67(b) durante o experimento, em animais tratados com DEN e gavagem com água quente ou fria (groups III and IV).

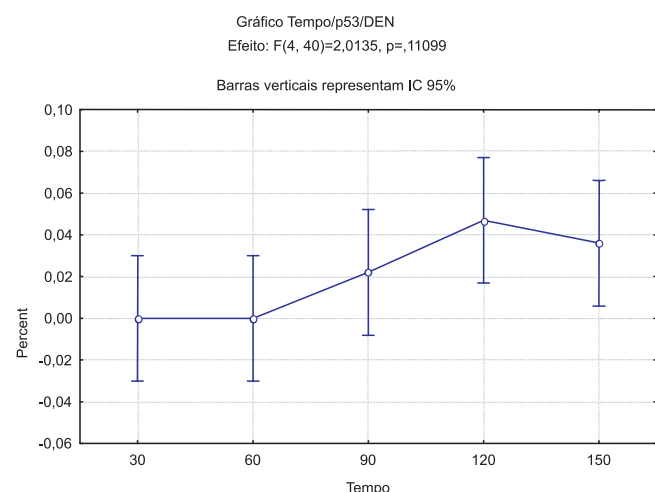


Figura 4 – Aparecimento da expressão imunohistoquímica de p53 na carcinogênese nos grupos que receberam DEN (independente da gavagem).

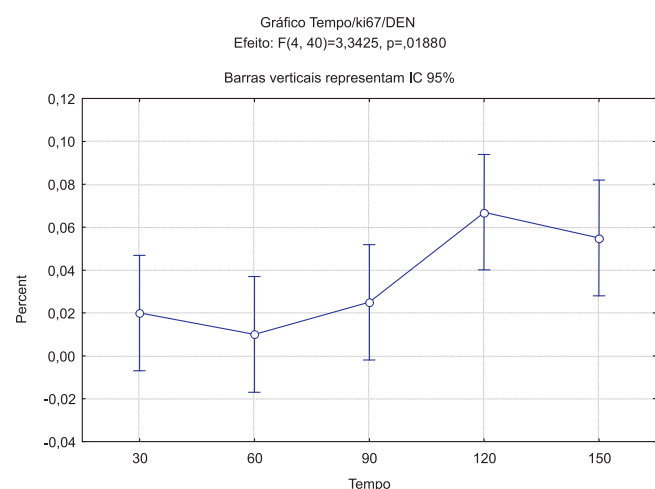


Figura 5 – Aparecimento da expressão imunohistoquímica de Ki-67 na carcinogênese nos grupos que receberam DEN (independente da gavagem).

DISCUSSÃO

Optou-se pelo emprego de fêmeas, neste trabalho, por ser conhecida a questão da morte de animais envolvidos em conflitos para estabelecimento territorial, atitude quase exclusiva dos machos⁹.

A concentração de DEN foi a preconizada em outros modelos experimentais, tendo em vista diminuir a hepatotoxicidade^{8,9,11}. A administração na água de beber tem dupla vantagem: da eficiência e da mínima necessidade de manipulação dos animais, embora permita variações de consumo. A alimentação empregada foi semelhante àquela usada em diversos experimentos e não deve ter influído no processo de carcinogênese.

O período para análise dos resultados foram determinados em concordância com estudos prévios de carcinogênese esofágica induzidos por dietilnitrosamina^{9,11}. Desta forma, o experimento acompanhou a cronologia da histogênese do carcinoma escamoso esofágico e propiciou acompanhar as expressões imunohistoquímicas do p53 e Ki-67. Kruel⁹ demonstrou, em seu experimento, o primeiro carcinoma invasor no tempo 120, dois outros no tempo 150 e outros 26 no tempo 180, evidenciando uma clara eclosão de tumores invasores a partir do tempo 150.

Nossos resultados somam-se aos estudos experimentais desta linha de pesquisa de carcinogênese esofágica. O processo carcinogênico foi caracterizado com a evolução das lesões, culminando com aparecimento de carcinomas no tempo 120 e 150, com gavagem de água quente. Não sendo objeto principal desta dissertação o número de tumores, justificando o número pequeno de animais por sacrifício, pois a metodologia já está difundida na literatura médica, o modelo experimental torna-se útil para, agora sim, o estudo da carcinogênese.

Wang^{12,13} demonstrou, que existe acúmulo da proteína p53 com o aumento das frequências da proliferação

Tabela 1 – Alterações microscópicas e expressão imunohistoquímica do P53 e Ki-67. (L.I., lesão intraepithelial).

Marcador	% (positivo/número total de espécimes)				
	Normal	Esofagite	L.I. Baixo Grau	L.I. Alto Grau	Carcinoma
p53	0%(0/29)	0%(0/8)	33% (2/6) ^a	40%(2/5) ^b	100%(2/2) ^c
Ki-67	3%(1/29)	0%(0/8)	33% (2/6)	60%(3/5) ^d	100%(2/2) ^e

^aTeste Quiquadrado de Pearson, $p=0.025$ entre epitélio normal e L. I. de baixo grau^bTeste Quiquadrado de Pearson, $p=0.017$ entre epitélio normal e L. I. de alto grau^cTeste Quiquadrado de Pearson, $p=0.002$ entre epitélio normal e carcinoma^dTeste Quiquadrado de Pearson, $p=0.05$ entre epitélio normal e L. I. de alto grau^eTeste Quiquadrado de Pearson, $p=0,006$ entre epitélio normal e carcinoma

celular em hiperplasia, displasia, carcinoma *in situ* e carcinoma escamocelular. Estudou espécimes de ressecção esofágica, realizando biópsias de 1 cm² na zona tumoral, na mucosa da margem da lesão na extremidade distal da peça cirúrgica¹². Realizou estudo imunohistoquímico das lesões em relação ao p53. Demonstrou prevalência de 0% em epitélio normal, 78% de p53 positivo para hiperplasia, 92% para displasia e entre 80-82% para o carcinoma *in situ* e invasor epidermóide.

Embora o gene p53 esteja frequentemente mutado em muitos tipos de câncer, o momento (tempo) da ocorrência desta mutação durante progressão para o câncer é extremamente variável de um tumor para outro. É demonstrado no câncer colo-retal que mutações no p53 ocorreram na transição entre adenoma tardio e carcinoma *in situ*, logo em fases tardias da carcinogênese. Similares achados são descritos para câncer de próstata e mama. Em contraste, mutações no p53 precocemente são detectadas em outros vários tumores^{14,15}, como câncer de pulmão, de pele não melanoma e esofágicos^{16,17}. Nestes, são frequentemente detectadas em lesões hiperplásicas e displásicas, bem como em aparente tecido normal ao redor do tumor¹⁸.

Não foi evidenciado, durante a avaliação do material da dissertação, imunoexpressão em áreas que não eram de interesse e muito menos nos casos de epitélio normal, quando avaliava-se o marcador p53, contrariando, parcialmente, os resultados de Oliver. Porém, o aparecimento precoce, estatisticamente significativo, da detecção da proteína já em lesões intraepiteliais de baixo grau, realçam a sua importância precoce na carcinogênese.

A imunohistoquímica não define a existência de mutações genéticas, mas existem dados que sugerem a relação entre o prolongamento da estabilidade da proteína p53 e, conseqüentemente, a sua expressão imunohistoquímica, com mutações ocorrendo no epitélio esofágico, principalmente as mutações do tipo *missense*^{19,20}.

É possível que o acúmulo da proteína p53 em células tumorais possa, em alguns casos, indicar a existência de um defeito regulatório na seqüência codificadora protéica do gene, ao invés de uma mutação. Diversos investigadores observaram discrepâncias entre a expressão

da proteína p53 e a presença de mutações e, além, pode ocorrer a mutação no gene p53, sem aumento na expressão da proteína^{21,22}.

Foi demonstrado que a porcentagem de células positivas à imunohistoquímica para Ki-67, nos casos de carcinoma epidermóide de esôfago, correlacionou-se com o grau de diferenciação encontrada à histologia²³ e este achado correlacionou-se com a presença de metástases à distância e sobrevida. Estes achados podem ser transponíveis ao p53.

Diferente de estudos prévios^{24,25}, a administração de água quente (temperatura entre 60-70°C), tanto nos animais do grupo controle (II), como, principalmente, nos animais no grupo estudo (IV), não apresentou variação estatística aos resultados de seus grupos pares (Grupo I e III, respectivamente). Estes achados contrariam os achados, nesses trabalhos, como em outros: que a ação térmica promoveria o aparecimento precoce e comportamento mais agressivo das lesões expansivas neoplásicas esofágicas. Talvez este achado possa ser justificado pelo "n" de cada amostra ser pequeno, proporcionalmente à divisão entre os grupos, ou ainda pela administração única apenas semanal, trazendo pouco efeito térmico esofágico. Do mesmo modo, o composto nitroso utilizado foi diferente ao que foi disponibilizado aos animais nesta dissertação.

Os achados de expressão imunohistoquímica, durante a carcinogênese sob efeito de dietilnitrosamina, revelam a progressão de resultados de captação de proteína p53 e marcado aumento da proliferação celular, traduzido pelo aumento do Ki-67. Apenas o Ki-67 apresentou poder para demonstrar, a partir do dia 150 de experimento, elevação significativa, sugerindo que, entre os dias 120 e 150, houve o descontrole do ciclo celular, reproduzindo grande atividade celular, podendo-se sugerir o início mutagênico do processo.

Os achados dos marcadores de Ki-67 e p53 vão ao encontro aos de Pêra²⁶. É demonstrado aparecimento de Ki-67, desde o início do processo e sendo negativo para p53. Com a evolução do processo, concomitante ao aparecimento das primeiras displasias, o p53 torna-se positivo e o Ki-67 aumenta sobremaneira a sua imunoexpressão, chegando aos casos de carcinoma, onde ambos são frequentemente positivos. As expressões imunohistoquímicas, com relação aos achados patológicos,

demonstram que ambos os marcadores apresentam variabilidade precoce em relação a estes. Foi evidenciado, já nas lesões intraepiteliais, positividade clínica das peças cirúrgicas.

Conclui-se que a análise imunohistoquímica do P53 e Ki-67 apresentou relação com o aparecimento das

lesões patológicas e tendência de aumento em relação a variável tempo.

Não houve diferença no efeito da temperatura da água para gavagem em relação ao número de tumores em 150 dias de experimento.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the expression of P53 and Ki-67 during esophageal diethylnitrosamine (DEN)-induced carcinogenesis in 100 mice by immunohistochemistry. **Methods:** The animals were assigned to 4 groups, receiving water and food ad libitum. Control groups I and II received weekly esophageal gavage with cold (room temperature) or hot (60-70°C) water, respectively. Experimental groups III and IV were treated with DEN for 3 consecutive days during the week, and one weekly gavage as above. The mice were sacrificed in different periods from day 30 to day 150 after the beginning of the experiment, for collection of esophageal samples which were then submitted to microscopic and immunohistochemical analyses. The temperature of the water administered by gavage was not related to the frequency of esophageal tumors. **Results:** The expression of Ki-67 was significantly higher in high-grade intraepithelial lesion (I.L.), and the expression of P53 was also higher in low-grade I.L. **Conclusion:** The results emphasize the direct relationship of the carcinogenic process with early cell alterations detected by immunohistochemistry.

Key words: Tumor markers, biological. Esophagus. Diethylnitrosamine. Carcinoma, squamous cell. Transcription, genetic.

REFERENCIAS

- Souza RF. Molecular and biologic basis of upper gastrointestinal malignancy—esophageal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002;11(2):257-72.
- Barrett JH, Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Forman D. Nitrate in drinking water and the incidence of gastric, esophageal, and brain cancer in Yorkshire, England. *Cancer Causes Control*. 1998;9(2):153-9.
- Barros SGS, Ghisolfi ES, Luz LP, Barlem GG, Vidal RM, Wolff FH, et al. Mate (chimarrão) é consumido em alta temperatura por população sob risco para o carcinoma epidermóide de esôfago. *Arq Gastroenterol*. 2000;37(1):25-30.
- Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature*. 1992;358(6381):15-6.
- Klumb CE, Cavalcanti Júnior GB. Avaliação dos métodos de detecção das alterações do gene e proteína P53 nas neoplasias linfóides. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2002;24(2):111-25.
- Xu M, Jin YL, Fu J, Huang H, Chen SZ, Qu Pet al. The abnormal expression of retinoic acid receptor-beta, p 53 and Ki67 protein in normal, premalignant and malignant esophageal tissues. *World J Gastroenterol*. 2002;8(2):200-2.
- Muskhelishvili L, Latendresse JR, Kodell RL, Henderson EB. Evaluation of cell proliferation in rat tissues with BrdU, PCNA, Ki-67(MIB-5) immunohistochemistry and in situ hybridization for histone mRNA. *J Histochem Cytochem*. 2003;51(12):1681-8.
- Rubio CA, Liu FS, Chejfec G, Sveander M. The induction of esophageal tumors in mice: dose and time dependency. *In Vivo*. 1987;1(1):35-8.
- Kruel CDP, Pan Chacon J. Classificação citopatológica das lesões precursoras do carcinoma escamoso do esôfago: modelo experimental em camundongos [dissertação]. São Paulo (SP): Escola Paulista de Medicina; 1992.
- W.H.O. International histologic Classification of Tumors (1977) 18. Histological typing of gastric and oesophageal tumors. Geneva.
- Velho AV, Kruel CDP. A influência do chá preto sobre a gênese tumoral esofágica induzida pela dietilnitrosamina: modelo experimental em camundongos [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1998.
- Wang LD, Hong JY, Qiu SL, Gao H, Yang CS. Accumulation of p53 protein in human esophageal precancerous lesions: a possible early biomarker for carcinogenesis. *Cancer Res*. 1993;53(8):1783-7.
- Dong Wang L, Bin Yue W, Zhou Y, Wei Feng C, Liu B, Zhou Q et al. Endoscopic screening and determination of p53 and proliferating cell nuclear antigen in esophageal multistage carcinogenesis: a comparative study between high- and low-risk populations in Henan, northern China. *Dis Esophagus*. 2002;15(1):80-4.
- Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, Goodman SN, Hruban RH, Eby YJ et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 1995; 332(11):712-7.
- Yang CS, Wang ZY. Tea and cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:1038-49.
- Gao H, Wang LD, Zhou Q, Hong JY, Huang TY, Yang CS. p53 tumor suppressor gene mutation in early esophageal precancerous lesions and carcinoma among high-risk populations in Henan, China. *Cancer Res*. 1994; 54(16):4342-6.
- Hashimoto N, Tachibana M, Dhar DK, Yoshimura H, Nagasue N. Expression of p53 and RB proteins in squamous cell carcinoma of the esophagus: their relationship with clinicopathologic characteristics. *Ann Surg Oncol*. 1999; 6(5):489-94.
- Olivier M, Hussain SP, Fromental CC. TP53 mutation spectra and load: a tool for generating hypotheses on the etiology of cancer. In: Buffler P, Rice J, Baan R, Bird M, Boffetta P. Mechanisms of carcinogenesis: contributions of molecular epidemiology. IARC Scientific Publications; 2004.
- Harris C, Hollstein M. Clinical implications of the P53 tumor suppressor gen. *N Eng J Med*. 1993;329(18):1318-26.
- Wagata T, Shibagaki I, Imamura M, Shimada Y, Toguchida J, Yandell DW et al. Loss of 17p, mutation of the p53 gene, and overexpression of p53 protein in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer Res*. 1993;53(4):846-50.
- Casson AG, Tammemagi M, Eskandarian S, Redston M, McLaughlin J, Ozcelik H. p53 alterations in oesophageal cancer: association with clinicopathological features, risk factors, and survival. *Mol Pathol*. 1998; 51(2):71-9.
- Coggi G, Bosari S, Roncalli M, Graziani D, Bossi P, Viale G et al. p53 protein accumulation and p53 gene mutation in esophageal carcinoma. A molecular and immunohistochemical study with clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1997;79(3):425-32.
- Matsumoto M, Natsugoe S, Nakashima S, Shimada M, Nakano S, Kusano C et al. Biological evaluation of undifferentiated carcinoma of the esophagus. *Ann Surg Oncol*. 2000;7(3):204-9.
- Kruel CDP, Gurski R, Cavazzola LT. Hot-water effect in the esophageal carcinogenesis experimental model in mice [abstract].

- Sixth World Congress of International Society for Diseases of the Esophagus, Milan, Italy. 1995. p.199.
25. Li ZG, Shimada Y, Sato F, Maeda M, Itami A, Kaganai J et al. Promotion effects of hot water on N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal tumorigenesis in F344 rats. *Oncol Rep.* 2003;10(2):421-6.
26. Pera M, Fernandez PL, Pera M, Palacín A, Cardesa A, Dasenbrock C, Tillman T, Mohr U. Expression of cyclin D1 and p53 and its correlation with proliferative activity in the spectrum of esophageal carcinomas induced after duodenal content reflux and 2,6-dimethylnitrosomorpholine administration in rats. *Carcinogenesis.* 2001;22(2):271-7.

Recebido em 10/02/2009

Aceito para publicação em 31/03/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: Nenhuma

Como citar esse artigo:

Castro Júnior MAM, Kruel CDP, Meurer L, Castro AP. Expressão imunohistoquímica de p53 e ki-67 na carcinogênese esofágica induzida pela dietilnitrosamina: modelo experimental. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2010; 37(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Miguel Angelo Martins de Castro Junior

E-mail: miguel_jr@me.com

Uso de 2-octil cianoacrilato em anastomose colônica: estudo experimental em ratos wistar

The use of 2-octyl cyanoacrylate in colonic anastomosis: experimental study in wistar rats

CLEBER SOARES JÚNIOR, TCBC-MG¹; CLÁUDIO DE SOUZA, ACBC-MG²

R E S U M O

Objetivo: Comparar os resultados das anastomoses colônicas realizadas com o adesivo 2-octil cianoacrilato e as feitas com fio de polipropileno 5.0. **Métodos:** Seleccionaram-se 32 ratos Wistar machos distribuídos em quatro grupos de oito animais tendo em conta o tipo de sutura - polipropileno ou aplicação de cianoacrilato -, e os dias para eutanásia - terceiro ou sétimo do pós-operatório. Nos animais dos grupos controle, as anastomoses foram realizadas em plano único com fio de polipropileno 5.0. Nos dos grupos com adesivo, elas foram executadas com 2-octil cianoacrilato. Avaliaram-se o tempo operatório, a integridade, o aspecto macroscópico das anastomoses, a pressão de ruptura à distensão, obstrução intestinal, formação de aderências e histologicamente o processo cicatricial e inflamatório. **Resultados:** O tempo operatório foi significativamente maior nos grupos em que se aplicou adesivo tanto no terceiro quanto no sétimo dias ($p=0,004$). A formação de aderências foi mais extensa no grupo 2-octil cianoacrilato estudado no sétimo dia de pós-operatório em comparação com o grupo polipropileno ($p=0,007$). Os valores obtidos no estudo tensiométrico da anastomose, no sétimo dia de pós-operatório, mostraram-se menores no grupo 2-octil cianoacrilato ($p=0,002$). A frequência de obstrução intestinal parcial foi maior no grupo em que se aplicou adesivo quando avaliado no sétimo dia (0,029). O processo cicatricial e inflamatório não diferiu entre os grupos, seja no terceiro ou sétimo dias ($p>0,05$). **Conclusão:** Em condições experimentais, o uso do 2-octil cianoacrilato, avaliado no sétimo dia revelou-se deletério, levando a intensa formação de aderências, obstrução parcial da luz colônica, e menor resistência mecânica da anastomose.

Descritores: Colo. Anastomose. Adesivo.

INTRODUÇÃO

Os fundamentos da cicatrização colônica têm sido estudados clínica e experimentalmente em virtude da gravidade das deiscências que ocorrem no pós-operatório. A pesquisa de um método seguro para suturas intestinais nos últimos dois séculos levou ao desenvolvimento de diversos materiais e técnicas de anastomoses, além de melhor entendimento do processo cicatricial^{1,2}. A contaminação local promove colagenólise, atraso na fibroplasia e na deposição de colágeno, aumentando o risco de extravasamentos^{3,4}. A presença do conteúdo fecal intraluminal promove forças de cisalhamento que interferem no processo de cicatrização, e a ocorrência de distensão local também pode desencadear isquemia na área suturada.

A utilização de adesivos teciduais em substituição ou concomitantemente às suturas intestinais tradicionais, tem obtido atenção dos cirurgiões e pesquisadores, na tentativa de prevenir e reduzir a incidência de complicações anastomóticas.

Adesivos teciduais são substâncias com propriedades químicas de polimerização que formam precipitado

sólido após interagir com tecidos vivos. Estes compostos mantêm os tecidos em aposição para permitir a cicatrização de áreas cruentas contíguas e servem de barreira aos extravasamentos⁵. Entre os mais utilizados podemos citar a fibrina e o cianoacrilato.

O uso dos cianoacrilatos mostrou-se insatisfatório no trato gastrointestinal em diversos estudos, determinando alta frequência de vazamento (fístula), indução de processo inflamatório, reação tipo corpo estranho e carcinogênese. Sua utilização isolada determinou mortalidade de 60% a 97%, em contraposição a 22% no grupo suturado^{6,7}. Entretanto, nenhum destes trabalhos sobre cianoacrilatos e sistema digestório foi realizado utilizando-se a formulação mais recente: 2-octil cianoacrilato⁸. Estudos procuraram estabelecer riscos e benefícios deste composto nas suturas colônicas, mas os resultados ainda são discordantes^{9,10}.

Face à necessidade de aprimoramento dos resultados das anastomoses colônicas, em virtude das complicações e mortalidade que acarretam e, em decorrência do desenvolvimento de novos adesivos teciduais, notadamente o 2-octil cianoacrilato, decidiu-se por pesquisar os resulta-

Trabalho realizado na Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, BR.

1. Preceptor da Residência de Cirurgia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e do Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus, Juiz de Fora, MG- BR. 2. Doutor em Cirurgia pela Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – BR.

dos da aplicação desta nova formulação naquelas anastomoses e comparar os resultados com fio de polipropileno 5.0, pontos separados em plano único extramucoso, no que se refere aos parâmetros tensiométricos (pressão de ruptura à distensão por ar), histológicos (inflamatórios e cicatriciais), mecânico (obstrução da luz intestinal) e quanto à incidência de aderências e o tempo operatório.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo experimental realizado no Centro Biológico da Reprodução, pertencente à Faculdade de Biologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil. A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa com Animais desta Instituição (Protocolo nº 071/2007-CEEA).

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos de oito (P3, C3, P7, C7), de acordo com o tipo de tratamento a ser instituído: polipropileno (P) ou 2-octil cianoacrilato (C); e o período de pós-operatório no qual se estabeleceu a data de eutanásia (terceiro ou sétimo dia).

Todos animais incluídos foram machos com peso variando de 251,0 g a 346,8 g, sendo o peso médio de 291,29 g. A idade variou de 17 a 19 semanas, com média de 18,14.

Manteve-se jejum pré-operatório de oito horas para alimentos sólidos (ração), e duas horas para água. A tonsura foi realizada na região ventral do animal, após anestesia com ketamina e xilazina.

Após fixação do animal à mesa operatória com os membros em extensão, procedeu-se à anti-sepsia da região abdominal com polivinil-pirrolidona-iodo a 1% e colocação de campo fenestrado pequeno para isolar a área desinfetada a ser operada. A celiotomia foi realizada por meio de incisão na linha mediana ventral, em extensão de 6 cm, e exteriorização do cólon.

A colotomia foi feita com secção transversal de 100% da circunferência do cólon 5 cm distalmente ao ceco, sem abertura do mesocólon, sendo que a hemostasia foi por compressão.

A anastomose colônica nos grupos P3 e P7 foi realizada com pontos simples de fio polipropileno 5.0, plano único extramucoso, sutura invertente. Nos grupos C3 e C7 procedeu-se à anastomose colônica com aplicação de 2-octil cianoacrilato sob a forma de bastão, após aposição dos bordos, em toda área cruenta aposta e até 0,5 cm lateralmente, após secar com gaze a fim de garantir o contato direto com o tecido. A força mecânica máxima da película adesiva foi admitida quando a substância não estava mais pegajosa. A celiorrafia foi feita em plano único, sutura contínua com fio de poliamida 3.0.

O tempo operatório foi medido desde a incisão na pele até o término da sutura da mesma ao final do procedimento operatório.

Os animais foram submetidos à eutanásia no terceiro ou sétimo dia de pós-operatório para estudo da anastomose. Considerou-se infecção de sítio cirúrgico a presença de secreção purulenta na incisão operatória e/ou no interior da cavidade abdominal, seja na área perianastomótica ou não. A deiscência da sutura intestinal foi considerada presente quando observada secreção entérica no interior do abdome ou abscesso perianastomótico.

A abertura da cavidade abdominal foi cuidadosa, prevenindo lesões de órgãos que porventura estivessem aderidos à parede interna, notadamente à cicatriz da celiotomia. As aderências foram graduadas de acordo com a escala cumulativa descrita por Bothin *et al.*¹¹. Considerou-se, entretanto, que cada alça intestinal aderida ao local da anastomose corresponderia a um ponto, e não apenas o agrupamento destas alças.

AVALIAÇÃO DA PRESSÃO DE RUPTURA À DISTENSÃO POR AR

O cólon foi seccionado 1,5 cm proximal e distalmente a anastomose, sem que se procedesse à destruição das aderências estabelecidas, para não comprometer o teste de pressão de ruptura à insuflação. A extremidade proximal foi ligada com fio de seda 3.0 e a extremidade distal cateterizada e fixada pelo mesmo fio utilizado anteriormente, de modo a não haver vazamento de ar. O calibre do cateter foi 12 Fr, menor que o diâmetro de secção transversal da alça.

O cateter foi conectado ao manômetro de baixa pressão, e a peça ressecada imersa no recipiente de vidro transparente com água cristalina, em profundidade de 5 cm a 10 cm a partir da superfície. A insuflação de ar foi lenta, com elevação da pressão na luz colônica de dois em dois centímetros de água a cada dois segundos, até que houvesse aparecimento de bolhas de ar indicando ruptura da anastomose. Neste momento a pressão foi verificada e registrada.

AVALIAÇÃO DA OBSTRUÇÃO DA LUZ INTESTINAL

Após teste de ruptura, procedeu-se à cateterização da peça com cateteres de diferentes calibres: 8 Fr, 10 Fr, 12 Fr e 14 Fr. O cateter de diâmetro 14 Fr correspondeu ao que preencheu toda a luz do órgão quando testado durante a primeira operação, e por isso foi escolhido como limite de avaliação.

Anotaram-se todos os casos em que não foi possível a passagem de algum dos cateteres através da anastomose, considerando-os como obstrução parcial; ou total, quando nenhum cateter era capaz de ultrapassar a anastomose. Quando os quatro cateteres eram introduzidos e ultrapassavam o local anastomosado, determinou-se ausência de obstrução.

ANÁLISE HISTOLÓGICA

O segmento colônico utilizado nas análises anteriores foi enviado para estudo histológico. O material foi

fixado em solução de formalina tamponada a 10%, por cerca de 24 horas, e, posteriormente, processado em padrão habitual para estudo histológico no Laboratório de Patologia (CiDAP) do Hospital Monte Sinai / Juiz de Fora (MG). Após microtomia com 4µm de espessura, os cortes histológicos foram submetidos à coloração de picrossirius-red F3BA e hematoxilina-eosina (HE).

A análise histológica foi realizada em microscópio binocular NIKON Eclipse® E400, por patologista sem que este soubesse a que animal (ou grupo) pertencia a peça em estudo. Utilizou-se objetiva com aumento de 4x e ocular com aumento de 10x para a gradação da neoformação conjuntivo-vascular, proliferação fibroblástica, deposição de colágeno, intensidade de processo inflamatório, além da avaliação da presença de re-epitelização e hipertrofia muscular. Utilizou-se objetiva com aumento de 40x e ocular com aumento de 10x para estudo do padrão celular do infiltrado inflamatório.

A deposição de colágeno foi graduada como ausente, quando não observada; discreta, quando as fibras estavam distribuídas esparsamente, em pequena quantidade ao redor de fibroblastos; moderada, quando havia feixes de fibras espessas intercaladas com tecido conjuntivo frouxo; intensa, quando havia grande quantidade de fibras colágenas espessas e compactas depositadas, sem áreas de tecido conjuntivo frouxo^{12,9,13}.

A proliferação fibroblástica foi classificada como ausente quando não observada; discreta quando se observaram fibroblastos esparsos, em meio a tecido conjuntivo frouxo; moderada quando os fibroblastos constituíam pequenos feixes multidirecionais; intensa quando os fibroblastos formavam feixes compactos^{12,9,13}.

A neoformação conjuntivo-vascular foi graduada como discreta nos casos em que se observavam vasos sanguíneos de forma esparsa, com áreas livres entremeadas (até 10 vasos por campo); moderada, quando havia 12 a 15 vasos por campo e intensa, quando ultrapassava este valor^{12,9,13}.

Graduou-se a intensidade de processo inflamatório segundo a escala numérica de Ehrlich e Hunt modificada^{12,9,13}: 0, sem evidência; 1, evidência discreta, células distribuídas de forma esparsa, com grandes áreas livres; 2, evidência moderada, células constituindo agregados densos, mas ainda com áreas livres; 3, evidência intensa, agregados celulares densos e contínuos, sem áreas livres.

O padrão do infiltrado ainda foi classificado por camada (mucosa, submucosa, muscular e serosa) de acordo com o tipo celular em: linfoplasmocitário e/ou granulocítico e/ou neutrofílico. A avaliação microscópica da re-epitelização e da hipertrofia muscular foi dicotômica: presente ou ausente.

Na análise estatística pelo teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação de dois grupos independentes: peso, idade, dose anestésica, tempo operatório, índice de aderências e valor da pressão de ruptura à distensão por ar. O teste exato de Fisher foi empregado para análise de variáveis dicotômicas quando as amostras eram pequenas: presença de obstrução e toda avaliação microscópica (inte-

gridade mucosa, neoformação conjuntivo-vascular, deposição de colágeno, proliferação fibroblástica, intensidade do processo inflamatório, padrão celular do infiltrado inflamatório e hipertrofia muscular). O nível de significância adotado para ambos os testes foi de 5% ($p=0,05$).

RESULTADOS

A mortalidade foi de 6,6% (dois animais). Em ambos casos não foram encontradas as causas da morte durante necropsia. Um animal pertencente ao grupo P7 morreu no quinto dia, e foi excluído do estudo. O rato pertencente ao grupo P7 morreu no sétimo dia de pós-operatório sendo analisados os dados auferidos da análise histológica.

TEMPO OPERATÓRIO

O tempo operatório variou de 21 minutos a 52 minutos. Análise estatística mostrou que nas operações em que se utilizou o adesivo de 2-octil cianoacrilato os tempos medidos foram estatisticamente superiores àqueles nos quais se utilizou a sutura de polipropileno quando comparados os grupos C3 e P3 ($p=0,04$) e os grupos C7 e P7 ($p=0,04$) (Figura 1).

AValiação MACROSCÓPICA DA CAVIDADE ABDOMINAL

Não foram encontrados abscessos perianastomóticos ou em outra localização, nem líquido livre em cavidade ou secreção em parede abdominal. Um animal (Grupo C7) apresentou deiscência da parede abdominal com evisceração. A parede abdominal foi ressuturada e o animal evoluiu sem intercorrências.

OBSTRUÇÃO DA LUZ COLÔNICA

Não ocorreu obstrução colônica completa em nenhum animal. A comparação entre os grupos P3 e C3

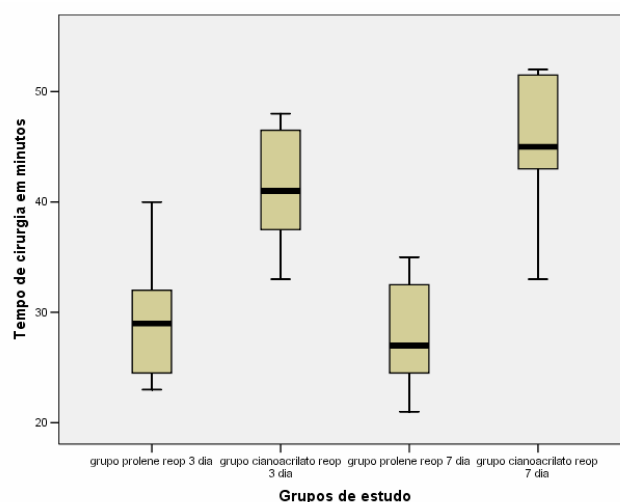


Figura 1 - Comparação entre os tempos operatórios nos quatro grupos estudados.

não mostrou significância quando aplicado teste exato de Fisher para avaliação da presença de obstrução parcial ($p = 0,315$). Entretanto, quando analisados os animais necropsiados no sétimo dia (Grupos P7 e C7), observou-se maior frequência de obstrução parcial no grupo em que se aplicou o adesivo ($p = 0,029$).

ADERÊNCIAS

Quando se comparou a presença de aderências entre os grupos polipropileno e 2-octil cianoacrilato, reoperados no 3º dia, não foi encontrada diferença significativa no teste de Mann-Whitney ($p = 0,272$). De outra forma, quando comparados os índices de aderências entre os grupos P7 e C7 o teste de Mann-Whitney determinou $p = 0,007$, com maior quantidade de aderências no grupo 2-octil cianoacrilato (Figura 2).

PRESSÃO DE RUPTURA À DISTENSÃO POR AR

A diferença dos valores médios das médias dos valores das pressões de ruptura à distensão por ar (PRDA) dos grupos polipropileno e cianoacrilato, submetidos à eutanásia no terceiro dia, não foi significativa quando aplicado o teste de Mann-Whitney ($p = 0,081$).

Entretanto, quando esta avaliação foi feita nos grupos polipropileno e cianoacrilato submetidos à eutanásia no sétimo dia, observou-se pressão de ruptura menor no grupo em que se aplicou adesivo ($p = 0,002$) (Figura 3).

ANÁLISE HISTOLÓGICA

Na avaliação microscópica, a comparação entre os grupos P3 e C3 não houve diferença estatística ($p=1,00$); a comparação entre os grupos P7 e C7 também não mostrou significância estatística com $p=0,07$. Comparando-se os grupos P3 e C3, e os grupos P7 e C7, não houve diferença estatística em relação à hipertrofia muscular, com $p = 0,569$ e $p = 0,592$ respectivamente. Não houve diferença estatística na neoformação vascular quando comparados os grupos polipropileno e cianoacrilato, com $p = 0,315$ para os animais reoperados no terceiro dia, e $p = 0,143$ para os reoperados no sétimo dia. Na deposição de colágeno a distribuição de casos nos grupos P3 e C3 foi muito semelhante; a comparação dos grupos P7 e C7 não mostrou diferença estatística ($p=0,182$). Quanto à proliferação fibroblástica nenhuma diferença estatística foi encontrada; a comparação entre os grupos P3 e C3 e grupos P7 e C7 mostrou p igual a 1,00 em ambas análises. Na avaliação microscópica do processo inflamatório dos grupos polipropileno e cianoacrilato, no 3º dia de pós-operatório, observou-se predomínio de processo inflamatório moderado ($p>0,05$); o grupo P7 apresentou predominância de processo inflamatório intenso, enquanto o grupo C7 apresentou distribuição homogênea nos graus discreto, moderado e intenso; excluindo-se os casos moderados, e comparando os casos discretos e intensos dos grupos P7 e C7, também não se obteve diferença estatística ($p=0,182$). Em relação aos tipos celulares do processo inflamatório, na avaliação do infiltrado inflamatório, a distribuição do tipo celu-

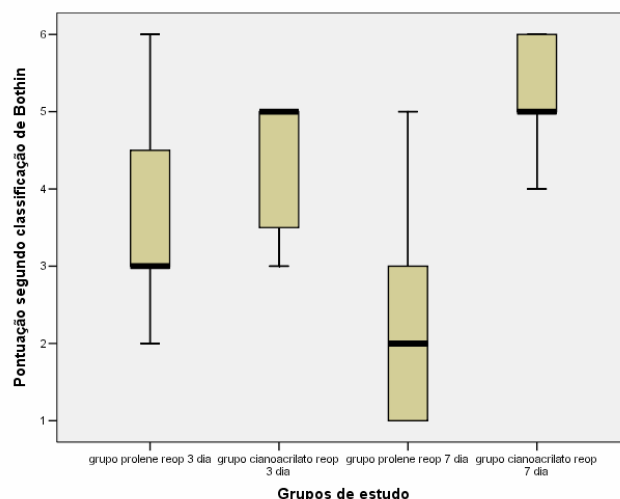


Figura 2 - Comparação da intensidade de aderências entre os grupos estudados segundo a classificação de Bothin et al(XXX).

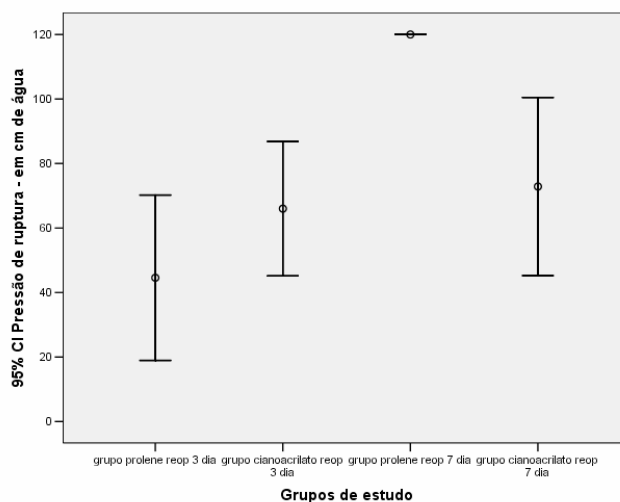


Figura 3 - Comparação dos valores da pressão de ruptura à distensão por ar entre os grupos estudados.

lar nas camadas mucosa, submucosa e serosa não obteve significância estatística quando comparados os grupos C3 e P3, e também os grupos C7 e P7 ($p>0,05$).

DISCUSSÃO

Os cianoacrilatos constituem-se em grupo de adesivos de polimerização rápida, parcialmente degradáveis, que têm sido cada vez mais utilizados em cirurgia. O contato com íons hidroxila, após sua aplicação em tecidos vivos, promove uma reação de hidroxilação exotérmica que polimeriza o composto e o endurece¹⁴.

A etiologia da toxicidade tecidual destas substâncias é atribuída aos seus produtos de degradação (cianoacetato, formaldeído e hidroperóxidos), que ativam a síntese de prostaglandinas e tromboxanos, participantes da oxidação e lise da membrana celular¹⁵⁻¹⁷.

Os cianoacrilatos apresentam propriedades antibacterianas podendo reduzir a incidência de infecções por organismos gram-positivos e alguns gram-negativos quando comparados à sutura com fio monofilamentar^{8,14,18-20}.

O 2-octil cianoacrilato apresenta ultra-estrutura três vezes mais resistente que seu antecessor, o butil-2 cianoacrilato, com degradação lenta que permite a formação de composto mais forte, com menor desenvolvimento de metabólitos, menor concentração local destas substâncias, e menor reação tecidual^{8,16-18,21}.

A escolha dos dias de pós-operatório para eutanásia dos animais (terceiro e sétimo dias) baseou-se vários estudos^{1,22-24}. Estes autores concluíram em seus trabalhos que a maioria das complicações na anastomose ocorre até o sétimo dia de pós-operatório e que, após este período, a medida de pressão de ruptura da anastomose se assemelha ao tecido intacto, o que limita a análise deste parâmetro^{4,7}.

Em relação ao tempo operatório, foi significativamente mais longo nos animais submetidos à aplicação de 2-octil cianoacrilato ($p=0,004$). Este fato não é consistente com outros trabalhos da literatura, que mostram que a aplicação de adesivo demanda tempo mais curto do que a sutura^{5,8,25}. Isto talvez possa ser atribuído à necessidade de hemostasia rigorosa para aplicação do adesivo, e a não utilização do eletrocautério, o que determinou tempo maior de compressão hemostática.

No presente estudo utilizou-se para sutura o fio de polipropileno 5.0, conquanto Singer e Thode⁸ afirmaram que a ultraestrutura do 2-octil cianoacrilato tem resistência que se assemelha à de um monofilamento 5.0, diferentemente de Kanellos *et al.* e Nursal *et al.*^{9,10} que utilizaram fios de polipropileno 6.0 e 7.0 respectivamente. No que se refere ao adesivo, não foram aplicados pontos de reparo ou suporte antes de sua aplicação, o que contrasta com outros trabalhos que investigaram a utilização de adesivos nas anastomoses intestinais e pontos de suporte antes da aplicação do adesivo.

Estas modificações técnicas podem ter interferido nos resultados: a incidência de complicações tipo infecção de sítio cirúrgico superficial e profundo no presente estudo foi de 0%, bastante inferior quando comparado aos outros da literatura. Nursal *et al.*¹⁰ comparando o efeito do 2-octil cianoacrilato na cicatrização colônica, obtiveram sete casos de infecção de ferida cirúrgica (quatro em anastomose com cianoacrilato), mas sem diferença significativa ($p = 0,297$), identificou dois abscessos perianastomóticos e duas deiscências, também sem significância em relação ao grupo controle. A ocorrência destes abscessos foi atribuída a vazamentos perianastomóticos posteriormente tamponados. Kanellos *et al.*⁹ apresentaram incidência de 20% de peritonite no mesmo tipo de estudo com anastomose colônica e 2-octil cianoacrilato. Entretanto, no estudo de Amaral *et al.*¹⁵, no grupo em que se aplicou cianoacrilato sobre enterorrafias a incidência de complicações infecciosas perianastomóticas não foi significativamente superior.

AVALIAÇÃO DE ADERÊNCIAS

As aderências podem alterar a reparação tecidual da linha de sutura e seus efeitos benéficos incluem ações protetoras biológicas - neovascularização, melhoria do processo de drenagem linfática e capacitação fagocitária, e mecânicas - oclusão de falhas anastomóticas. Wu *et al.*²⁵, em estudo experimental, mostraram que nos subgrupos em que não ocorreu aderência sobre as anastomoses foram encontrados menores valores de resistência mecânica devido à falta da proteção biológica e mecânica.

O presente estudo optou por utilizar a escala cumulativa de Bothin, aplicada em outros trabalhos. Este escore apresenta especificidades em relação aos ratos, tendo sido primariamente criado para pesquisa nestes animais. Para cada aderência encontrada soma-se um ponto e ao final têm-se um valor que corresponde não somente à intensidade das aderências, mas também à quantidade delas. Esta classificação foi validada em outro estudo¹¹.

Os resultados aqui obtidos foram corroborados por autores que estudaram a influência dos outros tipos de cianoacrilatos na cicatrização do TGI, e mostram intensidade maior de aderências na utilização destas substâncias quando comparadas com a sutura tradicional^{6,7,15,26,27}.

No trabalho de Kanellos *et al.*⁹ todos os animais do grupo tratado com 2-octil cianoacrilato apresentaram incidência moderada ou grave de aderências abdominais, apesar de não haver diferença estatística ($p=0,074$). Comparando a aplicação de 2-octil cianoacrilato com a aplicação de fibrina sobre anastomoses intestinais, Amaral *et al.*¹⁵ observou incidência maior de aderências no grupo com adesivo sintético.

OBSTRUÇÃO DA LUZ COLÔNICA

Estudo de Nursal *et al.*¹⁰ não mostrou diferença no que se refere à ocorrência de obstrução no pós-operatório de anastomose colônicas comparando suturas de polipropileno e adesivos de cianoacrilato. Isto se deve ao fato do autor ter apenas avaliado a presença de obstruções completas e por meio de estudo macroscópico (diâmetro do segmento intestinal à montante da anastomose, duas vezes maior que aquele à jusante). Isto se contrapõe aos resultados do presente estudo no qual se observou diferença comparando-se os grupos polipropileno e 2-octil cianoacrilato avaliados no sétimo dia ($p=0,029$), sugerindo que a presença de cianoacrilato induz a persistência de processo inflamatório e pode levar a estenose do órgão.

Amaral *et al.*¹⁵, estudando anastomoses intestinais, obtiveram incidência maior de estenose no grupo tratado com 2-octil cianoacrilato quando comparado com o grupo em que foi aplicado adesivo de fibrina. Resultados semelhantes foram obtidos por Souza⁷ estudando o efeito do adesivo de glutaraldeído-resorcinol-formaldeído (GRF) em anastomoses colônicas em ratos. A incidência de semi-obstrução nos grupos com adesivo GRF foi maior que nos grupos suturados ou em que se aplicou fibrina.

PARÂMETROS TENSIONOMÉTRICOS

A resistência da anastomose corresponde ao resultado da ação das propriedades cicatriciais do tecido em reparação^{27,28}. Neste experimento, a medida da pressão de ruptura à distensão (PRDA) foi escolhida como parâmetro mecânico da avaliação da anastomose. Segundo Heibel *et al.*¹³, um bom estudo tensionométrico deve levar em consideração os tipos de forças naturais a que está exposto o tecido em questão. A pressão de ruptura à distensão representa a força exercida pela pressão intraluminal que seria a que naturalmente atua sobre as suturas intestinais. Quando a análise se relaciona à víscera oca, o teste de resistência à insuflação de ar pode ser considerado como mais fisiológico, por reproduzir os vetores de força que normalmente se transmitem sobre a parede do trato digestório. Outra vantagem deste tipo de teste é que ele aplica pressão em toda circunferência interna do órgão, submetendo-o simultaneamente a uma prova de vedação. Este estudo tensionométrico tem sido utilizado consistentemente na literatura para este tipo de investigação^{2, 9, 10, 13}.

A pressão de ruptura à distensão por ar (PRDA) tem seus menores valores durante o segundo e terceiro dias de pós-operatório, alcançando queda de 15% quando comparado com o pós-operatório imediato; após, aumenta progressivamente. Segundo Trubian²⁸, as anastomoses colônicas perdem 72%-95% de sua força de ruptura nos três primeiros dias de pós-operatório. Uma semana após a operação, esta resistência à distensão por parte da anastomose é similar àquela dos controles não operados²⁸.

Dois estudos avaliaram os resultados da mensuração da PRDA nas anastomoses colônicas após aplicação de 2-octil cianoacrilato, comparando com sutura de polipropileno. Kanellos *et al.*⁹ não obtiveram diferença quando compararam os grupos ($p=0,897$) e concluíram que, em condições experimentais, uma anastomose sem sutura (com cianoacrilato) é igual à tradicional (fio de polipropileno). Nursal *et al.*¹⁰, ao contrário, enfatizaram que o 2-octil cianoacrilato parece ser deletério à cicatrização em uma fase tardia, provavelmente devido à intensa reação inflamatória que provoca. Estes autores não encontraram diferenças no estudo tensionométrico, quando as peças cirúrgicas foram analisadas no terceiro dia, apesar de os valores de todo grupo com adesivo serem menores que do grupo controle. A análise das peças no sétimo dia é nitidamente diferente, com valores do grupo cianoacrilato inferiores ao do grupo controle ($p<0,001$). Resultados similares foram encontrados no presente estudo no qual a aplicação do 2-octil cianoacrilato mostrou que a resistência à pressão de ruptura por distensão, no sétimo dia de pós-operatório, foi significativamente menor.

ANÁLISE HISTOLÓGICA

O grau de intensidade do processo inflamatório é fundamental na evolução da cicatrização¹³. Reação Inflamatória leve a moderada é essencial e fisiológica. Entretanto, reação intensa pode comprometer a cicatrização por

distúrbio na microcirculação. No presente estudo não foi encontrada diferença quando se compararam os grupos polipropileno e cianoacrilato no terceiro e sétimo dias, no que refere à intensidade do processo inflamatório. Isto pode se dever ao pequeno tamanho da amostra e se contrapõe aos resultados de Nursal *et al.*¹⁰ em que se observou incidência maior de infiltrado granulocítico e menor de infiltrado mononuclear nos animais submetidos à aplicação de 2-octil cianoacrilato estudados no terceiro dia de pós-operatório. Estes autores também observaram que o padrão celular no sétimo dia mostrou maior incidência de infiltração granulocítica nos grupos submetidos à aplicação do adesivo.

Não ocorreu necrose no sítio anastomótico em nenhum animal do presente estudo. Outras pesquisas mostraram incidência maior desta alteração nos grupos submetidos à anastomose com adesivo¹⁰. Isto pode se dever a isquemia da borda, conquanto nos trabalhos da literatura houve aplicação de pontos de reparo previamente a aplicação do adesivo. Este tipo de procedimento não é imprescindível à execução da anastomose. Wilker *et al.*²⁹ mostraram que anastomoses sem sutura, apenas por aproximação, tendem a apresentar menor incidência de necrose; isto pode ter contribuído para os resultados desta pesquisa, mesmo levando-se em conta que a degradação do cianoacrilato leva ao acúmulo de cianoacetato e formaldeído, tóxicos ao tecido circunjacente.

Na avaliação da fibroplasia, deposição de colágeno e neoformação conjuntivo-vascular não houve diferença entre os quatro grupos estudados. Em contrapartida no estudo de Nursal *et al.*¹⁰ houve menos fibroplasia nos grupos com adesivo avaliados no terceiro dia de pós-operatório ($p<0,001$). Entretanto, os resultados deste autor quanto à angiogênese foram iguais a este estudo, comparando-se os grupos cianoacrilato com controle ($p>0,05$).

Amaral *et al.*¹⁵ concluíram que o adesivo biológico estimulou mais a formação de fibras colágenas do que o adesivo sintético.

Em condições experimentais, o uso do 2-octil cianoacrilato, avaliado no terceiro dia, não apresentou vantagens em relação à anastomose convencional. Quando avaliado no sétimo dia, o adesivo revelou-se deletério, levando a intensa formação de aderências, obstrução parcial da luz colônica, e interferência na cicatrização com menor resistência mecânica à pressão de ruptura.

Em decorrência do tamanho da amostra e dos resultados obtidos, novos trabalhos devem ser realizados com a intenção de elucidar melhor a influência do 2-octil cianoacrilato nas anastomoses intestinais, notadamente a anastomose colônica. Faz-se necessário aprimoramento do entendimento das alterações inflamatórias e cicatriciais nos tecidos colônicos após aplicação do adesivo em questão.

Em conclusão, em condições experimentais, o uso do 2-octil cianoacrilato, avaliado no sétimo dia revelou-se deletério, levando à intensa formação de aderências, obstrução parcial da luz colônica e menor resistência mecânica da anastomose.

A B S T R A C T

Objective: To compare the effect of 2-octyl cyanoacrylate tissue adhesive with polypropylene suture on the healing of colonic anastomosis in Wistar rats. **Methods:** Thirty two animals, divided in four groups of eight, were established concerning suture with Polypropylene or Cyanoacrylate application, and the day chose for euthanasia: third or seventh day following operation. In the control group, the anastomosis was done in a single layer with 5.0 polypropylene suture. In the adhesive group, the anastomosis was performed by using 2-octyl cyanoacrylate. Operative time, integrity and gross anastomotic healing, bursting pressure, intestinal obstruction, adhesions formation, histological healing and inflammatory process were recorded. **Results:** Adhesion formation was more extensive in the cyanoacrylate group on the seventh postoperative day comparing with suture group ($p=0.007$). Mechanical strength of the anastomosis assessed on the seventh postoperative day was lower in 2-octyl cyanoacrylate group ($p=0.002$). Partial intestinal obstruction rate were more frequent in anastomosis using 2-octyl cyanoacrylate compared to those with polypropylene suture on the seventh postoperative day ($p=0.029$). Operative time were longer in groups with adhesive ($p=0.004$). The wound healing process, and inflammatory process did not differ statistically between groups ($p>0.05$). **Conclusion:** The application of 2-octyl cyanoacrylate, under experimental conditions seems to be detrimental at the seventh day of the healing, causing intense adhesion formation, colonic obstruction; and impairment healing with less mechanical strength resistance.

Key words: Colon. Anastomosis. Adhesive.

REFERÊNCIAS

- Kanto R, Fagundes DJ. Estudo morfológico comparativo de anastomoses colônicas por invaginação versus em plano único extra-mucoso em cães. *Rev Bras Coloproct.* 2005; 25(1):51-9.
- Mantzoros I, Kanellos I, Demetriades H, Christoforidis E, Kanellos D, Pramateftakis MG, Zaraboukas T, Betsis D. Effects of steroid on the healing of colonic anastomoses in the rat. *Tech. Coloproctol.* 2004; 8(1): s180-3.
- Orlando MD, Chendrasekhar A, Bundz. The effect of peritoneal contamination on wound strength of small and colonic anastomosis. *Am. Surg.* 1999; 65(7):673-5; discussion 676.
- Zabel DD, Hunt TK, Mueller RV, Goodson WH. Wound Healing In: Way LW, Doherty GM. current surgical diagnosis & treatment. 11th edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003.
- Reece TB, Maxey TS, Kron IL. A prospectus on tissue adhesives. *Am J Surg.* 2001; 182(2):40S-4S.
- Nordkild P, Hjortrup A, Kierkegaard J. Tissue adhesives and intestinal anastomosis. *Ann Chir.* 1986; 75:205-8.
- Souza C. Uso de adesivos biológicos em anastomoses intestinais – Estudo experimental em coelhos [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 1993.
- Singer AJ, Thode HC. A review of the literature on octylcyanoacrylate tissue adhesive. *Am J Surg.* 2004; 187(2):238-48.
- Kanellos I, Mantzoros I, Demetriades H, Kalfadis S, Sakkas L, Kelpis T, Betsis D. Sutureless colonic anastomosis in the rat: a randomized controlled study. *Tech Coloproctol.* 2002; 6(1):146.
- Nursal TZ, Anarat R, Bircan S, Yildirim S, Tarim A, Haberal M. The effect of tissue adhesive, octyl-cyanoacrylate, on the healing of experimental high-risk and normal colonic anastomoses. *Am J Surg.* 2004; 187(1):28-32.
- Bothin C, Okada M, Midvedt T. Postsurgical adhesion formation in germfree and ex-germfree rats – a study using three scoring scales. *J. Invest Surg.* 1999; 12(1):147-50.
- Phillips JD, Kim CS, Fonkalsrud EW, Zeng H, Dindar H. Effects of chronic corticosteroids and vitamin A on the healing of intestinal anastomoses. *Am J Surg.* 1992; 163(1):71-7.
- Heibel M, Dietz UA, Malafaia O, Czezko NG, Araújo UR, Inácio CM. Influência do Alprostadil na cicatrização da anastomose de esôfago cervical – estudo em cães. *Arq Bras Cir Dig.* 2006; 19(4):123-32.
- Quinn J, Maw J, Ramotar K. Octylcyanoacrylate tissue adhesive versus suture wound repair in a contaminated wound model. *Surgery.* 1997; 122(1):69-72.
- Amaral AT, Taha, MO, Fagundes DJ, Simões MJ, Novo NF, Juliano Y. Estudo morfológico das entero-anastomoses com suturas em pontos separados complementados com adesivo sintético ou biológico em coelho. *Acta Cir Bras.* 2004; 19(4):393-405.
- Haber GB. Tissue glue for pancreatic fistula. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59(4):535-7.
- Bahten LC, Noronha L, Silveira F, Nicolletti G, Longhi P, Pantanali CAR. Estudo da cicatrização nas lesões traumáticas esplênicas utilizando octil-2 cianoacrilato e fio de poliglecaprone. *Rev Col Bras Cir.* 2006; 33(3): 174-80.
- Narang U, Mainwaring L, Spath G, Barefoot J. In-vitro analysis for microbial barrier properties of 2-octyl cyanoacrylate-derived wound treatment films. *J Cutan Med Surg.* 2003; 7(1):13-9.
- Howell JM, Bresnahan KA, Stair TO. A comparison of effects of suture and cyanoacrylate tissue adhesive on bacterial counts in contaminated lacerations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1995; 39(2):559-60.
- Singer AJ, Thode HC, McClain S. The effects of octylcyanoacrylate on scarring after burns. *Acad Emerg Med.* 2001; 8(2):107-11.
- Nitsch A, Pabyk A, Honig JF, Verheggen R, Merten HA. Cellular, histomorphologic, and clinical characteristics of a new octyl-2-cyanoacrylate skin adhesive. *Aesthetic Plast Surg.* 2005; 29(1):53-8. Epub 2005 Mar 11.
- Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B. Bursting strength of the colon after left colon resection and anastomosis. *Am J Surg.* 1978; 136(5):587-94.
- Jiborn H, Ahonen J, Zederfeldt B. Healing of experimental colonic anastomosis. Effect of suture technique on collagen concentration in the colonic wall. *Am. J. Surg.* 1978; 135(3):333-40.
- Hendricks T, Mastboom WJB. Healing of experimental intestinal anastomosis: parameters of repair. *Dis. Colon Rectum.* 1990; 33(10):891-901.
- Wu FC, Ayrisono MLS, Fagundes, JJ, Coy CSR, Góes JRN, Leonardi LS. Estudos biomecânicos da ação de aderências sobre anastomose cólica. Trabalho experimental em ratos. *Acta Cir Bras;* 2003; 18(3):216-23.
- Sousa TFC, Silva AL. Estudo experimental das entero-anastomoses com o 2-metil-cianoacrilato, em cobaias. *Acta Cir Bras.* 1988; 39(1):80-8.
- Naresse LE, Lucchiari PH, Angeleti AYO, Burini RC, Rodrigues MAM, Curi PR, Kobayashi S. Estudo comparativo de anastomoses no intestino delgado de cão: estudos da força de ruptura, hidroxiprolina tecidual e anatomopatológico. *Acta Cir Bras.* 1988; 3(4):106-12.
- Trubian PS. Influência do octreotida na cicatrização de sutura gástrica em ratos: estudo tensiométrico e da morfologia do colágeno [dissertação]. Curitiba (PR): Universidade Federal do Paraná; 2004
- Wilker D, Sklarek J, Waldner H, Posel P. Nahtfreie anastomosen an dr Ratte, am kaninchen und am Schwein. *Langenbecks Arch Chir.* 1988; 737(1):91-6.

Recebido em 06/02/2009
Aceito para publicação em 09/04/2009
Conflito de interesse:nenhum
Fonte de financiamento: nenuma

Como citar esse artigo:

Soares Júnior C, Souza C. Uso de 2-octil cianoacrilato em anastomose colônica: estudo experimental em ratos wistar. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2010; 37(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Cleber Soares Júnior
Rua Chanceler Oswaldo Aranha, 82 / apto. 501
Bairro São Mateus, Juiz de Fora, Minas Gerais
CEP: 36016-340
E-mail: cleberdoc@ig.com.br

Revisão sistemática da acurácia dos testes diagnósticos: uma revisão narrativa

Systematic review of diagnostic tests accuracy: a narrative review

GLÓRIA MARIA DE OLIVEIRA¹; FÁBIO TRINCA CAMARGO²; EDUARDO COSTA GONÇALVES³; CARLOS VINICIUS NASCIMENTO DUARTE⁴; CARLOS ALBERTO GUIMARÃES, TCBC-RJ⁵

R E S U M O

Este artigo tem o objetivo de realizar uma revisão narrativa sobre revisão sistemática da acurácia dos testes diagnósticos. Foi realizada busca na *Cochrane Methodology Reviews* (*Cochrane Reviews of Diagnostic Test Accuracy*), *Medline* e *LILACS*, bem como busca manual das listas de referências dos artigos incluídos na revisão. As estratégias de busca empregadas foram as seguintes, empregando-se títulos de assuntos e termos livres: 1. na *Cochrane Methodology Reviews*: accuracy study "Methodology"; 2. Na *Pubmed* "Meta-Analysis" [Publication Type] AND "Evidence-Based Medicine" [Mesh] AND "Sensitivity and Specificity" [Mesh]; 3. Na *LILACS*: (revisao sistematica) or "literatura de REVISAO como assunto" [Descritor de assunto] and (sistematica) or "SISTEMATICA" [Descritor de assunto] and (acuracia) or "SENSIBILIDADE e especificidade" [Descritor de assunto]. Em suma, a preparação e o planejamento metodológicos das revisões sistemáticas de testes diagnósticos é ulterior àqueles empregados nas revisões sistemáticas das intervenções terapêuticas. Há muitas fontes de heterogeneidade nos desenhos dos estudos de teste diagnóstico, o que dificulta muito a síntese – metanálise – dos seus resultados. Para contornar esse problema, existem atualmente normas, exigidas pelas principais revistas biomédicas, para a submissão de um manuscrito sobre testes diagnósticos.

Descritores: Diagnóstico, metanálise, revisão, literatura de revisão como assunto.

INTRODUÇÃO

A revisão sistemática da literatura é um estudo secundário que tem por objetivo reunir estudos primários, publicados ou não, avaliando-os criticamente em sua metodologia e reunindo-os numa análise estatística – a metanálise – quando isso é possível¹.

A acurácia de um teste diagnóstico leva em conta como esse teste pode identificar corretamente as pessoas com uma determinada doença e excluir as pessoas que não têm a doença. Essa acurácia pode ser estimada por meio da comparação dos resultados de um teste, chamado de teste índice, com os resultados de um teste padrão de referência. Os participantes de um estudo de teste diagnóstico devem submeter-se tanto ao teste índice quanto ao teste padrão, para que, em seguida, os resultados dos dois testes sejam comparados.

Quando há uma única condição alvo para testes dicotômicos, a acurácia de um teste diagnóstico é geralmente calculada pela proporção de indivíduos verdadeiramente positivos com aqueles verdadeiramente negativos em relação aos falso positivos e falso negativos.

Recentemente, surgiu uma demanda para revisões sistemáticas – importante ferramenta da Medicina Baseada em Evidências – sobre estudos da acurácia dos testes

diagnósticos. As revisões sistemáticas são desenhadas para focalizar uma questão, utilizando fontes compreensivas, definindo estratégias explícitas de pesquisa, uniformizando a seleção dos artigos, avaliando criticamente e, quando metodologicamente possível, sintetizando de forma quantitativa os resultados. Em outubro de 2008 foi publicada pela primeira vez uma revisão sistemática, sobre a acurácia de um teste diagnóstico, pela Biblioteca Cochrane².

A *Cochrane Reviews of Diagnostic Test Accuracy*, grupo criado para desenvolver e implementar as revisões sistemáticas da acurácia dos testes diagnósticos, dentro da Colaboração Cochrane, procura ser abrangente na identificação da literatura, avaliar a qualidade da investigação e usar métodos estatísticos validados para sintetizar os resultados. Os detalhes técnicos de sua realização variam devido a diferenças na indexação, concepção, execução e análise de estudos da acurácia (3). A busca dos estudos sobre acurácia diagnóstica é mais difícil e trabalhosa do que a de ensaios clínicos aleatorizados e controlados, devido tanto aos relatos inadequados pelos autores desses estudos, e à indexação inconsistente na *Medline* e em outras bases de dados, tornando difícil desenvolver estratégias de busca que sejam ao mesmo tempo específicas e sensíveis na recuperação de todos os artigos⁴.

Trabalho realizado pelo Grupo de Estudos de Revisão Sistemática do Rio de Janeiro (GERS-Rio)⁶

1. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da UFRJ; 2. Residente de Clínica Médica do Hospital do Andaraí, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro; 3. Residente de Clínica Médica do Hospital do Andaraí, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro; 4. Residente de Clínica Médica do Hospital do Andaraí, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro; 5. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia – UFRJ; 6. Grupo de Estudos de Revisão Sistemática do Rio de Janeiro (GERS-Rio).

O estabelecimento da acurácia diagnóstica é de fundamental importância para a tomada de decisões na área da saúde, sendo relevante para a escolha dos testes de rastreamento na população, assim como, para prever o curso de diversas terapias ou fornecer alguma indicação do prognóstico do paciente.

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão narrativa sobre revisão sistemática da acurácia dos testes diagnósticos.

MÉTODOS

Foi realizada busca na *Cochrane Methodology Reviews* (*Cochrane Reviews of Diagnostic Test Accuracy*), *Medline* e *LILACS*. Foi realizada a busca manual das listas de referências dos artigos incluídos na revisão. As estratégias de busca empregadas foram: 1. na *Cochrane Methodology Reviews*: accuracy study "Methodology" 2. Na *Pubmed* "Meta-Analysis" [Publication Type] AND "Evidence-Based Medicine" [Mesh] AND "Sensitivity and Specificity" [Mesh]; 2. Na *LILACS*: (revisao sistematica) or "literatura de REVISAO como assunto" [Descritor de assunto] and (sistematica) or "SISTEMATICA" [Descritor de assunto] and (acuracia) or "SENSIBILIDADE e especificidade" [Descritor de assunto].

HISTÓRICO

No início da década de 70, o prof. Archibald Leman Cochrane (*University of York* do Reino Unido) chamou a atenção para o fato de que muitos problemas de ineficiência do Serviço Nacional de Saúde Britânico dependiam de decisões e práticas pouco fundamentadas, sem suporte dos dados provenientes de bons ensaios clínicos⁵.

No final daquela década, um grupo de epidemiologistas clínicos, formado por David Sackett, Brian Haynes, Peter Tugwell e Victor Neufeld, da *Mac Master University*, Canadá, estabeleceram os princípios do que viria a ser denominado Medicina Baseada em Evidências, isto é, a utilização da Epidemiologia, da Estatística, da Metodologia Científica, e da Informática para a tomada de decisão clínica.

No final de 1992, foi criado o Centro Cochrane do Reino Unido pela *National Health Service Research and Development Programme*, para facilitar e coordenar a preparação e a manutenção das revisões sistemáticas de estudos aleatorizados e controlados em cuidados de saúde.

Em 2003, a Colaboração Cochrane decidiu incluir as revisões sistemáticas de acurácia dos testes diagnósticos na *Cochrane Database of Systematic Reviews* da *Cochrane Library* (*Steering Group Meeting*, Melbourne, abril de 2003). Para permitir isso, um grupo de trabalho foi formado para desenvolver uma metodologia, incluindo um *software* e um manual⁶.

A primeira revisão sistemática sobre acurácia de um teste diagnóstico da Biblioteca Cochrane foi publicada em outubro de 2008 (2), porém, desde 1994 já havia uma

diretriz para avaliação das revisões sistemáticas sobre acurácia dos testes diagnósticos⁷.

DISCUSSÃO

As revisões sistemáticas da literatura são realizadas com critérios metodológicos rigorosos e são reconhecidamente menos propensas a vieses, o que as tornam importantes instrumentos para as decisões relacionadas a condutas de saúde⁸. As revisões sistemáticas para avaliação da acurácia dos testes diagnósticos são realizadas pelas mesmas razões que as de intervenções terapêuticas e envolvem as mesmas etapas das outras revisões sistemáticas: elaboração da pergunta clínica, busca na literatura (localização e seleção dos estudos), sistematização do método de avaliação da qualidade da informação, extração e síntese dos dados, interpretação dos resultados e resolução do cenário clínico.

O teste perfeito seria aquele sem resultado falso positivo ou falso negativo. A avaliação pode se referir a uma doença, ou um estágio da doença. O teste em si é uma intervenção e faz parte dos cuidados de saúde do paciente. Novos testes são adotados na prática clínica por uma série de razões: substituição de um teste existente (em que o novo teste é capaz de reduzir o impacto negativo dos testes já existentes), melhor informação ou informação equivalente por um custo menor, triagem (para decidir se há necessidade de um teste mais caro ou invasivo) ou como um complemento aos testes existentes⁹. Os testes perfeitos normalmente não existem, mas é necessário saber como um teste diferencia os indivíduos que têm a condição alvo daqueles que não a têm. Isso é chamado de acurácia do teste diagnóstico¹⁰.

A acurácia de um teste diagnóstico deve ser avaliada, comparando seu resultado com um teste "padrão ouro", ou padrão de referência (o melhor disponível). O teste de referência pode ser um único teste, uma combinação de diferentes testes ou o desfecho clínico dos pacientes¹¹. Todos os pacientes devem ser submetidos aos dois testes. Os testes podem ser de laboratório, procedimentos cirúrgicos, exame clínico, de imagem ou histopatológico.

A acurácia do teste depende do seu contexto clínico, não sendo uma propriedade fixa do teste em si. É importante compreender não só as características do teste, tais como a sensibilidade e a especificidade, mas também os benefícios e os danos dos resultados dos testes para os subgrupos dos pacientes. A escolha de um teste diagnóstico depende da história médica pessoal, familiar e do contexto em que está inserido para ser determinada sua realização. Nesse cenário clínico, é que devemos solicitar um teste diagnóstico¹²; comparando o seu desempenho dentro de um contexto, teremos uma melhor ideia de como utilizá-lo na prática clínica.

Ao considerar uma revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica, é importante avaliar se os resultados da revisão serão capazes de fornecer as informações necessárias para a prática clínica⁹.

O principal objetivo de uma revisão sistemática da acurácia dos testes de diagnóstico é encontrar as evi-

dências sobre a acurácia de um teste (sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança, curva ROC-*Receiver Operating Characteristic*). A sensibilidade é a probabilidade de um teste dar positivo na presença da doença, isto é, avalia a capacidade do teste detectar a doença quando ela está presente. A especificidade é a probabilidade de um teste dar negativo na ausência da doença, isto é, avalia a capacidade de o teste afastar a doença quando ela está ausente. A razão entre a probabilidade de um determinado resultado de um teste diagnóstico em indivíduos portadores da doença e a probabilidade do mesmo resultado em indivíduos sem a doença é chamada razão de verossimilhança. A curva ROC é uma representação gráfica da sensibilidade (eixo Y) em relação a 1 – especificidade (eixo X). Para isso é necessário avaliar criticamente a qualidade dos estudos primários, para verificar a homogeneidade nos resultados entre os estudos e determinar as fontes da eventual heterogeneidade¹³.

A avaliação crítica da qualidade dos estudos selecionados deve ser realizada por pelo menos dois revisores de forma independente. A avaliação metodológica dos estudos primários é frequentemente dificultada pela falta das informações contidas nos artigos. Os métodos da pesquisa, as características da população do estudo e os procedimentos são muitas vezes mal relatados nos estudos primários. Nesses casos, os revisores podem entrar em contato com os autores dos estudos. Em 1999, o *Cochrane Diagnostic and Screening Test Methods Working Group* discutiu esse problema, a baixa qualidade metodológica dos estudos primários, e deu o primeiro passo para sua correção, seguindo a iniciativa do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)¹⁴, criando o grupo STARD (*STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*)¹⁵.

Esse grupo criou uma lista de 25 itens que devem ser avaliados para elaboração de estudos sobre a acurácia diagnóstica. Avalia título, resumo, palavras-chave, método (participantes, testes, estatística), resultados e discussão. Atualmente, mais de 200 periódicos utilizam o STARD nas normas para instruções aos autores (*International Seminars in Surgical Oncology, Journal of Cardiothoracic Surgery, Journal of Orthopaedic Surgery and Research, Lancet, World Journal of Emergency Surgery*, entre outros). Apesar dessa iniciativa, as revisões sistemáticas

sobre acurácia dos testes diagnósticos têm muitas vezes uma baixa qualidade metodológica. A variação nos desenhos dos estudos, nos padrões de referência, nas fontes de vieses, na multiplicidade de medidas faz da revisão sistemática de estudos de acurácia diagnóstica mais difícil do que as de intervenção que usam ensaios clínicos aleatorizados e controlados¹⁶. Em 2003, foi desenvolvida uma ferramenta para avaliar os estudos primários de acurácia diagnóstica, o QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*), que consiste em um questionário de 14 itens, formulados como perguntas, cada uma das quais deve ser marcada como sim, não ou pouco clara. O questionário é simples e rápido para ser concluído: analisa o espectro dos pacientes, o critério de seleção, o padrão de referência, a utilização dos testes índice e de referência em todos os pacientes, a descrição detalhada dos dois testes, os vieses da progressão da doença, a interpretação dos resultados por quem não sabia do outro resultado, a aplicabilidade do teste, os estudos retirados e os resultados indeterminados¹⁷. É um ponto de partida útil para avaliação dos estudos que relatam a sensibilidade e especificidade da acurácia de um teste diagnóstico¹⁸.

A utilização das revisões sistemáticas sobre acurácia diagnóstica pelo médico tem de considerar a integração da acurácia do teste com o ganho esperado quando é utilizado na prática clínica, comparando o desempenho dos testes com sua utilização dentro de um cenário clínico. Precisamos saber como um novo teste diagnóstico classifica os doentes, particularmente aqueles que têm um risco intermediário de doença. A melhor maneira de avaliarmos é compreender os benefícios clínicos esperados e os danos imputáveis à sua utilização¹⁶. A análise da decisão tem como objetivo avaliar o valor de um teste clínico, atribuindo pesos para cada consequência possível, para justificar seu uso no cuidado do paciente¹⁹.

A metodologia das revisões sistemáticas de testes diagnósticos é ulterior àquela empregada nas revisões sistemáticas das intervenções terapêuticas. Observa-se grande heterogeneidade nos desenhos dos estudos de teste diagnóstico, o que dificulta muito a síntese – metanálise – dos seus resultados. Para contornar esse problema, existem atualmente normas, exigidas pelos principais periódicos, para a submissão de um manuscrito sobre teste diagnóstico.

A B S T R A C T

The aim of this study is to perform a narrative review of systematic reviews of diagnostic tests accuracy. We undertook a search using The Cochrane Methodology Reviews (Cochrane Reviews of Diagnostic Test Accuracy), Medline and LILACS up to October 2009. Reference lists of included studies were also hand searched. The following search strategy was constructed by using a combination of subject headings and text words: 1. Cochrane Methodology Reviews: accuracy study "Methodology" 2. In Pubmed "Meta-Analysis" [Publication Type] AND "Evidence-Based Medicine" [Mesh] AND "Sensitivity and Specificity" [Mesh] 3. LILACS (revisao sistematica) or "literatura de REVISAO como assunto" [Descritor de assunto] and (sistematica) or "SISTEMATICA" [Descritor de assunto] and (acuracia) or "SENSIBILIDADE e especificidade" [Descritor de assunto]. In summary, the methodological planning and preparation of systematic reviews of therapeutic interventions are prior to that used in systematic reviews of diagnostic tests accuracy. There are more sources of heterogeneity in design of diagnostic test studies, which impair the synthesis – meta-analysis – of the results. To work around this problem, there are currently uniform requirements for diagnostic test manuscripts submitted to leading biomedical journals.

Key words: Diagnosis, meta-analysis, review, review Literature as Topic.

REFERÊNCIAS

1. Centro Cochrane do Brasil [Internet]. Brasil: [acessado em 15 de out 2009]. Disponível em: <http://www.centrocochranedobrasil.org.br/revisoes.html#>
2. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Visser CE, Scholten RJ, Hooft L, Bijlmer HA, Reitsma JB, Bossuyt PM, Vandenbroucke-Grauls CM. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008 Oct 8;(4):CD007394.
3. Cochrane Collaboration; the Diagnostic Test Accuracy Working Group [database on the Internet]. Reino Unido. [acessado em 15 de out 2009]. Disponível em: <http://srdta.cochrane.org/en/index.html>.
4. Ritchie G, Glanville J, Lefebvre C. Do published search filters to identify diagnostic test accuracy studies perform adequately? *Health Info Libr J.* 2007;24(3):188-92.
5. Cochrane AL. Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust;1972.
6. Deeks J, Gatsonis C, Bossuyt P, Antes G. Cochrane reviews of diagnostic test accuracy. A progress report. [Internet]. *Cochrane News*.2004 Aug Jan [acessado em 22 out 2009]. Disponível em: <http://www.cochrane.org/newslett/ccnews31-lowres.pdf>
7. Irwig L, Tosteson AN, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers TC, Mosteller F. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med.* 1994 Apr 15;120(8):667-76.
8. Clarke M, Horton R. Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate on systematic reviews. *Lancet.* 2001 Jun 2;357(9270):1728.
9. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care [Internet]. York: CRD; 2009 Jan [acessado em 22 out 2009]. 294 p. Disponível em: http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf
10. Cochrane Collaboration; the Diagnostic Test Accuracy Working Group [database on the Internet]. Reino Unido: [acessado em 15 de out 2009]. Disponível em: http://www3.interscience.wiley.com/homepages/106568753/what_diagnostic.pdf
11. Devillé WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HC, van der Windt DA, Bezemer DP. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. *BMC Med Res Methodol.* 2002 Jul 3;2:9.
12. Cornell J, Mulrow CD, Localio AR. Diagnostic Test Accuracy and Clinical Decision Making. *Ann Intern Med.* 2008;149:904-6.
13. Pai M, McCulloch M, Enanoria W, Colford Jr JM. Systematic reviews of diagnostic test evaluations: What's behind the scenes? *ACP J Club.* [Internet]. 2004 Jul-Aug;141(1): A11-3. [acessado em 15 de out de 2009]. Disponível em: http://src.tums.ac.ir/SystematicReview/Assets/Pai_ACPJC_2004_Editorial.pdf
14. CONSORT Statement [Internet]. [acessado em 15 de out de 2009]. Disponível em: <http://www.consort-statement.org/>
15. STARD Statement [Internet]. [acessado em 15 de out de 2009]. Disponível em: <http://www.stard-statement.org/>
16. Leeflang MM, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PM; Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Ann Intern Med.* 2008 Dec 16;149:889-97.
17. Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma J, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* [Internet]. 2003 Nov 10;3:25. Reino Unido:[acessado em 15 de out de 2009]. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/3/25>
18. Meads CA, Davenport CF. Quality assessment of diagnostic before-after studies: development of methodology in the context of a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* [Internet]. 2009 Jan 19;9:3. Reino Unido:[acessado em 15 de out de 2009]. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/9/3>
19. Vickers AJ. Decision Analysis for the Evaluation of Diagnostic Tests, Prediction Models, and Molecular Markers. *The American Statistician.* 2008 November 1, 62(4): 314-20.

Recebido em 15/11/2009

Aceito para publicação em 15/01/2010

Conflito de interesse: nenhum

Fontes de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Oliveira GM, Camargo FT, Gonçalves EC, Duarte CVN, Guimarães, CA. Revisão sistemática da acurácia dos testes diagnósticos: uma revisão narrativa. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2010; 37(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Glória Maria de Oliveira

E-mail: gloriamo1@yahoo.com.br

Derivação gastrojejunal com anel de contenção no tratamento de obesidade mórbida em paciente com *situs inversus totalis*

The gastric bypass banding for morbid obesity in a patient with situs inversus

CÁSSIO JERÔNIMO MACHADO DE BARROS¹; ABRÃO RAPOPORT, ECBC-SP¹; JOSIAS DE ANDRADE SOBRINHO, ECBC-SP¹; ROGÉRIO APARECIDO DEDIVITIS, TCBC-SP¹; EDUARDO HALFEN GRILL¹

INTRODUÇÃO

Situs inversus totalis é uma entidade rara, com predisposição genética, que pode ocasionar dificuldades no tratamento de enfermidades abdominais, especialmente em cirurgia laparoscópica, devido à anatomia de imagem em espelho.

Nesse relato a técnica de derivação gastrojejunal em Y de Roux, com anel de contenção, por via laparoscópica, é indicada em paciente obeso mórbido com cirurgia abdominal prévia e *Situs Inversus Totalis*.

RELATO DO CASO

Paciente de 24 anos, gênero masculino, peso de 149 kg no momento da cirurgia, com 1,93 m de altura, índice de massa corporal de 40 Kg/m², apresentava hipertensão arterial sistêmica controlada com medicamento. Foi indicado tratamento cirúrgico para obesidade mórbida, segundo critérios referendados pela Federação Internacional para a Cirurgia da Obesidade¹. Durante a avaliação pré-operatória, o paciente informou ser portador de *Situs Inversus Totalis*. Ao exame físico, apresentava cicatriz cirúrgica paramediana direita decorrente de apendicectomia complicada realizada previamente. Realizada avaliação cardiologia e pneumológica, sendo liberado para o procedimento cirúrgico.

Foram realizadas tomografia computadorizada de abdômen (Figura 1) e radiografia contrastada do trânsito intestinal (Figura 2).

Optou-se pela gastroplastia em Y de Roux, com anel de contenção, conforme descrito por Capella *et al.*². Devido aos benefícios da cirurgia minimamente invasiva, optamos por iniciar o procedimento por via laparoscópica.

A equipe posicionou-se em posição inversa à de rotina para gastroplastia videolaparoscópica. O cirurgião ficou à esquerda do paciente, juntamente com o auxiliar que controla a óptica, enquanto o assistente e a instrumentadora posicionaram-se à direita.

Iniciou-se com uma punção, utilizando trocarte ENDOPATH™ XCEL^R*, em hipocôndrio direito, afastada da incisão paramediana direita.

Ao inventário da cavidade abdominal, foi confirmada a inversão do posicionamento dos órgãos intra-abdominais, associada à aderência da cirurgia prévia, sendo realizada lise cuidadosa das mesmas, com bisturi Ultracision^R. Foi criada a bolsa gástrica de volume estimado de 50 ml, com endogrampeador de 45 mm, e fixado anel de contenção em torno da nova câmara gástrica. Seguiu-se a secção do intestino delgado a aproximadamente 50 cm do ângulo de Treitz, localizado a direita da coluna vertebral. A alça proximal ou bíleo-pancreática foi anastomosada látero-lateralmente a proximadamente 100 cm da alça distal ou alça alimentar. A seguir, foi feita a transposição da alça alimentar em posição retro-gástrica, transmesocólica e fixação da extremidade da alça alimentar em parede lateral da bolsa gástrica, reforçando linha de grampeamento e fixando anel de contenção, para evitar seu escorregamento. Foi realizada gastro-êntero-anastomose com endogrampeador linear cortante, com teste das suturas através da infusão de solução de azul de metileno pela sonda gástrica, até dilatação da área de anastomose, não ocorrendo extravasamento. A seguir, os orifícios criados no mesocólon e no mesentério foram fe-



Figura 1 – Tomografia computadorizada de abdômen, mostrando Fígado e vesícula no lado direito e baço à esquerda no abdômen.

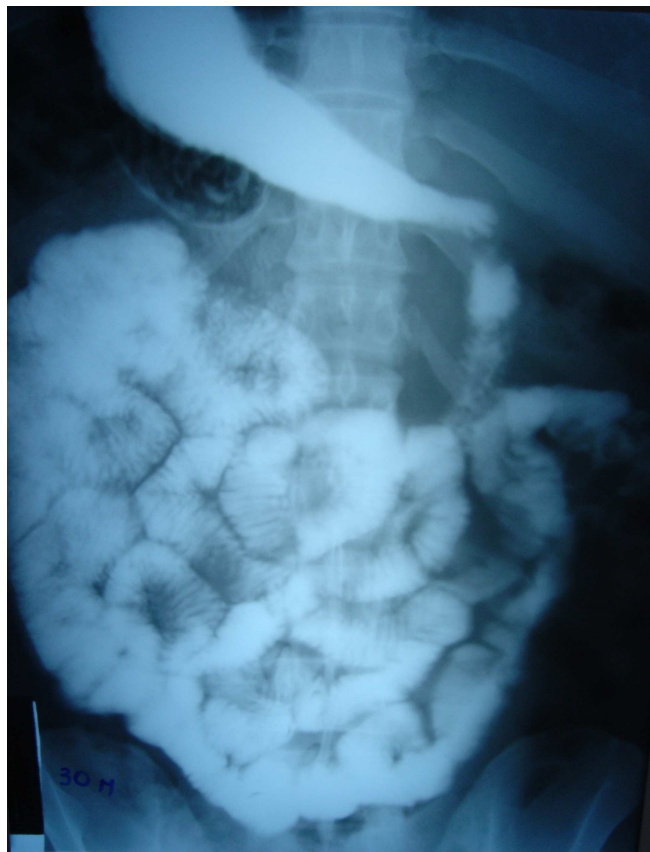


Figura 2 – Radiografia contrastada do trânsito intestinal, mostrando a grande curvatura gástrica voltada para a direita e o ângulo de Treitz à direita da coluna vertebral.

chados. O tempo cirúrgico foi de aproximadamente 400 minutos. Paciente apresentou boa evolução em seguimen-

to ambulatorial, com perda ponderal de aproximadamente 30% em seis meses.

DISCUSSÃO

A cirurgia minimamente invasiva é uma opção oportuna no tratamento de enfermidades cada vez mais complexas, incluindo a obesidade mórbida³.

Foram encontrados dois relatos de tratamento cirúrgico de obesidade mórbida em paciente com *situs inversus*, ambos abordados por via laparoscópica. Em um deles, utilizou-se derivação gástrica laparoscópica sem uso de anel de contenção², e no outro, empregou-se banda gástrica laparoscópica⁴. Não encontramos caso de gastroplastia em Y de Roux, com anel de contenção, conforme proposto por Capella *et al.*² na técnica aberta ou na laparoscópica conforme Szegő *et al.*⁵, em paciente com *Situs Inversus Totalis*.

O tempo cirúrgico de 400 minutos é prolongado, porém, justificado pela situação peculiar, por ser uma situação anatômica rara, fora da rotina. Entretanto, os benefícios da cirurgia minimamente invasiva para o paciente foram evidentes, não necessitando de internação em unidade de terapia intensiva, não recebendo hemotransfusão e apresentando deambulação precoce, com alta hospitalar precoce.

Pacientes obesos mórbidos com *Situs Inversus Totalis* podem ser submetidos à gastroplastia em Y de Roux, com anel de contenção, por via laparoscópica. Cuidados especiais devem ser tomados no posicionamento das linhas de grampeamento e para não ocorrer inversão de alças, durante o processo de reconstrução do trânsito intestinal.

ABSTRACT

The gastric bypass is a good option in the therapy of morbid obesity. Nevertheless, it must be considered the rare condition as occurred in a patient with previous abdominal surgery with Situs Inversus Totalis. A 24 year-old male patient with body mass index of 40 Kg/ m², multiple dietary failures, and arterial hypertension as co-morbidities, with a anterior paramedial right incision due to a previous appendectomy (8 years ago). With a indication for bariatric surgery, was performed Roux-en-Y gastric bypass by laparoscopic procedure, with previous planning of Situs Inversus Totalis.

Key words: *Situs Inversus. Gastric bypass. Bariatric surgery. Morbid obesity. Laparoscopy.*

REFERÊNCIAS

1. International Federation for the Surgery of Obesity. Statement on patient selection for bariatric surgery. *Obes Surg.* 1997;7(1):41.
2. Capella RF, Capella JF, Mandae H. Vertical banded gastropasty - Gastric bypass: preliminary report. *Obes Surg.* 1991;1(4):389-95.
3. Wittgrove AC, Clark GW. Laparoscopic gastric bypass for morbid obesity in a patient with Situs Inversus. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 1998;8(1):53-5.
4. Ersoy E, Koksall H, Ege B. Laparoscopic gastric banding for morbid obesity in a patient with situs inversus totalis. *Obes Surg.* 2005;15(9):1344-6.
5. Szegő T, Mendes CJL, Bitran A. Derivação gastrojejunal por laparoscopia com e sem anel. In: Garrido Jr. AB. *Cirurgia da obesidade.* São Paulo: Atheneu; 2004. p.189-96.

Recebido em 05/06/2006

Aceito para publicação em 20/07/2006

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Barros CJM, Rapoport A, Andrade Sobrinho J, Dedivitis RA, Grill EH. Derivação gastrojejunal com anel de contenção no tratamento de obesidade mórbida em paciente com situs inversus totalis*. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2010; 37(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Abrão Rapoport

E-mail: arapoport@terra.com.br

Embolização pré operatória no tratamento de Paraganglioma abdominal: relato de caso

Pré-operative embolization of abdominal paraganglioma – case report

FERNANDO NAKAMURA, ACBC-SP¹; RODRIGO ALTENFELDER SILVA, TCBC-SP²; VANESSA PRADO DOS SANTOS³; ÁLVARO RAZUK FILHO, TCBC-SP⁴; ROBERTO AUGUSTO CAFFARO⁵

INTRODUÇÃO

Os paragangliomas são feocromocitomas de localização extra adrenal. São tumores de células originárias da crista neural e fazem parte do sistema neuroendócrino difuso. Estas células provêm dos gânglios autônomos e devido a este fato, estão topograficamente próximas aos gânglios simpáticos, à aorta e seus principais ramos¹.

São tumores raros e podem ocorrer em diversas localizações. Na região abdominal podem atingir grandes dimensões e comprimir estruturas adjacentes, além de produzir catecolaminas causando crises hipertensivas, alterações da motilidade intestinal, infarto agudo do miocárdio e arritmias cardíacas.

Existem relatos de tumores múltiplos e sincrônicos e apesar de ser infrequente a malignidade¹, pode haver o aparecimento de metástases até dez anos após o diagnóstico do tumor primário, o que requer um período de observação prolongada².

Relatamos um caso de um paciente que apresentava sinais e sintomas de hiperestimulação adrenérgica além de uma massa em região abdominal cujo resultado anatomopatológico de uma biópsia mostrou tratar-se de paraganglioma.

RELATO DO CASO

F.L.S., masculino, 55 anos queixava-se de constipação intestinal há dois anos, cólica abdominal e perda de 10 kg nesse período. Concomitantemente apresentava hipertensão arterial de difícil controle, palpitações e sudorese intensa.

Ao exame físico a frequência cardíaca era de 90 batimentos por minuto e pressão arterial de 220 x 120 mmHg. O abdome era indolor, flácido e sem massas percutíveis ou palpáveis.

Realizou uma tomografia que mostrou em retroperitônio, formação expansiva heterogênea com intenso realce ao meio de contraste, medindo 8,7 x 6,5 x 7,0

cm, envolvendo a aorta e a cava, retificando a parede anterior da veia cava inferior, sem plano de clivagem com a terceira porção do duodeno.

Foi submetido a uma laparotomia na qual foi realizada apenas a biópsia da lesão em função de dúvida diagnóstica e do envolvimento dos grandes vasos, cujo resultado anatomopatológico foi de paraganglioma.

Em função deste diagnóstico optou-se por nova laparotomia, mas devido ao tamanho, localização e da vascularização do tumor, realizamos no pré-operatório uma aortografia que permitiu a identificação e embolização dos seus ramos nutrientes com partículas de polyvinyl alcohol (PVA), obtendo-se diminuição da vascularização tumoral (Figura 1).

Quatro dias após, foi realizada a laparotomia exploradora, encontrando-se uma massa firmemente aderida ao duodeno, aorta infra-renal e veia cava inferior. Após dissecação cuidadosa no plano sub-adventicial dos grandes vasos conseguiu-se a ligadura e secção dos ramos arteriais nutrientes advindos da aorta infra-renal e de ramos venosos que drenavam diretamente para a veia cava inferior (Figura 2).

Foi realizado o controle pressórico no intra-operatório com o uso de nitroprussiato endovenoso até a ligadura dos ramos venosos. Assim que tais ramos foram ligados e seccionados houve hipotensão, suspendendo-se de imediato a medicação hipotensora.

O paciente evoluiu bem, normalizando os níveis pressóricos sem uso de medicações anti-hipertensivas, recebendo alta hospitalar no quinto dia de pós-operatório.

DISCUSSÃO

Os paragangliomas são tumores raros, sendo encontrados na literatura diferentes modalidades de tratamento, destacando-se a cirurgia, radioterapia, quimioterapia e radiocirurgia esterotática³. A indicação da angiografia pré-operatória com embolização tumoral com partículas de polyvinyl alcohol (PVA) tem sido motivo de discussão.

Trabalho realizado no Setor de Cirurgia Endovascular do Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo- São Paulo – SP.

1. Ex- Residente do Departamento de Cirurgia da Faculdade Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo- São Paulo – SP; 2. Professor Adjunto; Chefe do Grupo de Vias Biliares e Pâncreas do Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo - São Paulo – SP; 3. Ex- Professora Instrutora da Disciplina de Cirurgia Vascular do Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo- São Paulo – SP; 4. Professor Assistente da Disciplina de Cirurgia Vascular do Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo - São Paulo – SP; 5. Professor Adjunto; Chefe da Disciplina de Cirurgia Vascular do Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo- São Paulo – SP.

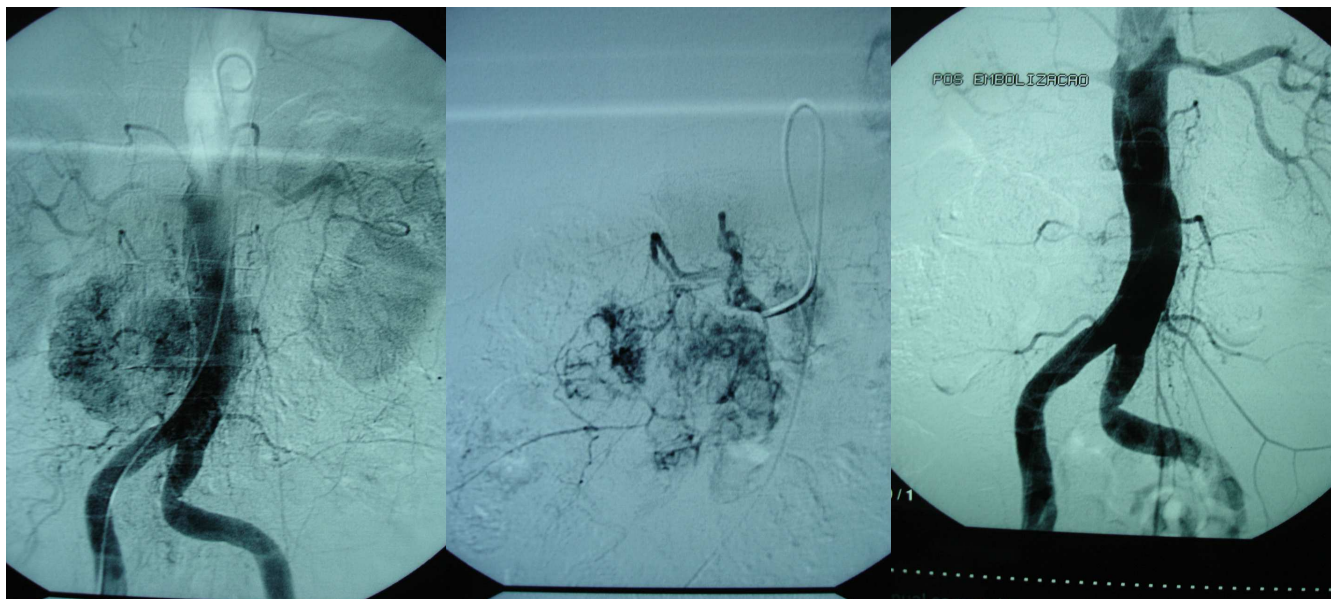


Figura 1 - Angiografia digital pré embolização, durante a cateterização seletiva para embolização e aspecto pós-embolização.

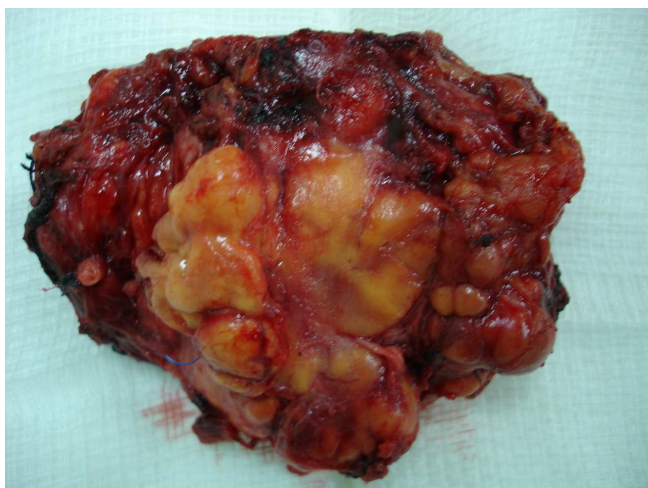


Figura 2 - Detalhe da peça cirúrgica, após ressecção do tumor.

A maioria dos trabalhos³ mostra casuísticas de paragangliomas cervicais tratados com embolização pré-operatória, porém na literatura revisada não foram encontrados artigos em que tal método tenha sido aplicado em paragangliomas abdominais.

Estudos favoráveis a embolização^{4,5}, mostraram uma significativa redução do sangramento durante o ato cirúrgico, além de uma diminuição do tempo operatório.

No entanto, Boedeker *et al.*³, comparando a embolização pré-operatória com doentes operados sem a realização da mesma, mostraram resultados estatisticamente não significativos em relação ao tempo cirúrgico, risco de sangramento e tempo de internação.

No caso apresentado, o estudo angiográfico pré-operatório foi capaz de avaliar adequadamente o suprimento arterial do tumor e suas relações com estruturas vasculares adjacentes. A embolização permitiu uma ressecção mais segura, embora nos pareça que a intervenção cirúrgica deva ser realizada mais precocemente.

ABSTRACT

Paragangliomas is a pheochromocytoma of extra adrenal localization. The case report is a male, 55 years old who presented symptoms of adrenergic hyperstimulation associated to an abdominal mass diagnosed as paraganglioma by a biopsy. Because of its size, localization and vascularization, an aortography with embolization of the nutrient branches of the tumor was done pre-operatively. Four days later, a surgical resection was performed, and the tumor was adhered to the duodenum, infra-renal aorta and inferior vena cava. We believe that an angiographic study pre-operatively with embolization makes possible an analysis of the anastomosis and arterial supplement, making the resectability of the tumor safer, although it seems the surgical intervention should have been done earlier.

Key words: Paraganglioma. Pheochromocytomas. Preoperative embolization.

REFERÊNCIAS

1. Sarmiento SA, Delgado FA, Álvarez MCB, Fabregat IP. Paraganglioma abdominal e cervical. Presentación de 1 caso. *Rev Cubana Oncol.* 1999; 15(3): 199-202.
2. Vassilopoulou-Selin R. Clinical outcome of 50 patients with malignant abdominal paragangliomas and malignant pheochromocytomas. *Endocrine-Related Cancer.* 1998;5(1):59-68.

3. Boedeker CC, Ridder GJ, Schipper J. Paragangliomas of the head and neck: diagnosis and treatment. *Fam Cancer*. 2005; 4(1):55-6.
4. Rakovich G, Ferraro P, Therasse E, Duranceau A. Preoperative embolization in the management of a mediastinal Paraganglioma. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72(2):601-3.
5. Liu D, Ma XC, Li BM, Zhang JG. Clinical study of preoperative angiography and embolization of hypervascular neoplasms in the oral and maxillofacial region. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 101(1):102-9. Epub 2005 Oct 12.

Recebido em 07/06/2006

Aceito para publicação em 25/07/2006

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar esse artigo:

Nakamura F, Silva RA, Santos VP, Razuk Filho A, Caffaro RA. Embolização pré-operatória no tratamento de paraganglioma abdominal: relato de caso *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2010; 37(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Fernando Nakamura

E-mail: dr.nakamura@yahoo.com.br

"Nature has created 'Why', humans find out 'How'".

If 'Why' is not explained by 'How', we have to find another 'How'".

Gerald Buckberg, 2007.

Curitiba, 14 de janeiro de 2010.

Senhor Editor,

Venho acompanhando o desenvolvimento e a atualização editorial das revistas nacionais no campo da cirurgia e um notável desempenho de qualificação está ocorrendo no sentido de uma maior indexação. Importante destacar a tiragem bimensal de 5000 exemplares da Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões (RCBC) e a sua regularidade de impressão.

Gostaria de expressar a importância da presença da cirurgia experimental (CEx) dentro da RCBC. Avaliou-se os anos de 2007 e 2008. Em 2007, de um total de 91 artigos originais, 10 (10,98 %) foram de trabalhos experimentais. Para o ano de 2008, 86 originais e 11 (12,79 %) experimentais.

O desenvolvimento da cirurgia e a busca por controles de qualidade e resultados, tornaram inaceitáveis as "curvas de aprendizado"¹. A introdução de treinamento experimental (simuladores, cirurgias "anima nobili" ou "ex vivo") e sua permissível reprodutibilidade, contribuem no sentido de que novas técnicas cirúrgicas sejam implementadas aos cirurgiões, estando em treinamento ou não^{2,3}. No Brasil, vale destacar o treinamento em cirurgia com o emprego da língua bovina na práticas de técnicas de sutura⁴. Soma-se a isso o fato da CEx ser enriquecedor ao exercício profissional e indissociável à clínica cirúrgica⁵.

Seja no treinamento cirúrgico ou na pesquisa, a CEx está mudando o seu paradigma educacional. Este é o futuro. Em 2008, a *Thoracic Surgery Directors Association* organizou um final de semana para testar a hipótese de que a simulação cirúrgica pode prover habilidades; e, o evento foi um sucesso^{6,7}.

Pelo exposto acima, solicito ao editor, a inclusão de uma nova seção na RCBC que seria a de cirurgia experimental, desvinculando-a de sua inclusão junto aos artigos originais. Penso que, aos artigos de pesquisa experimental, não seriam trazidos prejuízos científicos ou de exposição dos mesmos com a criação desta nova seção.

Atenciosamente,

Hélcio Giffhorn, TCBC-PR.

Endereço para correspondência:

Rua Gastão Câmara, 694, Ap.1206-Bigorrilho
80730-300 – Curitiba – PR.
E-mail: hgiffhorn@uol.com.br

REFERÊNCIAS

1. Hagl S. Cardiothoracic surgery: time for reappraisal ! Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:759-66.
2. Murphy GJ, Rogers CA, Caputo M, Angelini GD. Acquiring Proficiency in Off-Pump Surgery: Traversing the Learning Curve, Reproducibility, and Quality Control. Ann Thorac Surg 2005;80:1965-70.
3. Carpenter AJ, Yang SC, Uhling PN, Colson YL. Envisioning simulation in the future of thoracic surgical education. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;135:477-84.
4. Franco D, Medeiros J, Grossi A, Franco T. Rev Col Bras Cir 2008;35(6):442-4.
5. Goldenberg S. Acta Cirúrgica Brasileira 2003;18(Supl.2):3-4.
6. Chitwood Jr.WR, Spray TL, Feins RH, Mack MJ. Mission Critical: Thoracic Surgery Education Reform. Ann Thorac Surg 2008;86:1061-2.
7. Hicks Jr. GL, Brown JW, Calhoon JH, Merrill WH. You Never Know Unless You Try. Ann Thorac Surg 2008;86:1063-4.

Rio de Janeiro, 14 de janeiro de 2010.

Prezado TCBC Hélcio Giffhorn,

sempre recebemos com satisfação as sugestões enviadas com o intuito de melhorar mais ainda a qualidade da nossa "Revista".

Prezado TCBC, a sua boa sugestão será colocada em pauta quando fizermos a reformulação dos nossos padrões editoriais.

Atenciosamente,

José Eduardo Ferreira Manso, TCBC

Editor da RCBC

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

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

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

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

INFORMAÇÕES GERAIS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 - 3º andar
Botafogo - 22271-090 Rio de Janeiro - RJ - Brasil
Tel.: (21) 2138-0659 (Dna. Ruth)
Site: <http://www.revistadocbc.org.br>

Endereço para envio dos manuscritos:

E-mail: revistacbc@cbc.org.br